

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

TYK2 阻害剤

ソーティクツ[®]錠 6mg

SOTYKTU[®] tablets

剤形	錠剤（フィルムコーティング錠）
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1錠中デュークラバシチニブ6mgを含有
一般名	和名：デュークラバシチニブ（JAN） 洋名：Deucravacitinib（JAN） deucravacitinib（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2022年9月26日 薬価基準収載年月日：2022年11月16日 販売開始年月日：2022年11月16日
製造販売（輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売元：プリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	プリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 メディカル情報グループ TEL：0120-093-507 （9：00～17：30／土日祝日および当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.bmshealthcare.jp

本IFは2023年12月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 – 日本病院薬剤師会 –

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. IFとは

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

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

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

目次

I. 概要に関する項目	1	4. 力価	6
1. 開発の経緯	1	5. 混入する可能性のある夾雑物	7
2. 製品の治療学的特性	2	6. 製剤の各種条件下における安定性	7
3. 製品の製剤学的特性	2	7. 調製法及び溶解後の安定性	7
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	7
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	9. 溶出性	7
(1) 承認条件	3	10. 容器・包装	7
(2) 流通・使用上の制限事項	3	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が 特殊な容器・包装に関する情報	7
6. RMPの概要	3	(2) 包装	7
II. 名称に関する項目	4	(3) 予備容量	7
1. 販売名	4	(4) 容器の材質	7
(1) 和名	4	11. 別途提供される資材類	7
(2) 洋名	4	12. その他	7
(3) 名称の由来	4	V. 治療に関する項目	8
2. 一般名	4	1. 効能又は効果	8
(1) 和名(命名法)	4	2. 効能又は効果に関連する注意	9
(2) 洋名(命名法)	4	3. 用法及び用量	10
(3) ステム(stem)	4	(1) 用法及び用量の解説	10
3. 構造式又は示性式	4	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	10
4. 分子式及び分子量	4	4. 用法及び用量に関連する注意	11
5. 化学名(命名法)又は本質	4	5. 臨床成績	12
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	(1) 臨床データパッケージ	12
III. 有効成分に関する項目	5	(2) 臨床薬理試験	15
1. 物理化学的性質	5	(3) 用量反応探索試験	18
(1) 外観・性状	5	(4) 検証的試験	20
(2) 溶解性	5	(5) 患者・病態別試験	34
(3) 吸湿性	5	(6) 治療的使用	34
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	5	(7) その他	34
(5) 酸塩基解離定数	5	VI. 薬効薬理に関する項目	35
(6) 分配係数	5	1. 薬理的に関連ある化合物又は 化合物群	35
(7) その他の主な示性値	5	2. 薬理作用	35
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(1) 作用部位・作用機序	35
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	36
IV. 製剤に関する項目	6	(3) 作用発現時間・持続時間	43
1. 剤形	6	VII. 薬物動態に関する項目	44
(1) 剤形の区別	6	1. 血中濃度の推移	44
(2) 製剤の外観及び性状	6	(1) 治療上有効な血中濃度	44
(3) 識別コード	6	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	44
(4) 製剤の物性	6	(3) 中毒域	45
(5) その他	6	(4) 食事・併用薬の影響	45
2. 製剤の組成	6	2. 薬物速度論的パラメータ	48
(1) 有効成分(活性成分)の含量及び 添加剤	6	(1) 解析方法	48
(2) 電解質等の濃度	6	(2) 吸収速度定数	48
(3) 熱量	6	(3) 消失速度定数	48
3. 添付溶解液の組成及び容量	6		

(4) クリアランス	48	11. 適用上の注意	67
(5) 分布容積	48	12. その他の注意	68
(6) その他	48	(1) 臨床使用に基づく情報	68
3. 母集団（ポピュレーション）解析	49	(2) 非臨床試験に基づく情報	68
(1) 解析方法	49	IX. 非臨床試験に関する項目	69
(2) パラメータ変動要因	49	1. 薬理試験	69
4. 吸収	49	(1) 薬効薬理試験	69
5. 分布	50	(2) 安全性薬理試験	69
(1) 血液－脳関門通過性	50	(3) その他の薬理試験	70
(2) 血液－胎盤関門通過性	50	2. 毒性試験	71
(3) 乳汁への移行性	50	(1) 単回投与毒性試験	71
(4) 髄液への移行性	51	(2) 反復投与毒性試験	71
(5) その他の組織への移行性	51	(3) 遺伝毒性試験	72
(6) 血漿蛋白結合率	51	(4) がん原性試験	72
6. 代謝	52	(5) 生殖発生毒性試験	72
(1) 代謝部位及び代謝経路	52	(6) 局所刺激性試験	73
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率	52	(7) その他の特殊毒性	73
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	52	X. 管理的事項に関する項目	74
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	53	1. 規制区分	74
7. 排泄	53	2. 有効期間	74
8. トランスポーターに関する情報	53	3. 包装状態での貯法	74
9. 透析等による除去率	53	4. 取扱い上の注意	74
10. 特定の背景を有する患者	54	5. 患者向け資材	74
11. その他	55	6. 同一成分・同効薬	74
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	56	7. 国際誕生年月日	74
1. 警告内容とその理由	56	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	74
2. 禁忌内容とその理由	57	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	75
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	57	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	75
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	57	11. 再審査期間	75
5. 重要な基本的注意とその理由	58	12. 投薬期間制限に関する情報	75
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	59	13. 各種コード	75
(1) 合併症・既往歴等のある患者	59	14. 保険給付上の注意	75
(2) 腎機能障害患者	59	XI. 文献	76
(3) 肝機能障害患者	59	1. 引用文献	76
(4) 生殖能を有する者	59	2. その他の参考文献	77
(5) 妊婦	60	XII. 参考資料	78
(6) 授乳婦	60	1. 主な外国での発売状況	78
(7) 小児等	60	2. 海外における臨床支援情報	80
(8) 高齢者	60	XIII. 備考	82
7. 相互作用	61	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	82
(1) 併用禁忌とその理由	61	2. その他の関連資料	82
(2) 併用注意とその理由	61		
8. 副作用	61		
(1) 重大な副作用と初期症状	61		
(2) その他の副作用	61		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	67		
10. 過量投与	67		

略語表

略語	英語表記	日本語表記
ADME	absorption, distribution, metabolism, elimination	吸収、分布、代謝、排泄
AUC	area under the concentration-time curve	濃度時間曲線下面積
AUC(INF)	AUC from 0 to infinity	0時間から無限時間までのAUC
AUC(0-24h)	AUC from 0 to 24 hours	0時間から24時間までのAUC
AUC(0-T)	AUC from 0 to time of the last quantifiable concentration	0時間から濃度測定可能最終時間までのAUC
AUC(TAU)	AUC over 1 dosing interval	1投与間隔のAUC
BCRP	breast-cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白
BID	bis in die (twice daily)	1日2回
BMI	body mass index	体格指数
BMPR	bone morphogenetic protein receptor	骨形成タンパク質受容体
BSA	body surface area	体表面積
CASPAR	Classification criteria for psoriatic arthritis	関節症性乾癬の分類基準
CES	carboxylesterase	カルボキシルエステラーゼ
Cmax	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
COVID	coronavirus disease	コロナウイルス感染症
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクロムP450
DLQI	Dermatology Life Quality Index	皮膚状態に関するアンケート
EP	erythrodermic psoriasis	乾癬性紅皮症
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EQ-5D-3L	Euro Quality of Life Five Dimensions Questionnaire: 3-Level Version	QOL評価の質問票
ESRD	end stage renal disease	末期腎不全
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
GIS	Global Improvement Score	全身症状のベースラインからの変化を示す指標
GPP	generalized pustular psoriasis	汎発型膿疱性乾癬
HEK	human embryonic kidney	ヒト胎児由来腎
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
IFN	interferon	インターフェロン
IL	interleukin	インターロイキン
iPSC	induced pluripotent stem cells	人工多能性幹細胞
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
JDA	Jspanese Dermatological Association	日本皮膚科学会
MATE	multidrug and toxin extrusion protein	多剤・毒性化合物排出蛋白
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH国際医薬用語集
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
NA	not applicable	該当なし

略語	英語表記	日本語表記
NRI	non responder imputation	欠測値をノンレスポnderとして補完する手法
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PASI	Psoriasis Area and Severity Index	乾癬の面積及び重症度指標
PGA-F	Physician's Global Assessment-Fingernail	医師による爪症状の全般評価
P-gp	permeability glycoprotein	P糖蛋白
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
pp-PASI	palmoplantar PASI	掌蹠病変の重症度指標
pp-PGA	palmoplantar PGA	医師による掌蹠病変の全般評価
PSSD	Psoriasis Symptoms and Signs Diary	乾癬の症状及び兆候の患者アウトカム
PSSI	Psoriasis Scalp Severity Index	頭皮乾癬の重症度指数
QD	quaque die (once daily)	1日1回
QOD	quaque other die (every other day)	隔日、2日に1回
QOL	Quality of Life	生活の質
QTc	corrected QT interval	補正QT間隔
QTcF	QT interval corrected using Fridericia's method	Fridericia補正法に基づいて補正したQT間隔
QWBA	quantitative whole-body autoradiography	定量的全身オートラジオグラフィー
RH	relative humidity	相対湿度
RHD	recommended human dose	臨床推奨用量
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
SF-36	36-item Short Form Health Survey	(健康関連QOLを測定する包括的尺度)
sPGA	static Physician's Global Assessment	医師による皮膚病変の静的総合評価
ss-PGA	scalp-specific Physician's Global Assessment	医師による頭皮症状の静的総合評価
STAT	signal transducer and activator of transcription	シグナル伝達兼転写因子
Th	T helper (cells)	ヘルパーT(細胞)
T-HALF ($t_{1/2}$)	apparent elimination half-life	見かけの消失半減期
T_{max}	time to peak (maximum) plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TDAR	T cell-dependent antibody response	T細胞依存性抗体反応
TYK2	tyrosine kinase 2	チロシンキナーゼ 2
UDP	Uridine diphosphate	ウリジン二リン酸
UGT	UDP Glucuronosyltransferase Family	ウリジン5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素
VAS	visual analog scale	視覚的評価スケール

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ソーテイクツ®錠6mg (一般名: デュークラバシチニブ) は、米国ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社により開発された経口チロシンキナーゼ2 (TYK2) 阻害剤である。

TYK2は、ヤヌスキナーゼ (JAK) ファミリーに属する非受容体型チロシンキナーゼの一種で、乾癬を含む免疫介在性疾患の病態形成に重要な役割を果たすことが知られている炎症性サイトカイン [インターロイキン (IL) -23、IL-12及びI型インターフェロン (IFN)] の受容体の下流にあるシグナル伝達兼転写因子 (STAT) 蛋白質のリン酸化を触媒する¹⁾。

デュークラバシチニブは、TYK2のキナーゼドメインではなく、機能制御部位であるシュードキナーゼドメイン (偽キナーゼドメイン) に結合し、分子内相互作用により立体構造を変化させ、ATPの触媒部位への結合を妨げることで酵素活性を阻害する (アロステリック阻害)。デュークラバシチニブはこの阻害により、IL-23に誘導されるヘルパーT (Th) 17及びTh22経路、IL-12に誘導されるTh1経路、並びにI型IFNが関与する免疫経路を阻害し、TYK2が介在する炎症や免疫応答を抑制すると考えられる¹⁾⁻⁴⁾。

本剤の臨床開発は、2015年より海外並びに国内において開始し、海外第I相臨床試験 (IM011-002試験) では日本人を含む健康成人を対象に本剤の安全性及び薬物動態を検討した。さらに中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者^{注)}を対象とした国際共同第II相臨床試験 (IM011-011試験) に、日本からも参加し、本剤の有効性、安全性、忍容性及び曝露-反応解析の結果、投与方法も考慮し、本剤6mg1日1回投与を第III相臨床試験の用量として選択した。

日本人を含む国際共同第III相臨床試験 (IM011-046試験) 及び海外第III相臨床試験 (IM011-047試験) では、中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者^{注)}を対象とし、さらに、国内第III相臨床試験 (IM011-066試験) では中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者^{注)}に加え、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象に本剤の有効性及び安全性を検討した。

これらのデータに基づき、2021年11月に製造販売承認申請を行い、2022年9月26日に「既存治療で効果不十分な下記疾患: 尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症」の効能又は効果にて承認を取得した。

注) 局面型皮疹の病変が体表面積 (BSA) の10%以上、PASIスコアが12以上、かつsPGAスコアが3 (中等度) 以上の患者

2. 製品の治療学的特性

- (1) デュークラバシチニブは、世界初の経口チロシンキナーゼ2 (TYK2) 阻害剤で、既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症に対する効能又は効果を有する。
- (2) デュークラバシチニブは、TYK2のキナーゼドメインの触媒部位ではなく、機能制御部位であるシュードキナーゼドメイン (偽キナーゼドメイン) に結合し、分子内相互作用により立体構造を変化させ、ATPの触媒部位への結合を妨げることで酵素活性を阻害する。
(「VI-2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)
- (3) デュークラバシチニブは、免疫系細胞においてIL-23、IL-12、I型IFNなどのサイトカインにより誘導されるTYK2依存性シグナル伝達経路を抑制した (*in vitro*)^{3),4)}。デュークラバシチニブのTYK2依存性シグナル伝達経路に対する全血アッセイでの50%阻害濃度 (IC₅₀値) は、他のJAKファミリーキナーゼJAK1、JAK2又はJAK3に依存するシグナル伝達経路に対するIC₅₀値に比べて約41分の1~208分の1以下であり、高い選択性が示された (*in vitro*)^{3),4)}。
(「VI-2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- (4) デュークラバシチニブは、光線療法を含む既存の全身療法 (生物製剤を除く) 等で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の10%以上に及ぶ患者、難治性の皮疹又は膿疱を有する患者のいずれかを満たす尋常性乾癬、膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症の患者に使用する。
(「V-2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照)
- (5) 中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (IM011-046試験) 及び海外第Ⅲ相臨床試験 (IM011-047試験) において、デュークラバシチニブ6mg1日1回投与により、二つの主要評価項目 (投与16週のPASI 75及びsPGA 0/1達成率) でプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められ、デュークラバシチニブのプラセボに対する優越性が検証された (いずれも両側 $p < 0.0001$ 、地域、生物製剤使用歴の有無及び体重を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定)。また、中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者、膿疱性乾癬患者、乾癬性紅皮症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験 (IM011-066試験) において、デュークラバシチニブ6mg1日1回投与後の投与16週のPASI 75及びsPGA 0/1達成率は、71.6% (53/74例) 及び75.7% (56/74例) であった。投与16週において膿疱性乾癬患者3/3例にJDA総スコアの改善が、乾癬性紅皮症患者6/8例及び膿疱性乾癬患者3/3例にGISの寛解又は改善が認められた。
(「V-5. 臨床成績」の項参照)
- (6) 重大な副作用として、重篤な感染症 (0.2%) があらわれることがある。
(「Ⅷ-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画書 (RMP)	有	(「I-6. RMPの概要」参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	医療従事者向け資料 『ソーテックツ®錠6mg適正使用ガイド』 (「XIII. 備考」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。(「I-6. RMPの概要」の項参照)

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

安全性検討事項										
【重要な特定されたリスク】 重篤な感染症	【重要な潜在的リスク】 ・悪性腫瘍 ・心血管系事象 ・静脈血栓塞栓症 ・横紋筋融解症、ミオパチー ・B型肝炎ウイルスの再活性化	【重要な不足情報】 ・該当なし								
有効性に関する検討事項										
該当なし										
↓上記に基づく安全性監視のための活動		↓上記に基づくリスク最小化のための活動								
<table border="1"> <thead> <tr> <th>医薬品安全性監視計画の概要</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>通常の医薬品安全性監視活動 副作用、文献・学会情報及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(及び実行)</td> </tr> <tr> <td>追加の医薬品安全性監視活動 ・市販直後調査 ・特定使用成績調査 ・製造販売後データベース調査 ・製造販売後臨床試験 (IM011-075 試験)</td> </tr> <tr> <td>有効性に関する調査・試験の計画の概要</td> </tr> <tr> <td>・該当なし</td> </tr> </tbody> </table>		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 副作用、文献・学会情報及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(及び実行)	追加の医薬品安全性監視活動 ・市販直後調査 ・特定使用成績調査 ・製造販売後データベース調査 ・製造販売後臨床試験 (IM011-075 試験)	有効性に関する調査・試験の計画の概要	・該当なし	<table border="1"> <thead> <tr> <th>リスク最小化計画の概要</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>通常のリスク最小化活動 ・添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供</td> </tr> <tr> <td>追加のリスク最小化活動 ・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資料(適正使用ガイド)の作成と 提供</td> </tr> </tbody> </table>	リスク最小化計画の概要	通常のリスク最小化活動 ・添付文書及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 ・医療従事者向け資料(適正使用ガイド)の作成と 提供
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 副作用、文献・学会情報及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(及び実行)										
追加の医薬品安全性監視活動 ・市販直後調査 ・特定使用成績調査 ・製造販売後データベース調査 ・製造販売後臨床試験 (IM011-075 試験)										
有効性に関する調査・試験の計画の概要										
・該当なし										
リスク最小化計画の概要										
通常のリスク最小化活動 ・添付文書及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 ・医療従事者向け資料(適正使用ガイド)の作成と 提供										

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

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ソーテイクツ®錠6mg

(2) 洋名

SOTYKTU tablets

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

デュークラバシチニブ (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

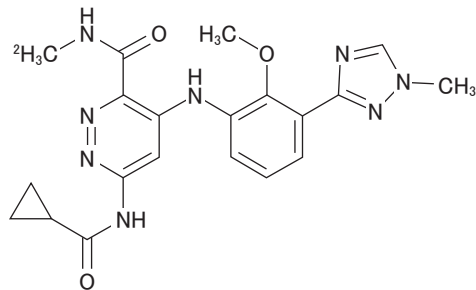
Deucravacitinib (JAN)

deucravacitinib (INN)

(3) ステム (stem)

ヤヌスキナーゼ阻害薬: -citinib

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: C₂₀H₁₉²H₃N₈O₃

分子量: 425.46

5. 化学名 (命名法) 又は本質

6- (シクロプロパンカルボキシアミド) -4- [2-メトキシ-3- (1-メチル-1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-イル) アニリノ] -*N*- (²H₃) メチルピリダジン-3-カルボキシアミド

6- (Cyclopropanecarboxamido) -4- [2-methoxy-3- (1-methyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl) anilino] -*N*- (²H₃) methylpyridazine-3-carboxamide (JAN)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発番号: BMS-986165、BMS-986165-01

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～黄色の粉末で塊を含むことがある。

(2) 溶解性

エタノール (99.5) 及び2-プロパノールに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

表 各pHにおける溶解度

pH	溶解度 (mg/mL)
pH1.2	>3
pH4.5	0.011
pH6.5	0.009

(3) 吸湿性

吸湿性は認められない

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点: 262～267℃ (融解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa=3.43

(6) 分配係数

logD: 2.43 (1-オクタノール/リン酸緩衝液、25℃、pH 6.5)

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5℃	二重のポリエチレン袋/ ファイバードラム	36ヵ月	規格内
	25℃/60%RH		36ヵ月	
	30℃/65%RH		36ヵ月	
加速試験	40℃/75%RH		6ヵ月	
苛酷試験	40℃/75%RH	ポリエチレン袋 (開放)	6ヵ月	
	-20℃	二重のポリエチレン袋/ ファイバードラム	3ヵ月	
	50℃		3ヵ月	
	光 (曝光/遮光)	シャーレ	6日 ^a	

測定項目: 性状、類縁物質、含量

a: 光安定性試験ガイドラインに従う (総照度120万lx・hr以上、総近紫外放射エネルギー200W・h/m²以上照射)

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法: 赤外吸収スペクトル測定法 (ATR法)、液体クロマトグラフィー

定量法: 液体クロマトグラフィー

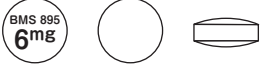
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ソーテイクツ®錠6mg
性状・剤形	薄い黄赤色の円形のフィルムコーティング錠
外観	
直径	約8.1mm
厚さ	約4.1mm
重さ	約206mg

(3) 識別コード

BMS 895

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ソーテイクツ®錠6mg
有効成分	1錠中 デュークラバシチニブ6mg
添加剤	ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、無水乳糖、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、含水二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		5℃	PTP包装	36ヵ月	規格内
		25℃/60%RH			
		30℃/75%RH			
加速試験		40℃/75%RH	PTP包装	6ヵ月	
苛酷試験	温度	50℃	PTP包装	3ヵ月	
	光	曝光／遮光	シャーレ	6日 ^a	
	温度 サイクル試験	-20℃及び45℃/75%RHの 24時間毎のサイクル	PTP包装	7サイクル	

測定項目：性状、含量、類縁物質、溶出性、微生物限度（長期保存試験のみ）

a：光安定性試験ガイドラインに従う（総照度120万lx・hr以上、総近紫外放射エネルギー200W・h/m²以上照射）

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

日局溶出試験法パドル法により試験を行うとき、規格に適合する

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

ソーテックツ錠6mg：30錠 [10錠 (PTP) ×3]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

該当資料なし

11. 別途提供される資材類

「X-5. 患者向け資材」の項参照

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

【設定理由】

本剤の効能又は効果は、局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (IM011-046試験) 及び海外第Ⅲ相臨床試験 (IM011-047試験)、並びに局面型皮疹を有する乾癬患者、膿疱性乾癬 (汎発型) 患者及び乾癬性紅皮症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験 (IM011-066試験) から得られた結果に基づき設定した。

局面型皮疹を有する乾癬患者については、国際共同第Ⅲ相試験 (IM011-046試験)、海外第Ⅲ相試験 (IM011-047試験)、並びに国内第Ⅲ相臨床試験 (IM011-066試験) において、本剤の有効性が示され、また、安全性上の重大な懸念は認められず、許容可能な安全性プロファイルを示した。膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者については、国内第Ⅲ相臨床試験 (IM011-066試験) において、投与16週に膿疱性乾癬患者3/3例にJDA総スコアの改善が、乾癬性紅皮症患者6/8例及び膿疱性乾癬患者3/3例にGISの寛解又は改善が認められた。

なお、膿疱性乾癬は、汎発型と限局型 (掌蹠膿疱症、アロポー稽留性肢端皮膚炎など) に大きく分類されるが、本資材において膿疱性乾癬は、汎発型膿疱性乾癬を指す。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

以下のいずれかを満たす尋常性乾癬、膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症の患者に投与すること。

- ・光線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）等で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の10%以上に及ぶ患者
- ・難治性の皮疹又は膿疱を有する患者

【解説】

国際共同第Ⅲ相臨床試験（IM011-046試験）及び海外第Ⅲ相臨床試験（IM011-047試験）では、同一の適格性基準を用いてPASIスコア12以上、sPGAスコア3以上、体表面積の10%以上の病変を有し、治験担当医師が光線療法又は全身療法が適応となると判断した中等症から重症の局面型皮疹を有する尋常性乾癬患者を選定した。国内第Ⅲ相臨床試験（IM011-066試験）では、さらに体表面積10%以上の膿疱を伴う紅斑性病変部を有する膿疱性乾癬（汎発型）患者及び体表面積80%以上の病変を有する乾癬性紅皮症患者も対象とした。

さらに、本剤は生物製剤ではないが、インターロイキン（IL）-23、IL-12、I型インターフェロン（IFN）などのサイトカインにより誘導されるTYK2依存性シグナル伝達経路を抑制することから、類似のシグナル経路に作用する生物製剤と同様に、生物製剤以外の既存治療で効果不十分又は不適な患者を本剤の投与対象とすることが適当であると考えて設定した。

「乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス（2022年版）⁵⁾」では、尋常性乾癬に対する生物学的製剤の使用にあたっては、原則としてまず他の全身療法を考慮すべきであるとされており、紫外線療法を含む既存の全身療法で効果不十分又は不適な皮疹が体表面積（Body Surface Area：BSA）の10%以上に及ぶ患者または既存治療抵抗性の難治性皮疹または関節症状を有し、QOLが高度に障害されている患者が対象となる旨が記載されている。膿疱性乾癬（汎発型）及び乾癬性紅皮症についても同様に、既存治療後の投与を検討する旨の記載がある。

本ガイダンスにおける「対象患者についての重要な注意事項」については、以下の【参考】を参照すること。

【参考】

「乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス（2022年）」における対象患者についての重要な注意事項

尋常性乾癬におけるその適応患者とは、シクロスポリンやエトレチナート、メトトレキサート、アブレミラストなどの内服療法、PUVAやナローバンドUVBなどの紫外線療法において、

- 満足いく治療効果が得られない患者、
 - 副作用が実際に発現しており、十分な用量の内服または照射ができない患者、
 - 治療は有用であるが、減量や中止により容易に再燃を繰り返すため減量中止が困難で、長期にわたる蓄積性副作用が強く懸念される患者、
 - 治療禁忌となるような合併症などの存在により治療が困難な患者、
- などが該当する。

日本皮膚科学会乾癬分子標的薬安全性検討委員会：日皮会誌：2022；132（10）：2271-2296.

3. 用法及び用量

6. 用法及び用量

通常、成人にはデュークラバシチニブとして1回6mgを1日1回経口投与する。

(1) 用法及び用量の解説

本剤の用法及び用量は、局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (IM011-046試験) 及び海外第Ⅲ相臨床試験 (IM011-047試験)、並びに局面型皮疹を有する乾癬患者、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験 (IM011-066試験) から得られた結果に基づき設定した。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

国際共同第Ⅱ相試験 (IM011-011試験) において、デュークラバシチニブの3mg1日1回、3mg1日2回、6mg1日2回及び12mg1日1回は、プラセボと比較して投与12週でのPASI 75達成率が有意に高いことが示され、曝露-反応 (E-R) 解析の結果より、PASI 75及びPASI 90達成率は、3mg1日2回以上の用量でプラトーに達する傾向がみられた。第Ⅱ相試験から得られたデータを用いたE-Rモデルに基づくシミュレーションでは、第Ⅱ相試験では評価されなかった6mg1日1回で投与したときのPASI 75達成率が3mg1日2回投与と同程度であることが示された。

国際共同第Ⅲ相臨床試験 (IM011-046試験) 及び海外第Ⅲ相臨床試験 (IM011-047試験) では、乾癬の皮膚病変の改善に関する客観的指標である複数の有効性評価項目及び患者報告アウトカムにおいて、プラセボ及び既承認の経口治療薬であるアプレミラストと比較して、デュークラバシチニブ6mg1日1回投与の優越性が示された。

国内第Ⅲ相臨床試験 (IM011-066試験) においても、デュークラバシチニブ6mg1日1回投与による乾癬病変の改善効果が認められ、患者数は限定されるものの膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者での有効性が示された。また、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者の安全性は、局面型皮疹を有する乾癬患者と概ね同様で特に留意すべき事象は示唆されなかった。

以上のデータから、中等症から重症の尋常性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症の患者 (成人) に対する用法及び用量を「デュークラバシチニブとして1回6mgを1日1回経口投与する」とした。

(「V-5. 臨床成績 (3) 用量反応探索試験」参照)

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤による治療反応は、通常投与開始から24週以内に得られる。24週以内に治療反応が得られない場合は本剤の治療計画の継続を慎重に判断すること。

7.2 本剤と適応疾患の生物製剤との併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

【解説】

7.1 中等症から重症の尋常性乾癬を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（IM011-046試験）及び海外第Ⅲ相試験（IM011-047試験）において、デュークラバシチニブのPASIスコア変化率のプラセボに対する群間差は、投与1週から認められ、投与16週まで増加し続けた。IM011-046試験では投与4週からデュークラバシチニブのPASIスコアの改善率は、アプレミラスト群と比較しても高い結果であった。

デュークラバシチニブのPASI 75達成率及びsPGA 0/1達成率は、投与開始から最初の24週間に最大効果が認められた。これらのことから、本剤の効果判定の目安として24週間を設定した。

また、そのため、この期間を超えても治療反応が得られない場合、本剤の投与継続可否、併用治療の変更を含む治療計画の再検討が重要であると考え設定した。

7.2 臨床試験においては、本剤と生物製剤の併用は禁止されており、本剤と生物製剤を併用した場合の安全性及び有効性に関するデータは得られていない。

また、関節リウマチ患者においては生物製剤同士の併用で重篤な感染症の発現率が高まったとの報告があり、乾癬に対して承認された生物製剤においても他の生物製剤との併用は避けるよう注意喚起されていることも踏まえ、重篤な感染症の発現リスクを有する本剤についても生物製剤との併用は避けるよう注意喚起するため設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

表 有効性及び安全性を評価した主な試験

Deuc : デュークラバシチニブ

	国内臨床試験／日本人を含む国際共同試験	海外臨床試験
第Ⅰ相		<p>IM011-002 (安全性、忍容性、薬物動態) ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増、単回及び反復投与試験 対象：健康成人男女140例（うち日本人32例）</p>
		<p>IM011-016 (¹⁴C-Deuc投与時の薬物動態) オープンラベル、単回投与試験 対象：健康成人男性6例</p>
		<p>IM011-048 (心電図への影響) ランダム化、二重盲検、陽性対照、プラセボ対照、4期クロスオーバー試験 対象：健康成人男女40例</p>
		<p>IM011-061 (腎機能障害の影響) オープンラベル、単回投与試験 対象：腎機能障害患者各8例、健康成人男女12例</p>
		<p>IM011-062 (肝機能障害の影響) オープンラベル、並行群間、単回投与試験 対象：肝機能障害患者各8例、健康成人男女8例</p>
		<p>薬物相互作用</p> <p>IM011-015 (ロスバスタチン) IM011-025 (メトトレキサート) IM011-039 (経口避妊薬) IM011-071 (ミコフェノール酸モフェチル) IM011-045 (シクロスポリン) IM011-087 (リトナビル) IM011-088 (フルボキサミン) IM011-090 (ラベプラゾール) IM011-100 (pyrimethamin) IM011-101 (ジフルニサル)</p>
		<p>IM011-031 (バイオアベイラビリティへの影響) ランダム化、オープンラベル、単回投与、6期、6処置、クロスオーバー、バイオアベイラビリティ試験 対象：健康成人男女20例</p>
		<p>IM011-067 (絶対的バイオアベイラビリティ) オープンラベル、非ランダム化、1期試験 (¹³C₂, ¹⁵N₃-Deuc単回静脈内投与と経口投与) 対象：健康成人男性8例</p>
		<p>IM011-119 (食事及びファモチジンの影響) ランダム化、オープンラベル、3期、3処置、6系列クロスオーバー試験 対象：健康成人男女18例</p>
	第Ⅱ相	<p>国際共同第Ⅱ相 IM011-011 多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、用量設定試験 対象：中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者267例（うち日本人22例）</p>
第Ⅲ相	<p>国際共同第Ⅲ相 IM011-046 多施設共同、ランダム化、プラセボ及び実薬（アプレミラスト）対照、二重盲検、並行群間比較試験 対象：中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者666例（うち日本人66例）</p>	<p>海外第Ⅲ相 IM011-047 多施設共同、ランダム化、プラセボ及び実薬（アプレミラスト）対照、二重盲検、並行群間比較試験 対象：中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者1,020例</p>
	<p>国内第Ⅲ相 IM011-066 多施設共同、単一群、オープンラベル試験 対象：中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者63例、汎発型膿疱性乾癬患者3例、乾癬性紅皮症患者8例</p>	
	<p>国際共同第Ⅲ相 IM011-075 (長期継続) 多施設共同、単一群、オープンラベル試験 対象：046/047試験からの継続患者1,221例（うち日本人55例）</p>	<p>評価資料</p> <p>参考資料</p>

