

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：ブリストル・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	ブリストル・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 医療関係者向けホームページ https://www.bmshealthcare.jp

本IFは2026年5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、「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. I Fの利用にあたって

電子媒体のI F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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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、I F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、I F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、I F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

I F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。I F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I F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、I F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	7
1. 開発の経緯	1	5. 混入する可能性のある夾雑物	8
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	8
3. 製品の製剤学的特性	3	7. 調製法及び溶解後の安定性	8
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（物理化学的変化）	8
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	9. 溶出性	8
(1) 承認条件	3	10. 容器・包装	8
(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	8
6. RMPの概要	4	(2) 包装	8
II. 名称に関する項目	5	(3) 予備容量	8
1. 販売名	5	(4) 容器の材質	8
(1) 和名	5	11. 別途提供される資材類	8
(2) 洋名	5	12. その他	8
(3) 名称の由来	5	V. 治療に関する項目	9
2. 一般名	5	1. 効能又は効果	9
(1) 和名（命名法）	5	2. 効能又は効果に関連する注意	10
(2) 洋名（命名法）	5	3. 用法及び用量	11
(3) ステム（stem）	5	(1) 用法及び用量の解説	11
3. 構造式又は示性式	5	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	11
4. 分子式及び分子量	5	4. 用法及び用量に関連する注意	12
5. 化学名（命名法）又は本質	5	5. 臨床成績	13
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	(1) 臨床データパッケージ	13
III. 有効成分に関する項目	6	(2) 臨床薬理試験	17
1. 物理化学的性質	6	(3) 用量反応探索試験	21
(1) 外観・性状	6	(4) 検証的試験	25
(2) 溶解性	6	(5) 患者・病態別試験	45
(3) 吸湿性	6	(6) 治療的使用	45
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	6	(7) その他	46
(5) 酸塩基解離定数	6	VI. 薬効薬理に関する項目	47
(6) 分配係数	6	1. 薬理的に関連ある化合物又は 化合物群	47
(7) その他の主な示性値	6	2. 薬理作用	47
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	(1) 作用部位・作用機序	47
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	(2) 薬効を裏付ける試験成績	48
IV. 製剤に関する項目	7	(3) 作用発現時間・持続時間	55
1. 剤形	7	VII. 薬物動態に関する項目	56
(1) 剤形の区別	7	1. 血中濃度の推移	56
(2) 製剤の外観及び性状	7	(1) 治療上有効な血中濃度	56
(3) 識別コード	7	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	56
(4) 製剤の物性	7	(3) 中毒域	56
(5) その他	7	(4) 食事・併用薬の影響	57
2. 製剤の組成	7	2. 薬物速度論的パラメータ	60
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び 添加剤	7	(1) 解析方法	60
(2) 電解質等の濃度	7	(2) 吸収速度定数	60
(3) 熱量	7	(3) 消失速度定数	60
3. 添付溶解液の組成及び容量	7		

(4) クリアランス	60	11. 適用上の注意	74
(5) 分布容積	60	12. その他の注意	75
(6) その他	60	(1) 臨床使用に基づく情報	75
3. 母集団（ポピュレーション）解析	61	(2) 非臨床使用に基づく情報	75
(1) 解析方法	61	IX. 非臨床試験に関する項目	76
(2) パラメータ変動要因	61	1. 薬理試験	76
4. 吸収	61	(1) 薬効薬理試験	76
5. 分布	62	(2) 安全性薬理試験	76
(1) 血液－脳関門通過性	62	(3) その他の薬理試験	77
(2) 血液－胎盤関門通過性	62	2. 毒性試験	78
(3) 乳汁への移行性	62	(1) 単回投与毒性試験	78
(4) 髄液への移行性	63	(2) 反復投与毒性試験	78
(5) その他の組織への移行性	63	(3) 遺伝毒性試験	79
(6) 血漿蛋白結合率	63	(4) がん原性試験	79
6. 代謝	64	(5) 生殖発生毒性試験	79
(1) 代謝部位及び代謝経路	64	(6) 局所刺激性試験	80
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の 分子種、寄与率	64	(7) その他の特殊毒性	80
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	64	X. 管理的事項に関する項目	81
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、 存在比率	65	1. 規制区分	81
7. 排泄	65	2. 有効期間	81
8. トランスポーターに関する情報	65	3. 包装状態での貯法	81
9. 透析等による除去率	65	4. 取扱い上の注意	81
10. 特定の背景を有する患者	66	5. 患者向け資材	81
11. その他	67	6. 同一成分・同効薬	81
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	68	7. 国際誕生年月日	81
1. 警告内容とその理由	68	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	82
2. 禁忌内容とその理由	69	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	82
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	69	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	82
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	69	11. 再審査期間	82
5. 重要な基本的注意とその理由	70	12. 投薬期間制限に関する情報	82
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	71	13. 各種コード	82
(1) 合併症・既往歴等のある患者	71	14. 保険給付上の注意	82
(2) 腎機能障害患者	71	X I . 文献	83
(3) 肝機能障害患者	71	1. 引用文献	83
(4) 生殖能を有する者	71	2. その他の参考文献	85
(5) 妊婦	72	X II . 参考資料	86
(6) 授乳婦	72	1. 主な外国での発売状況	86
(7) 小児等	73	2. 海外における臨床支援情報	88
(8) 高齢者	73	X III . 備考	90
7. 相互作用	73	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	90
(1) 併用禁忌とその理由	73	2. その他の関連資料	90
(2) 併用注意とその理由	73		
8. 副作用	73		
(1) 重大な副作用と初期症状	73		
(2) その他の副作用	74		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	74		
10. 過量投与	74		

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
CRP	C-reactive protein	C-反応性蛋白
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

略語	英語表記	日本語表記
NA	not applicable	該当なし
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
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
SvdH	Sharp-van der Heijde	-
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

ソーテクト[®]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)}。

〈尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

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、日本人を含む中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者^{注 1)}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)、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 1)}に加え、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 相試験 (IM011-066 試験) において、本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、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尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症」を効能又は効果として承認を取得した。

〈乾癬性関節炎〉

本剤の乾癬性関節炎に対する臨床開発は 2019 年 4 月より開始され、日本人を含む中等症から重症の活動性乾癬性関節炎患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (IM011-055 試験)^{注 2)} 及び海外第 III 相試験 (IM011-054 試験)^{注 3)} を実施した。両試験において既存の治療で効果不十分又は不耐容、かつ疾患活動性を有する患者に対し、本剤による乾癬性関節炎の疾患活動性等の臨床指標の改善が認められたこと、既承認の疾患で得られた安全性プロファイルと一致しており、新たな安全性に対する懸念は認められなかったことから、2025 年 6 月に製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2026 年 5 月 18 日に「既存治療で効果不十分な乾癬性関節炎」の治療に対し追加承認された。

注 1) 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

注 2) 1 種類以上の NSAIDs 及び/又は csDMARDs 等で効果不十分又は不耐容であり、TNF 阻害剤で効果