表 臨床試験における有効性評価項目の定義

<p>医師による静的総合評価 (sPGA)</p>	<p>sPGAは、(ベースライン時の状態を考慮せず) ある評価時点における医師による乾癬病変の重症度評価であり、無症状 (0)、ほぼ無症状 (1)、軽度 (2)、中等度 (3)、重度 (4) で評価する⁶⁾。紅斑、鱗屑及び硬結について0から4で評価し、スコアの合計を平均化し、最も近い整数に四捨五入して最終的なsPGAスコアを算出する。ベースラインから2ポイント以上の改善が認められた被験者におけるsPGAスコアが0又は1 [sPGA 0/1] を達成した患者の割合をsPGA 0/1達成率と定義した。</p>
<p>Psoriasis Area and Severity Index (PASI)</p>	<p>PASIは、医師による重症度の定量的評価で、sPGAスコアと一貫する。乾癬皮膚病変について紅斑/発赤、浸潤/肥厚、落屑/鱗屑の重症度を0 (無症状) から4 (極めて重度) で評価し、病変部位 (頭部、腕、体幹から単径部、脚から殿部上部) と各部位の病変面積を0 (なし) から6 (90%~100%) で重み付けする⁷⁾。PASIスコアは0から72の範囲となり、PASIスコアが大きいほどより重度の疾患であることを示す。PASI 50は、PASIスコアがベースラインから50%以上改善したことを示し、PASI 75、PASI 90、PASI 100も同様に定義される。一般的に、PASIスコアの50%の減少は、臨床的に意義のある改善を示す最小変化とみなされる⁸⁾。</p>
<p>scalp specific Physician's Global Assessment (ss-PGA)</p>	<p>頭皮に病変を有する患者に対し、頭皮病変の重症度をss-PGAで評価した。頭皮病変を紅斑、肥厚、鱗屑の臨床徴候⁹⁾ から評価し、総合スコアを0 (無症状) から4 (重度) で選択する。 第Ⅲ相試験では、ベースラインのss-PGAスコアが3以上であった患者を対象に、ss-PGAスコアが2ポイント以上改善し0又は1を達成した患者の割合 [ss-PGA 0/1達成率] を評価した。</p>
<p>Psoriasis Scalp Severity Index (PSSI)</p>	<p>頭皮に病変を有する患者に対し、頭皮病変の重症度をPSSIで評価した。頭皮病変の重症度を紅斑、硬結及び落屑について0 (無症状) から4 (最も重度) で評価する。各スコアを合計し、頭皮病変の面積を表す整数 [0 (10%未満) ~6 (90%~100%)] で乗じて算出する¹⁰⁾。PSSIスコアは0から72の範囲となり、PSSIスコアが大きいほどより重度の疾患であることを示す。PSSI 90は、PSSIスコアがベースラインから90%以上改善したことを示す。 第Ⅲ相試験では、ベースラインのss-PGAスコアが3以上であった患者を対象に、PSSI 90を達成した患者の割合 (PSSI 90達成率) を評価した。</p>
<p>Physician's Global Assessment-Fingernails (PGA-F)</p>	<p>爪病変を有する患者に対し、爪の全体的な状態をPGA-Fで評価した。爪床及び爪母の徴候を0 (無症状) から4 (重度) でスコア付けし、爪床又は爪母のスコアのうち、より高いスコアを総スコアとする。 第Ⅲ相試験では、ベースラインのPGA-Fスコアが3以上であった患者を対象に、PGA-Fスコアがベースラインから2ポイント以上改善し0又は1を達成した患者の割合 [PGA-F 0/1達成率] を評価した。</p>
<p>Palmoplantar PGA (pp-PGA)</p>	<p>掌蹠 (手指、足指の表面を含む) に活動性病変を有する患者に対し、掌蹠病変の重症度をpp-PGAで評価した。掌蹠病変を全体的な重症度に基づいて、0 (無症状) から4 (重度) で評価する¹¹⁾。 第Ⅲ相試験では、ベースラインのpp-PGAスコアが3以上であった患者を対象に、pp-PGAスコアが2ポイント以上改善し0又は1を達成した患者の割合 [pp-PGA 0/1達成率] を評価した。</p>
<p>Palmoplantar PASI (pp-PASI)</p>	<p>掌蹠 (手指、足指の表面を含む) に活動性病変を有する患者に対し、掌蹠病変の重症度をpp-PASIで評価した。pp-PASIはPASI評価法を改変したもので、4つの部位 (右手掌、左手掌、右足底、左足底) を評価する。掌蹠表面積の合計に対し、各手掌は20%、各足底は30%を占める。各部位について、紅斑、硬結及び鱗屑の重症度を0 (無症状) から4 (極めて重度) で評価し、病変部位と各部位の病変面積率 (0~6のスケール) で乗算する。pp-PASIスコアは0から72の範囲となり、pp-PASIスコアが大きいほどより重度の疾患であることを示す。 第Ⅲ相試験では、ベースラインのpp-PGAスコアが3以上であった患者を対象に、pp-PASIスコアのベースラインからの変化量を測定した。</p>
<p>Global Improvement Score (GIS) (066 試験のみ)</p>	<p>066試験の膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症が認められた患者に対しGISを評価した。GISは全身症状の変化を医師が評価し、患者のベースラインの症状と比較して (1) 寛解、(2) 改善、(3) 不変、(4) 悪化に分類される。</p>
<p>日本皮膚科学会 (JDA) 重症度基準 (066 試験のみ)</p>	<p>066試験の膿疱性乾癬が認められた患者に対し重症度を評価した。皮膚症状の評価 (0~9) と全身症状・検査所見の評価 (0~8) で総スコア (0~17) を算出する。重症度は、総スコアにより軽症 (0~6)、中等症 (7~10)、重症 (11~17) に分類される¹²⁾。</p>

表 患者報告アウトカム

<p>Psoriasis Symptoms and Signs Diary (PSSD)</p>	<p>PSSDは、局面型皮疹を有する乾癬に多くみられる症状や徴候の重症度を評価する、11項目の患者報告アウトカムである^{13),14)}。PSSDは、医療機関で乾癬患者の症状及び徴候を評価するうえで信頼性が高く有効であることが実証されており、臨床試験での治療効果の評価において優れた精神測定学的特性を有する¹⁵⁾。PSSDは、5つの症状（かゆみ、痛み、刺痛感、灼熱感、皮膚のつっぱり感）及び6つの徴候（皮膚乾燥、ひび割れ、鱗屑、脱落又は剥離、発赤、出血）の重症度を0（症状なし）から10（想像しうる最悪の症状）のスケールで評価する。第Ⅲ相試験では、評価期間が長い場合に生じる想起バイアスを回避するために、過去24時間を評価するPSSD-24hを用いた。各質問に対するスコアを毎日PSSDに収集し、11項目の各質問について過去7日間の平均スコアを来院時PSSDスコアとして使用した。5つの症状の平均スコア及び6つの徴候の平均スコアをそれぞれ10倍し、症状スコア及び徴候スコアとする。いずれのスコアも0から100の範囲となり、スコアが大きいほどより重度の疾患であることを示す。PSSD総スコアは、症状スコア及び徴候スコアの平均値であり、0から100の範囲となる。第Ⅲ相試験では、ベースラインのPSSD症状スコアが1以上の患者を対象に、PSSD症状スコアが0を達成した患者の割合を評価した。</p>
<p>Dermatology Life Quality Index (DLQI)</p>	<p>DLQIは、患者報告によるQOLに関する指標である。過去1週間の症状及び感覚、日常活動、余暇、仕事、学校、対人関係、治療に関する10の質問で構成され、各質問のスコアは0（全くない）から3（非常に）である。合計スコアは、0（QOLに悪影響なし）から30（最大限の悪影響）である。DLQI合計スコアの解釈は、0～1=患者の生活に全く影響しない、2～5=小さな影響、6～10=中等度の影響、11～20=大きな影響、21～30=非常に大きな影響である¹⁶⁾。第Ⅲ相試験では、ベースラインのDLQIスコアが2以上であった患者を対象に、DLQIが0又は1を達成した患者の割合 [DLQI 0/1達成率] を評価した。DLQIが0又は1を達成することは、乾癬によるQOLへの悪影響が認められないことを意味する。</p>
<p>36-Item Short-Form Health Survey v2 (SF-36)</p>	<p>患者報告によるSF-36は、患者調査、医療政策の評価における健康状況の指標として、また臨床診療及び臨床研究のアウトカム指標として使用するようデザインされた¹⁷⁾。この質問票は、8つの健康項目である（1）身体機能（入浴や着替えなど身体活動の制限）、（2）社会生活機能（身体的又は心理的な理由による社会活動の制限）、（3）日常役割機能（身体）（身体的な理由による日常活動の制限）、（4）体の痛み、（5）心の健康（精神的苦痛と幸福感）、（6）日常役割機能（精神）（心理的な理由による日常活動の制限）、（7）活力（精力と疲労）、（8）全体的健康感を評価する。各領域のスコアは0から100で、スコアが高いほど良い状態を示す。8つの健康項目はそれぞれ重み付けされ、身体的側面及び精神的側面を表す2つのコンポーネント・サマリースコア（PCS及びMCS）を算出する。</p>
<p>Euro Quality of Life Five Dimensions Questionnaire: 3-Level Version (EQ-5D-3L)</p>	<p>患者報告によるEQ-5D-3Lは、健康状態を表す簡便な尺度である。人口調査、サーベイランスイニシアチブや臨床診療において広く使用されており、医療技術の経済的評価に重要な役割を果たしている¹⁸⁾。質問票とVASで構成される。5つの健康項目（移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動、痛み／不快感、不安／ふさぎ込み）において項目ごとに3段階（1=問題なし、2=いくらか／中程度に問題あり、3=非常に問題あり）で評価を行い、合計243とおりの健康状態の効用値を示す。効用値は、時間得失法を用いて一般集団から測定する。さらに、EQ-5D-3L VASを用いて、回答者は現在の健康状態を「想像できる最高のもの」から「想像できる最悪のもの」までの101段階で評価することができる。本概要にはEQ-5D-3L VASの結果のみ示す。EQ-5D-3Lは、局面型皮疹を有する乾癬患者において高い妥当性、信頼性及び反応性を示している¹⁹⁾。</p>

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験：健康成人における単回、反復投与試験

海外第I相試験 (IM011-002試験)²⁰⁾

パートA：健康成人40例（各用量群8例、3：1の割合で実薬6例、プラセボ2例）を逐次用量にランダムに割り付け、デュークラバシチニブ1、3、10、20、40mg^{注)}又はプラセボを単回投与した。次の用量群への移行の決定は安全性と薬物動態（PK）のデータを用いて行った。

パートB：健康成人60例（各用量群12例、3：1の割合で実薬9例、プラセボ3例）を逐次用量にランダムに割り付け、デュークラバシチニブ2mg1日2回投与（ BID ）^{注)}、4mg BID ^{注)}、6mg BID ^{注)}、12mg BID ^{注)}、12mg1日1回投与（ QD ）^{注)}又はプラセボを12日間反復投与した。次の用量群への移行の決定は安全性とPK及び標的結合（TE）のデータを用いて行った。

パートC：日本人健康成人32例（各用量群8例、3：1の割合で実薬6例、プラセボ2例）を逐次用量にランダムに割り付け、デュークラバシチニブ2mg BID ^{注)}、6mg BID ^{注)}、12mg BID ^{注)}、12mg QD ^{注)}又はプラセボを14日間反復投与した。次の用量群への移行の決定は安全性とPKのデータを用いて行った。

パートD：健康成人8例を対象に相対的バイオアベイラビリティ、pH及び食事の影響の評価を行った。

結果：

デュークラバシチニブの1～40mgの単回経口投与並びに2～12mg BID 及び12mg QD の最長14日間の反復経口投与は、健康成人においておおむね良好な忍容性を示した。本試験では、死亡、重篤な有害事象及び高度の有害事象は認められなかった。SOC「皮膚および皮下組織障害」の有害事象は用量依存的にみられ、デュークラバシチニブの最高用量（12mg BID ）では、局所療法で管理可能な可逆性の皮膚発疹又は皮膚反応が患者の約80%（ざ瘡様が約60%）に軽度から中等度（グレード1及びグレード2）で認められた。本試験のいずれの部分においても、心電図異常の発現頻度又は心電図間隔の範囲逸脱の発現頻度にデュークラバシチニブの用量との明らかな関連性は認められなかった。

同一用量を投与したとき、日本人被験者でのデュークラバシチニブの全身曝露量はやや高いと考えられたが、体重で補正したAUC（TAU）が日本人被験者と非日本人被験者で同様であったことから、体重差に起因する可能性がある。日本人被験者の曝露量の範囲は非日本人被験者と同様であった。デュークラバシチニブは、I型IFN受容体及びIL-12及びIL-23の受容体の活性に対する2つのTEアッセイで、用量及び濃度依存的な阻害を示した。デュークラバシチニブは用量依存的にIFN応答遺伝子群の発現を阻害した。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはデュークラバシチニブとして1回6mgを1日1回経口投与する」である。

（薬物動態の結果は「VII-1. 血中濃度の推移 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」、「VII-4. 吸収バイオアベイラビリティ」の項参照)

2) 薬力学的試験：乾癬患者での TYK2 依存性シグナルに対する作用

①国際共同第Ⅱ相臨床試験 (IM011-011 試験)^{21)、22)}

中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者267例（日本人22例を含む）にデュークラバシチニブ3mg隔日投与（QOD）^{注)}（44例）、3mg1日1回投与（QD）^{注)}（44例）、3mg1日2回投与（BID）^{注)}（45例）、6mgBID^{注)}（45例）、12mgQD^{注)}（44例）又はプラセボ（45例）のいずれかを12週間投与し、皮膚生検を実施したところ、デュークラバシチニブ投与群では12週間投与後に乾癬関連遺伝子の発現が減少し、特にIL-23経路及びI型IFN経路で調節される遺伝子の減少が認められた。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはデュークラバシチニブとして1回6mgを1日1回経口投与する」である。

（有効性及び安全性の結果は「V-5. (3) 用量反応探索試験」の項参照）

②国際共同第Ⅲ相臨床試験 (IM011-046 試験)²³⁾

中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者（日本人66例を含む）にデュークラバシチニブ6mg1日1回（332例）又はプラセボ（165例）のいずれかを投与したところ、投与16週の血清中IL-17A、IL-19及びβ-デフェンシン濃度の中央値は、ベースライン時と比較して、デュークラバシチニブ投与でそれぞれ50%、72%及び84%減少し、プラセボ投与ではそれぞれ12%、17%及び17%減少した。

（有効性及び安全性の結果は「V-5. (4) 検証的試験1) 有効性検証試験」の項参照）

③海外第Ⅲ相臨床試験 (IM011-047 試験)²⁴⁾

中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者にデュークラバシチニブ6mg1日1回（511例、1例は未投与）又はプラセボ（255例、1例は未投与）のいずれかを投与したところ、デュークラバシチニブ投与では投与16週の血清中IL-17A、IL-19及びβ-デフェンシン濃度の中央値が、ベースライン時と比較して、それぞれ48%、72%及び81%減少し、プラセボ投与では中央値がそれぞれ4%増加、6%及び4%減少した。

（有効性及び安全性の結果は「V-5. (4) 検証的試験1) 有効性検証試験」の項参照）

3) 心電図 (QTcF) に及ぼす影響用

海外第I相試験 (IM011-048 試験)²⁵⁾

健康成人男女40例をDay1に4種類の処置にそれぞれランダムに割り付け、各自の投与順序に従って、Day1 (第1期)、Day6 (第2期)、Day11 (第3期)、Day16 (第4期) に、プラセボ単回、デュークラバシチニブ12mg単回^{注)}、デュークラバシチニブ36mg単回^{注)}、モキシフロキサシン400mg (陽性対照) 単回のいずれかを投与し、各期の間5日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。患者にホルター心電図を装着して連続的に記録し、Day1、Day6、Day11、Day16の投与前の3時点と、投与24時間後までのPK検体採取と同じ時点の各時点について最大10回の心電図反復測定を行い、うち3回分を用いてT波の波形、PR間隔及びQRS間隔を評価した。有害事象のために試験を中止した1例と医師の判断により中止した1例を除く38例が試験を完了した。本試験において死亡は報告されなかった。重篤な有害事象は1例に4件 (咽頭炎、開口障害、蜂巣炎及びリンパ節症) が4期目のデュークラバシチニブ12mg投与後に発現した。このうち、蜂巣炎、リンパ節症、咽頭炎は治験薬投与と関連ありと判断された。デュークラバシチニブ投与時の $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の最大値は、12mg及び36mg投与2時間後に認められ、それぞれ0.8msec [90%CI: -0.86, 2.49] 及び3.0msec [90%CI: 1.32, 4.68] であった。陽性対照のモキシフロキサシン投与時の $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の平均値には明らかな延長が認められ、投与2時間後に12.9msec [90%CI: 11.24, 14.56] の最大値を示した。デュークラバシチニブ12mg及び36mgの単回投与は、心拍数及び心伝導 (PR間隔及びQRS間隔) に影響を及ぼさなかった。

デュークラバシチニブ12mg及び36mgの投与時の濃度-QTc解析の結果、濃度-QTc関係の傾きの推定値は0.0059msec/ng/mL (90%CI: 0.0021~0.0098) であり、非常に小さかったが統計学的に有意であった。切片は0.2msec (90%CI: -0.87~1.26) であり、統計学的に有意ではなかった。デュークラバシチニブ12mg及び36mgでのC_{max}の幾何平均値 (それぞれ92及び315ng/mL) において、QT間隔への影響 ($\Delta\Delta\text{QTcF}$) は、それぞれ0.7msec (90%CI: -0.21~1.68) 及び2.1msec (90%CI: 0.91~3.19) と予測された。この濃度-QTc解析に基づき、デュークラバシチニブ血漿中濃度が500ng/mLまでは、臨床的に意味のある10msec超のQTcF延長を及ぼさないと考えられた。デュークラバシチニブ12mg又は36mgでの単回投与は、心拍数及びPR間隔及びQRS間隔に影響を及ぼさなかった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはデュークラバシチニブとして1回6mgを1日1回経口投与する」である。

(3) 用量反応探索試験

国際共同第Ⅱ相臨床試験 (IM011-011試験、日本人を含む)^{26)、27)}

目的：中等症から重症の乾癬患者にデュークラバシチニブを投与したときの投与12週のPASIスコアが75%以上改善した患者の割合 (PASI 75達成率) をプラセボ群と比較する。

また、中等症から重症の乾癬患者にデュークラバシチニブを反復経口投与したときの安全性及び忍容性を検討する。

試験デザイン	ランダム化二重盲検多施設共同プラセボ対照並行群間比較用量設定試験																										
対象	中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者267例 (うち日本人22例)																										
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・6ヵ月以上前に尋常性乾癬 (局面型皮疹を有する乾癬) と診断された患者 ・18歳以上70歳以下、BMIが18~40kg/m²、体重50kg以上の男女 ・PASIスコア12以上、sPGAスコア3以上、体表面積 (BSA) 10%以上の病変を有する患者 ・治験担当医師により光線療法又は全身療法が適応となると判断された患者 																										
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・局面型皮疹を有する乾癬以外の乾癬 (滴状乾癬、反対型乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症) を有する患者 ・関節症性乾癬、ぶどう膜炎、炎症性腸疾患、又は乾癬と関連するその他の自己免疫疾患で全身療法が必要と判断された患者 ・帯状疱疹、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、HIV又は結核を含む感染症 等 																										
試験方法	デュークラバシチニブ投与群 [3mg隔日投与 (QOD) ^{注)} 群、3mg1日1回投与 (QD) ^{注)} 群、3mg1日2回投与 (BID) ^{注)} 群、6mgBID ^{注)} 群、12mgQD ^{注)} 群] 又はプラセボ投与群 (プラセボ群) にランダムに割り付け、12週間経口投与した。																										
主要評価項目	投与12週のPASI 75達成率																										
副次評価項目	投与12週のsPGA 0/1達成率 投与12週のPASI 50、PASI 75、PASI 90及びPASI 100達成率 投与12週のDLQIスコアのベースラインからの変化量 等 安全性及び忍容性：有害事象 等																										
解析計画	デュークラバシチニブ各投与群とプラセボ群の間の有効性の比較は、観察された例数を基に投与12週のPASI 75を2標本Fisherの直接確率検定を用いて解析した。 有効性の主要評価項目に対する地域 (日本vsその他の国々) の影響を検討するため部分集団解析を実施した。																										
結果	<p>主要評価項目：投与12週のPASI 75達成率 (有効性解析対象集団、NRI)</p> <p>その他の評価項目：日本人部分集団解析</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>プラセボ群 (N=45)</th> <th>3mgQOD群 (N=44)</th> <th>3mgQD群 (N=44)</th> <th>3mgBID群 (N=45)</th> <th>6mgBID群 (N=45)</th> <th>12mgQD群 (N=44)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全体集団達成率</td> <td>6.7 (3/45)</td> <td>9.1 (4/44)</td> <td>38.6 (17/44)</td> <td>68.9 (31/45)</td> <td>66.7 (30/45)</td> <td>75.0 (33/44)</td> </tr> <tr> <td>日本人部分集団</td> <td>0 (0/4)</td> <td>0 (0/4)</td> <td>2/3</td> <td>4/4</td> <td>3/4</td> <td>3/3</td> </tr> </tbody> </table> <p>% (例数)</p>							プラセボ群 (N=45)	3mgQOD群 (N=44)	3mgQD群 (N=44)	3mgBID群 (N=45)	6mgBID群 (N=45)	12mgQD群 (N=44)	全体集団達成率	6.7 (3/45)	9.1 (4/44)	38.6 (17/44)	68.9 (31/45)	66.7 (30/45)	75.0 (33/44)	日本人部分集団	0 (0/4)	0 (0/4)	2/3	4/4	3/4	3/3
	プラセボ群 (N=45)	3mgQOD群 (N=44)	3mgQD群 (N=44)	3mgBID群 (N=45)	6mgBID群 (N=45)	12mgQD群 (N=44)																					
全体集団達成率	6.7 (3/45)	9.1 (4/44)	38.6 (17/44)	68.9 (31/45)	66.7 (30/45)	75.0 (33/44)																					
日本人部分集団	0 (0/4)	0 (0/4)	2/3	4/4	3/4	3/3																					

評価項目	プラセボ群 (N=45)	3mgQOD群 (N=44)	3mgQD群 (N=44)	3mgBID群 (N=45)	6mgBID群 (N=45)	12mgQD群 (N=44)
	sPGA 0/1 達成率	6.7 (3/45)	20.5 (9/44)	38.6 (17/44)	75.6 (34/45)	64.4 (29/45)
PASI 50 達成率	31.1 (14/45)	43.2 (19/44)	68.2 (30/44)	91.1 (41/45)	77.8 (35/45)	88.6 (39/44)
PASI 90 達成率	2.2 (1/45)	6.8 (3/44)	15.9 (7/44)	44.4 (20/45)	44.4 (20/45)	43.2 (19/44)
PASI 100 達成率	0	2.3 (1/44)	0	8.9 (4/45)	17.8 (8/45)	25.0 (11/44)
DLQI 0/1 達成率	5.9 (2/34)	18.4 (7/38)	17.1 (7/41)	44.2 (19/43)	67.5 (27/40)	65.1 (28/43)

% (例数)

安全性

- ・本試験において死亡は認められなかった。
- ・重篤な有害事象は4例に認められ、その内訳は3mgQOD群1例（ロタウイルスによる胃腸炎）、3mgQD群1例〔（偶発的な）眼損傷〕、3mgBID群1例〔前庭機能障害による浮動性めまい（過去に同様の既往歴あり）〕及びプラセボ群1例の2件（出血性貧血、痔出血）であった。治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象はなかった。
- ・投与中止に至った有害事象は10例に認められた。
- ・バイタルサイン及び心電図に累積又は用量依存的な傾向は認められなかった。

	プラセボ群 (N=45)	3mgQOD群 (N=44)	3mgQD群 (N=44)	3mgBID群 (N=45)	6mgBID群 (N=45)	12mgQD群 (N=44)
死亡	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	1 (2.2)	1 (2.3)	1 (2.3)	1 (2.2)	0	0
重篤な副作用	0	0	0	0	0	0
中止に至った 重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
有害事象	24 (53.3)	26 (59.1)	25 (56.8)	29 (64.4)	36 (80.0)	33 (77.3)
副作用	7 (15.6)	6 (13.6)	7 (15.9)	14 (31.1)	12 (26.7)	10 (22.7)
中止に至った 有害事象	2 (4.4)	1 (2.2)	2 (4.5)	1 (2.2)	3 (6.7)	1 (2.3)

発現例数 (%)

いずれかの群で5%以上認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ群 (N=45)	3mgQOD群 (N=44)	3mgQD群 (N=44)	3mgBID群 (N=45)	6mgBID群 (N=45)	12mgQD群 (N=44)
頭痛	2 (4.4)	4 (9.1)	4 (9.1)	3 (6.7)	3 (6.7)	2 (4.5)
悪心	2 (4.4)	4 (9.1)	0	1 (2.2)	1 (2.2)	2 (4.5)
血中免疫グロブリンE増加	1 (2.2)	3 (6.8)	2 (4.5)	0	2 (4.4)	2 (4.5)
上咽頭炎	2 (4.4)	1 (2.3)	4 (9.1)	5 (11.1)	7 (15.6)	2 (4.5)
上気道感染	0	1 (2.3)	3 (6.8)	1 (2.2)	4 (8.9)	1 (2.3)
乾癬	2 (4.4)	1 (2.3)	3 (6.8)	1 (2.2)	0	0
下痢	2 (4.4)	1 (2.3)	1 (2.3)	2 (4.4)	2 (4.4)	4 (9.1)
菌痛	1 (2.2)	1 (2.3)	1 (2.3)	1 (2.2)	3 (6.7)	1 (2.3)
ざ瘡	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)	2 (4.4)	4 (9.1)
そう痒症	2 (4.4)	0	1 (2.3)	1 (2.2)	3 (6.7)	2 (4.5)
血中CPK増加	1 (2.2)	0	1 (2.3)	0	4 (8.9)	7 (15.9)
アフタ性潰瘍	0	0	0	3 (6.7)	0	1 (2.3)

発現例数 (%)

注) 副作用：治療との関連性は、治療割付けを盲検化された状況下において治験責任医師が判定した。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはデュークラバチニブとして1回6mgを1日1回経口投与する」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国際共同第Ⅲ相臨床試験 (IM011-046試験: POETYK PSO-1) (日本人を含む)^{28), 29)}

目的: 中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象に、投与16週のsPGA 0/1及びPASI 75達成率により、デュークラバシチニブのプラセボに対する優越性を検証し、安全性を検討する。

試験デザイン	多施設共同ランダム化二重盲検ダブルダミープラセボ及びアプレミラスト対照並行群間比較試験
対象	中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者666例 (うち日本人66例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬と診断された18歳以上の男女 ・ スクリーニング来院時及びDay1の両方で、PASIスコア12以上、sPGAスコア3以上、体表面積 (BSA) 10%以上の病変を有する患者 ・ 6ヵ月以上にわたり、形態学的変化又は重大な再燃が認められない安定した局面型皮疹を有する乾癬があり、治験担当医師が光線療法又は全身療法が適応となると判断した患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 局面型皮疹を有する乾癬以外の乾癬 (滴状乾癬、反対型乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症及び薬剤性乾癬) を有する患者 ・ 以下を含む、その他の除外基準に該当する患者 <ul style="list-style-type: none"> - 活動性の急性又は慢性感染症 [帯状疱疹の現病歴、重度の単純ヘルペス又は感染症若しくは重度の帯状疱疹の既往歴、B型肝炎ウイルス、未治療のC型肝炎ウイルス、HIV又は結核] を含む感染症 - 免疫に関連する特定の基準 - 不安定な臨床状態の所見 (腎臓、肝臓、血液、消化器、内分泌、肺、精神、神経、免疫又は限局性の活動性感染症/感染性の疾患など) - 過去5年以内のがんの罹患 (ただし、切除された皮膚基底細胞癌及び扁平上皮癌、並びに治療済みの子宮頸部上皮内癌は除く) - コントロール不良の重大な精神神経疾患 - 自殺念慮又は自殺行動の既往歴 - 特定の臨床検査の異常値
試験方法	<p><u>投与0週～16週 (プラセボ対照期間)</u> 患者をデュークラバシチニブ群 (6mg1日1回)、プラセボ群、アプレミラスト群 (30mg1日2回まで漸増) に2:1:1の比でランダムに割り付け、16週間経口投与した。 なお、患者を地域 (米国、日本、中国又はその他)、生物製剤使用歴の有無 (乾癬、関節症性乾癬又はその他の炎症性疾患のみ) 及び体重 (90kg以上又は90kg未満、日本及び中国には適用せず) で層別化した。</p> <p><u>投与0週～24週</u> 投与16週にプラセボ群の全ての患者を盲検下でデュークラバシチニブ (6mg1日1回) に切り替え、デュークラバシチニブ群、アプレミラスト群は同じ投与レジメンを投与24週まで継続した。</p> <p><u>投与24週～52週 (維持投与期間)</u> 投与24週にアプレミラスト群でPASI 50を達成した患者 (レスポンドー) はアプレミラスト (30mg1日2回) の投与を盲検下で52週まで継続し、アプレミラスト群でPASI 50を達成しなかった患者 (ノンレスポンドー) を盲検下でデュークラバシチニブ (6mg1日1回) に切り替えた。デュークラバシチニブ群の患者は、PASI 50の反応に関係なく52週まで継続した。 投与24週にsPGAが3以上又はss-PGAが3以上で身体又は頭皮に中等度以上の病変を有することが示唆される患者は、制限された外用治療薬又はシャンプーによる治療を治験担当医師の判断で開始できることとし、52週まで継続可能とした。 患者は投与52週に投与期間を完了し、適格となった患者は長期継続試験であるIM011-075試験に移行し、投与を継続した。</p>
主要評価項目	デュークラバシチニブ vs プラセボ 投与16週のsPGA 0/1及びPASI 75達成率

副次評価項目	<p>デュークラバシチニブ vs プラセボ 投与16週のPASI 90、ss-PGA 0/1^{*1}、sPGA 0、PASI 100、PSSD症状スコア0^{*2}、DLQI 0/1^{*3}、PGA-F 0/1^{*4}達成率</p> <p>デュークラバシチニブ vs アプレミラスト</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与16週のsPGA 0/1、PASI 75、PASI 90、sPGA 0、ss-PGA 0/1^{*1}、PSSD症状スコア0^{*2}達成率、PSSD症状スコアのベースラインからの変化量 ・投与24週のsPGA 0/1、PASI 75、PASI 90達成率 ・投与24週及び52週両時点のsPGA 0/1、PASI 75、PASI 90達成率 等 <p>※1 ss-PGAのベースライン値が3以上の患者における達成率 ※2 PSSD症状スコアのベースライン値が1以上の患者における達成率 ※3 DLQIのベースライン値が2以上の患者における達成率 ※4 PGA-Fのベースライン値が3以上の患者における達成率</p> <p>安全性：有害事象 等</p>																								
結果	<p>主要評価項目</p> <p>投与16週のsPGA 0/1達成率はデュークラバシチニブ群53.6%、プラセボ群7.2%、PASI 75達成率はデュークラバシチニブ群58.4%、プラセボ群12.7%であり、二つの主要評価項目で統計学的な有意差が認められ（いずれも$p < 0.0001$、層別CMH検定）、デュークラバシチニブのプラセボに対する優越性が検証された。</p> <p>投与16週のsPGA 0/1及びPASI 75達成率（プラセボ群との比較、NRI）-FAS</p> <table border="1" data-bbox="451 857 1394 994"> <thead> <tr> <th>評価項目</th> <th>Deuc群 N=332</th> <th>PBO群 N=166</th> <th>p値^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>sPGA 0/1達成率</td> <td>53.6 (178/332)</td> <td>7.2 (12/166)</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>PASI 75達成率</td> <td>58.4 (194/332)</td> <td>12.7 (21/166)</td> <td><0.0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>%（例数） Deuc：デュークラバシチニブ、PBO：プラセボ a：地域、生物製剤使用歴の有無及び体重を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定、両側有意水準$\alpha = 0.05$</p> <p>サブグループ解析（日本人部分集団）</p> <p>日本人部分集団における投与16週のsPGA 0/1達成率はデュークラバシチニブ群75.0%、プラセボ群11.8%であり、群間差 [95%信頼区間] は63.6% [43.0, 84.3%] であった。また、PASI 75達成率はデュークラバシチニブ群78.1%、プラセボ群11.8%であり、群間差 [95%信頼区間] は66.8% [46.8, 86.8%] であった。</p> <p>日本人部分集団の投与16週のsPGA 0/1及びPASI 75達成率（プラセボ群との比較、NRI）-FAS</p> <table border="1" data-bbox="451 1350 1394 1487"> <thead> <tr> <th>評価項目</th> <th>Deuc群 N=32</th> <th>PBO群 N=17</th> <th>群間差^a [95%信頼区間]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>sPGA 0/1達成率</td> <td>75.0 (24/32)</td> <td>11.8 (2/17)</td> <td>63.6 [43.0, 84.3]</td> </tr> <tr> <td>PASI 75達成率</td> <td>78.1 (25/32)</td> <td>11.8 (2/17)</td> <td>66.8 [46.8, 86.8]</td> </tr> </tbody> </table> <p>%（例数） Deuc：デュークラバシチニブ、PBO：プラセボ a：Mantel-Haenszel法、層別因子（生物製剤の治療歴の有無）</p>	評価項目	Deuc群 N=332	PBO群 N=166	p値 ^a	sPGA 0/1達成率	53.6 (178/332)	7.2 (12/166)	<0.0001	PASI 75達成率	58.4 (194/332)	12.7 (21/166)	<0.0001	評価項目	Deuc群 N=32	PBO群 N=17	群間差 ^a [95%信頼区間]	sPGA 0/1達成率	75.0 (24/32)	11.8 (2/17)	63.6 [43.0, 84.3]	PASI 75達成率	78.1 (25/32)	11.8 (2/17)	66.8 [46.8, 86.8]
評価項目	Deuc群 N=332	PBO群 N=166	p値 ^a																						
sPGA 0/1達成率	53.6 (178/332)	7.2 (12/166)	<0.0001																						
PASI 75達成率	58.4 (194/332)	12.7 (21/166)	<0.0001																						
評価項目	Deuc群 N=32	PBO群 N=17	群間差 ^a [95%信頼区間]																						
sPGA 0/1達成率	75.0 (24/32)	11.8 (2/17)	63.6 [43.0, 84.3]																						
PASI 75達成率	78.1 (25/32)	11.8 (2/17)	66.8 [46.8, 86.8]																						

結 果	副次評価項目																																																																						
	階層的検定の各検定グループ内の評価項目において、デュークラバシチニブ群とプラセボ群との比較では6番目までの項目で、アプレミラスト群との比較では12番目までの項目で、統計学的有意差が認められた。																																																																						
	投与16週の主な副次評価項目 (プラセボ群との比較、NRI) -FAS																																																																						
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>検定順序</th> <th>評価項目</th> <th>Deuc群 N=332</th> <th>PBO群 N=166</th> <th>p値^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>PASI 90達成率</td> <td>35.5 (118/332)</td> <td>4.2 (7/166)</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>ss-PGA 0/1達成率^{*1}</td> <td>70.3 (147/209)</td> <td>17.4 (21/121)</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>sPGA 0達成率</td> <td>17.5 (58/332)</td> <td>0.6 (1/166)</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>PASI 100達成率</td> <td>14.2 (47/332)</td> <td>0.6 (1/166)</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>PSSD症状スコア0達成率^{*2}</td> <td>7.9 (24/305)</td> <td>0.7 (1/149)</td> <td>0.0013</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>DLQI 0/1達成率^{*3} (参考情報)</td> <td>41.0 (132/322)</td> <td>10.6 (17/160)</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>7</td> <td>PGA-F 0/1達成率^{*4}</td> <td>20.9 (9/43)</td> <td>8.8 (3/34)</td> <td>0.1049</td> </tr> </tbody> </table>	検定順序	評価項目	Deuc群 N=332	PBO群 N=166	p値 ^a	1	PASI 90達成率	35.5 (118/332)	4.2 (7/166)	<0.0001	2	ss-PGA 0/1達成率 ^{*1}	70.3 (147/209)	17.4 (21/121)	<0.0001	3	sPGA 0達成率	17.5 (58/332)	0.6 (1/166)	<0.0001	4	PASI 100達成率	14.2 (47/332)	0.6 (1/166)	<0.0001	5	PSSD症状スコア0達成率 ^{*2}	7.9 (24/305)	0.7 (1/149)	0.0013	6	DLQI 0/1達成率 ^{*3} (参考情報)	41.0 (132/322)	10.6 (17/160)	<0.0001	7	PGA-F 0/1達成率 ^{*4}	20.9 (9/43)	8.8 (3/34)	0.1049																														
検定順序	評価項目	Deuc群 N=332	PBO群 N=166	p値 ^a																																																																			
1	PASI 90達成率	35.5 (118/332)	4.2 (7/166)	<0.0001																																																																			
2	ss-PGA 0/1達成率 ^{*1}	70.3 (147/209)	17.4 (21/121)	<0.0001																																																																			
3	sPGA 0達成率	17.5 (58/332)	0.6 (1/166)	<0.0001																																																																			
4	PASI 100達成率	14.2 (47/332)	0.6 (1/166)	<0.0001																																																																			
5	PSSD症状スコア0達成率 ^{*2}	7.9 (24/305)	0.7 (1/149)	0.0013																																																																			
6	DLQI 0/1達成率 ^{*3} (参考情報)	41.0 (132/322)	10.6 (17/160)	<0.0001																																																																			
7	PGA-F 0/1達成率 ^{*4}	20.9 (9/43)	8.8 (3/34)	0.1049																																																																			
	<p>%(例数) Deuc:デュークラバシチニブ, PBO:プラセボ a:二値変数:層別化Cochran-Mantel-Haenszel検定 層別因子:地域、生物製剤使用歴の有無及び体重、両側有意水準$\alpha=0.025$ ^{*1} ss-PGAのベースライン値が3以上の患者における達成率 ^{*2} PSSD症状スコアのベースライン値が1以上の患者における達成率 ^{*3} DLQIのベースライン値が2以上の患者における達成率 ^{*4} PGA-Fのベースライン値が3以上の患者における達成率</p>																																																																						
	投与16週、24週及び52週の各評価項目 (アプレミラスト群との比較、NRI) -FAS																																																																						
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>検定順序</th> <th>評価項目</th> <th>Deuc群 N=332</th> <th>APR群 N=168</th> <th>p値^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>投与16週のsPGA 0/1達成率</td> <td>53.6 (178/332)</td> <td>32.1 (54/168)</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>投与16週のPASI 75達成率</td> <td>58.4 (194/332)</td> <td>35.1 (59/168)</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>投与16週のPASI 90達成率</td> <td>35.5 (118/332)</td> <td>19.6 (33/168)</td> <td>0.0002</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>投与24週のsPGA 0/1達成率</td> <td>58.7 (195/332)</td> <td>31.0 (52/168)</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>投与24週のPASI 75達成率</td> <td>69.3 (230/332)</td> <td>38.1 (64/168)</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>投与24週のPASI 90達成率</td> <td>42.2 (140/332)</td> <td>22.0 (37/168)</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>7</td> <td>投与16週のPSSD症状スコアのベースラインからの変化量、平均値</td> <td>-26.7 (BL:51.7)</td> <td>-17.8 (BL:56.2)</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>投与16週のss-PGA 0/1達成率^{*1}</td> <td>70.3 (147/209)</td> <td>39.1 (43/110)</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>9</td> <td>投与24週・投与52週のsPGA 0/1達成率</td> <td>45.5 (151/332)</td> <td>22.2 (37/167)</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>10</td> <td>投与24週・投与52週のPASI 75達成率</td> <td>56.3 (187/332)</td> <td>30.5 (51/167)</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>11</td> <td>投与24週・投与52週のPASI 90達成率</td> <td>31.0 (103/332)</td> <td>15.6 (26/167)</td> <td>0.0002</td> </tr> <tr> <td>12</td> <td>投与16週のsPGA 0達成率</td> <td>17.5 (58/332)</td> <td>4.8 (8/168)</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>13</td> <td>投与16週のPSSD症状スコア0達成率^{*2}</td> <td>7.9 (24/305)</td> <td>4.4 (7/158)</td> <td>0.1702</td> </tr> </tbody> </table>	検定順序	評価項目	Deuc群 N=332	APR群 N=168	p値 ^a	1	投与16週のsPGA 0/1達成率	53.6 (178/332)	32.1 (54/168)	<0.0001	2	投与16週のPASI 75達成率	58.4 (194/332)	35.1 (59/168)	<0.0001	3	投与16週のPASI 90達成率	35.5 (118/332)	19.6 (33/168)	0.0002	4	投与24週のsPGA 0/1達成率	58.7 (195/332)	31.0 (52/168)	<0.0001	5	投与24週のPASI 75達成率	69.3 (230/332)	38.1 (64/168)	<0.0001	6	投与24週のPASI 90達成率	42.2 (140/332)	22.0 (37/168)	<0.0001	7	投与16週のPSSD症状スコアのベースラインからの変化量、平均値	-26.7 (BL:51.7)	-17.8 (BL:56.2)	<0.0001	8	投与16週のss-PGA 0/1達成率 ^{*1}	70.3 (147/209)	39.1 (43/110)	<0.0001	9	投与24週・投与52週のsPGA 0/1達成率	45.5 (151/332)	22.2 (37/167)	<0.0001	10	投与24週・投与52週のPASI 75達成率	56.3 (187/332)	30.5 (51/167)	<0.0001	11	投与24週・投与52週のPASI 90達成率	31.0 (103/332)	15.6 (26/167)	0.0002	12	投与16週のsPGA 0達成率	17.5 (58/332)	4.8 (8/168)	<0.0001	13	投与16週のPSSD症状スコア0達成率 ^{*2}	7.9 (24/305)	4.4 (7/158)	0.1702
検定順序	評価項目	Deuc群 N=332	APR群 N=168	p値 ^a																																																																			
1	投与16週のsPGA 0/1達成率	53.6 (178/332)	32.1 (54/168)	<0.0001																																																																			
2	投与16週のPASI 75達成率	58.4 (194/332)	35.1 (59/168)	<0.0001																																																																			
3	投与16週のPASI 90達成率	35.5 (118/332)	19.6 (33/168)	0.0002																																																																			
4	投与24週のsPGA 0/1達成率	58.7 (195/332)	31.0 (52/168)	<0.0001																																																																			
5	投与24週のPASI 75達成率	69.3 (230/332)	38.1 (64/168)	<0.0001																																																																			
6	投与24週のPASI 90達成率	42.2 (140/332)	22.0 (37/168)	<0.0001																																																																			
7	投与16週のPSSD症状スコアのベースラインからの変化量、平均値	-26.7 (BL:51.7)	-17.8 (BL:56.2)	<0.0001																																																																			
8	投与16週のss-PGA 0/1達成率 ^{*1}	70.3 (147/209)	39.1 (43/110)	<0.0001																																																																			
9	投与24週・投与52週のsPGA 0/1達成率	45.5 (151/332)	22.2 (37/167)	<0.0001																																																																			
10	投与24週・投与52週のPASI 75達成率	56.3 (187/332)	30.5 (51/167)	<0.0001																																																																			
11	投与24週・投与52週のPASI 90達成率	31.0 (103/332)	15.6 (26/167)	0.0002																																																																			
12	投与16週のsPGA 0達成率	17.5 (58/332)	4.8 (8/168)	<0.0001																																																																			
13	投与16週のPSSD症状スコア0達成率 ^{*2}	7.9 (24/305)	4.4 (7/158)	0.1702																																																																			
	<p>%(例数) Deuc:デュークラバシチニブ, APR:アプレミラスト, BL:ベースライン FAS, COVID-19により有効性評価を行わなかった患者は投与24週から52週の要約から除外した。 a:二値変数:NRI法、層別化CMH検定、連続変数:mBOCF法、共分散分析 地域、生物製剤使用歴の有無及び体重を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定、両側有意水準$\alpha=0.025$ ^{*1} ss-PGAのベースライン値が3以上の患者における達成率 ^{*2} PSSD症状スコアのベースライン値が1以上の患者における達成率</p>																																																																						

結 果	<p>安全性</p> <p><u>投与0週～16週（プラセボ対照期間）</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与16週までの副作用の発現率は、デュークラバシチニブ群19.6%（65/332例）、プラセボ群12.1%（20/165例）、アプレミラスト群21.4%（36/168例）であった。デュークラバシチニブ群の主な副作用は、下痢（11例、3.3%）、上気道感染（7例、2.1%）、プラセボ群では、下痢（5例、3.0%）、頭痛（4例、2.4%）、上気道感染（3例、1.8%）、アプレミラスト群では、悪心（13例、7.7%）、下痢（11例、6.5%）、頭痛（7例、4.2%）であった。 ・重篤な副作用は、デュークラバシチニブ群で1例（心筋梗塞）、アプレミラスト群で2例（限局性感染1例、冠動脈硬化症、冠動脈疾患、高血圧及び心筋梗塞が併発した1例）に認められ、プラセボ群では認められなかった。 ・投与中止に至った副作用は、デュークラバシチニブ群で6例（リンパ球減少症、心筋梗塞、肝機能異常、毛包炎、気分変化、乾癬が各1例）、プラセボ群で3例（食欲減退、下痢、うつ病及び頭痛が併発した1例、頭痛1例、乾癬1例）、アプレミラスト群で6例（発疹1例、下痢、悪心及び嘔吐が併発した1例、不安、下痢、悪心及び自殺念慮が併発した1例、冠動脈硬化症、冠動脈疾患、高血圧及び心筋梗塞が併発した1例、下痢、消化器痛及び紅斑が併発した1例、頭痛、悪心及び嘔吐が併発した1例）に認められた。 ・プラセボ群の1例が高血圧性心疾患により死亡し、デュークラバシチニブ群では死亡は認められなかった。 <p>安全性：プラセボ対照期間（投与0週～16週、As treated集団※）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Deuc群 N=332</th> <th>PBO群 N=165</th> <th>APR群 N=168</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>死亡</td> <td>0</td> <td>1 (0.6)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>重篤な有害事象</td> <td>7 (2.1)</td> <td>9 (5.5)</td> <td>4 (2.4)</td> </tr> <tr> <td>重篤な副作用</td> <td>1 (0.3)</td> <td>0</td> <td>2 (1.2)</td> </tr> <tr> <td>有害事象</td> <td>176 (53.0)</td> <td>70 (42.4)</td> <td>93 (55.4)</td> </tr> <tr> <td>副作用</td> <td>65 (19.6)</td> <td>20 (12.1)</td> <td>36 (21.4)</td> </tr> <tr> <td>中止に至った有害事象</td> <td>6 (1.8)</td> <td>7 (4.2)</td> <td>10 (6.0)</td> </tr> </tbody> </table> <p>発現例数 (%) Deuc：デュークラバシチニブ、PBO：プラセボ、APR：アプレミラスト</p> <p><u>投与0週～52週（全試験期間）</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与52週までの副作用の発現率は、デュークラバシチニブ群で22.0%（117/531例）、アプレミラスト群で26.8%（45/168例）であった。デュークラバシチニブ群の主な副作用は、下痢（14例、2.6%）、上咽頭炎（13例、2.4%）、上気道感染（12例、2.3%）、アプレミラスト群では、悪心（15例、8.9%）、下痢（11例、6.5%）、頭痛（9例、5.4%）であった。 ・重篤な副作用は、デュークラバシチニブ群で1例（心筋梗塞）、アプレミラスト群で2例（限局性感染1例、高血圧及び心筋梗塞が併発した1例）に認められた。 ・投与中止に至った副作用は、デュークラバシチニブ群で9例（リンパ球減少症、心筋梗塞、肝機能異常、毛包炎、気分変化、乾癬、糸球体濾過率減少、自然流産、発疹が各1例）、アプレミラスト群で7例（消極的思考1例、発疹1例、下痢、悪心及び嘔吐が併発した1例、不安、下痢、悪心及び自殺念慮が併発した1例、冠動脈硬化症、冠動脈疾患、高血圧及び心筋梗塞が併発した1例、下痢、消化器痛及び紅斑が併発した1例、頭痛、悪心及び嘔吐が併発した1例）に認められた。 ・本試験では、デュークラバシチニブ群及びアプレミラスト群に死亡は認められなかった。 <p>安全性：全試験期間（投与0週～52週、As treated集団※）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Deuc群 N=531</th> <th colspan="2">APR群 N=168</th> </tr> <tr> <th>発現例数 (%)</th> <th>/100人・年</th> <th>発現例数 (%)</th> <th>/100人・年</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>重篤な有害事象</td> <td>31 (5.8)</td> <td>7.5</td> <td>6 (3.6)</td> <td>5.2</td> </tr> <tr> <td>有害事象</td> <td>395 (74.4)</td> <td>211.8</td> <td>127 (75.6)</td> <td>234.3</td> </tr> <tr> <td>投与中止に至った有害事象</td> <td>14 (2.6)</td> <td>3.3</td> <td>12 (7.1)</td> <td>10.3</td> </tr> <tr> <td>副作用</td> <td>117 (22.0)</td> <td>33.1</td> <td>45 (26.8)</td> <td>46.9</td> </tr> </tbody> </table> <p>Deuc：デュークラバシチニブ、APR：アプレミラスト ※ 治験薬を1回以上投与された患者集団</p>		Deuc群 N=332	PBO群 N=165	APR群 N=168	死亡	0	1 (0.6)	0	重篤な有害事象	7 (2.1)	9 (5.5)	4 (2.4)	重篤な副作用	1 (0.3)	0	2 (1.2)	有害事象	176 (53.0)	70 (42.4)	93 (55.4)	副作用	65 (19.6)	20 (12.1)	36 (21.4)	中止に至った有害事象	6 (1.8)	7 (4.2)	10 (6.0)		Deuc群 N=531		APR群 N=168		発現例数 (%)	/100人・年	発現例数 (%)	/100人・年	重篤な有害事象	31 (5.8)	7.5	6 (3.6)	5.2	有害事象	395 (74.4)	211.8	127 (75.6)	234.3	投与中止に至った有害事象	14 (2.6)	3.3	12 (7.1)	10.3	副作用	117 (22.0)	33.1	45 (26.8)	46.9
		Deuc群 N=332	PBO群 N=165	APR群 N=168																																																						
死亡	0	1 (0.6)	0																																																							
重篤な有害事象	7 (2.1)	9 (5.5)	4 (2.4)																																																							
重篤な副作用	1 (0.3)	0	2 (1.2)																																																							
有害事象	176 (53.0)	70 (42.4)	93 (55.4)																																																							
副作用	65 (19.6)	20 (12.1)	36 (21.4)																																																							
中止に至った有害事象	6 (1.8)	7 (4.2)	10 (6.0)																																																							
	Deuc群 N=531		APR群 N=168																																																							
	発現例数 (%)	/100人・年	発現例数 (%)	/100人・年																																																						
重篤な有害事象	31 (5.8)	7.5	6 (3.6)	5.2																																																						
有害事象	395 (74.4)	211.8	127 (75.6)	234.3																																																						
投与中止に至った有害事象	14 (2.6)	3.3	12 (7.1)	10.3																																																						
副作用	117 (22.0)	33.1	45 (26.8)	46.9																																																						

結 果	<p>日本人部分集団 (66例) における安全性 投与0週～16週 (プラセボ対照期間)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与16週までの副作用の発現率は、デュークラバシチニブ群21.9% (7/32例)、プラセボ群17.6% (3/17例)、アプレミラスト群29.4% (5/17例)であった。 ・副作用の内訳は、デュークラバシチニブ群では、腹部不快感、口角口唇炎、下痢、悪心、発疹、蕁麻疹、好酸球増加症、肝機能異常、毛包炎が各1例 (3.1%)、プラセボ群では、乾癬、白癬感染、頭痛が各1例 (5.9%)、アプレミラスト群では、下痢、頭痛が各2例 (11.8%)、皮脂欠乏性湿疹、疲労が各1例 (5.9%)であった。 ・重篤な有害事象は、デュークラバシチニブ群で1例 (腎盂腎炎) に認められ、プラセボ群及びアプレミラスト群では認められなかった。 ・投与中止に至った有害事象は、デュークラバシチニブ群で2例 (肝機能異常、毛包炎が各1例)、プラセボ群で1例 (乾癬)、アプレミラスト群で1例 (乾癬) に認められた。 ・本試験の日本人集団では、いずれの群も死亡は認められなかった。 <p>安全性：プラセボ対照期間 (投与0週～16週、As treated集団※、日本人部分集団)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Deuc群 N=32</th> <th>PBO群 N=17</th> <th>APR群 N=17</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>重篤な有害事象</td> <td>1 (3.1)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>有害事象</td> <td>22 (68.8)</td> <td>10 (58.8)</td> <td>12 (70.6)</td> </tr> <tr> <td>副作用</td> <td>7 (21.9)</td> <td>3 (17.6)</td> <td>5 (29.4)</td> </tr> <tr> <td>投与中止に至った有害事象</td> <td>2 (6.3)</td> <td>1 (5.9)</td> <td>1 (5.9)</td> </tr> </tbody> </table> <p>発現例数 (%) Deuc: デュークラバシチニブ、PBO: プラセボ、APR: アプレミラスト</p> <p>投与0週～52週 (全試験期間)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与52週までの副作用の発現率は、デュークラバシチニブ群23.2% (13/56例)、アプレミラスト群29.4% (5/17例)であった。 ・副作用の内訳は、デュークラバシチニブ群では、毛包炎、上咽頭炎、下痢、蕁麻疹、好酸球増加症が各2例 (3.6%)、体部白癬、帯状疱疹、腹部不快感、口角口唇炎、悪心、発疹、白血球減少症、洞性徐脈、肝機能異常、血中β-D-グルカン増加が各1例 (1.8%)、アプレミラスト群では、下痢、頭痛が各2例 (11.8%)、口腔ヘルペス、皮脂欠乏性湿疹、嚢胞破裂、疲労、関節痛、高血圧が各1例 (5.9%)であった。 ・重篤な有害事象は、デュークラバシチニブ群で5例 (腎盂腎炎、鎖骨骨折、労作性呼吸困難、白内障、変形性関節症が各1例) に認められ、アプレミラスト群では認められなかった。 ・投与中止に至った有害事象は、デュークラバシチニブ群で2例 (肝機能異常、毛包炎が各1例)、アプレミラスト群で1例 (乾癬) に認められた。 ・本試験の日本人集団では、いずれの群も死亡は認められなかった。 <p>安全性：全試験期間 (投与0週～52週、As treated集団※、日本人部分集団)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Deuc群 N=56</th> <th colspan="2">APR群 N=17</th> </tr> <tr> <th>発現例数 (%)</th> <th>/100人・年</th> <th>発現例数 (%)</th> <th>/100人・年</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>重篤な有害事象</td> <td>5 (8.9)</td> <td>11.7</td> <td>0</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>有害事象</td> <td>48 (85.7)</td> <td>336.8</td> <td>14 (82.4)</td> <td>358.6</td> </tr> <tr> <td>副作用</td> <td>13 (23.2)</td> <td>34.1</td> <td>5 (29.4)</td> <td>63.4</td> </tr> <tr> <td>投与中止に至った有害事象</td> <td>2 (3.6)</td> <td>4.5</td> <td>1 (5.9)</td> <td>9.0</td> </tr> </tbody> </table> <p>Deuc: デュークラバシチニブ、APR: アプレミラスト ※ 治験薬を1回以上投与された患者集団</p> <p>注) 副作用: 治療との関連性は、治療割付けを盲検化された状況下において治験責任医師が判定した。</p>		Deuc群 N=32	PBO群 N=17	APR群 N=17	重篤な有害事象	1 (3.1)	0	0	有害事象	22 (68.8)	10 (58.8)	12 (70.6)	副作用	7 (21.9)	3 (17.6)	5 (29.4)	投与中止に至った有害事象	2 (6.3)	1 (5.9)	1 (5.9)		Deuc群 N=56		APR群 N=17		発現例数 (%)	/100人・年	発現例数 (%)	/100人・年	重篤な有害事象	5 (8.9)	11.7	0	—	有害事象	48 (85.7)	336.8	14 (82.4)	358.6	副作用	13 (23.2)	34.1	5 (29.4)	63.4	投与中止に至った有害事象	2 (3.6)	4.5	1 (5.9)	9.0
		Deuc群 N=32	PBO群 N=17	APR群 N=17																																														
重篤な有害事象	1 (3.1)	0	0																																															
有害事象	22 (68.8)	10 (58.8)	12 (70.6)																																															
副作用	7 (21.9)	3 (17.6)	5 (29.4)																																															
投与中止に至った有害事象	2 (6.3)	1 (5.9)	1 (5.9)																																															
	Deuc群 N=56		APR群 N=17																																															
	発現例数 (%)	/100人・年	発現例数 (%)	/100人・年																																														
重篤な有害事象	5 (8.9)	11.7	0	—																																														
有害事象	48 (85.7)	336.8	14 (82.4)	358.6																																														
副作用	13 (23.2)	34.1	5 (29.4)	63.4																																														
投与中止に至った有害事象	2 (3.6)	4.5	1 (5.9)	9.0																																														

海外第Ⅲ相臨床試験 (IM011-047試験: POETYK PSO-2) (海外データ)^{30), 31)}

目的: 中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象に、投与16週のsPGA 0/1及びPASI 75達成率により、デュークラバシチニブのプラセボに対する優越性を検証し、安全性を検討する。

試験デザイン	多施設共同ランダム化二重盲検ダブルダミープラセボ及びアプレミラスト対照並行群間比較試験 (再ランダム化による治療中止及び再投与を伴う)
対象	中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者1,020例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬と診断された18歳以上の男女 ・スクリーニング来院時及びDay1の両方で、PASIスコア12以上、sPGAスコア3以上、体表面積 (BSA) 10%以上の病変を有する患者 ・6ヵ月以上にわたり、形態学的変化又は重大な再燃が認められない安定した局面型皮疹を有する乾癬があり、治験担当医師が光線療法又は全身療法が適応となると判断した患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・局面型皮疹を有する乾癬以外の乾癬 (滴状乾癬、反対型乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症及び薬剤性乾癬) を有する患者 ・以下を含む、その他の除外基準に該当する患者 <ul style="list-style-type: none"> - 活動性の急性又は慢性感染症 [帯状疱疹の現病歴、重度の単純ヘルペス又は感染症若しくは重度の帯状疱疹の既往歴、B型肝炎ウイルス、未治療のC型肝炎ウイルス、HIV又は結核] を含む感染症 - 免疫に関連する特定の基準 - 不安定な臨床状態の所見 (腎臓、肝臓、血液、消化器、内分泌、肺、精神、神経、免疫又は限局性の活動性感染症/感染性の疾患など) - 過去5年以内のがんの罹患 (ただし、切除された皮膚基底細胞癌及び扁平上皮癌、並びに治療済みの子宮頸部上皮内癌は除く) - コントロール不良の重大な精神神経疾患 - 自殺念慮又は自殺行動の既往歴 - 特定の臨床検査の異常値
試験方法	<p><u>投与0週～16週 (プラセボ対照期間)</u> 患者をデュークラバシチニブ群 (6mg1日1回)、プラセボ群、アプレミラスト群 (30mg1日2回まで漸増) に2:1:1の比でランダムに割り付け、16週間経口投与した。 なお、患者を地域、生物製剤使用歴の有無及び体重で層別化した。</p> <p><u>投与0週～24週</u> 投与16週にプラセボ群の全ての患者を盲検下でデュークラバシチニブ (6mg1日1回) に切り替え、デュークラバシチニブ群、アプレミラスト群は同じ投与レジメンを投与24週まで継続した。</p> <p><u>投与24週～52週 (維持投与期間)</u> <ul style="list-style-type: none"> ・デュークラバシチニブ群: 投与24週にPASI 75を達成した患者 (レスポナー) は1:1の比でデュークラバシチニブ又はプラセボのいずれかに再ランダム化することとし、PASI 75を達成しなかった患者 (ノンレスポナー) はデュークラバシチニブの投与を継続した。 ・アプレミラスト群: 投与24週にPASI 75を達成した患者はプラセボに切り替え、PASI 75を達成しなかった患者はデュークラバシチニブ (6mg1日1回) に切り替えた。 ・プラセボ群: 投与16週にデュークラバシチニブに切り替え、投与52週まで継続した。 デュークラバシチニブ群及びアプレミラスト群でプラセボに切り替えた後、いずれかの来院時に再発 (ベースラインから投与24週までのPASI改善率が50%以上消失することと定義) が認められた場合、投与52週まで再びデュークラバシチニブに切り替えることとした。しかしながら、システムの不具合により、再発例に本剤への切り替えが行われず、プラセボの投与が継続された。 また、投与24週にsPGAが3以上又はss-PGAが3以上で身体又は頭皮に中等度以上の病変を有することが示唆される患者は、制限された外用治療薬又はシャンプーによる治療を治験担当医師の判断で開始できることとし、52週まで継続可能とした。 患者は投与52週に投与期間を完了し、適格となった患者は長期継続試験であるIM011-075試験に移行し、投与を継続できることとした。</p>

主要評価項目	デュークラバシチニブ vs プラセボ 投与16週のsPGA 0/1及びPASI 75達成率												
副次評価項目	<p>デュークラバシチニブ vs プラセボ</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与16週のPASI 90、ss-PGA 0/1^{*1}、sPGA 0、PASI 100、PSSD症状スコア0^{*2}、DLQI 0/1^{*3}、PGA-F 0/1^{*4}達成率 <p>デュークラバシチニブ vs アプレミラスト</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与16週のsPGA 0/1、PASI 75、PASI 90達成率、ss-PGA 0/1^{*1}、sPGA 0、PSSD症状スコア0^{*2}達成率、PSSD症状スコアのベースラインからの変化量 ・投与24週のsPGA0/1、PASI 75、PASI 90達成率 等 <p>※1 ss-PGAのベースライン値が3以上の患者における達成率 ※2 PSSD症状スコアのベースライン値が1以上の患者における達成率 ※3 DLQIのベースライン値が2以上の患者における達成率 ※4 PGA-Fのベースライン値が3以上の患者における達成率</p> <p>安全性：有害事象 等</p>												
結 果	<p>主要評価項目</p> <p>投与16週のsPGA 0/1達成率はデュークラバシチニブ群49.5%、プラセボ群8.6%、PASI 75達成率はデュークラバシチニブ群53.0%、プラセボ群9.4%であり、二つの主要評価項目で統計学的な有意差が認められ（いずれも$p < 0.0001$、層別CMH検定）、デュークラバシチニブのプラセボに対する優越性が検証された。</p> <p>投与16週のsPGA 0/1及びPASI 75達成率（プラセボ群との比較、NRI）-FAS</p> <table border="1" data-bbox="456 902 1394 1037"> <thead> <tr> <th>評価項目</th> <th>Deuc群 N=511</th> <th>PBO群 N=255</th> <th>p値^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>sPGA 0/1達成率</td> <td>49.5 (253/511)</td> <td>8.6 (22/255)</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>PASI 75達成率</td> <td>53.0 (271/511)</td> <td>9.4 (24/255)</td> <td><0.0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>%（例数） Deuc：デュークラバシチニブ、PBO：プラセボ a：地域、生物製剤使用歴の有無及び体重を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定、両側有意水準 $\alpha = 0.05$</p>	評価項目	Deuc群 N=511	PBO群 N=255	p値 ^a	sPGA 0/1達成率	49.5 (253/511)	8.6 (22/255)	<0.0001	PASI 75達成率	53.0 (271/511)	9.4 (24/255)	<0.0001
評価項目	Deuc群 N=511	PBO群 N=255	p値 ^a										
sPGA 0/1達成率	49.5 (253/511)	8.6 (22/255)	<0.0001										
PASI 75達成率	53.0 (271/511)	9.4 (24/255)	<0.0001										

結 果	副次評価項目	階層的検定の各検定グループ内の評価項目において、デュークラバシチニブ群とプラセボ群との比較では7番目までの項目で、アプレミラスト群との比較では9番目までの項目で、統計学的有意差が認められた。				
		主な副次評価項目（プラセボ群との比較、NRI）-FAS				
		rank	評価項目	Deuc群 N=511	PBO群 N=255	p値 ^a
		1	投与16週のPASI 90 達成率	27.0 (138/511)	2.7 (7/255)	<0.0001
		2	投与16週のss-PGA 0/1 達成率 ^{*1}	59.7 (182/305)	17.3 (30/173)	<0.0001
		3	投与16週のsPGA 0 達成率	15.7 (80/511)	1.2 (3/255)	<0.0001
		4	投与16週のPASI 100 達成率	10.2 (52/511)	1.2 (3/255)	<0.0001
		5	投与16週のPSSD症状 スコア0達成率 ^{*2}	7.5 (35 /466)	1.3 (3/238)	0.0005
		6	投与16週のDLQI 0/1 達成率 ^{*3}	37.6 (186/495)	9.8 (24/246)	<0.0001
		7	24週時PASI 75レスポ ンダーの52週までに生じた 再発までの期間 ^b	- ^c	- ^c	<0.0001
	8	投与16週のPGA-F 0/1 達成率 ^{*4}	20.3 (14/69)	7.9 (3/38)	0.0621	
	<p>% (例数) Deuc: デュークラバシチニブ, PBO: プラセボ a: 二値変数: 層別化Cochran-Mantel-Haenszel検定、連続変数: 共分散分析 層別因子: 地域、生物製剤使用歴の有無及び体重、両側有意水準 $\alpha=0.025$ b: 中央値は推定不能、p値は再発までの期間の分布の比較、c: Kaplan-Meier法による推定 ※1 ss-PGAのベースライン値が3以上の患者における達成率 ※2 PSSD症状スコアのベースライン値が1以上の患者における達成率 ※3 DLQIのベースライン値が2以上の患者における達成率 ※4 PGA-Fのベースライン値が3以上の患者における達成率</p>					
	投与16週、24週及び52週の各評価項目（アプレミラスト群との比較、NRI）-FAS					
	rank	評価項目	Deuc群 N=511	PBO群 N=254	p値 ^a	
	1	投与16週のsPGA 0/1 達成率	49.5 (253/511)	33.9 (86/254)	<0.0001	
	2	投与16週のPASI 75 達成率	53.0 (271/511)	39.8 (101/254)	0.0004	
	3	投与16週のPASI 90 達成率	27.0 (138/511)	18.1 (46/254)	0.0046	
	4	投与24週のsPGA 0/1 達成率	49.8 (251/504)	29.5 (75/254)	<0.0001	
	5	投与24週のPASI 75 達成率	58.7 (296/504)	37.8 (96/254)	<0.0001	
	6	投与24週のPASI 90 達成率	32.5 (164/504)	19.7 (50/254)	0.0001	
	7	投与16週のPSSD症状 スコアのベースラインから の変化量 (参考情報)	-28.3 (BL: 52.3)	-21.1 (BL: 51.9)	<0.0001	
	8	投与16週のss-PGA 0/1 達成率 ^{*1}	59.7 (182/305)	36.7 (61/166)	<0.0001	
	9	投与16週のsPGA 0 達成率	15.7 (80/511)	6.3 (16/254)	0.0002	
	10	投与16週のPSSD症状 スコア0達成率 ^{*2} (参考情報)	7.5 (35/466)	4.3 (10/232)	0.0928	
	<p>(例数) Deuc: デュークラバシチニブ, APR: アプレミラスト PSSD症状スコアのベースラインからの変化量は調整平均値、BL: ベースライン値 a: 二値変数: NRI法、層別化Cochran-Mantel-Haenszel検定、連続変数: mBOCF法、共分散分析 層別因子: 地域、生物製剤使用歴の有無及び体重、両側有意水準 $\alpha=0.025$ ※1 ss-PGAのベースライン値が3以上の患者における達成率 ※2 PSSD症状スコアのベースライン値が1以上の患者における達成率</p>					

結 果	安全性																																	
	投与0週～16週 (プラセボ対照期間)																																	
	<ul style="list-style-type: none"> 重篤な有害事象は、デュークラバシチニブ群で8例 (1.6%)、プラセボ群で3例 (1.2%)、アプレミラスト群で1例 (0.4%) に認められた。 重篤な有害事象の内訳は、デュークラバシチニブ群では、憩室炎、敗血症、レンサ球菌性菌血症、上気道感染、心停止、心不全、胃腸出血、アナフィラキシー反応、脱水、悪性高血圧が各1例 (0.2%)、プラセボ群では、蜂巣炎、末梢動脈閉塞、大うつ病、慢性閉塞性肺疾患が各1例 (0.4%)、アプレミラスト群では、胃腸出血、胃腸管動静脈奇形、肺腺癌、虚血性脳卒中が各1例 (0.4%) であった。 投与中止に至った有害事象は、デュークラバシチニブ群で2.7%、プラセボ群で3.5%、アプレミラスト群で4.7%に認められた。 																																	
	安全性：投与0週～16週 (プラセボ対照期間、As treated集団*)																																	
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Deuc群 N=510</th> <th>PBO群 N=254</th> <th>APR群 N=254</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>死亡</td> <td>1 (0.2)</td> <td>0</td> <td>1 (0.4)</td> </tr> <tr> <td>重篤な有害事象</td> <td>8 (1.6)</td> <td>3 (1.2)</td> <td>1 (0.4)</td> </tr> <tr> <td>重篤な副作用</td> <td>1 (0.2)</td> <td>1 (0.4)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>有害事象</td> <td>293 (57.5)</td> <td>138 (54.3)</td> <td>150 (59.1)</td> </tr> <tr> <td>副作用</td> <td>99 (19.4)</td> <td>45 (17.7)</td> <td>73 (28.7)</td> </tr> <tr> <td>投与中止に至った有害事象</td> <td>14 (2.7)</td> <td>9 (3.5)</td> <td>12 (4.7)</td> </tr> </tbody> </table>		Deuc群 N=510	PBO群 N=254	APR群 N=254	死亡	1 (0.2)	0	1 (0.4)	重篤な有害事象	8 (1.6)	3 (1.2)	1 (0.4)	重篤な副作用	1 (0.2)	1 (0.4)	0	有害事象	293 (57.5)	138 (54.3)	150 (59.1)	副作用	99 (19.4)	45 (17.7)	73 (28.7)	投与中止に至った有害事象	14 (2.7)	9 (3.5)	12 (4.7)					
		Deuc群 N=510	PBO群 N=254	APR群 N=254																														
	死亡	1 (0.2)	0	1 (0.4)																														
	重篤な有害事象	8 (1.6)	3 (1.2)	1 (0.4)																														
	重篤な副作用	1 (0.2)	1 (0.4)	0																														
	有害事象	293 (57.5)	138 (54.3)	150 (59.1)																														
副作用	99 (19.4)	45 (17.7)	73 (28.7)																															
投与中止に至った有害事象	14 (2.7)	9 (3.5)	12 (4.7)																															
発現例数 (%) Deuc: デュークラバシチニブ, PBO: プラセボ, APR: アプレミラスト																																		
投与0週～24週																																		
<ul style="list-style-type: none"> 重篤な有害事象は、デュークラバシチニブ群5.6/100人・年、アプレミラスト群2.8/100人・年であった。 投与中止に至った有害事象はデュークラバシチニブ群で7.6/100人・年、アプレミラスト群で13.1/100人・年であった。 																																		
安全性：曝露期間で調整した発現率 (投与0週～24週、As treated集団*)																																		
<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Deuc群 N=722</th> <th colspan="2">PBO群 N=254</th> <th colspan="2">APR群 N=254</th> </tr> <tr> <th>発現例数 (%)</th> <th>/100人・年</th> <th>発現例数 (%)</th> <th>/100人・年</th> <th>発現例数 (%)</th> <th>/100人・年</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>重篤な有害事象</td> <td>14 (1.9)</td> <td>5.6</td> <td>3 (1.2)</td> <td>4.1</td> <td>3 (1.2)</td> <td>2.8</td> </tr> <tr> <td>有害事象</td> <td>419 (58.0)</td> <td>297.0</td> <td>138 (54.3)</td> <td>310.4</td> <td>172 (67.7)</td> <td>329.6</td> </tr> <tr> <td>投与中止に至った有害事象</td> <td>19 (2.6)</td> <td>7.6</td> <td>9 (3.5)</td> <td>12.3</td> <td>14 (5.5)</td> <td>13.1</td> </tr> </tbody> </table>		Deuc群 N=722		PBO群 N=254		APR群 N=254		発現例数 (%)	/100人・年	発現例数 (%)	/100人・年	発現例数 (%)	/100人・年	重篤な有害事象	14 (1.9)	5.6	3 (1.2)	4.1	3 (1.2)	2.8	有害事象	419 (58.0)	297.0	138 (54.3)	310.4	172 (67.7)	329.6	投与中止に至った有害事象	19 (2.6)	7.6	9 (3.5)	12.3	14 (5.5)	13.1
		Deuc群 N=722		PBO群 N=254		APR群 N=254																												
	発現例数 (%)	/100人・年	発現例数 (%)	/100人・年	発現例数 (%)	/100人・年																												
重篤な有害事象	14 (1.9)	5.6	3 (1.2)	4.1	3 (1.2)	2.8																												
有害事象	419 (58.0)	297.0	138 (54.3)	310.4	172 (67.7)	329.6																												
投与中止に至った有害事象	19 (2.6)	7.6	9 (3.5)	12.3	14 (5.5)	13.1																												
Deuc: デュークラバシチニブ, PBO: プラセボ, APR: アプレミラスト																																		
投与24週～52週 (維持投与期間)																																		
(Deuc群の投与24週におけるPASI 75レスポナーは、Deuc継続群とDeuc-PBO群に再ランダム化され、PASI 75ノンレスポナーは、再ランダム化されず、Deucを継続した。)																																		
<ul style="list-style-type: none"> 重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象は、以下のとおりであった。 																																		
安全性：再ランダム化された患者 (投与24週～52週、As treated集団*)																																		
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Deuc継続群 N=148</th> <th>Deuc-PBO^a群 N=146</th> <th>Deuc-PBO-Deuc (切替) 群 N=4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>重篤な有害事象</td> <td>3 (2.0)</td> <td>1 (0.7)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>有害事象</td> <td>99 (66.9)</td> <td>81 (55.5)</td> <td>3 (-)</td> </tr> <tr> <td>投与中止に至った有害事象</td> <td>1 (0.7)</td> <td>2 (1.4)</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>		Deuc継続群 N=148	Deuc-PBO ^a 群 N=146	Deuc-PBO-Deuc (切替) 群 N=4	重篤な有害事象	3 (2.0)	1 (0.7)	0	有害事象	99 (66.9)	81 (55.5)	3 (-)	投与中止に至った有害事象	1 (0.7)	2 (1.4)	0																		
	Deuc継続群 N=148	Deuc-PBO ^a 群 N=146	Deuc-PBO-Deuc (切替) 群 N=4																															
重篤な有害事象	3 (2.0)	1 (0.7)	0																															
有害事象	99 (66.9)	81 (55.5)	3 (-)																															
投与中止に至った有害事象	1 (0.7)	2 (1.4)	0																															
発現例数 (%) Deuc: デュークラバシチニブ, PBO: プラセボ																																		
a Deuc又はAPRからPBOへの切り替え後、いずれかの来院時に再発 (ベースラインから投与24週までのPASI改善率が50%以上消失することと定義) が認められた場合には、Deucに切り替えることとされていたが、システムの不具合により、切り替えは行われず、PBO投与が継続された。																																		
※ 治験薬を1回以上投与された患者集団																																		

結 果	安全性：再ランダム化されなかった患者（投与24週～52週、As treated集団 [※] ）																																													
		Deuc継続群 N=142	PBO-Deuc (切替)群 N=203	APR-Deuc (切替)群 N=111	APR-PBO ^a 群 N=97																																									
	重篤な有害事象	2 (1.4)	6 (3.0)	0	1 (1.0)																																									
	有害事象	79 (55.6)	133 (65.5)	65 (58.6)	58 (59.8)																																									
	投与中止に至った有害事象	2 (1.4)	4 (2.0)	3 (2.7)	5 (5.2)																																									
<p>発現例数 (%) Deuc: デュークラバシチニブ、PBO: プラセボ、APR: アプレミラスト a Deuc又はAPRからPBOへの切り替え後、いずれかの来院時に再発（ベースラインから投与24週までのPASI改善率が50%以上消失することと定義）が認められた場合には、Deucに切り替えることとされていたが、システムの不具合により、切り替えは行われず、PBO投与が継続された。 [※] 治験薬を1回以上投与された患者集団</p> <p><u>投与0週～投与52週（全試験期間）</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与52週までの副作用発現率は、デュークラバシチニブ群で22.4%（187/833例）、プラセボ群で15.2%（76/501例）、アプレミラスト群で32.3%（82/254例）であった。デュークラバシチニブ群の主な副作用は、上咽頭炎（20例、2.4%）、上気道感染（18例、2.2%）、下痢（15例、1.8%）、プラセボ群では下痢（11例、2.2%）、乾癬（9例、1.8%）、上咽頭炎及び上気道感染（各6例、1.2%）、アプレミラスト群では、悪心（21例、8.3%）、下痢（20例、7.9%）、頭痛（11例、4.3%）であった。 ・重篤な副作用は、デュークラバシチニブ群で3例（心房細動、上気道感染、COVID-19が各1例）、プラセボ群で2例（蜂巣炎1例、急性呼吸不全及び心嚢液貯留が併発した1例）アプレミラスト群で1例（マイコプラズマ感染1例）に認められた。 ・投与中止に至った副作用は、デュークラバシチニブ群で14例（糸球体濾過率減少2例、胸痛及び不眠症が併発した1例、肺炎1例、蕁麻疹1例、発疹1例、疲労及び筋肉痛が併発した1例、下痢及び不眠症が併発した1例、血中クレアチンホスホキナーゼ増加1例、下痢及び嘔吐が併発した1例、抑うつ気分、疲労及び自殺念慮が併発した1例、過敏症1例、COVID-19 1例、嘔吐1例）、プラセボ群で6例（乾癬3例、蜂巣炎1例、紅斑1例、過敏症1例）、アプレミラスト群で12例（下痢2例、腹部不快感1例、嗜眠1例、腹痛及び鼓腸が併発した1例、不眠症1例、不安、疲労、悪心及び振戦が併発した1例、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加が併発した1例、上腹部痛1例、腹痛及び筋痙縮が併発した1例、乾癬1例、悪心及び腹痛が併発した1例）に認められた。 ・本試験では、52週までに、デュークラバシチニブ群で2例（心不全及び敗血症1例、肝細胞癌1例）、アプレミラスト群で1例（肺癌及び胃腸出血）が死亡した。プラセボ群では死亡は認められなかった。 <p>安全性：曝露期間で調整した発現率（投与0週～52週、As treated集団[※]）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Deuc群 N=833</th> <th colspan="2">PBO群 N=501</th> <th colspan="2">APR群 N=254</th> </tr> <tr> <th>発現例数 (%)</th> <th>/100人・年</th> <th>発現例数 (%)</th> <th>/100人・年</th> <th>発現例数 (%)</th> <th>/100人・年</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>重篤な有害事象</td> <td>24 (2.9)</td> <td>4.3</td> <td>5 (1.0)</td> <td>2.5</td> <td>3 (1.2)</td> <td>2.8</td> </tr> <tr> <td>有害事象</td> <td>600 (72.0)</td> <td>242.4</td> <td>277 (55.3)</td> <td>221.5</td> <td>172 (67.7)</td> <td>329.6</td> </tr> <tr> <td>副作用</td> <td>187 (22.4)</td> <td>40.2</td> <td>76 (15.2)</td> <td>42.4</td> <td>82 (32.3)</td> <td>99.8</td> </tr> <tr> <td>投与中止に至った有害事象</td> <td>29 (3.5)</td> <td>5.2</td> <td>16 (3.2)</td> <td>8.0</td> <td>14 (5.5)</td> <td>13.1</td> </tr> </tbody> </table> <p>Deuc: デュークラバシチニブ、PBO: プラセボ、APR: アプレミラスト [※] 治験薬を1回以上投与された患者集団</p> <p>注) 副作用: 治療との関連性は、治療割付けを盲検化された状況下において治験責任医師が判定した。</p>							Deuc群 N=833		PBO群 N=501		APR群 N=254		発現例数 (%)	/100人・年	発現例数 (%)	/100人・年	発現例数 (%)	/100人・年	重篤な有害事象	24 (2.9)	4.3	5 (1.0)	2.5	3 (1.2)	2.8	有害事象	600 (72.0)	242.4	277 (55.3)	221.5	172 (67.7)	329.6	副作用	187 (22.4)	40.2	76 (15.2)	42.4	82 (32.3)	99.8	投与中止に至った有害事象	29 (3.5)	5.2	16 (3.2)	8.0	14 (5.5)	13.1
	Deuc群 N=833		PBO群 N=501		APR群 N=254																																									
	発現例数 (%)	/100人・年	発現例数 (%)	/100人・年	発現例数 (%)	/100人・年																																								
重篤な有害事象	24 (2.9)	4.3	5 (1.0)	2.5	3 (1.2)	2.8																																								
有害事象	600 (72.0)	242.4	277 (55.3)	221.5	172 (67.7)	329.6																																								
副作用	187 (22.4)	40.2	76 (15.2)	42.4	82 (32.3)	99.8																																								
投与中止に至った有害事象	29 (3.5)	5.2	16 (3.2)	8.0	14 (5.5)	13.1																																								

国内第Ⅲ相臨床試験 (IM011-066試験: POETYK PSO-4) ³²⁾

目的: 中等症から重症の安定した局面型皮疹を有する乾癬患者 (関節症性乾癬の有無を問わない)、汎発型膿疱性乾癬患者、乾癬性紅皮症患者を対象に、投与16週のsPGA 0/1及びPASI 75達成率により、デュークラバシチニブの有効性及び安全性を検討する。

試験デザイン	多施設共同単一群オープンラベル試験																																						
対象	中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者 (PP集団) 63例、汎発型膿疱性乾癬患者 (GPP集団) 3例、乾癬性紅皮症患者 (EP集団) 8例、全体74例																																						
主な選択基準	<p>乾癬患者 (PP) :</p> <ul style="list-style-type: none"> BSA10%以上、PASIスコアが12以上、かつsPGAスコアが3以上の中等症から重症の局面型皮疹を有する患者 (CASPAR基準により診断された関節症性乾癬患者を含む) 6ヵ月以上にわたり、形態学的変化又は重大な再燃が認められない安定した局面型皮疹を有する乾癬がある患者 <p>膿疱性乾癬 (GPP) :</p> <ul style="list-style-type: none"> JDA基準により診断された汎発型膿疱性乾癬の併発又は既往歴があり、BSA10%以上の膿疱を伴う紅斑性病変部 (皮膚症状スコア2以上) を有する患者のうち、スクリーニング来院時点のJDA重症度指標スコア14未満、Day1前2週間以上にわたり安定した治療レジメンを受けている患者 <p>乾癬性紅皮症 (EP) :</p> <ul style="list-style-type: none"> 乾癬性紅皮症の併発又は既往歴を有する、又は局面型皮疹を有する乾癬の既往歴があり、BSA80%以上の病変を有する患者 																																						
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 局面型皮疹を有する乾癬以外の乾癬 (滴状乾癬、反対型乾癬、薬剤性乾癬) を有する患者 感染症もしくは免疫関連疾患の既往歴がある患者 活動性結核の徴候/症状を有する患者 																																						
試験方法	デュークラバシチニブ (6mg1日1回) を52週間経口投与した。																																						
主要評価項目	投与16週のsPGA 0/1及びPASI 75達成率																																						
その他の評価項目	<p>有効性:</p> <ul style="list-style-type: none"> PP、GPP又はEP集団における投与52週までのPASI 75、PASI 90、PASI 100、sPGA 0/1、sPGA 0、DLQI 0/1、ss-PGA 0/1達成率等 GPP又はEP集団における投与52週までのGISのベースラインからの変化量 GPP集団における投与52週までのJDA総スコアのベースラインからの変化量 <p>安全性:</p> <p>有害事象等</p>																																						
結果	<p>主要評価項目</p> <p>投与16週のsPGA 0/1達成率は全体で75.7%、PASI 75達成率は全体で71.6%であった。</p> <p>投与16週のsPGA 0/1及びPASI 75達成率 (NRI) -As treated集団*</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>評価項目</th> <th>尋常性乾癬 (PP) N=63</th> <th>膿疱性乾癬 (GPP) N=3</th> <th>乾癬性紅皮症 (EP) N=8</th> <th>全体 N=74</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>sPGA 0/1達成率</td> <td>82.5 (52/63)</td> <td>0/3</td> <td>4/8</td> <td>75.7 (56/74)</td> </tr> <tr> <td>PASI 75達成率</td> <td>76.2 (48/63)</td> <td>2/3</td> <td>3/8</td> <td>71.6 (53/74)</td> </tr> </tbody> </table> <p>% (例数)</p> <p>その他の評価項目</p> <p>投与52週のPASI 75、PASI 90、PASI 100達成率-As treated集団*</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>評価項目</th> <th>尋常性乾癬 (PP) N=63</th> <th>膿疱性乾癬 (GPP) N=3</th> <th>乾癬性紅皮症 (EP) N=8</th> <th>全体 N=74</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PASI 75達成率</td> <td>86.7 (52/60)</td> <td>2/3</td> <td>3/6</td> <td>82.6 (57/69)</td> </tr> <tr> <td>PASI 90達成率</td> <td>66.7 (40/60)</td> <td>1/3</td> <td>1/6</td> <td>60.9 (42/69)</td> </tr> <tr> <td>PASI 100達成率</td> <td>31.7 (19/60)</td> <td>1/3</td> <td>1/6</td> <td>30.4 (21/69)</td> </tr> </tbody> </table> <p>% (例数)</p> <p>* As treated集団: 治験薬を1回以上投与された患者集団、Observed cases: 欠測値を補完せず実測値のみで解析する方法</p>				評価項目	尋常性乾癬 (PP) N=63	膿疱性乾癬 (GPP) N=3	乾癬性紅皮症 (EP) N=8	全体 N=74	sPGA 0/1達成率	82.5 (52/63)	0/3	4/8	75.7 (56/74)	PASI 75達成率	76.2 (48/63)	2/3	3/8	71.6 (53/74)	評価項目	尋常性乾癬 (PP) N=63	膿疱性乾癬 (GPP) N=3	乾癬性紅皮症 (EP) N=8	全体 N=74	PASI 75達成率	86.7 (52/60)	2/3	3/6	82.6 (57/69)	PASI 90達成率	66.7 (40/60)	1/3	1/6	60.9 (42/69)	PASI 100達成率	31.7 (19/60)	1/3	1/6	30.4 (21/69)
評価項目	尋常性乾癬 (PP) N=63	膿疱性乾癬 (GPP) N=3	乾癬性紅皮症 (EP) N=8	全体 N=74																																			
sPGA 0/1達成率	82.5 (52/63)	0/3	4/8	75.7 (56/74)																																			
PASI 75達成率	76.2 (48/63)	2/3	3/8	71.6 (53/74)																																			
評価項目	尋常性乾癬 (PP) N=63	膿疱性乾癬 (GPP) N=3	乾癬性紅皮症 (EP) N=8	全体 N=74																																			
PASI 75達成率	86.7 (52/60)	2/3	3/6	82.6 (57/69)																																			
PASI 90達成率	66.7 (40/60)	1/3	1/6	60.9 (42/69)																																			
PASI 100達成率	31.7 (19/60)	1/3	1/6	30.4 (21/69)																																			

結 果	投与52週のsPGA 0/1、sPGA 0達成率-As treated集団*				
	評価項目	尋常性乾癬 (PP) N=63	膿疱性乾癬 (GPP) N=3	乾癬性紅皮症 (EP) N=8	全体 N=74
	sPGA 0/1達成率	85.0 (51/60)	1/3	4/6	81.2 (56/69)
	sPGA 0達成率	43.3 (26/60)	1/3	1/6	40.6 (28/69)
	% (例数)				
	投与52週までのGISのベースラインからの変化量、JDA総スコアのベースラインからの変化量-As treated集団*				
	評価項目	GPP集団 (N=3)		EP集団 (N=8)	
	GIS	1週→16週→52週		1週→16週→52週	
		2→2→2 2→2→2 2→1→1		2→2→2 2→3→3 3→2→2 3→2→2 3→2→2 3→2→ 2→--→ 2→2→1	
		ベースライン→16週→52週			
8→2→2 2→0→9 ^a 6→5→5					
JDA総スコア					
実測値、—：欠測値 a：データベースロック後に1例の52週時のJDA皮膚症状スコアの输入の誤り（「0」と入力すべきところ「9」と入力された）が明らかとなったが、安全性解析への影響はないこと及び探索的有効性解析への影響は少ないことから修正しないこととされた。					
投与52週のDLQI 0/1達成率とDLQIスコアのベースラインからの変化量-As treated集団*					
評価項目	尋常性乾癬 (PP) N=63	膿疱性乾癬 (GPP) N=3	乾癬性紅皮症 (EP) N=8	全体 N=74	
DLQI 0/1達成率	66.1 (39/59)	2/3	4/6	66.2 (45/68)	
DLQI (BL) n	63	3	8	74	
BLのDLQIスコア 平均値	9.1	9.7	7.5	9.0	
DLQI (52週) n	60	3	6	69	
52週のDLQIスコア 平均値	1.7	1.3	1.2	1.6	
BLからの変化量 平均値	-7.6	-8.3	-7.8	-7.6	
BL：ベースライン					
投与52週のss-PGA 0/1達成率-As treated集団*					
評価項目	尋常性乾癬 (PP) N=63	膿疱性乾癬 (GPP) N=3	乾癬性紅皮症 (EP) N=8	全体 N=74	
ss-PGA 0/1達成率	87.5 (28/32)	1/2	3/4	84.2 (32/38)	
※ As treated集団：治験薬を1回以上投与された患者集団、Observed cases：欠測値を補完せず実測値のみで解析する方法					

結 果	<p>安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・52週までの副作用発現頻度は、25.7% (19/74例) であった。PP集団で上咽頭炎、口内炎が各3例 (4.8%)、皮膚嚢腫、接触皮膚炎、乾癬様皮膚炎、そう痒症、毛包炎、せつ、胃腸炎、肺炎、扁桃炎、好酸球数増加、肝酵素上昇、好中球数減少、高血糖、乾癬性関節症が各1例 (1.6%)、GPP集団でざ瘡、単純ヘルペス、口内炎、末梢性浮腫が各1例、EP集団でざ瘡、光線過敏性反応、便秘、良性毛包腫瘍が各1例に認められた。 ・重篤な副作用はPP集団で1例に肺炎が認められた。 ・投与中止に至った副作用はPP集団で好中球数減少が1例、EP集団で光線過敏性反応が1例に認められた。 ・52週までの有害事象の発現頻度は、77.0% (PP集団で47例 (74.6%)、GPP集団で3例、EP集団で7例) であった。主な有害事象はPP集団で上咽頭炎 (20例、31.7%)、ざ瘡 (5例、7.9%)、歯周炎 (4例、6.3%)、上気道感染 (4例、6.3%) であり、GPP集団では発熱 (2例)、EP集団では上咽頭炎 (3例) であった。 ・重篤な有害事象は、全体で5例 (6.8%) に認められ、PP集団で4例 (COVID-19、肺炎、正常圧水頭症、喘息が各1例) EP集団で1例 (ホジキン病) であった。 ・投与中止に至った有害事象は、全体で4例 (5.4%) に認められ、PP集団で2例 (乾癬増悪、好中球数減少が各1例)、EP集団で2例 (光線過敏性反応、ホジキン病が各1例) であった。 ・本試験では死亡は報告されなかった。 <p>安全性：(As treated集団※)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>尋常性乾癬 (PP) N=63</th> <th>膿疱性乾癬 (GPP) N=3</th> <th>乾癬性紅皮症 (EP) N=8</th> <th>全体 N=74</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>死亡</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>重篤な有害事象</td> <td>4 (6.3)</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>5 (6.8)</td> </tr> <tr> <td>重篤な副作用</td> <td>1 (1.6)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (1.4)</td> </tr> <tr> <td>有害事象</td> <td>47 (74.6)</td> <td>3</td> <td>7</td> <td>57 (77.0)</td> </tr> <tr> <td>副作用</td> <td>15 (23.8)</td> <td>1</td> <td>3</td> <td>19 (25.7)</td> </tr> <tr> <td>投与中止に至った有害事象</td> <td>2 (3.2)</td> <td>0</td> <td>2</td> <td>4 (5.4)</td> </tr> </tbody> </table> <p>発現例数 (%) ※ 治験薬を1回以上投与された患者集団</p> <p>注) 副作用：治療との関連性は治験責任医師が判定した。</p>		尋常性乾癬 (PP) N=63	膿疱性乾癬 (GPP) N=3	乾癬性紅皮症 (EP) N=8	全体 N=74	死亡	0	0	0	0	重篤な有害事象	4 (6.3)	0	1	5 (6.8)	重篤な副作用	1 (1.6)	0	0	1 (1.4)	有害事象	47 (74.6)	3	7	57 (77.0)	副作用	15 (23.8)	1	3	19 (25.7)	投与中止に至った有害事象	2 (3.2)	0	2	4 (5.4)
	尋常性乾癬 (PP) N=63	膿疱性乾癬 (GPP) N=3	乾癬性紅皮症 (EP) N=8	全体 N=74																																
死亡	0	0	0	0																																
重篤な有害事象	4 (6.3)	0	1	5 (6.8)																																
重篤な副作用	1 (1.6)	0	0	1 (1.4)																																
有害事象	47 (74.6)	3	7	57 (77.0)																																
副作用	15 (23.8)	1	3	19 (25.7)																																
投与中止に至った有害事象	2 (3.2)	0	2	4 (5.4)																																

2) 安全性試験

国際共同第Ⅲ相試験 (IM011-075試験) ³³⁾

目的: 中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象に、デュークラバシチニブの長期投与時の安全性及び忍容性を検討する。

試験デザイン	多施設共同オープンラベル試験
対 象	中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者1,221例 (日本人55例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬と診断された18歳以上の男女 ・ スクリーニング来院時及び先行試験のDay1の両方で、PASIスコア12以上、sPGAスコア3以上、BSA10%以上の病変を有する患者 ・ 6ヵ月以上にわたり、形態学的変化又は重大な再燃が認められない安定した局面型皮疹を有する乾癬があり、治験担当医師が光線療法又は全身療法が適応となると判断した患者
主な除外基準	先行試験である046試験、047試験、065試験*、066試験に準じた。
試 験 方 法	先行試験である046試験、047試験、065試験、066試験の終了時来院の評価を本試験のベースラインとし、デュークラバシチニブ6mg1日1回投与を継続した。 (本試験の参加期間は240週間、安全性追跡調査として30日間を予定)
評 価 項 目	<p>有効性: sPGAスコア 0/1及びPASI 75達成率、乾癬のBSA 等</p> <p>安全性: 有害事象 等</p>
結 果	<ul style="list-style-type: none"> ・ 先行試験で治験薬の投与を受けた1,221例が本試験に移行した。データカットオフ時点で1,105例 (90.5%) が試験を継続中で1,099例が治験薬の投与を受けていた。 <p>有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 先行試験の最終投与がデュークラバシチニブであった患者のsPGA 0/1達成率は、投与0週で56.0%であり、投与48週 (53.8%) 及び投与60週 (55.1%) まで維持された。 ・ 先行試験でアプレミラスト→本試験でデュークラバシチニブを投与した患者のsPGA 0/1達成率は、投与0週で53.8%であり、投与48週 (66.1%) 及び投与60週 (75.0%) まで維持又は改善された。 ・ 先行試験の最終投与がプラセボ→本試験でデュークラバシチニブを投与した患者のsPGA 0/1達成率は、投与0週で25.4%であり、投与8週で63.6%、投与16週で74.2%に上昇し、投与48週 (66.0%) 及び投与60週 (61.5%) まで維持された。 ・ 先行試験の最終投与がデュークラバシチニブであった患者のPASI 75達成率は、投与0週で70.8%であり、投与48週 (72.9%) 及び投与60週 (73.6%) まで維持された。 ・ 先行試験でアプレミラスト→本試験でデュークラバシチニブを投与した患者のPASI 75達成率は、投与0週で73.8%であり、投与48週 (81.4%) 及び投与60週 (81.3%) まで維持された。 ・ 先行試験の最終投与がプラセボ→本試験でデュークラバシチニブを投与した患者のPASI 75達成率は、投与0週で34.5%であり、投与8週で71.3%、投与16週で84.0%に上昇し、投与48週 (89.0%) 及び投与60週 (80.8%) まで維持された。 <p>安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本試験では試験期間中に6例が死亡した。そのうち5例がCOVID-19、1例は心嚢血腫及び胸部大動脈瘤破裂による死亡であった。 ・ 本試験における治験薬投与後の副作用発現頻度は、全体で9.3% (114例) であった。 ・ 本試験における治験薬投与後の有害事象発現頻度は、57.9% (707例) であった。主な有害事象はCOVID-19 (112例、9.2%)、上咽頭炎 (54例、4.4%) であった。 ・ 重篤な有害事象は全体で83例 (6.8%) に認められ、主な有害事象は、COVID-19 (25例、2.0%)、COVID-19肺炎 (13例、1.1%) であった。 ・ 投与中止に至った有害事象は、全体で23例 (1.9%) に認められ、2例以上に認められたのは、COVID-19 (3例、0.2%)、悪性黒色腫 (2例、0.2%)、乾癬 (2例、0.2%) であった。

結 果	安全性：(As treated集団※)			
	Deuc継続群 N=944	PBO→Deuc群 N=197	APR→Deuc群 N=80	全体 N=1,221
死亡	5 (0.5)	1 (0.5)	0	6 (0.5)
重篤な有害事象	66 (7.0)	13 (6.6)	4 (5.0)	83 (6.8)
重篤な副作用	7 (0.7)	2 (1.0)	2 (2.5)	11 (0.9)
有害事象	559 (59.2)	104 (52.8)	44 (55.0)	707 (57.9)
副作用	81 (8.6)	21 (10.7)	12 (15.0)	114 (9.3)
投与中止に至った有害事象	19 (2.0)	1 (0.5)	3 (3.8)	23 (1.9)

発現例数 (%) Deuc: デュークラバシチニブ, PBO: プラセボ, APR: アプレミラスト
※ 治験薬を1回以上投与された患者集団

注) 副作用: 治療との関連性は治験責任医師が判定した。

※ 065 試験: 中国、韓国及び台湾で実施中の第Ⅲ相比較試験

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

特定使用成績調査及びデータベース調査を実施する予定。また、製造販売後臨床試験として、IM011-075試験 (IM011-046試験、IM011-066試験を完了し、適格とされた患者を登録) を継続中。

既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者を対象に、観察期間を52週間、目標例数を300例とする特定使用成績調査を実施する。また、乾癬患者における本剤と生物製剤処方後の重篤な感染症及び悪性腫瘍の発現リスクを、製造販売後データベース調査により比較検討する。

特定使用成績調査の概要

目的	使用実態下における本剤長期投与時の安全性及び有効性の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者
観察期間	52週間
予定症例数	300例 (安全性解析対象症例として)
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性検討事項 (重篤な感染症、悪性腫瘍、心血管系事象、静脈血栓塞栓症、横紋筋融解症・ミオパチー、B型肝炎ウイルスの再活性化) ・患者背景 (年齢、性別、身長、体重、罹病期間、既往歴・合併症等) ・乾癬に関する前治療歴 ・併用薬剤/併用療法 ・有害事象 ・有効性

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

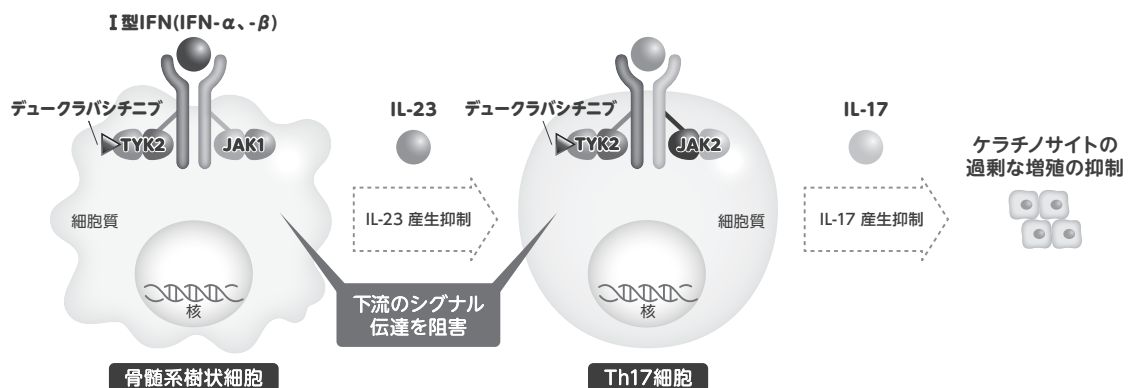
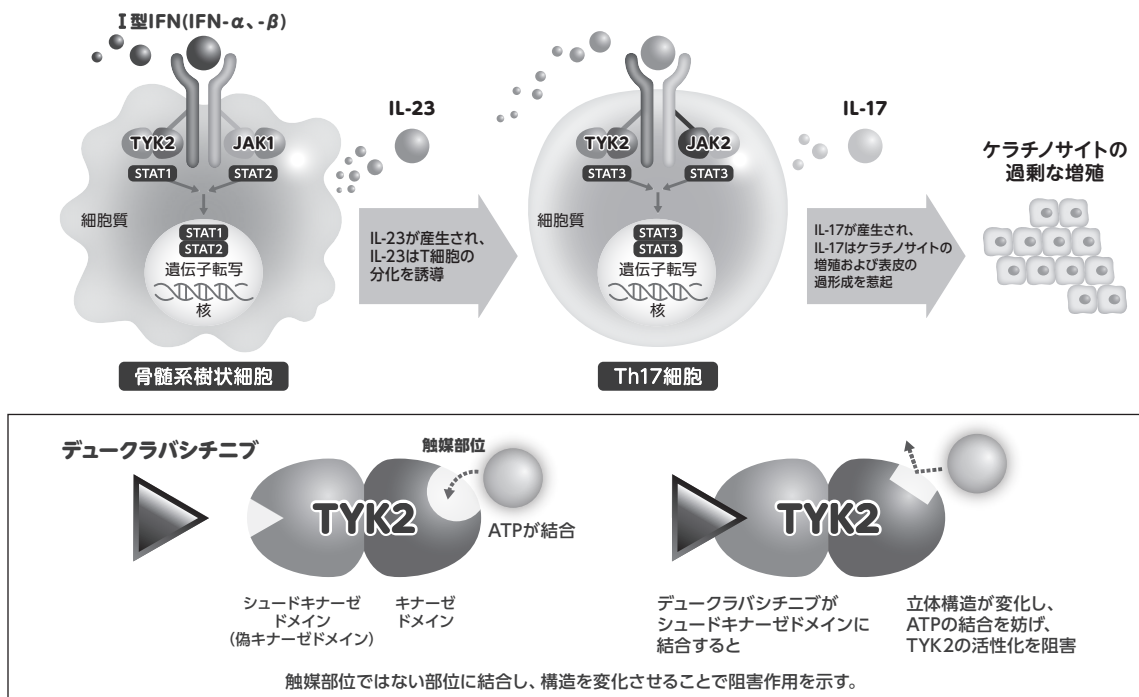
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序¹⁾⁻⁴⁾

チロシンキナーゼ2 (TYK2) はヤヌスキナーゼ (JAK) ファミリーに属する非受容体型チロシンキナーゼの一種で、I型インターフェロン (IFN) (IFN- α 、 β)、インターロイキン (IL) -23、IL-12などのサイトカインの受容体に会合して、その下流の細胞内シグナル伝達を担っている¹⁾。デュークラバシチニブはTYK2のキナーゼドメインではなく、機能制御部位であるシュードキナーゼドメイン (偽キナーゼドメイン) に結合し、分子内相互作用により立体構造を変化させ、ATPの触媒部位への結合を妨げることで酵素活性を阻害する (アロステリック阻害)。その結果、デュークラバシチニブは、IL-23に誘導されるTh17及びTh22経路、IL-12に誘導されるTh1経路、並びにI型IFNが関与する免疫経路を阻害し、TYK2が介在する炎症や免疫応答を抑制すると考えられている¹⁻⁴⁾。



TYK2: tyrosine kinase 2, IL: interleukin, IFN: interferon, STAT: signal transducer and activator of transcription

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) TYK2 シュードキナーゼドメインに対する作用 (*in vitro*)⁴⁾

デュークラバシチニブは0.2nMのIC₅₀値でTYK2シュードキナーゼドメインに対する蛍光プローブの結合を阻害し、同様のアッセイでの主要代謝物BMT-153261及びBMT-158170のIC₅₀値はそれぞれ0.2nM及び75nMであった。

表 デュークラバシチニブ及び主要代謝物のTYK2 シュードキナーゼドメインに対する結合親和性

	デュークラバシチニブ IC ₅₀ 値 (nM)	BMT-153261 IC ₅₀ 値 (nM)	BMT-158170 IC ₅₀ 値 (nM)
TYK2シュードキナーゼドメイン	0.2	0.2	75

【方法】デュークラバシチニブ及び主要代謝物のTYK2シュードキナーゼドメインに対する結合親和性を、遺伝子組換えヒトTYK2シュードキナーゼドメイン蛋白に結合する蛍光プローブに対する結合阻害アッセイにより評価した。

2) キナーゼ選択性 (*in vitro*)⁴⁾

競合アッセイにおいて、デュークラバシチニブ及び代謝物BMT-153261によりプローブ結合の阻害がみられた主な標的はJAK1のシュードキナーゼドメイン (IC₅₀値はそれぞれ0.95nM及び1.3nM) 及びBMPR2 (IC₅₀値はそれぞれ193nM及び197nM) であった。代謝物BMT-158170が1,000nM以下で作用する標的はなかった。

表 デュークラバシチニブ並びに主要代謝物の各種の蛋白キナーゼ、脂質キナーゼ及びシュードキナーゼと蛍光プローブ間の結合に対する作用

キナーゼ又はシュードキナーゼ	デュークラバシチニブ IC ₅₀ 値 (nM)	BMT-153261 IC ₅₀ 値 (nM)	BMT-158170 IC ₅₀ 値 (nM)
JAK1シュードキナーゼドメイン	0.95	1.3	ND
BMPR2	193	197	7,900
TYRO3	483	275	>50,000
MPSK1	624	522	23,900
GSK3 β	849	427	>50,000
RET	3,380	919	>50,000

ND: 測定せず、BMT-153261又はBMT-158170のいずれかのIC₅₀値が1,000nM以下の標的についてのみ記載した。

BMPR2: bone morphogenetic protein receptor 2, TYRO3: protein tyrosine kinase 3,

MPSK1: myristoylated and palmitoylated serine/threonine kinase 1, GSK3 β : glycogen synthase kinase 3 beta,

RET: rearranged during transfection

【方法】デュークラバシチニブのキナーゼ選択性を249種の蛋白キナーゼ、脂質キナーゼ及びシュードキナーゼと蛍光プローブ間の結合に対する競合アッセイにより評価した。同様にBMT-153261及びBMT-158170のキナーゼ選択性をそれぞれ235種類及び151種類のキナーゼ及びシュードキナーゼでの競合アッセイにより評価した。

3) サイトカインに誘導されるシグナル伝達経路に及ぼす作用

①ヒト末梢血単核球 (PBMC) 及び赤白血病細胞 TF-1 における作用 (*in vitro*)⁴⁾

初代培養ヒト末梢血単核球 (PBMC) を用いた試験において、デュークラバシチニブは、T細胞、B細胞、NK細胞及び単球で、I型IFN (IFN- α , β) で誘導されるSTAT1、3、5のリン酸化を1~6nMのIC₅₀値で抑制し、IFN α に誘導されるIP-10産生を6nMのIC₅₀値で抑制した。T細胞でIL-23に誘導されるSTAT3リン酸化及びIL-12に誘導されIL-18により増幅されるIFN γ 産生に対するIC₅₀値はそれぞれ9nM及び14nMであった。

一方、T細胞でIL-2に誘導されるSTAT5リン酸化に対する抑制効力は、I型IFNに誘導される応答に対する抑制効力の100分の1未満であり、赤白血病細胞TF-1でエリスロポエチン (EPO) に誘導されるSTAT5Aリン酸化は10,000nMの高濃度でも抑制しなかった。

表 ヒト PBMC 及び赤白血病細胞 TF-1 においてサイトカインにより誘導されるシグナル伝達経路に対する作用

刺激	依存するキナーゼ	細胞	測定項目	IC ₅₀ 値 (nM)	IC ₅₀ 値の範囲 (nM)	n				
IFN α	TYK2/JAK1	PBMC	CD3 ⁺ 細胞 (T細胞)	pSTAT1	3	2~6	2			
				pSTAT3	3	2~5	2			
				pSTAT5	2	1~3	2			
			CD19 ⁺ 細胞 (B細胞)	pSTAT1	4	2~8	2			
				pSTAT3	3	1~6	2			
				pSTAT5	2	1~3	2			
			CD3 ⁻ CD19 ⁻ CD14 ⁻ 細胞 (NK細胞)	pSTAT1	4	NA ^a	1			
				pSTAT3	2	1~3	2			
				pSTAT5	1	NA ^a	1			
			CD14 ⁺ 細胞 (単球)	pSTAT1	4	3~5	2			
				pSTAT3	1	1~1	2			
				pSTAT5	1	NA ^a	1			
				IP-10産生量	6	2~15	4			
			IFN β	TYK2/JAK1	PBMC	CD3 ⁺ 細胞 (T細胞)	pSTAT1	2	NA ^a	1
							pSTAT3	2	2~3	2
pSTAT5	1	NA ^a					1			
CD19 ⁺ 細胞 (B細胞)	pSTAT1	4				NA ^a	1			
	pSTAT3	2				2~3	2			
	pSTAT5	1				NA ^a	1			
CD3 ⁻ CD19 ⁻ CD14 ⁻ 細胞 (NK細胞)	pSTAT1	4				NA ^a	1			
	pSTAT3	1				1~2	2			
CD14 ⁺ 細胞 (単球)	pSTAT1	6				NA ^a	1			
	pSTAT3	1				1~2	2			
	pSTAT5	1				NA ^a	1			
IL-23	TYK2/JAK2	PBMC				CD3 ⁺ 細胞 (T細胞)	pSTAT3	9	6~15	4
IL-12	TYK2/JAK2	PBMC		IFN γ 産生量	14	8~19	2			
IL-2	JAK1/JAK3	PBMC	CD3 ⁺ 細胞 (T細胞)	pSTAT5	623	NA ^a	1			
EPO	JAK2/JAK2	TF-1細胞		pSTAT5A	>10,000	NA ^b	2			

pSTAT:リン酸化STAT, NA:該当せず

a 一度のみの測定のためIC₅₀値の範囲は算出されていない。

b IC₅₀値が算出されなかったためIC₅₀値の範囲も算出されていない。

[方法] 初代培養ヒト末梢血単核球 (PBMC) においてサイトカインにより誘導される応答に対する作用を検討した。STATリン酸化は蛍光活性化セルソーティング (FACS) を用いてCD3⁺細胞 (T細胞)、CD19⁺細胞 (B細胞)、CD3⁻CD19⁻CD14⁻細胞 (NK細胞) 及びCD14⁺細胞 (単球) を分画して測定した。

②ヒト及びマウス全血における作用 (*in vitro*)⁴⁾

デュークラバシチニブはヒト全血において、T細胞でのIFN α に誘導されるSTAT5リン酸化及びIP-10産生、並びにIL-12に誘導されIL-18により増幅されるIFN γ 産生 (いずれもTYK2に依存) を抑制した (IC₅₀値はそれぞれ13nM、38nM及び34nM)。一方、T細胞でのIL-2及びIL-7に誘導されるSTAT5リン酸化 (JAK1及びJAK3に依存) に対する抑制効力はTYK2に依存するシグナル伝達経路の150分の1であり、血小板でのトロンボポエチン (TPO) に誘導されるSTAT5リン酸化 (JAK2に依存) は10,000nM超でも抑制せず、高い選択性が示された。また、マウス全血でのIFN α に誘導されるSTAT1リン酸化 (TYK2に依存) を100nMのIC₅₀値で抑制し、TYK2依存性応答に対する抑制効力はヒト全血の8分の1から4分の1程度であった。

表 ヒト及びマウス全血でのTYK2又はJAKに依存するシグナル伝達経路に対するデュークラバシチニブの抑制効力

種	刺激	依存するキナーゼ	測定項目	IC ₅₀ 値 (nM)	IC ₅₀ 値の範囲 (nM)	n
ヒト	IFN α	TYK2/JAK1	pSTAT5 (T細胞)	13	8~19	9
	IFN α	TYK2/JAK1	IP-10産生量	38	29~51	4
	IL-12	TYK2/JAK2	IFN γ 産生量	34	11~81	5
	IL-2	JAK1/JAK3	pSTAT5 (T細胞)	1,946	1,400~3,100	5
	IL-7	JAK1/JAK3	pSTAT5 (T細胞)	1,960	1,792~2,137 ^a	4
	TPO	JAK2/JAK2	pSTAT5 (血小板)	>10,000	NA ^b	1
マウス	IFN α	TYK2/JAK1	pSTAT1 (T細胞)	100	62~123	3
	IFN α	TYK2/JAK1	IP-10産生量	164	NA ^b	1
	IL-12	TYK2/JAK2	IFN γ 産生量	142	133~165	2

pSTAT:リン酸化STAT、NA:該当せず

a この範囲のみ95%信頼区間 (nM) を示す。

b 一度のみの測定のためIC₅₀値の範囲は算出されていない。

【方法】ヒト及びマウスの全血アッセイにおいて、サイトカインに誘導される応答に対するデュークラバシチニブの作用を評価した。STATリン酸化は蛍光活性化セルソーティング (FACS) を用いてT細胞 (CD3⁺) 又は血小板 (CD61⁺) を分画して測定した。

4) デュークラバシチニブの代謝物のサイトカインに誘導されるシグナル伝達経路に及ぼす作用
(*in vitro*)⁴⁾

ヒト循環血中に主に検出されたデュークラバシチニブ関連化合物は、デュークラバシチニブ、代謝物BMT-153261、BMT-158170及びBMT-334616であり、関連化合物全体における割合はそれぞれ約50%、20%、20%及び9%であった。IFN α に誘導されるSTAT5リン酸化 (TYK2に依存) に対するBMT-153261、BMT-334616及びBMT-158170のIC₅₀値はそれぞれ12nM、198nM及び6,076nMであった。同じくIL-12に誘導されIL-18により増幅されたIFN γ 産生 (TYK2に依存) に対してもBMT-153261はIC₅₀値58nMの抑制効力を示し、BMT-158170は非活性であった (IC₅₀値は10,000nM超)。

以上の結果から、デュークラバシチニブと比較した関連化合物のTYK2に対する*in vitro*薬理活性は、BMT-153261は同程度で、BMT-334616は10%未満、BMT-158170はデュークラバシチニブの0.2%未満であることが示された。

IL-2に誘導されるSTAT5リン酸化 (JAK1及びJAK3に依存) に対するBMT-153261及びBMT-158170のIC₅₀値は3,704nM及び10,000nM超であった。また、トロンボポエチン (TPO) に誘導されるSTAT5リン酸化 (JAK2に依存) に対するBMT-153261及びBMT-158170のIC₅₀値はいずれも10,000nM超であった。

表 ヒト全血でのTYK2又はJAKに依存するシグナル伝達経路に対するデュークラバシチニブ並びに代謝物BMT-153261、BMT-334616及びBMT-158170の抑制効力

刺激/ 測定項目	依存する キナーゼ	デュークラバシチニブ IC ₅₀ 値 (nM)	BMT-153261 IC ₅₀ 値 (nM)	BMT-334616 IC ₅₀ 値 (nM)	BMT-158170 IC ₅₀ 値 (nM)
IFN α /pSTAT5 (T細胞)	TYK2/JAK1	11	12	198	6,076
IL-12/ IFN γ 産生量	TYK2/JAK2	48	58	ND	>10,000
IL-2/pSTAT5 (T細胞)	JAK1/JAK3	1,946	3,704	ND	>10,000
TPO/pSTAT5 (血小板)	JAK2/JAK2	>10,000	>10,000	ND	>10,000

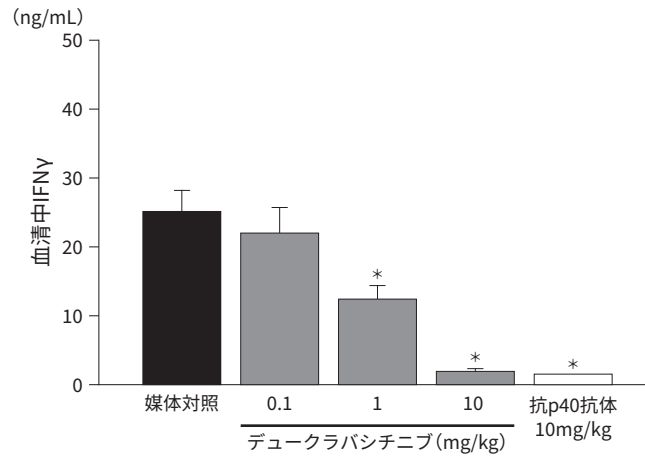
pSTAT:リン酸化STAT, ND:測定せず

【方法】 サイトカインに誘導される応答に対するデュークラバシチニブ及び関連化合物の作用をヒト全血アッセイにおいて評価した。STATリン酸化は蛍光活性化セルソーティング (FACS) を用いてT細胞 (CD3⁺) 又は血小板 (CD61⁺) を分画して測定した。

5) マウスにおけるIL-12に誘導されIL-18に増幅された血清中IFN γ の抑制 (*in vivo*)³⁴⁾

マウスにIL-12及びIL-18を腹腔内投与して誘導及び増幅される血清中IFN γ 産生に対するデュークラバシチニブの作用を評価した。

デュークラバシチニブによりIFN γ 産生が用量依存的に抑制され、1及び10mg/kgで統計学的に有意な抑制 ($p < 0.05$ 、ANOVA後のDunnett検定) が認められた。



各群4~8匹、データは平均値±標準誤差を示す。
* $p < 0.05$ 、媒体対照群との比較(ANOVA後のDunnett検定)

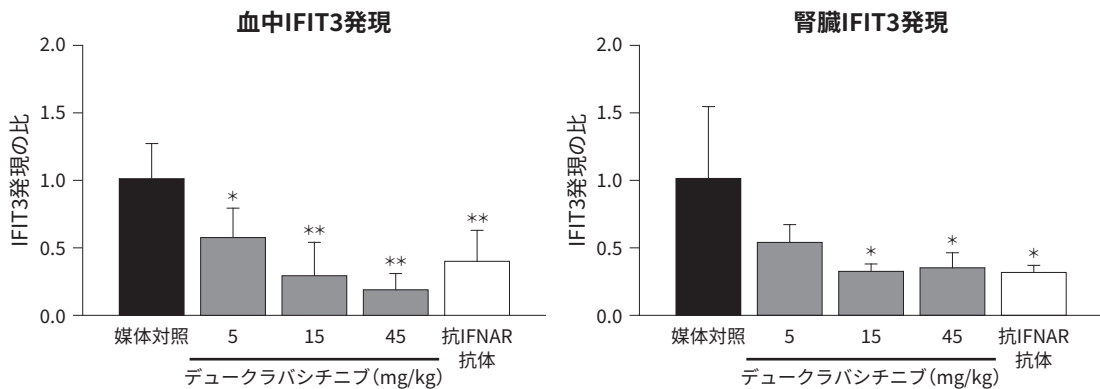
図 マウスにおいてIL-12に誘導されIL-18により増幅された血清中IFN γ に対する作用

【方法】 マウスにデュークラバシチニブ0.1、1、10mg/kgを経口投与又は抗p40 (IL-12を構成するサブユニット) 抗体10mg/kgを皮下投与し、1時間後に遺伝子組換えマウスIL-12を腹腔内投与した。さらにその1時間後に遺伝子組換えマウスIL-18を腹腔内投与し、血清をIL-12投与4時間後に採取してIFN γ を測定した。

6) NZB/W易ループス発症マウスにおけるI型IFNに誘導されるシグナル伝達経路の抑制
(*in vivo*)³⁴⁾

雌性NZB/W易ループス発症マウス^{*}を用いて、I型IFNに誘導される代表的な遺伝子であるIFIT1、IFIT3及びMX1などの発現量を指標とした薬力学的作用を評価した。

デュークラバシチニブ5、15、45mg/kgを1日1回2日間経口投与した結果、最終投与24時間後の血中IFIT3発現は5mg/kg以上で統計学的に有意な抑制が認められ、15及び45mg/kgでは抗I型IFN受容体(IFNAR)抗体と比較してより強い抑制効果を示す傾向がみられた。血中のIFIT1及びMX1の発現も、15及び45mg/kgで統計学的に有意に抑制された。マウス腎臓においても同様に15及び45mg/kgで抗IFNAR抗体と同程度の効力でIFIT3の発現抑制が認められた。



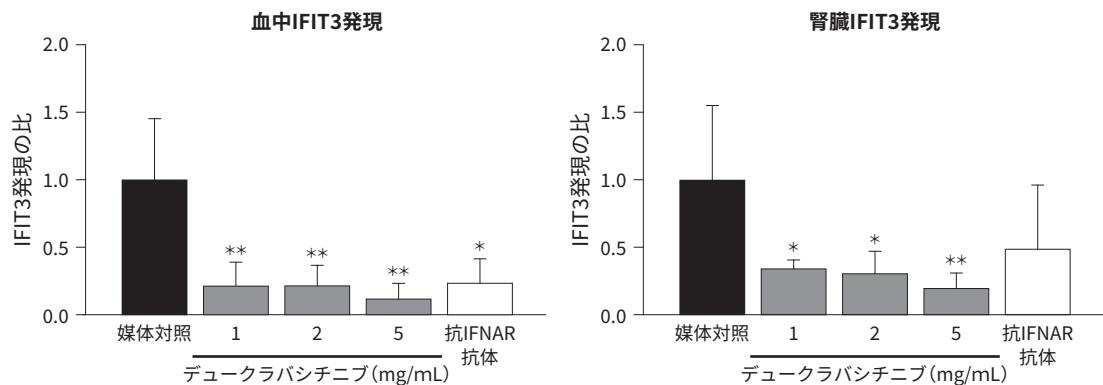
各群5匹、データは媒体対照群に対する比を示す(平均値±標準誤差)。^{*}p<0.05、^{**}p<0.01、媒体対照群との比較(ANOVA後のDunnett検定)

図 NZB/W マウスの血液及び腎臓におけるI型IFNに誘導されるIFIT3発現の
デュークラバシチニブ経口投与による抑制

【方法】マウスにデュークラバシチニブ5、15、45mg/kgを1日1回2日間経口投与、又は抗I型IFN受容体(IFNAR)抗体0.5mg/kgを皮下投与した。最終投与24時間後に血液及び腎臓組織を採取し、I型IFNに誘導される代表的な遺伝子(IFIT1、IFIT3及びMX1など)の発現量の変化を定量的PCR法により測定した。

※NZB/W易ループス発症マウス：I型IFNに誘導される遺伝子発現シグネチャー亢進を含むヒト全身性エリテマトーデス(SLE)と類似した疾患を発症する。

薬力学的作用と血中薬物濃度間の相関をさらに検討する目的で、NZB/Wマウスにおいて皮下浸透圧ミニポンプを用いたデュークラバシチニブの持続投与後にI型IFNに誘導される遺伝子発現に対する作用を評価した。持続投与終了後24時間の血液及び腎臓でIFIT3発現が抑制され、週2回皮下投与した抗IFNAR抗体と同程度かそれ以上の効果が示された。1、2及び5mg/mLでの血中薬物濃度は 74 ± 22 、 160 ± 62 及び 331 ± 110 nMであり、マウス全血でのIFN α に誘導されるSTAT1リン酸化抑制のIC₅₀値(100nM)のそれぞれ0.7、1.6及び3.3倍であった。



各群6匹、データは媒体対照群に対する比を示す(平均値±標準誤差)。* $p < 0.05$ 、** $p < 0.01$ 、媒体対照群との比較(ANOVA後のDunnnett検定)

図 NZB/W マウスの血液及び腎臓におけるI型 IFN 誘導される IFIT3 発現のデュークラバシチニブ持続皮下投与による抑制

【方法】デュークラバシチニブ1、2、5mg/mLを5日間持続注入し、抗I型IFN受容体抗体0.5mg/kgを週2回皮下投与した。最終投与24時間後に血液及び腎臓組織を採取し、IFIT3遺伝子の発現量の変化を定量的PCR法により測定した。

7) マウス耳介炎症モデルに対する作用 (*in vivo*)^{2),34)}

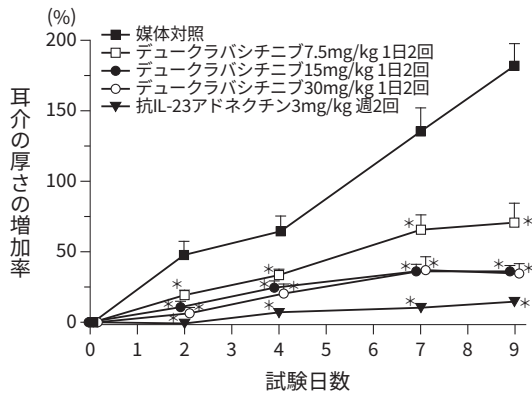
マウスの耳介にIL-23を反復投与してTh17細胞及びIL-22を介した乾癬と同様の発症機序で顕著な表皮過形成(表皮肥厚)及び炎症性細胞の浸潤を誘発するマウス耳介炎症モデルを用いて薬力学的作用を評価した。

デュークラバシチニブは、マウス耳介炎症モデルにおけるIL-23誘発性の耳介の厚さの増加率を用量依存的に抑制し、30mg/kg BIDでは、陽性対照の抗IL-23アドネクチン(ヒトの血清中に元々存在するタンパク質をベースとした標的化生物製剤)の増加率を下回った($p < 0.01$ 、媒体対照群との比較、ANOVA後のDunnnett検定)。

組織学的評価により、表皮過形成及び炎症性細胞の浸潤も用量依存的に抑制されることが示され、30mg/kg BIDでは陽性対照の抗IL-23アドネクチンよりも強い効果が認められた。

皮膚生検の定量的PCR分析により、デュークラバシチニブは炎症性サイトカイン(IL-17A、IL-21、IL-23のサブユニット、IL-12のサブユニット)とIL-23受容体の遺伝子発現を抑制することが示された。

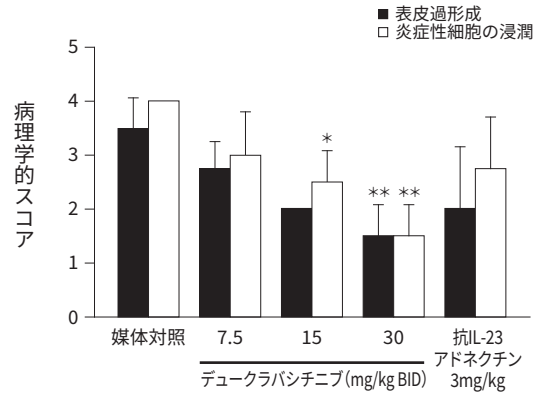
試験動物でのPK解析により、7.5、15及び30mg/kg BIDの用量でそれぞれ19、21及び24時間にわたりマウス全血でのIFN α に誘導されるSTAT1リン酸化抑制のIC₅₀値(100nM)以上の薬物濃度が得られ、本乾癬モデルにおいて、マウス全血でのIFN α に誘導されるSTAT1リン酸化抑制のIC₅₀値以上の血中薬物濃度が持続する用量で明確な薬力学的作用が認められることが示された。



各群8匹、データは平均値±標準偏差を示す。
*p<0.01、媒体対照群との比較(ANOVA後のDunnett検定)

図 耳介の厚さの増加率

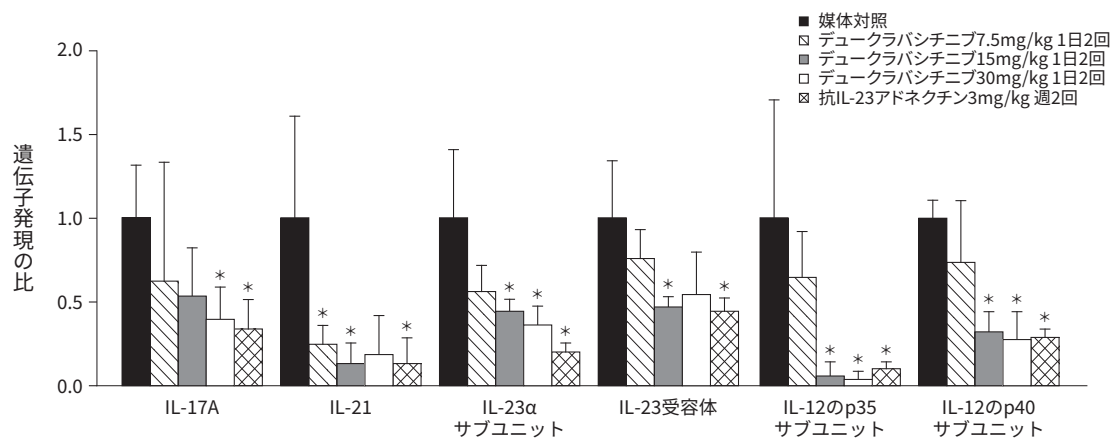
Adapted with permission from Wroblewski ST, et al. J Med Chem. 2019; 62: 8973-8995. Copyright 2019 American Chemical Society.



各群4匹、データは平均値±標準偏差を示す。
*p<0.05、**p<0.01、媒体対照群との比較(Kruskal-Wallis検定)

図 表皮過形成(表皮肥厚)と炎症性細胞の浸潤に関する病理学的スコア

Adapted with permission from Wroblewski ST, et al. J Med Chem. 2019; 62: 8973-8995. Copyright 2019 American Chemical Society.



各群4匹、データは媒体対照群の比を平均値±標準偏差で示す。
*p<0.05、媒体対照群との比較(ANOVA後のDunnett検定)

図 耳介皮膚における遺伝子発現

Adapted with permission from Wroblewski ST, et al. J Med Chem. 2019; 62: 8973-8995. Copyright 2019 American Chemical Society.

【方法】 遺伝子組換えヒトIL-23をマウス耳介皮内にDay0からDay9まで隔日で注入し、デュークラバシチニブ7.5、15、30mg/kgを1日2回、抗IL-23アドネクチン3mg/kgを週2回Day0からそれぞれ9日間経口又は皮下投与した。耳介の厚さの増加率、表皮過形成と炎症性細胞の浸潤に関する病理学的スコア並びに皮膚生検の定量的PCR分析によりIL-17A、IL-21、IL-23のサブユニット、IL-23受容体、IL-12のサブユニットの遺伝子発現を評価した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与試験 (外国人データ)³⁵⁾

健康成人18例に本剤6mgを空腹時単回経口投与したときのデュークラバシチニブの薬物動態パラメータは下表のとおりであった。

表 本剤 6mg を単回経口投与したときのデュークラバシチニブの薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC (0-T) (ng·h/mL)	AUC (INF) (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
6mg単回投与 (n=18)	36.5 (23)	3.00 [1.00, 4.05]	358 (30)	372 (30)	9.88 (1.42)

Cmax、AUC (0-T)、AUC (INF) : 幾何平均値 (CV%)、Tmax: 中央値 [範囲]、t_{1/2}: 算術平均値 (標準偏差)

2) 反復投与³⁶⁾

中等症から重症の乾癬を有する日本人患者8例に本剤6mgを1日1回反復経口投与したときの定常状態におけるデュークラバシチニブの血漿中濃度推移と薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

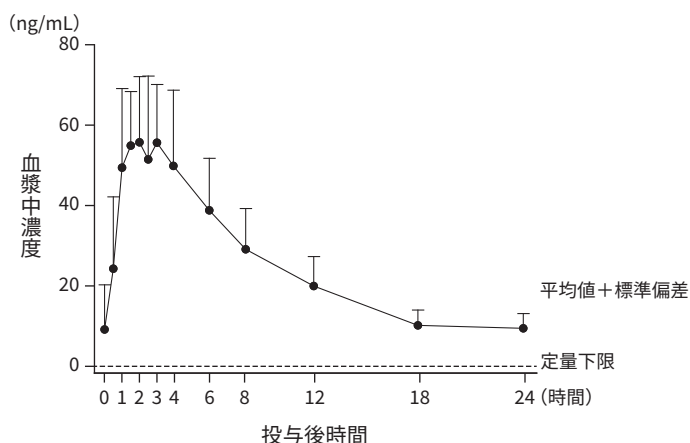


図 本剤を反復経口投与したときの血漿中濃度推移

表 本剤を反復経口投与したときの定常状態におけるデュークラバシチニブの薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC (TAU) (ng·h/mL)
6mg反復投与 (n=8)	59.0 (27)	1.79 [0.88, 2.37]	556 (34)*

Cmax、AUC (TAU) : 幾何平均値 (CV%)、Tmax: 中央値 [範囲]、*n=7

6. 用法及び用量

通常、成人にはデュークラバシチニブとして1回6mgを1日1回経口投与する。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響 (外国人データ)³⁵⁾

健康成人18例に本剤6mgを高脂肪・高カロリー食摂取後に単回経口投与したとき、空腹時と比較してCmaxは24%減少した。他の薬物動態パラメータは下表のとおりであった。

表 本剤6mgを空腹時及び高脂肪・高カロリー食摂取後に単回経口投与したときの
デュークラバシチニブの薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC (0-T) (ng·h/mL)	AUC (INF) (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
空腹時 (n=18)	36.5 (23)	3.00 [1.00, 4.05]	358 (30)	372 (30)	9.88 (1.42)
高脂肪食摂取後 (n=18)	27.6 (23)	4.01 [1.00, 8.00]	316 (28)	329 (27)	10.5 (3.05)

Cmax、AUC (0-T)、AUC (INF) :幾何平均値 (CV%)、Tmax:中央値 [範囲]、t_{1/2}:算術平均値 (標準偏差)

2) 併用薬の影響 (in vitro、外国人データ)

併用薬が本剤の薬物動態に及ぼす影響³⁷⁾⁻⁴²⁾

In vitroにおいてデュークラバシチニブはチトクロームP450 (CYP) 1A2、ウリジン5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素 (UGT) 1A9、カルボキシエステラーゼ (CES) 2、P糖蛋白 (P-gp)、乳癌耐性蛋白 (BCRP) 及び有機カチオントランスポーター (OCT) 1の基質である³⁷⁾。

- 健康成人男性18例に本剤6mg1日1回5日間経口投与し、6日目の投与時にP-gp/BCRP阻害薬であるシクロスポリン500mg単回経口投与を併用したとき、デュークラバシチニブのCmax及びAUCはそれぞれ約16%及び29%増加した³⁸⁾。
- 健康成人男女16例 (完了例15例) に本剤12mgを1、5、15日に単回経口投与^{注)}し、5日目から19日目までCYP1A2誘導薬であるリトナビル100mg1日1回経口投与を併用したとき、デュークラバシチニブのCmax及びAUCに影響を及ぼさなかった (それぞれ約8%及び0.4%増加)³⁹⁾。
- 健康成人男女16例に本剤12mgを1、8日に単回経口投与^{注)}し、5日目から10日目までCYP1A2阻害薬であるフルボキサミン100mg1日1回経口投与を併用したとき、デュークラバシチニブのCmax及びAUCはそれぞれ約15%及び57%増加した⁴⁰⁾。
- 健康成人男性16例に本剤6mgを1、5日に単回経口投与^{注)}し、5日目はOCT1阻害薬であるPyrimethamine^{※1}50mg単回経口投与を併用したとき、デュークラバシチニブのCmax及びAUCに影響を及ぼさなかった (それぞれ約7%及び5%増加)⁴¹⁾。
- 健康成人男女20例 (完了例17例) に本剤6mgを1、10日に単回経口投与^{注)}し、5日目から13日目までUGT1A9阻害薬であるジフルニサル^{※2}500mg1日2回経口投与を併用したとき、デュークラバシチニブのCmax及びAUCはそれぞれ約3%減少及び19%増加した⁴²⁾。

有効性及び安全性に関するE-R解析の結果から、これらの曝露量への影響は併用薬の用量調整を必要とする変動ではないと判断された。

※1 国内未承認、※2 国内販売中止

6. 用法及び用量

通常、成人にはデュークラバシチニブとして1回6mgを1日1回経口投与する。

表 併用薬の存在下におけるデュークラバシチニブ、BMT-153261及び活性成分の薬物動態パラメータの変化 (外国人データ)

併用薬	併用薬投与量	本剤投与量 ^(注)	例数	測定対象 ^a	幾何平均比 [90%信頼区間] 併用/非併用	
					Cmax	AUC
シクロスポリン (P-gp/BCRP阻害薬)	500mg 単回	6mg 1日1回	18	デュークラバシチニブ	1.16 [1.08, 1.24]	1.29 [1.24, 1.34]
				BMT-153261	1.15 [1.09, 1.20]	1.21 [1.16, 1.26]
				活性成分	1.15 [1.09, 1.22]	1.27 [1.23, 1.32]
リトナビル (CYP1A2誘導薬)	100mg 1日1回	12mg 単回	16 ^b	デュークラバシチニブ	1.08 [1.00, 1.16]	1.00 [0.96, 1.05]
				BMT-153261	1.49 [1.38, 1.61]	1.33 [1.26, 1.41]
				活性成分	1.11 [1.02, 1.20]	1.08 [1.04, 1.11]
フルボキサミン (CYP1A2阻害薬)	100mg 1日1回	12mg 単回	16 ^c	デュークラバシチニブ	1.15 [1.09, 1.22]	1.57 [1.47, 1.67]
				BMT-153261	0.07 [0.06, 0.09]	0.06 [0.05, 0.07]
				活性成分	1.06 [1.00, 1.12]	1.23 [1.18, 1.28]
Pyrimethamine ^{※1} (OCT1阻害薬)	50mg 単回	6mg 単回	16 ^d	デュークラバシチニブ	1.07 [0.98, 1.16]	1.05 [1.01, 1.09]
				BMT-153261	1.09 [1.00, 1.18]	1.12 [1.05, 1.20]
				活性成分	1.04 [0.96, 1.12]	1.06 [1.02, 1.10]
ジフルニサル ^{※2} (UGT1A9阻害薬)	500mg 1日2回	6mg 単回	17 ^e	デュークラバシチニブ	0.97 [0.88, 1.07]	1.19 [1.09, 1.30]
				BMT-153261	1.24 [1.12, 1.36]	1.50 [1.38, 1.63]
				活性成分	0.98 [0.90, 1.07]	1.29 [1.19, 1.39]

a: BMT-153261は活性代謝物である。活性成分は、デュークラバシチニブ及びBMT-153261のモル濃度の合計として算出した。

b: 併用15例

c: BMT-153261: 併用10例

d: BMT-153261: AUC非併用13例及び併用14例

e: BMT-153261: AUC非併用11例及び併用15例

※1 国内未承認、※2 国内販売中止

併用薬につきましては、各製品の電子添文をご参照ください。

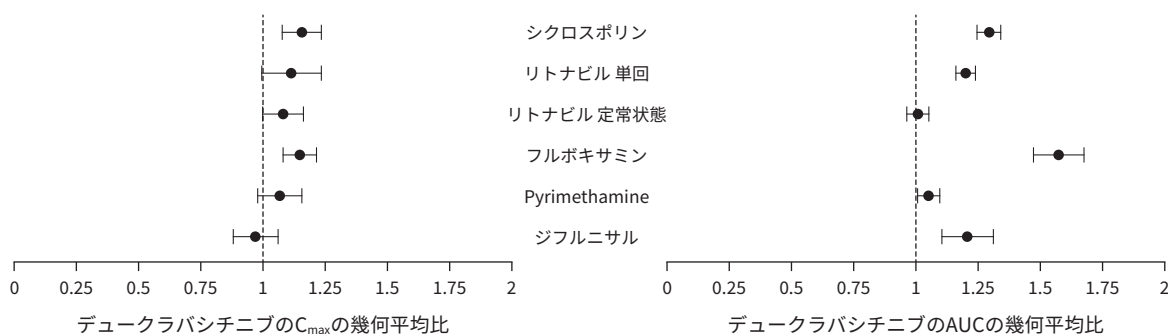


図 併用薬がデュークラバシチニブの薬物動態に及ぼす影響

6. 用法及び用量

通常、成人にはデュークラバシチニブとして1回6mgを1日1回経口投与する。

本剤が併用薬の薬物動態に及ぼす影響⁴³⁾⁻⁴⁷⁾

*In vitro*においてデュークラバシチニブはBCRP及び有機アニオントランスポーターポリペプチド(OATP) 1B3を阻害する⁴³⁾。

- ・健康成人男性20例(完了例17例)において本剤12mgを5日目から12日目まで1日1回経口投与^{注)}し、1日目と9日目にBCRP及びOATPの基質であるロスバスタチン10mg単回経口投与を併用したときロスバスタチンのCmax及びAUCは、それぞれ約14%増加した⁴⁴⁾。
- ・健康成人女性18例において本剤12mgを8日目から21日目まで1日2回経口投与^{注)}し、1日目から21日目まで経口避妊薬(ノルエチンドロン1.5mg/エチニルエストラジオール30 μ g単回投与)を併用したとき、エチニルエストラジオール及びノルエチンドロンのCmax及びAUCに影響を及ぼさなかった⁴⁵⁾。
- ・健康成人男性10例において本剤12mgを8日目から14日目まで1日1回経口投与^{注)}し、1日目と12日目にメトトレキサート7.5mg単回経口投与、2日目と13日目にロイコボリン15mg単回経口投与を併用したとき、メトトレキサートのCmax及びAUCは約11%及び4%増加した⁴⁶⁾。
- ・健康成人男性20例に本剤12mgを1日目から9日目まで1日1回経口投与^{注)}し、6日目と14日目にミコフェノール酸モフェチル1,000mg単回経口投与を併用したとき、活性代謝物のミコフェノール酸のCmaxは8%増加したがAUCに影響を及ぼさなかった⁴⁷⁾。

全体として、デュークラバシチニブを併用したときの各薬剤の曝露量の幾何平均比はほぼ1であり、90%信頼区間はほぼ0.80~1.25の範囲内であったことから、デュークラバシチニブとの併用時、これらの薬剤の用量調整は不要と考えられた。

表 デュークラバシチニブ存在下における併用薬の薬物動態パラメータの変化(外国人データ)

併用薬	併用薬投与量	本剤投与量 ^{注)}	例数	幾何平均比 [90%信頼区間] 併用/非併用	
				Cmax	AUC ^{b)}
ロスバスタチン (BCRP及びOATP基質)	10mg 単回	12mg 1日1回	20	1.14 [1.01, 1.29]	1.14 [1.04, 1.24]
ノルエチンドロン (経口避妊薬)	1.5mg 1日1回	12mg 1日2回	24 (完了18)	1.03 [0.94, 1.13]	1.10 [1.02, 1.19]
エチニルエストラジオール (経口避妊薬)	30 μ g 1日1回	12mg 1日2回	24 (完了18)	0.99 [0.89, 1.09]	1.04 [0.99, 1.10]
メトトレキサート	7.5mg 単回	12mg 1日1回	10	1.11 [1.00, 1.23]	1.04 [0.97, 1.11]
ミコフェノール酸モフェチル ^{a)}	1,000mg 単回	12mg 1日1回	20	1.08 [0.88, 1.33]	1.02 [0.96, 1.08]

a: ミコフェノール酸のパラメータを評価

b: ロスバスタチン、メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチルはAUC (INF)、ノルエチンドロン、エチニルエストラジオールはAUC (TAU)

併用薬につきましては、各製品の電子添文をご参照ください。

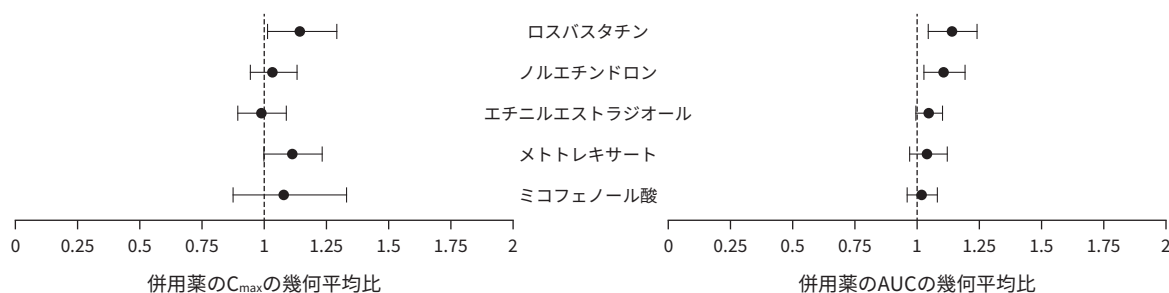


図 デュークラバシチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

6. 用法及び用量

通常、成人にはデュークラバシチニブとして1回6mgを1日1回経口投与する。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

第I相試験及び国内第III相試験で算出した薬物動態パラメータはノンコンパートメント解析を用いて解析した。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

<外国人データ>

健康成人18例に本剤6mgを単回投与したときの経口クリアランス (CV%) は16.13L/hr (23%)であった⁴⁸⁾。

(5) 分布容積

<外国人データ>

健康成人男性8例にデュークラバシチニブ12mgを単回経口投与^{注)}し、1.75時間後に安定同位体標識¹³C₂,¹⁵N₃-デュークラバシチニブ0.1mgを単回静脈内投与^{注)}したとき、静脈内投与後の定常状態における分布容積は140L⁴⁹⁾であった。

(6) その他

該当資料なし

6. 用法及び用量

通常、成人にはデュークラバシチニブとして1回6mgを1日1回経口投与する。

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析⁵⁰⁾

デュークラバシチニブの曝露量に対する内因性及び外因性要因の影響を臨床薬理試験及び第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験のデータを用いた母集団解析の結果に基づいて評価した。第Ⅰ相試験には健康成人及びさまざまな重症度の腎機能障害患者又は肝機能障害患者が登録され、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験には中等症から重症の乾癬患者が登録された。

(1) 解析方法

デュークラバシチニブの母集団薬物動態解析は、線形消失を伴うラグタイム及び0次吸収過程とそれに続く1次吸収過程を含み、吸収過程におけるバイオアベイラビリティが用量依存的に飽和する2-コンパートメントモデルを用いた。

(2) パラメータ変動要因

クリアランス (CL) 及び中央コンパートメント分布容積 (V₂) において最も影響が大きい共変量は体重であり、体重の代表値80kgに対する5～95パーセンタイルの体重範囲 (57～125kg) において、CLは-15.6%～+25%、V₂は-25.6%～+48%の変動と予測された。

その他の共変量 [年齢、性別、疾患 (乾癬) の有無、ベースラインのeGFR、ベースラインのPASIスコア、人種] の影響は代表値の80～125%の範囲内に含まれた。

4. 吸収

バイオアベイラビリティ⁴⁹⁾

<外国人データ>

健康成人8例に本剤12mgを単回経口投与^{注)}したときのデュークラバシチニブの絶対的バイオアベイラビリティは99%であった。

(「Ⅶ-1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度 1) 単回投与試験」の項参照)

6. 用法及び用量

通常、成人にはデュークラバシチニブとして1回6mgを1日1回経口投与する。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

デュークラバシチニブは血液脳関門を通過しない。

<参考:ラット>

Long-Evansラット(雄性)及びSDラット(雄性、妊娠/非妊娠雌性ラット)の定量的全身オートラジオグラフィー(QWBA)法による組織分布試験で、¹⁴C-デュークラバシチニブ由来の放射能はいずれの測定時点でも脳及び脊髄から検出されなかった⁵¹⁾。

SDラットにデュークラバシチニブ10mg/kgを経口投与し、血漿中及び脳組織のホモジネート中のデュークラバシチニブ濃度を液体クロマトグラフィー質量分析(LC-MS/MS)法で測定したところ、投与後1~3時間のデュークラバシチニブの脳への移行はごくわずかで、脳中/血漿中濃度比の平均値は0.03~0.04であった⁵¹⁾。これらの結果より、デュークラバシチニブは中枢神経系へほとんど移行しないことが示唆された。

(2) 血液-胎盤関門通過性

臨床試験で妊娠中の女性でのデュークラバシチニブの安全性を適切なデザインで評価した試験はない。妊娠する可能性のある被験者(男女)は、試験期間中、治験実施計画書に定められた有効な避妊法を使用することとしていた。

デュークラバシチニブの臨床開発プログラムでは22件の妊娠が報告され(2021年6月15日データカットオフ)、その内訳は乾癬患者を対象とした臨床試験での妊娠が4件、健康成人を対象とした臨床試験での妊娠が3件、デュークラバシチニブを投与されていた患者のパートナー妊娠が8件、盲検下で実施中の試験での妊娠が5件、及びパートナー妊娠が2件である。デュークラバシチニブの曝露後に報告された妊娠は、データは限られているものの、先天異常の報告はなく、特定の安全性の懸念は示されていない。自然流産及び子宮内胎児死亡が各1件認められているが、複数のリスク因子を有する被験者での報告であり、治験薬盲検下であるためデュークラバシチニブを投与された被験者かは不明である⁵²⁾。

<参考:ラット>

妊娠SDラットに、¹⁴C-デュークラバシチニブ5mg/kg(100 μ Ci/kg)を単回経口投与し、QWBAを用いて測定したところ、¹⁴C-デュークラバシチニブ由来の放射能は投与後12時間まで胎盤及び羊膜嚢で検出されたが、いずれの測定時点でも胎児組織及び胎児血液中からは検出されなかった。デュークラバシチニブ及び代謝物は血液-胎盤関門を通過することが示された⁵¹⁾。

(3) 乳汁への移行性

臨床試験で授乳中の女性でのデュークラバシチニブの安全性を適切なデザインで評価した試験はない。デュークラバシチニブがヒトの乳汁中に移行するというデータはなく、授乳された乳児及び乳汁分泌への影響は不明である。

<参考:ラット>

哺乳中のSDラット(生後8~12日)に¹⁴C-デュークラバシチニブ5mg/kg(100 μ Ci/kg)を単回経口投与し、液体シンチレーション計測法により測定した。投与後0.5~48時間にかけて乳汁中に放射能が検出され、乳汁中/血漿中濃度比は投与後0.5時間から12時間にかけて2.7から30.9に増加し、投与後24時間までに16.6に減少した。これらの結果より、デュークラバシチニブ及び代謝物は乳汁中に移行することが示された⁵¹⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

<参考：ラット>

「Ⅶ-5. (1) 血液-脳関門通過性」の項参照

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考：ラット>⁵¹⁾

Long-Evans及びSDラットに¹⁴C-デュークラバシチニブを単回経口投与したQWBAを用いた組織分布試験で、放射能は速やかに吸収され、広範に分布した。

Long-Evansラットでは、組織中放射能は眼及びブドウ膜を除いたすべての組織で投与後168時間までに定量下限未満に低下した。ブドウ膜のような特定のメラニン含有組織への放射能の顕著かつ可逆的な分布がみられたが、皮膚においては色素沈着部位とそれ以外の部位で¹⁴C-デュークラバシチニブ関連物質の濃度は同程度であった。

SDラットの組織分布及び消失に性差は認められず、分布にLong-Evansラットとの差は認められなかった。雄性SDラットに¹⁴C-デュークラバシチニブを14日間反復経口投与した組織分布試験でも、概して単回投与試験と同様の結果が認められ、いずれの組織でも放射能の顕著な蓄積は認められなかった。胆汁、尿及び組織下部構造を除いた定量可能な組織のうち、肝臓、尿道球腺、副腎、腎臓、皮膚及び消化官（盲腸、大腸、小腸、胃、食道）で高いC_{max}値を示し、定量可能であった測定時点すべてで組織中/血漿中放射能濃度比は概して1超であった。いずれの測定時点でも骨、骨髄、脳、精巣上体、水晶体、脂肪、眼窩内涙腺、肺、筋肉、脊髄及び精巣では定量可能な放射能は検出されなかった。

SDラットでは、単回投与及び反復投与のいずれの試験でも投与後168時間までに全ての組織から放射能が消失した。

(6) 血漿蛋白結合率^{53)、54)} (*in vitro*)

デュークラバシチニブのヒト血漿蛋白結合率は81.6%であった。デュークラバシチニブの血液/血漿中濃度比は1.26であり血球移行性は高くはなかった。ヒト血清アルブミンとヒト α -1酸性糖蛋白質との結合を平衡透析法により評価したところ、ヒト血清アルブミン4%での結合率(74.4%)は、 α -1酸性糖たんぱく質0.1%での結合率(22.1%)より高かったことから、ヒト血漿及び血清中では主にヒト血清アルブミンに結合することが示唆された。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路⁵⁵⁾、⁵⁶⁾

デュークラバシチニブの主な代謝経路は、CYP1A2によるBMT-153261 (N-脱メチル化体) の生成、CES2によるBMT-158170 (加水分解物) の生成、UGT1A9によるBMT-334616 (グルクロン酸抱合体) の生成、CYP2B6及びCYP2D6によるM11 (一酸化物) の生成であった。ヒト特有の代謝物や長期にわたり残留する循環血中代謝物は認められなかった。

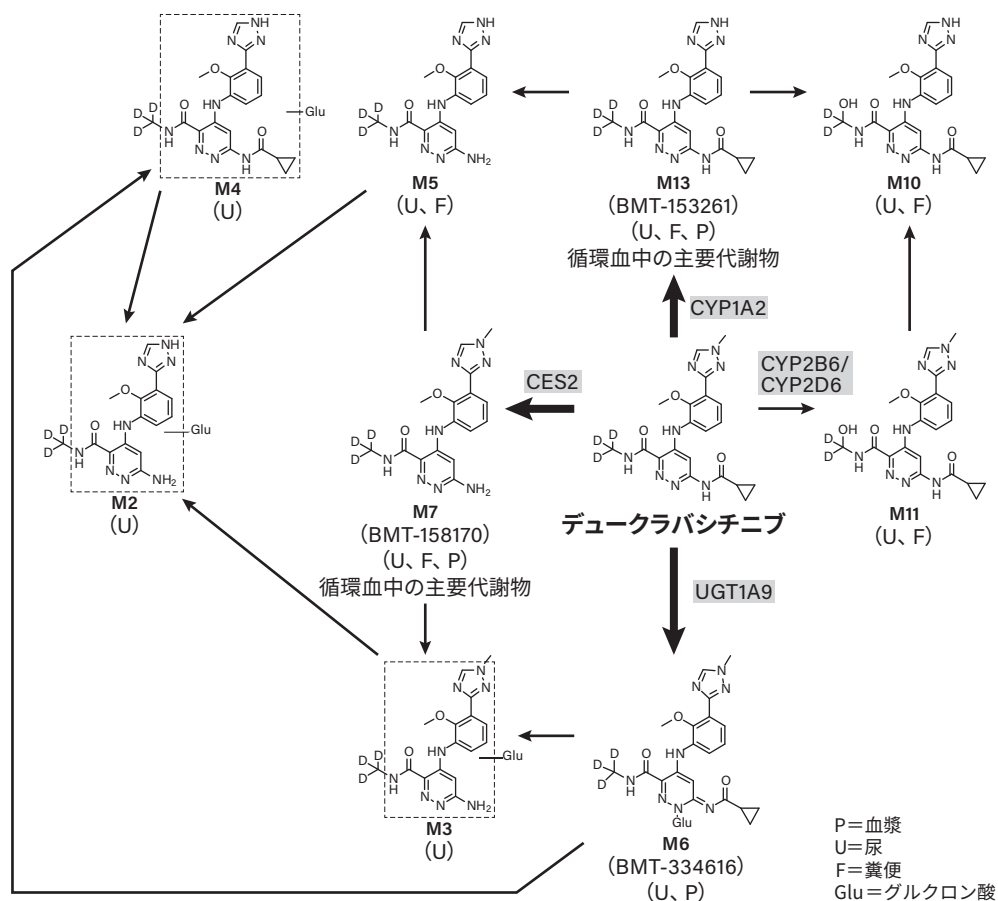


図 ヒトにおけるデュークラバシチニブの主要な推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率⁵⁵⁾

CYP1A2、CYP2B6、CYP2D6、CYP3A5、CES2、UGT1A9が代謝に関与している。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率⁵⁷⁾

N-脱メチル化体であるBMT-153261の薬理作用 (IC₅₀) 及び選択性はデュークラバシチニブと同程度であった。グルクロン酸抱合体のBMT-334616は弱い薬理活性 (親化合物の10%未満) を示し、加水分解物のBMT-158170は薬理活性を示さなかった (親化合物活性の0.3%未満)。デュークラバシチニブ投与後の薬理作用は主に親化合物であるデュークラバシチニブに起因した (約82%)。

定常状態において、デュークラバシチニブは循環血中の主要成分であり (約50%)、次いで代謝物BMT-158170、BMT-153261及びBMT-334616がそれぞれ約20%、20%及び9%であった。

7. 排泄 (外国人データ)⁵⁸⁾

健康成人に¹⁴C-デュークラバシチニブ24mgを単回経口投与^{注)}したとき、投与放射能の13%がデュークラバシチニブとして、37%が代謝物として尿中に排泄されることが示された。また、投与放射能の26%がデュークラバシチニブとして、22%が代謝物として糞中に排泄された。

8. トランスポーターに関する情報 (*in vitro*)⁵⁹⁾

ヒト腎トランスポーターOAT1、OAT2、OAT3、OCT2、多剤・毒性化合物排出蛋白 (MATE) 1及びMATE2-Kを単発現するトランスフェクトHEK293細胞を用いた試験により、デュークラバシチニブはOAT1、OAT2、OAT3、OCT2、MATE1及びMATE2-Kの基質でないことが示唆され、デュークラバシチニブの腎排泄にこれらのトランスポーターは関与しないと考えられた。デュークラバシチニブはP-gp及びBCRPの基質であり、デュークラバシチニブの腎排泄は主にP-gp及びBCRPを介すると考えられた。

9. 透析等による除去率 (外国人データ)

循環血液中のデュークラバシチニブは透析によりほとんど除去されない。

血液透析中の末期腎不全 (ESRD) の患者に本剤12mgを単回経口投与^{注)}したとき、透析液中に回収されたデュークラバシチニブの未変化体の累積排泄量 (0.65mg) は投与量の5.4%に相当した。デュークラバシチニブの透析クリアランスの幾何平均値は2,325mL/hであった⁶⁰⁾。

6. 用法及び用量

通常、成人にはデュークラバシチニブとして1回6mgを1日1回経口投与する。

10. 特定の背景を有する患者

腎機能障害患者（外国人データ）⁶⁰⁾

軽度、中等度、重度の腎機能障害、血液透析中の末期腎不全（ESRD）の患者及び腎機能正常者に本剤12mgを単回経口投与^{注)}したとき、デュークラバシチニブ及びBMT-153261並びに活性成分の薬物動態に及ぼす影響は下表のとおりであった。

表 腎機能障害の程度がデュークラバシチニブ及びBMT-153261並びに活性成分の薬物動態に及ぼす影響

腎機能障害の程度 (eGFR: 単位mL/min/1.73m ²)	測定対象 ^a	幾何平均比 [90%信頼区間] 腎機能障害患者/腎機能正常者	
		Cmax	AUC (INF)
軽度腎機能障害 (60以上90未満) (n=8)	デュークラバシチニブ	0.86 [0.72, 1.03]	1.03 [0.76, 1.38]
	BMT-153261	0.89 [0.63, 1.26]	0.98 [0.70, 1.37]
	活性成分	0.86 [0.72, 1.02]	1.02 [0.77, 1.34]
中等度腎機能障害 (30以上60未満) (n=8)	デュークラバシチニブ	1.06 [0.89, 1.27]	1.39 [1.03, 1.88]
	BMT-153261	0.92 [0.65, 1.31]	1.24 [0.89, 1.74]
	活性成分	1.05 [0.88, 1.24]	1.36 [1.03, 1.79]
重度腎機能障害 (30未満かつ血液透析不要) (n=8)	デュークラバシチニブ	1.00 [0.84, 1.19]	1.28 [0.95, 1.72]
	BMT-153261	1.28 [0.91, 1.82]	1.81 [1.29, 2.52]
	活性成分	1.00 [0.84, 1.19]	1.39 [1.05, 1.83]
ESRD 血液透析を必要とする 末期腎不全 (15未満) (n=8)	デュークラバシチニブ	1.00 [0.84, 1.18]	1.34 [0.99, 1.80]
	BMT-153261	1.09 [0.77, 1.54]	1.27 [0.91, 1.78]
	活性成分	0.99 [0.84, 1.18]	1.36 [1.03, 1.79]

a: BMT-153261は活性代謝物である。活性成分は、デュークラバシチニブ及びBMT-153261のモル濃度の合計として算出した。

6. 用法及び用量

通常、成人にはデュークラバシチニブとして1回6mgを1日1回経口投与する。

肝機能障害患者 (外国人データ) ⁶¹⁾

軽度、中等度、重度の肝機能障害患者及び肝機能正常者に本剤12mgを単回経口投与^{注)}したとき、デュークラバシチニブ及びBMT-153261並びに活性成分の薬物動態に及ぼす影響は下表のとおりであった。

表 肝機能障害の程度がデュークラバシチニブ及びBMT-153261並びに活性成分の薬物動態に及ぼす影響

肝機能障害の程度 (Child-Pugh分類)	測定対象 ^a	幾何平均比 [90%信頼区間] 肝機能障害患者/肝機能正常者	
		上段: 総Cmax 下段: 非結合形Cmax	上段: 総AUC (INF) 下段: 非結合形AUC (INF)
軽度肝機能障害 (A、スコア5~6) (n=8)	デュークラバシチニブ	1.04 [0.80, 1.36]	1.10 [0.85, 1.42]
		1.07 [0.85, 1.33]	1.13 [0.89, 1.43]
	BMT-153261	0.76 [0.44, 1.29]	0.97 [0.68, 1.39]
		0.77 [0.46, 1.29]	1.01 [0.71, 1.43]
	活性成分	1.02 [0.79, 1.33]	1.06 [0.83, 1.34]
		1.05 [0.84, 1.30]	1.08 [0.87, 1.34]
中等度肝機能障害 (B、スコア7~9) (n=8)	デュークラバシチニブ	1.10 [0.85, 1.44]	1.40 [1.09, 1.81]
		1.26 [1.01, 1.57]	1.60 [1.26, 2.03]
	BMT-153261	0.41 [0.24, 0.70]	0.80 [0.56, 1.15]
		0.47 [0.28, 0.78]	0.88 [0.62, 1.24]
	活性成分	1.06 [0.81, 1.37]	1.24 [0.98, 1.57]
		1.20 [0.96, 1.49]	1.40 [1.13, 1.73]
重度肝機能障害 (C、スコア10~14) (n=8)	デュークラバシチニブ	1.01 [0.77, 1.31]	1.43 [1.11, 1.85]
		1.62 [1.30, 2.03]	2.31 [1.82, 2.94]
	BMT-153261	0.21 [0.12, 0.38]	0.50 [0.25, 1.01]
		0.24 [0.14, 0.41]	0.58 [0.29, 1.14]
	活性成分	0.94 [0.73, 1.23]	1.19 [0.94, 1.51]
		1.51 [1.22, 1.88]	1.87 [1.51, 2.32]

a: BMT-153261は活性代謝物である。活性成分は、デュークラバシチニブ及びBMT-153261のモル濃度の合計として算出した。

(「Ⅷ-6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (3) 肝機能障害患者」の項参照)

11. その他

該当資料なし

6. 用法及び用量

通常、成人にはデュークラバシチニブとして1回6mgを1日1回経口投与する。

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

可能な限り投与を避けること。やむを得ず投与する場合には、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。本剤非結合形の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[16.6.2 参照]

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

1.1 本剤は結核等の感染症を含む緊急時に十分に対応できる医療施設、あるいは当該医療施設との連携下において、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される症例のみに使用すること。本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、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。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤の有効性及び危険性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を開始すること。[2.1、2.2、8.1、8.2、8.6、9.1.1、9.1.2、11.1.1、15.1.2 参照]

1.2 重篤な感染症

ウイルス、細菌等による重篤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、本剤投与後に感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、直ちに担当医に連絡するよう患者を指導すること。[2.1、8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

1.3 本剤の治療を開始する前に、光線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）の適用を十分に勘案すること。[5. 参照]

【解説】

1.1 感染症の発症等の緊急時に十分に対応できる医療施設において、あるいは当該医療施設と連携可能な施設において、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療のリスク・ベネフィットを判断した上で、本剤が使用されるよう注意喚起を設定した。本剤の臨床試験において本剤投与群で重篤な感染症が認められており、本剤と類似のシグナル経路を阻害する生物製剤と同様に重篤な感染症等の発現リスクがあると考えられること、結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性があること、また、本剤の投与後に本剤との関連性は明らかでないものの悪性腫瘍の発現が報告されていることから、本剤の有効性及び危険性を患者に十分説明し、本剤が疾患を完治させる薬剤でないことも含め、患者が理解したことを確認した上で治療が開始されるよう注意喚起を設定した。

1.2 臨床試験において重篤な感染症の報告例が少数ながらも認められていることから注意喚起を設定した。

1.3 本剤の効能又は効果、効能又は効果に関連する注意を踏まえて、本剤投与前に光線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）の適応について勘案するよう設定した。

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 重篤な感染症の患者〔症状を悪化させるおそれがある〕〔1.1、1.2、8.1、9.1.1、11.1.1 参照〕

2.2 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある〕〔1.1、8.2、9.1.1、9.1.2 参照〕

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【解説】

2.1 重篤な感染症の患者では症状を悪化させるおそれがあることから設定した。

2.2 活動性結核の患者では症状を悪化させるおそれがあることから設定した。

2.3 一般的な注意事項として、本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者を禁忌として設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

〔V-2. 効能又は効果に関連する注意〕を参照すること

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

〔V-4. 用法及び用量に関連する注意〕を参照すること

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は、感染のリスクを増大させる可能性があるため、本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意すること。感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。[1.1、1.2、2.1、9.1.1、11.1.1 参照]
- 8.2 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線検査に加えてインターフェロγγ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。また、本剤投与中も、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、結核を疑う症状（持続する咳、体重減少、発熱等）が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。なお、結核の活動性が確認された場合は結核の治療を優先し、本剤を投与しないこと。[1.1、2.2、9.1.2 参照]
- 8.3 帯状疱疹等のウイルスの再活性化が報告されていることから、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。
- 8.4 本剤投与によるB型肝炎ウイルスの再活性化のおそれがあるため、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]
- 8.5 本剤投与中は生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため、生ワクチン接種を行わないこと。
- 8.6 臨床試験において皮膚及び皮膚以外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確ではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。[1.1、15.1.2 参照]

【解説】

- 8.1 本剤が特定の感染に対する免疫監視に重要なサイトカインシグナルを阻害すること、臨床試験において感染症の発現割合はプラセボ群よりも高く重篤な感染症も認められていることから、本剤は感染のリスクを増大させる可能性があるため設定した。
- 8.2 本剤の臨床試験における患者選択基準、薬理作用、活動性結核の発現が1例認められていること等を踏まえ、本剤開始前に結核感染の有無を確認する必要があることから設定した。なお、臨床試験において、本剤投与群で活動性結核は1例に認められたが、治験薬の投与中止及び三剤併用療法（リファブチン、エタンプトール及びイソニアジド）によりデータカットオフ時点では軽快し、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。また、潜在性結核3例に本剤が投与され、いずれも結核の予防治療を実施することで活動性結核の徴候は認められなかった。
- 8.3-8.4 本剤の臨床試験において、B型肝炎ウイルスの再活性化は認められていないが、本剤が特定の感染に対する免疫監視に重要なサイトカインシグナルを阻害すること、本剤投与例において単純ヘルペスの発現率が上昇する傾向が認められていること等を総合的に考慮すると、本剤投与によるヘルペスウイルスや肝炎ウイルスの再活性化が生じる可能性は否定できないことから設定した。
- 8.5 本剤の作用機序及び臨床試験における患者選択基準等を考慮して、生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため、本剤投与に際してのワクチン接種に関する注意喚起として設定した。なお、本剤投与中に生ワクチンを接種した経験はなく、本剤による生ワクチン又は生ワクチン以外のワクチン接種に対する応答への影響は不明である。
- 8.6 本剤との因果関係は明確ではないが、臨床試験において悪性腫瘍の発現が報告されていること並びに本剤の薬理作用等を踏まえると、本剤による長期間の使用が発がんリスクを上昇させる可能性は否定できないことから潜在的なリスクを考慮し設定した。なお、本剤の第Ⅲ相臨床試験併合集団（IM011-046、IM011-047、IM011-075）における非黒色腫皮膚癌を除いた悪性腫瘍及び非黒色腫皮膚癌の発現率（100人・年当たり）は、いずれも0.5であった。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9. 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（重篤な感染症又は活動性結核を除く）の患者、感染症が疑われる患者又は再発性感染症の既往歴のある患者

感染症を悪化又は顕在化させるおそれがある。[1.1、1.2、2.1、2.2、8.1、11.1.1 参照]

9.1.2 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者 [1.1、2.2、8.2 参照]

(1) 結核の既往歴を有する患者では、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又は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。下記のいずれかの患者には、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。

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

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

肝機能検査値やHBV DNAのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。[8.4 参照]

【解説】

9.1.1 本剤は、感染のリスクを増大させる可能性を否定できないことから設定した。

9.1.2 結核の既往歴のある患者では、結核を活動化させるおそれがあるため、本剤投与開始前に適切な抗結核薬の投与を考慮する必要があることから設定した。

9.1.3 本剤の臨床試験において、B型肝炎ウイルスの再活性化は認められていないものの、薬理作用等を踏まえると肝炎ウイルスの再活性化が生じる可能性は否定できないことから、既承認の乾癬治療薬の添付文書を参考に設定した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者

可能な限り投与を避けること。やむを得ず投与する場合には、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。本剤非結合形の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[16.6.2 参照]

【解説】

9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類 C）のある患者では、デュークラバシチニブの非結合形 AUC (INF) の2倍以上の増加が認められたことから設定した。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。ラットで単回投与後にデュークラバシチニブ又はその代謝物は母動物の胎盤及び羊膜嚢に移行したが、胎児では検出されなかった。胚・胎児発生に関する試験において、AUC比較で臨床曝露量の約266倍（ラット）及び約20倍（遊離血清中濃度、ウサギ）に相当する最高投与量まで、胚致死作用及び催奇形性は認められていない。

【解説】

妊婦に対する本剤の安全性は確立されていないため、本剤の非臨床試験成績に基づき設定した。妊娠中の女性でのデュークラバシチニブの安全性を適切なデザインで評価した臨床試験はなく、妊娠する可能性のある女性被験者又は妊娠する可能性のある女性のパートナーである男性被験者は、試験期間中、治験実施計画書に定められた有効な避妊法を使用することとしていたため、デュークラバシチニブに曝露した妊娠中の女性のデータは限られている。

「IX-2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）において、デュークラバシチニブ又はその代謝物が乳汁中へ移行することが認められている（乳汁中濃度/血漿中濃度比：2.7～30.9）。動物実験（ラット）における妊娠及び哺育期間中の投与により、AUC比較で臨床曝露量の約110倍に相当する投与量で、離乳前の期間に出生児の一過性の体重減少が認められている。

【解説】

授乳婦に対する本剤の安全性は確立されていないため、本剤の非臨床試験成績に基づき設定した。授乳中の女性でのデュークラバシチニブの安全性を適切なデザインで評価した臨床試験はなく、また、デュークラバシチニブがヒトの乳汁中に移行するというデータはないため、授乳された乳児及び乳汁分泌への影響は不明である。

「IX-2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

【解説】

臨床試験において18歳未満の患者は除外されており、小児乾癬患者に対する投与量、安全性、忍容性、有効性はいずれも確認されていない。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な感染症 (0.2%)

ウイルス、細菌等による重篤な感染症があらわれることがある。本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合は、感染症が消失するまで本剤の投与を中止すること。[1.1、1.2、2.1、8.1、9.1.1 参照]

【解説】

臨床試験において、肺炎等の重篤な感染症が報告されている。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。副作用の発現頻度は、国際共同第Ⅲ相臨床試験 (IM011-046試験)、海外第Ⅲ相臨床試験 (IM011-047試験) 及び国内第Ⅲ相臨床試験 (IM011-066試験) を統合した結果に基づき記載した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満
感染症及び寄生虫症	上気道感染	単純ヘルペス	帯状疱疹
胃腸障害		口腔潰瘍	
皮膚及び皮下組織障害		ざ瘡様皮疹	毛包炎
臨床検査		血中CK増加	

【解説】

副作用の発現頻度は、国際共同第Ⅲ相臨床試験 (IM011-046試験)、海外第Ⅲ相臨床試験 (IM011-047試験) 及び国内第Ⅲ相臨床試験 (IM011-066試験) を統合した結果に基づき記載した。

国際共同第Ⅲ相臨床試験(IM011-046試験)[POETYK PSO-1]の副作用発現状況

社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験(IM011-046試験) POETYK PSO-1 (承認時評価資料)

安全性評価対象例数	531例
副作用発現例数(発現率)	117例(22.0%)
曝露期間で調整した発現率	33.1/100人・年

器官別大分類／基本語	デュークラバシチニブ6mg N=531	
	発現例数(%)	発現率 (/100人・年)
副作用	117 (22.0)	33.1
感染症および寄生虫症	49 (9.2)	12.3
上咽頭炎	13 (2.4)	3.1
上気道感染	12 (2.3)	2.9
毛包炎	4 (0.8)	0.9
帯状疱疹	4 (0.8)	0.9
咽頭炎	4 (0.8)	0.9
気管支炎	2 (0.4)	0.5
口腔ヘルペス	2 (0.4)	0.5
尿路感染	2 (0.4)	0.5
体部白癬	1 (0.2)	0.2
蜂巣炎	1 (0.2)	0.2
真菌性耳感染	1 (0.2)	0.2
せつ	1 (0.2)	0.2
インフルエンザ	1 (0.2)	0.2
喉頭炎	1 (0.2)	0.2
扁桃周囲膿瘍	1 (0.2)	0.2
肺炎	1 (0.2)	0.2
鼻炎	1 (0.2)	0.2
副鼻腔炎	1 (0.2)	0.2
足部白癬	1 (0.2)	0.2
歯膿瘍	1 (0.2)	0.2
胃腸障害	32 (6.0)	8.0
下痢	14 (2.6)	3.4
悪心	6 (1.1)	1.4
アフタ性潰瘍	4 (0.8)	0.9
腹痛	2 (0.4)	0.5
消化不良	2 (0.4)	0.5
腹部不快感	1 (0.2)	0.2
上腹部痛	1 (0.2)	0.2
口角口唇炎	1 (0.2)	0.2
腸炎	1 (0.2)	0.2
軟便	1 (0.2)	0.2
食中毒	1 (0.2)	0.2
排便回数増加	1 (0.2)	0.2
胃食道逆流性疾患	1 (0.2)	0.2
口腔内潰瘍形成	1 (0.2)	0.2
口内炎	1 (0.2)	0.2
皮膚および皮下組織障害	26 (4.9)	6.4
ざ瘡	4 (0.8)	0.9

器官別大分類／基本語	デュークラバシチニブ6mg N=531	
	発現例数(%)	発現率 (/100人・年)
そう痒症	4 (0.8)	0.9
酒さ	4 (0.8)	0.9
蕁麻疹	4 (0.8)	0.9
発疹	3 (0.6)	0.7
ざ瘡様皮膚炎	2 (0.4)	0.5
多汗症	2 (0.4)	0.5
脱毛症	1 (0.2)	0.2
皮膚乾燥	1 (0.2)	0.2
紅斑	1 (0.2)	0.2
乾癬	1 (0.2)	0.2
臨床検査	12 (2.3)	2.9
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (0.8)	0.9
C-反応性蛋白増加	2 (0.4)	0.5
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	0.2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	0.2
血中β-D-グルカン増加	1 (0.2)	0.2
血中免疫グロブリンE増加	1 (0.2)	0.2
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.2)	0.2
血中尿酸増加	1 (0.2)	0.2
好酸球数増加	1 (0.2)	0.2
糸球体濾過率減少	1 (0.2)	0.2
神経系障害	12 (2.3)	2.9
頭痛	10 (1.9)	2.4
浮動性めまい	1 (0.2)	0.2
傾眠	1 (0.2)	0.2
筋骨格系および結合組織障害	6 (1.1)	1.4
背部痛	2 (0.4)	0.5
筋骨格痛	1 (0.2)	0.2
筋肉痛	1 (0.2)	0.2
四肢痛	1 (0.2)	0.2
横紋筋融解症	1 (0.2)	0.2
血液およびリンパ系障害	5 (0.9)	1.2
白血球減少症	4 (0.8)	0.9
好酸球増加症	2 (0.4)	0.5
リンパ球増加症	1 (0.2)	0.2
リンパ球減少症	1 (0.2)	0.2
好中球減少症	1 (0.2)	0.2

国際共同第Ⅲ相臨床試験 (IM011-046試験) [POETYK PSO-1]の副作用発現状況(続き)

器官別大分類／基本語	デュークラバシチニブ6mg N=531	
	発現例数(%)	発現率 (/100人・年)
一般・全身障害および 投与部位の状態	5 (0.9)	1.2
疲労	3 (0.6)	0.7
無力症	1 (0.2)	0.2
非心臓性胸痛	1 (0.2)	0.2
発熱	1 (0.2)	0.2
代謝および栄養障害	4 (0.8)	0.9
食欲減退	1 (0.2)	0.2
高血糖	1 (0.2)	0.2
高トリグリセリド血症	1 (0.2)	0.2
食欲亢進	1 (0.2)	0.2
精神障害	4 (0.8)	0.9
気分変化	3 (0.6)	0.7
異常な夢	1 (0.2)	0.2
不安	1 (0.2)	0.2

器官別大分類／基本語	デュークラバシチニブ6mg N=531	
	発現例数(%)	発現率 (/100人・年)
心臓障害	2 (0.4)	0.5
心筋梗塞	1 (0.2)	0.2
洞性徐脈	1 (0.2)	0.2
肝胆道系障害	1 (0.2)	0.2
肝機能異常	1 (0.2)	0.2
妊娠、産褥および 周産期の状態	1 (0.2)	0.2
自然流産	1 (0.2)	0.2
腎および尿路障害	1 (0.2)	0.2
頻尿	1 (0.2)	0.2
生殖系および乳房障害	1 (0.2)	0.2
前立腺炎	1 (0.2)	0.2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.2)	0.2
鼻閉	1 (0.2)	0.2

MedDRA 23.1

海外第Ⅲ相臨床試験(IM011-047試験)[POETYK PSO-2]の副作用発現状況(海外データ)

社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験(IM011-047試験) POETYK PSO-2 (承認時評価資料)

安全性評価対象例数	833例
副作用発現例数(発現率)	187例(22.4%)
曝露期間で調整した発現率	40.2/100人・年

器官別大分類／基本語	デュークラバシチニブ6mg N=833	
	発現例数(%)	発現率 (/100人・年)
副作用	187 (22.4)	40.2
感染症および寄生虫症	78 (9.4)	14.8
上咽頭炎	20 (2.4)	3.6
上気道感染	18 (2.2)	3.3
口腔ヘルペス	10 (1.2)	1.8
副鼻腔炎	8 (1.0)	1.4
咽頭炎	6 (0.7)	1.1
単純ヘルペス	4 (0.5)	0.7
気管支炎	3 (0.4)	0.5
毛包炎	3 (0.4)	0.5
外陰腔真菌感染	3 (0.4)	0.5
COVID-19	2 (0.2)	0.4
带状疱疹	2 (0.2)	0.4
インフルエンザ	2 (0.2)	0.4
中耳炎	2 (0.2)	0.4
鼻炎	2 (0.2)	0.4
扁桃炎	2 (0.2)	0.4
尿路感染	2 (0.2)	0.4
ウイルス性上気道感染	2 (0.2)	0.4
蜂巣炎	1 (0.1)	0.2
膀胱炎	1 (0.1)	0.2
眼感染	1 (0.1)	0.2
胃腸炎	1 (0.1)	0.2
ウイルス性胃腸炎	1 (0.1)	0.2
麦粒腫	1 (0.1)	0.2
眼带状疱疹	1 (0.1)	0.2
外耳炎	1 (0.1)	0.2
肺炎	1 (0.1)	0.2
クラミジア性肺炎	1 (0.1)	0.2
マイコプラズマ性肺炎	1 (0.1)	0.2
気道感染	1 (0.1)	0.2
皮膚カンジダ	1 (0.1)	0.2
細菌性扁桃炎	1 (0.1)	0.2
ウイルス感染	1 (0.1)	0.2
胃腸障害	38 (4.6)	7.0
下痢	15 (1.8)	2.7
アフタ性潰瘍	7 (0.8)	1.3
悪心	7 (0.8)	1.3
腹痛	3 (0.4)	0.5
上腹部痛	3 (0.4)	0.5

器官別大分類／基本語	デュークラバシチニブ6mg N=833	
	発現例数(%)	発現率 (/100人・年)
消化不良	3 (0.4)	0.5
鼓腸	3 (0.4)	0.5
嘔吐	3 (0.4)	0.5
腹部不快感	1 (0.1)	0.2
便秘	1 (0.1)	0.2
心窩部不快感	1 (0.1)	0.2
軟便	1 (0.1)	0.2
胃食道逆流性疾患	1 (0.1)	0.2
歯肉出血	1 (0.1)	0.2
血便排泄	1 (0.1)	0.2
口内炎	1 (0.1)	0.2
舌障害	1 (0.1)	0.2
皮膚および皮下組織障害	37 (4.4)	6.8
ざ瘡	8 (1.0)	1.4
乾癬	7 (0.8)	1.3
発疹	5 (0.6)	0.9
蕁麻疹	4 (0.5)	0.7
湿疹	3 (0.4)	0.5
そう痒症	2 (0.2)	0.4
酒さ	2 (0.2)	0.4
脱毛症	1 (0.1)	0.2
滴状乾癬	1 (0.1)	0.2
口囲皮膚炎	1 (0.1)	0.2
点状出血	1 (0.1)	0.2
炎症後色素沈着変化	1 (0.1)	0.2
丘疹性皮膚炎	1 (0.1)	0.2
そう痒性皮膚炎	1 (0.1)	0.2
脂漏性皮膚炎	1 (0.1)	0.2
皮膚灼熱感	1 (0.1)	0.2
皮膚変色	1 (0.1)	0.2
皮膚病変	1 (0.1)	0.2
皮膚臭異常	1 (0.1)	0.2
尋常性白斑	1 (0.1)	0.2
臨床検査	28 (3.4)	5.1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	10 (1.2)	1.8
血中クレアチニン増加	2 (0.2)	0.4
血中免疫グロブリンE増加	2 (0.2)	0.4
血中リン減少	2 (0.2)	0.4
糸球体濾過率減少	2 (0.2)	0.4

海外第Ⅲ相臨床試験(IM011-047試験)[POETYK PSO-2]の副作用発現状況(海外データ)(続き)

器官別大分類／基本語	デュークラバシチニブ6mg N=833	
	発現例数(%)	発現率 (/100人・年)
好中球数増加	2 (0.2)	0.4
白血球数増加	2 (0.2)	0.4
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.1)	0.2
血中ビリルビン増加	1 (0.1)	0.2
血中非抱合ビリルビン増加	1 (0.1)	0.2
血中コレステロール増加	1 (0.1)	0.2
血中ブドウ糖減少	1 (0.1)	0.2
血中トリグリセリド増加	1 (0.1)	0.2
血中尿酸増加	1 (0.1)	0.2
C-反応性蛋白増加	1 (0.1)	0.2
好酸球数増加	1 (0.1)	0.2
肝酵素上昇	1 (0.1)	0.2
リンパ球数減少	1 (0.1)	0.2
リンパ球数増加	1 (0.1)	0.2
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.1)	0.2
体重増加	1 (0.1)	0.2
神経系障害	20 (2.4)	3.6
頭痛	13 (1.6)	2.3
健忘	1 (0.1)	0.2
浮動性めまい	1 (0.1)	0.2
異常感覚	1 (0.1)	0.2
顔面麻痺	1 (0.1)	0.2
顔面痙攣	1 (0.1)	0.2
錯感覚	1 (0.1)	0.2
坐骨神経痛	1 (0.1)	0.2
傾眠	1 (0.1)	0.2
一般・全身障害および 投与部位の状態	13 (1.6)	2.3
疲労	5 (0.6)	0.9
無力症	1 (0.1)	0.2
胸痛	1 (0.1)	0.2
冷感	1 (0.1)	0.2
全身健康状態悪化	1 (0.1)	0.2
インフルエンザ様疾患	1 (0.1)	0.2
小結節	1 (0.1)	0.2
非心臓性胸痛	1 (0.1)	0.2
末梢性浮腫	1 (0.1)	0.2
発熱	1 (0.1)	0.2
筋骨格系および結合組織障害	10 (1.2)	1.8
関節痛	2 (0.2)	0.4
背部痛	2 (0.2)	0.4
筋肉痛	2 (0.2)	0.4
乾癬性関節症	2 (0.2)	0.4
筋痙縮	1 (0.1)	0.2
頸部痛	1 (0.1)	0.2

器官別大分類／基本語	デュークラバシチニブ6mg N=833	
	発現例数(%)	発現率 (/100人・年)
血液およびリンパ系障害	9 (1.1)	1.6
白血球減少症	4 (0.5)	0.7
リンパ球減少症	3 (0.4)	0.5
好中球減少症	2 (0.2)	0.4
内出血発生の増加傾向	1 (0.1)	0.2
リンパ節症	1 (0.1)	0.2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (1.0)	1.4
咳嗽	3 (0.4)	0.5
口腔咽頭痛	3 (0.4)	0.5
カタル	1 (0.1)	0.2
湿性咳嗽	1 (0.1)	0.2
鼻漏	1 (0.1)	0.2
副鼻腔痛	1 (0.1)	0.2
精神障害	6 (0.7)	1.1
不眠症	4 (0.5)	0.7
抑うつ気分	1 (0.1)	0.2
うつ病	1 (0.1)	0.2
リビドー減退	1 (0.1)	0.2
自殺念慮	1 (0.1)	0.2
代謝および栄養障害	5 (0.6)	0.9
食欲減退	2 (0.2)	0.4
脱水	1 (0.1)	0.2
高脂血症	1 (0.1)	0.2
低血糖	1 (0.1)	0.2
腎および尿路障害	5 (0.6)	0.9
急性腎障害	1 (0.1)	0.2
腎結石症	1 (0.1)	0.2
多尿	1 (0.1)	0.2
蛋白尿	1 (0.1)	0.2
腎機能障害	1 (0.1)	0.2
耳および迷路障害	3 (0.4)	0.5
回転性めまい	3 (0.4)	0.5
血管障害	3 (0.4)	0.5
高血圧	3 (0.4)	0.5
心臓障害	2 (0.2)	0.4
心房細動	1 (0.1)	0.2
心室性期外収縮	1 (0.1)	0.2
眼障害	2 (0.2)	0.4
霰粒腫	1 (0.1)	0.2
眼そう痒症	1 (0.1)	0.2
流涙増加	1 (0.1)	0.2
免疫系障害	1 (0.1)	0.2
過敏症	1 (0.1)	0.2
生殖系および乳房障害	1 (0.1)	0.2
勃起不全	1 (0.1)	0.2

MedDRA 23.1

国内第Ⅲ相臨床試験 (IM011-066試験) [POETYK PSO-4]の副作用発現状況

社内資料：国内第Ⅲ相臨床試験 (IM011-066試験) [POETYK PSO-4] (承認時評価資料)

尋常性乾癬	63例
膿疱性乾癬	3例
乾癬性紅皮症	8例
安全性評価対象例数合計	74例
副作用発現例数(発現率)合計	19例(25.7%)

器官別大分類／基本語	尋常性乾癬 N=63	膿疱性乾癬 N=3	乾癬性紅皮症 N=8	全体 N=74
	発現例数(%)	発現例数	発現例数	発現例数(%)
副作用	15 (23.8)	1	3	19 (25.7)
皮膚および皮下組織障害	4 (6.3)	1	2	7 (9.5)
ざ瘡	0	1	1	2 (2.7)
皮膚嚢腫	1 (1.6)	0	0	1 (1.4)
接触皮膚炎	1 (1.6)	0	0	1 (1.4)
乾癬様皮膚炎	1 (1.6)	0	0	1 (1.4)
光線過敏性反応	0	0	1	1 (1.4)
そう痒症	1 (1.6)	0	0	1 (1.4)
感染症および寄生虫症	5 (7.9)	1	0	6 (8.1)
上咽頭炎	3 (4.8)	0	0	3 (4.1)
毛包炎	1 (1.6)	0	0	1 (1.4)
せつ	1 (1.6)	0	0	1 (1.4)
胃腸炎	1 (1.6)	0	0	1 (1.4)
単純ヘルペス	0	1	0	1 (1.4)
肺炎	1 (1.6)	0	0	1 (1.4)
扁桃炎	1 (1.6)	0	0	1 (1.4)
胃腸障害	3 (4.8)	1	1	5 (6.8)
口内炎	3 (4.8)	1	0	4 (5.4)
便秘	0	0	1	1 (1.4)
臨床検査	3 (4.8)	0	0	3 (4.1)
好酸球数増加	1 (1.6)	0	0	1 (1.4)
肝酵素上昇	1 (1.6)	0	0	1 (1.4)
好中球数減少	1 (1.6)	0	0	1 (1.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1	0	1 (1.4)
末梢性浮腫	0	1	0	1 (1.4)
代謝および栄養障害	1 (1.6)	0	0	1 (1.4)
高血糖	1 (1.6)	0	0	1 (1.4)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.6)	0	0	1 (1.4)
乾癬性関節症	1 (1.6)	0	0	1 (1.4)
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)	0	0	1	1 (1.4)
良性毛包腫瘍	0	0	1	1 (1.4)

MedDRA 23.1

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 処置

循環血液中のデュークラバシチニブは透析によりほとんど除去されない。[16.6.1 参照]

【解説】

デュークラバシチニブに特有の過量投与に対する対処方法は設定されていないが、血液透析中の末期腎不全の被験者で、透析液中に回収されたデュークラバシチニブは投与量の5.4%であったことから、透析によりデュークラバシチニブはほとんど除去されない旨の情報提供のため設定した。「Ⅶ-9. 透析等による除去率」、「Ⅶ-10. 特定の背景を有する患者」の項参照

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

【解説】

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

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 免疫抑制剤又は光線療法と併用した場合の安全性及び有効性は確立していない。

15.1.2 国際共同第Ⅲ相臨床試験（IM011-046試験）と海外第Ⅲ相臨床試験（IM011-047試験）の統合解析において投与0～52週に本剤投与群（969人・年）でリンパ腫1例を含む悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）が0.2%（0.3/100人・年）に報告された。この発現率は、一般的な乾癬患者やレジストリで報告されている悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率（0.4～2.3/100人・年）と同程度であった。悪性腫瘍の発現における本剤との関連性は明らかではない。[1.1、8.6 参照]

【解説】

15.1.1 免疫抑制剤又は光線療法と併用した場合の安全性及び有効性は確立していないため設定した。

臨床試験において免疫抑制剤は併用禁止とされていた。また、本剤と光線療法は長期臨床試験においてのみ併用可能であったが、併用した場合の安全性及び有効性を適切なデザインで評価した試験はない。

15.1.2 悪性腫瘍の発現における本剤との関連性は明らかではないが、本剤の臨床試験において悪性腫瘍の発現が報告されたことから、本剤の悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現状況を記載した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験⁶²⁾

心血管系、中枢神経系及び呼吸系への影響に関する評価はデュークラバシチニブの反復投与毒性試験の一部として実施した。さらに心血管系への影響に関しては、*in vitro*試験及び*in vivo*単回投与安全性薬理試験も実施した。

表 *in vitro*試験及び*in vivo*単回投与試験による心血管系への影響に関する評価

評価対象 (試験方法)	試験系 性別 (n/群)	投与 経路	投与量又は濃度	主な所見
心臓チャンネル 電流 (パッチ クランプ法)	hERG, SCN5A, Cav1.2を発現す るHEK293細胞	<i>in vitro</i>	カリウムチャンネル (hERG) : 1~10 μ M ナトリウム (SCN5A) /カルシウム (Cav1.2) チャンネル : 10 μ M	カリウム電流 : 1, 3, 10 μ Mでそれぞれ16.1, 35.1, 43.9%阻害 ナトリウム電流 : 10 μ Mで1及び4Hzの周波数で それぞれ-0.9及び4.2%阻害 カルシウム電流 : 10 μ Mで15.5%阻害
自発拍動率、 伝導速度、細 胞外電位持続 時間	ヒトiPSC由来の 心筋細胞	<i>in vitro</i>	0.1~30 μ M	10 μ M以上 : 自発拍動率が増加 (約12~32%)、 細胞外電位持続時間が延長 (約12~30%)
	ラット胚の 心筋細胞	<i>in vitro</i>	3~30 μ M	30 μ M : 自発拍動率が増加 (約18%)
心拍数、冠血 流、心電図	ウサギのランゲ ンドルフ摘出灌 流心臓	<i>in vitro</i>	1, 3, 10, 30 μ M	心電図 (PR間隔、QRS間隔、QT間隔)、心拍数に 影響なし 30 μ M : 冠血流が増加 (約16%)
血管弛緩作用	ラット及びウサギ の大動脈平滑筋	<i>in vitro</i>	0.1~30 μ M	10 μ M以上 : フェニレフリンにより収縮させた大動 脈が弛緩 (約50%)
血圧、心拍数、 自発運動量	覚醒ラット 雄 (2又は3)	経口	10, 30mg/kg	いずれの用量でも血圧、心拍数、自発運動量に対 する影響なし
心拍数、血圧、 心電図、身体 活動量、深部 体温等(テレメ トリー法)	覚醒イヌ 雌雄 (2)	経口	2, 3, 10mg/kg (10mg/kgはDay2 及びDay11の2回投与)	3mg/kg以下 : 変化なし 10mg/kg : 血圧低下 (平均約10~30mmHg)、 心拍数増加 (平均約40~60bpm) 無作用量 : 3mg/kg
	覚醒サル 雌雄 (2)	経口	1, 3, 10mg/kg	1mg/kg : 心拍数増加 (~約30bpm) 3mg/kg : 血圧低下 (平均約10~15mmHg)、心拍 数増加 (平均約20bpm)、+dP/dt増加 (約25%) 10mg/kg : 血圧低下 (平均約20mmHg)、+dP/dt 増加 (約20%)、-dP/dt減少 (約20%)、心拍数増 加 (平均約35bpm)、深部体温0.5 $^{\circ}$ C低下
	覚醒サル 雌雄 (4)	経口	0.3, 0.65, 1.0mg/kg	0.65mg/kg以下 : 変化なし 1.0mg/kg : 心拍数増加 (平均約11bpm) 無作用量 : 0.65mg/kg
心内His束心 電図、体表心 電図	麻酔ウサギ 雄 (3)	静脈内 投与 (30分)	2, 10mg/kg	2mg/kg : QT延長 (約8ミリ秒)、血圧低下 (約15.3%)、 心拍数増加 (約18.9%) 10mg/kg : 血圧低下 (約53%)、心拍数増加 (約80%) 1例死亡 (死因は重度の低血圧と頻脈と考えられた)

表 反復投与毒性試験の一部として実施した心血管系、中枢神経系及び呼吸系への影響に関する評価

動物種	性別 (n/群)	投与期間 投与回数	経口投与量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	雌雄 (15)	1ヵ月間 1日1回	5、15、75	デュークラバシチニブに関連した心血管系での肉眼的又は病理組織学的な変化はいずれの期間・用量でも認められなかった。 また、一般状態の観察では、神経系及び呼吸系への影響を示唆する変化は認められなかった。
	雌雄 (20)	3ヵ月間 1日1回	2、5、15	
	雌雄 (25)	6ヵ月間 1日1回	5、15、50	
サル	雌雄 (5)	1ヵ月間 1日1回	0.5、1.5、5	デュークラバシチニブに関連した心拍数又は心電図の変化並びに心血管系での肉眼的又は病理組織学的な変化はいずれの期間・用量でも認められなかった。 1ヵ月間の一般状態の観察では、神経及び呼吸器系への影響を示唆する変化は認められず、動脈血酸素飽和度（パルス酸素濃度）にも変化は認められなかった。
	雌雄 (5)	3ヵ月間 1日1回	0.75、1.5、5	
	雌雄 (6)	9ヵ月間 1日1回	1、3、10/5 ^a	

a: Day1～49は10mg/kg/日の用量で投与し、1週間の休薬後、Day56～投与期間終了まで5mg/kg/日に減量して投与した。

(3) その他の薬理試験⁶³⁾

GPCR、トランスポーター、イオンチャネル、核内ホルモン受容体及び酵素に対する標的外作用

デュークラバシチニブ、主要代謝物BMT-153261及びBMT-158170について、各種のGPCR、トランスポーター、イオンチャネル、核内ホルモン受容体及び酵素におけるリガンドとの相互作用、酵素活性又は機能に対する作用を*in vitro*で評価した。デュークラバシチニブ、主要代謝物BMT-153261及びBMT-158170のオピエート κ 受容体に対するリガンド結合及びPDE4の酵素活性の阻害効力は下表のとおりであった。

表 デュークラバシチニブと主要代謝物のオピエート κ 受容体、PDE4に対する作用

受容体又は酵素	デュークラバシチニブ IC ₅₀ 値 (nM)	BMT-153261 IC ₅₀ 値 (nM)	BMT-158170 IC ₅₀ 値 (nM)
オピエート κ 受容体	9,580	9,290	9,080
PDE4	2,154	1,050	17,441

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁶⁴⁾

動物種 性別 (n/群)	経口投与量 (mg/kg/日)	概略の致死量 (mg/kg/日)
ラット 雌雄 (6)	5, 15, 75	>75
イヌ 雌雄 (1)	10, 30, 100	>100
サル 雌雄 (1)	3, 10, 30	>30

(2) 反復投与毒性試験⁶⁵⁾

動物種 性別 (n/群)	投与期間 投与回数	経口投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日) [臨床曝露量比 ^a]	主な所見
ラット 雌雄 (15)	1ヵ月間 1日1回	5, 15, 75	5 [6]	<u>5mg/kg/日以上</u> ：リンパ球数、白血球数及び脾臓重量の減少 <u>15mg/kg/日以上</u> ：脾臓の小型化及び白脾髄のリンパ球数減少、血小板数の減少(雌) <u>75mg/kg/日</u> ：胸腺の小型化、重量及びリンパ球数の減少 <u>回復試験(2週間)</u> ：回復又は回復傾向が認められた。
ラット 雌雄 (20)	3ヵ月間 1日1回	2, 5, 15	15 [37]	<u>2mg/kg/日以上</u> ：リンパ球数及び白血球数の減少 <u>5mg/kg/日以上</u> ：脾臓の小型化及び重量の減少(雌) <u>15mg/kg/日</u> ：脾臓の白脾髄小型化及びリンパ球数減少(雌) <u>回復試験(1ヵ月間)</u> ：回復又は回復傾向が認められた。
ラット 雌雄 (25)	6ヵ月間 1日1回	5, 15, 50	5 [9]	<u>5mg/kg/日以上</u> ：リンパ球数、白血球数及び脾臓重量の減少、KLH感作に対するTDARの低下 <u>15mg/kg/日以上</u> ：体重及び摂餌量減少(雌)、脾臓の小型化、血小板数及び赤血球系パラメータ、網状赤血球数、骨髓細胞数の減少、下顎及び腸間膜リンパ節のリンパ球数減少 <u>50mg/kg/日</u> ：体重減少(雄) <u>回復試験(2ヵ月間)</u> ：体重及び摂餌量の減少、脾臓重量の減少、有害でない肺でのマクロファージ集簇の頻度増加を除き、回復性が認められた。
サル 雌雄 (5)	1ヵ月 1日1回	0.5, 1.5, 5	5 [50]	<u>1.5mg/kg/日以上</u> ：赤血球系パラメータの減少 <u>5mg/kg/日</u> ：血小板数の減少、好酸球数の増加(雄) <u>回復試験(2週間)</u> ：回復又は回復傾向が認められた。
サル 雌雄 (5)	3ヵ月 1日1回	0.75, 1.5, 5	5 [45]	<u>0.75mg/kg/日以上</u> ：皮膚変化、好酸球数の増加 <u>5mg/kg/日</u> ：赤血球系パラメータ及び血小板数の減少 <u>回復試験(1ヵ月間)</u> ：回復又は回復傾向が認められた。
サル 雌雄 (6)	9ヵ月 1日1回	1, 3, 10/5 ^b	<1 [7]	<u>1mg/kg/日以上</u> ：皮膚変化、液状便、赤血球系パラメータの減少、好酸球数の増加、KLH感作に対するTDARの低下 <u>3mg/kg/日以上</u> ：活動性低下、円背位、歯肉の蒼白化、体温上昇 <u>10/5mg/kg/日</u> ：尿潜血(雄)、血小板数の減少 <u>回復試験(2ヵ月間)</u> ：回復又は回復傾向が認められた。

a: RHD投与時のヒト定常状態平均AUC (0-24h) : 0.473 µg・h/mLとのAUC比

b: Day1~49は10mg/kg/日の用量で投与し、1週間の休業後、Day56~投与期間終了まで5mg/kg/日に減量して投与した。
KLH: キーホールリンペットヘモシアニン、TDAR: T細胞依存性抗体反応

(3) 遺伝毒性試験⁶⁶⁾

デュークラバシチニブ及びその代謝物 (BMT-158170及びBMT-153261) の*in vitro*遺伝毒性を、*in vitro*の細菌を用いる復帰突然変異試験及びチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いる染色体異常試験の組合せにより評価した。また、ラットを用いた1ヵ月間反復経口投与毒性試験及び2週間回復性試験並びに不純物の1ヵ月間経口投与毒性試験の一部として、それぞれ2週間及び4週間経口投与後の雄の末梢血による小核試験を実施し、デュークラバシチニブ及び不純物を添加したデュークラバシチニブの*in vivo*遺伝毒性を評価した。その結果、いずれの試験系についても遺伝毒性は認められなかった。

(4) がん原性試験⁶⁷⁾

CByB6F1-Tg (HRAS) 2Jicヘミ接合 (Tg rasH2) マウスを用いた6ヵ月間経口投与がん原性試験及びSDラットを用いた2年間経口投与がん原性試験でデュークラバシチニブのがん原性を評価した。その結果、マウス及びラットの最高用量であるそれぞれ60及び15mg/kg/日の曝露 (雌雄合算平均AUCとRHDにおけるAUCとの比でそれぞれ185及び51倍) においてもデュークラバシチニブ投与に起因するがん原性は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験⁶⁸⁾

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

<雄ラット: デュークラバシチニブ5、15、50mg/kg/日投与>

ラット6ヵ月間反復投与毒性試験及び2ヵ月間回復性試験にデュークラバシチニブを投与した雄の交尾行動、受胎能及び精子形態の評価並びにその次世代 (母動物は無処置) の初期胚発生の評価を組込んで実施した。その結果、デュークラバシチニブは最高用量50mg/kg/day (平均AUC (0-24h) : 117 μ g \cdot h/mL, RHDにおけるAUCの247倍) まで、雄の生殖パラメータ (交尾能、受胎能及び精子形態) 及び次世代の初期胚発生に影響を及ぼさなかった。

<雌ラット: デュークラバシチニブ5、15、50mg/kg/日投与>

いずれの用量でも、性周期、交尾能及び受胎能にデュークラバシチニブに関連する影響は認められなかった。したがって、本試験の母動物及び初期胚発生に関するNOAELは50mg/kg/day (平均AUC: 81.1 μ g \cdot h/mL, RHDにおけるAUCの171倍) と推定された。

2) 胚・胎児発生に関する試験

<ラット: デュークラバシチニブ5、15、75mg/kg/日投与>

いずれの用量でも胚・胎児毒性は認められず、母動物及び胚・胎児発生に関するNOAELは、いずれも75mg/kg/day (平均AUC: 126 μ g \cdot h/mL, RHDにおけるAUCの266倍) と推定された。

<ウサギ: デュークラバシチニブ1、3、10mg/kg/日投与>

いずれの用量でも胚・胎児毒性は認められず、母動物及び胚・胎児発生に関するNOAELは、いずれも10mg/kg/day (平均AUC: 43.2 μ g \cdot h/mL, 総血清中濃度及び遊離血清中濃度においてそれぞれRHDにおけるAUCの91倍及び20倍) と推定された。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

<ラット:デュークラバシチニブ5、15、50mg/kg/日投与>

有害な影響として50mg/kg/dayで出生後10～21日の離乳前の出生児の体重の増加抑制及びこれによる体重の低値が出生後14日(対照群の最大-5.8%)から21日(対照群の最大-12.5%)まで認められた。本用量における離乳後の体重増加量は対照群と同程度であり、出生児の体重は出生後73日(雄)以降及び35日(雌)以降は対照群値まで回復した。以上より、デュークラバシチニブを最高用量50mg/kg/dayまで妊娠及び哺育期間中に投与した母動物に対する毒性は認められず、忍容性は良好であった。50mg/kg/dayでデュークラバシチニブに関連した離乳前の出生児の体重に有害な影響が認められたが、離乳後に回復した。したがって、本試験における母動物に関するNOAELは50mg/kg/day(平均AUC:51.9 μ g \cdot h/mL、RHDにおけるAUCの110倍)、出生児の発生に関するNOAELは15mg/kg/day(平均AUC:9.16 μ g \cdot h/mL、RHDにおけるAUCの19倍)と推定された。

(6) 局所刺激性試験

本剤は経口投与のため、局所刺激性については評価していない。

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性・免疫原性試験

該当資料なし

2) 免疫毒性試験(反復投与毒性試験の一部として実施)⁶⁹⁾

独立した免疫毒性試験は実施していない。ラット及びサルの反復投与毒性試験に組込んで末梢血リンパ球フェノタイピング、KLH感作に対するTDAR評価、血中免疫グロブリン測定を実施した。ラットではリンパ球、KLH感作に対するTDAR及びグロブリンの低下が認められ、サルではKLH感作に対するTDARの低下が認められた。

3) 光毒性試験⁷⁰⁾

*In vitro*光毒性試験を、Balb/c3T3マウス線維芽細胞を用いたニュートラルレッド取込みアッセイにより実施した結果、細胞毒性及び光毒性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：劇薬、処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：劇薬

2. 有効期間

有効期間：36箇月

3. 包装状態での貯法

貯法：室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：あり
その他の患者向け資材：「ソーテイクツ[®]錠を服用される方へ」
「XⅢ. 備考2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分：該当しない
同効薬：アプレミラスト、ビメキズマブ、チルドラキズマブ、リサンキズマブ、グセルクマブ、イキセキズマブ、プロダルマブ、セクキヌマブ、ウステキヌマブ、インフリキシマブ、アダリムマブ、セルトリズマブ ペゴル

7. 国際誕生年月日

2022年9月9日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2022年9月26日
承認番号：30400AMX00412000
薬価基準収載年月日：2022年11月16日
販売開始年月日：2022年11月16日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10年（2022年9月26日～2032年9月25日）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	包装	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード（YJコード）	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
ソーテイクツ錠6mg	30錠 (10錠×3)	3999057F1021	129260201	622926001

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI . 文献

1. 引用文献

- 1) Gonciarz M, et al.: Immunotherapy. 2021;13:1135-1150 (PMID: 34235974)
- 2) Wroblewski ST, et al.: J Med Chem. 2019;62:8973-8995 (PMID: 31318208)
- 3) Tokarski JS, et al.: J Biol Chem. 2015;290:11061-11074 (PMID: 25762719)
- 4) 社内資料: In vitro薬効薬理試験 (2022年9月26日承認、CTD 2.6.2.2.1)
- 5) 日本皮膚科学会乾癬分子標的薬安全性検討委員会: 乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス (2022年版) 日皮会誌: 2022;132 (10) :2271-2296.
- 6) Feldman SR, et al.: Ann Rheum Dis. 2005;64:ii65-68 (PMID: 15708941)
- 7) Fredriksson T, et al.: Dermatologica. 1978;157:238-244 (PMID: 357213)
- 8) Carlin CS, et al.: J Am Acad Dermatol. 2004;50:859-866 (PMID: 15153885)
- 9) Kragballe K, et al.: J Dermatolog Treat. 2013;24:188-192 (PMID: 22455460)
- 10) Thaçi D, et al.: Dermatology. 2001;203:153-156 (PMID: 11586015)
- 11) Bissonnette R, et al.: J Am Acad Dermatol. 2016;75:99-105 (PMID: 27021239)
- 12) 照井正, 他: 日皮会誌. 2015;125:2211-2257.
- 13) Feldman SR, et al.: Journal of Dermatology & Dermatologic Surgery. 2016;20:19-26.
- 14) Mathias SD, et al.: J Dermatolog Treat. 2016;27:322-327 (PMID: 26634943)
- 15) Armstrong A, et al.: J Dermatolog Treat. 2019;30:27-34 (PMID: 28797188)
- 16) Hongbo Y, et al.: J Invest Dermatol. 2005;125:659-664 (PMID: 16185263)
- 17) Ware JE Jr, et al.: Med Care. 1992;30:473-483 (PMID: 1593914)
- 18) Brooks R, et al.: Health Policy. 1996;37:53-72 (PMID: 10158943)
- 19) Yang Y, et al.: Eur J Health Econ. 2015;16:927-939 (PMID: 25358263)
- 20) 社内資料: 海外第Ⅰ相試験 (IM011-002試験) (2022年9月26日承認、CTD 2.7.6.3.1)
- 21) 社内資料: 国際共同第Ⅱ相試験 (IM011-011試験) (2022年9月26日承認、CTD 2.7.2.2.2.19)
- 22) Catlett IM, et al.: J Allergy Clin Immunol. 2022;149:2010-2020 (PMID: 34767869)
- 23) 社内資料: 国際共同第Ⅲ相試験 (IM011-046試験) (2022年9月26日承認、CTD 2.7.2.2.2.20)
- 24) 社内資料: 海外第Ⅲ相試験 (IM011-047試験) (2022年9月26日承認、CTD 2.7.2.2.2.21)
- 25) 社内資料: 心電図への影響評価試験 (IM011-048試験) (2022年9月26日承認、CTD 2.7.6.4.1)
- 26) 社内資料: 国際共同第Ⅱ相試験 (IM011-011試験) (2022年9月26日承認、CTD 2.7.6.5.1)
- 27) Papp K, et al.: N Engl J Med. 2018;379:1313-1321 (PMID: 30205746)
- 28) 社内資料: 国際共同第Ⅲ相試験 (IM011-046試験) (2022年9月26日承認、CTD 2.7.6.5.2)
- 29) Armstrong AW, et al.: J Am Acad Dermatol. 2023;88:29-39 (PMID: 35820547)
- 30) 社内資料: 海外第Ⅲ相試験 (IM011-047試験) (2022年9月26日承認、CTD 2.7.6.5.3)
- 31) Strober B, et al.: J Am Acad Dermatol. 2023;88:40-51 (PMID: 36115523)
- 32) 社内資料: 国内第Ⅲ相試験 (IM011-066試験) (2022年9月26日承認、CTD 2.7.6.5.4)
- 33) 社内資料: 海外第Ⅲb相試験 (IM011-075試験) (2022年9月26日承認、CTD 2.7.6.5.5)
- 34) 社内資料: In vivo薬効薬理試験 (2022年9月26日承認、CTD 2.6.2.2.2)
- 35) 社内資料: 市販予定錠剤に対する食事及びファモチジンの影響評価試験 (IM011-119試験) (2022年9月26日承認、CTD 2.7.2.2.2.18)
- 36) 社内資料: 国内第Ⅲ相オープンラベル試験 (IM011-066試験) (2022年9月26日承認、CTD 2.7.2.2.2.22)
- 37) 社内資料: 被相互作用薬としてのin vitro薬物相互作用評価 (2022年9月26日承認、CTD 2.6.4.7.1)
- 38) 社内資料: シクロスポリンとの薬物相互作用試験 (IM011-045試験) (2022年9月26日承認、CTD 2.7.2.2.2.7)
- 39) 社内資料: リトナビルとの薬物相互作用試験 (IM011-087試験) (2022年9月26日承認、CTD 2.7.2.2.2.13)

- 40) 社内資料：フルボキサミンとの薬物相互作用試験 (IM011-088試験)
(2022年9月26日承認、CTD 2.7.2.2.14)
- 41) 社内資料：Pyrimethamine との薬物相互作用試験 (IM011-100試験)
(2022年9月26日承認、CTD 2.7.2.2.16)
- 42) 社内資料：ジフルニサルとの薬物相互作用試験 (IM011-101試験)
(2022年9月26日承認、CTD 2.7.2.2.17)
- 43) 社内資料：相互作用薬としてのin vitro 薬物相互作用評価 (2022年9月26日承認、CTD 2.6.4.7.2)
- 44) 社内資料：ロスバスタチンとの薬物相互作用試験 (IM011-015試験)
(2022年9月26日承認、CTD 2.7.2.2.2)
- 45) 社内資料：経口避妊薬との薬物相互作用試験 (IM011-039試験)
(2022年9月26日承認、CTD 2.7.2.2.6)
- 46) 社内資料：メトトレキサートとの薬物相互作用試験 (IM011-025試験)
(2022年9月26日承認、CTD 2.7.2.2.4)
- 47) 社内資料：ミコフェノール酸モフェチルとの薬物相互作用試験 (IM011-071試験)
(2022年9月26日承認、CTD 2.7.2.2.12)
- 48) 社内資料：単回投与後の薬物動態 (2022年9月26日承認、CTD 2.7.2.3.2.1.1)
- 49) 社内資料：絶対的バイオアベイラビリティ評価試験 (IM011-067試験)
(2022年9月26日承認、CTD 2.7.1.2.3)
- 50) 社内資料：母集団解析 (2022年9月26日承認、CTD 2.7.2.3.4)
- 51) 社内資料：ラット組織分布 (2022年9月26日承認、CTD 2.6.4.4.5)
- 52) 社内資料：妊娠及び授乳時の使用 (2022年9月26日承認、CTD 2.7.4.5.5)
- 53) 社内資料：血清及び血漿蛋白結合 (2022年9月26日承認、CTD 2.6.4.4.3)
- 54) 社内資料：全血中の分布 (2022年9月26日承認、CTD 2.6.4.4.2)
- 55) 社内資料：デュークラバシチニブ代謝酵素の同定 (2022年9月26日承認、CTD 2.6.4.5.1.3)
- 56) 社内資料：ヒトでの代謝 (2022年9月26日承認、CTD 2.6.4.5.2.4)
- 57) 社内資料：臨床薬物動態の概要 (2022年9月26日承認、CTD 2.7.2.1.2)
- 58) 社内資料：放射性標識体投与時の薬物動態及び代謝試験 (IM011-016試験)
(2022年9月26日承認、CTD 2.7.2.2.3)
- 59) 社内資料：トランスポーターに関する情報 (2022年9月26日承認、CTD 2.6.4.6.6)
- 60) 社内資料：腎機能障害の影響評価試験 (IM011-061試験) (2022年9月26日承認、CTD 2.7.2.2.2.9)
- 61) 社内資料：肝機能障害の影響評価試験 (IM011-062試験) (2022年9月26日承認、CTD 2.7.2.2.2.10)
- 62) 社内資料：安全性薬理試験 (2022年9月26日承認、CTD 2.6.2.4)
- 63) 社内資料：副次的薬理試験 (2022年9月26日承認、CTD 2.6.2.3)
- 64) 社内資料：単回投与と毒性試験 (2022年9月26日承認、CTD 2.6.6.2)
- 65) 社内資料：反復投与と毒性試験 (2022年9月26日承認、CTD 2.6.6.3)
- 66) 社内資料：遺伝毒性試験 (2022年9月26日承認、CTD 2.6.6.4)
- 67) 社内資料：がん原性試験 (2022年9月26日承認、CTD 2.6.6.5)
- 68) 社内資料：生殖発生毒性試験 (2022年9月26日承認、CTD 2.6.6.6)
- 69) 社内資料：免疫毒性試験 (2022年9月26日承認、CTD 2.6.6.8.2)
- 70) 社内資料：光毒性試験 (2022年9月26日承認、CTD 2.6.6.8.7)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

米国では2021年9月、欧州では2021年10月にそれぞれ承認申請され、米国では2022年9月、欧州では2023年3月に承認されている。

米国における添付文書内容

国名	United States of America (U.S.)
会社名	Bristol-Myers Squibb Company
販売名	SOTYKTU™ (deucravacitinib) tablets, for oral use
剤形・規格	Tablets: 6 mg, pink, round, biconvex, laser printed with “BMS 895” and “6 mg” on one side with no content on the other side.
承認年	2022
効能又は効果	SOTYKTU™ is indicated for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in adults who are candidates for systemic therapy or phototherapy. Limitations of Use: SOTYKTU is not recommended for use in combination with other potent immunosuppressants.
用法及び用量	2.1 Recommended Evaluations and Immunizations Prior to Treatment Initiation Evaluate patients for active and latent tuberculosis (TB) infection prior to initiating treatment with SOTYKTU. If positive, start treatment for TB prior to SOTYKTU use [see <i>Warnings and Precautions</i> (5.3)]. Update immunizations according to current immunization guidelines [see <i>Warnings and Precautions</i> (5.7)]. 2.2 Recommended Dosage The recommended dosage of SOTYKTU is 6 mg taken orally once daily, with or without food. Do not crush, cut, or chew the tablets.

(2022年9月版)

本邦における効能又は効果、用法及び用量は、以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

5. 効能又は効果に関連する注意

以下のいずれかを満たす尋常性乾癬、膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症の患者に投与すること。

- ・ 光線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）等で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の10%以上に及ぶ患者
- ・ 難治性の皮疹又は膿疱を有する患者

6. 用法及び用量

通常、成人にはデュークラバシチニブとして1回6mgを1日1回経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤による治療反応は、通常投与開始から24週以内に得られる。24週以内に治療反応が得られない場合は本剤の治療計画の継続を慎重に判断すること。

7.2 本剤と適応疾患の生物製剤との併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する海外情報

米国添付文書における妊娠・授乳婦の記載は以下のとおりである。

出典	記載内容
米国添付文書 (2022年9月)	<p>USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.1 Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Available data from case reports on SOTYKTU use during pregnancy are insufficient to evaluate a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes.</p> <p>In animal reproduction studies, no effects on embryo-fetal development were observed with oral administration of deucravacitinib to rats and rabbits during organogenesis at doses that were at least 91 times the maximum recommended human dose (MRHD) of 6 mg once daily (<i>see Data</i>).</p> <p>All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes.</p> <p>The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. Report pregnancies to the Bristol-Myers Squibb Company's Adverse Event reporting line at 1-800-721-5072.</p> <p><u>Data</u></p> <p><u>Animal data</u></p> <p>Deucravacitinib was administered orally during the period of organogenesis at doses of 5, 15, or 75 mg/kg/day in rats and 1, 3, or 10 mg/kg/day in rabbits. Deucravacitinib was not associated with embryo-fetal lethality or fetal malformations in either species.</p> <p>These doses resulted in maternal exposures (AUC) that were 266 times (rat) or 91 times (rabbit) the exposure at the MRHD.</p> <p>In a pre- and post-natal development study in rats, deucravacitinib was administered orally from gestation day 6 through lactation day 20, at doses of 5, 15, or 50 mg/kg/day.</p> <p>At 50 mg/kg/day, F1 offspring had reduced body weight gains during the pre-weaning period. After weaning, body weights of affected F1 offspring gradually normalized to control levels. No maternal effects were observed at 50 mg/kg/day (110 times the MRHD based on AUC comparison). No deucravacitinib-related effects on postnatal developmental, neurobehavioral, or reproductive performance of offspring were noted at doses up to 15 mg/kg/day (19 times the MRHD based on AUC comparison).</p> <p>8.2 Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There are no data on the presence of deucravacitinib in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Deucravacitinib is present in rat milk. When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk (<i>see Data</i>). The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for SOTYKTU and any potential adverse effects on the breastfed infant from SOTYKTU or from the underlying maternal condition.</p> <p><u>Data</u></p> <p><u>Animal Data</u></p> <p>A single oral dose of 5 mg/kg radiolabeled deucravacitinib was administered to lactating (post-partum days 8 to 12) rats. Deucravacitinib and/or its metabolites were present in the milk of lactating rats.</p>

(2022年9月版)

本邦における「妊婦、授乳婦に関する注意」は以下のとおりである。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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すること。ラットで単回投与後にデュークラバシチニブ又はその代謝物は母動物の胎盤及び羊膜嚢に移行したが、胎児では検出されなかった。胚・胎児発生に関する試験において、AUC比較で臨床曝露量の約266倍（ラット）及び約20倍（遊離血清中濃度、ウサギ）に相当する最高投与量まで、胚致死作用及び催奇形性は認められていない。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）において、デュークラバシチニブ又はその代謝物が乳汁中へ移行することが認められている（乳汁中濃度/血漿中濃度比：2.7～30.9）。動物実験（ラット）における妊娠及び哺育期間中の投与により、AUC比較で臨床曝露量の約110倍に相当する投与量で、離乳前の期間に出生児の一過性の体重減少が認められている。

(2) 小児に関する海外情報

米国添付文書における小児の記載は以下のとおりである。

出典	記載内容
米国添付文書 (2022年9月)	8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of SOTYKTU in pediatric patients have not been established.

本邦における「小児に関する注意」は以下のとおりである。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経過投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

医療関係者向け資料：適正使用ガイド

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 医療関係者向けホームページ

<http://www.bmshealthcare.jp>

患者向け資料：ソーティクツ[®]錠を服用される方へ

BMS ソーティクツ[®]錠についての情報サイト 患者さん向け情報

<https://sotyktu.jp/professional/product/>

ブリistol・マイヤーズ スクイブ 株式会社

MI/ST/23-12/005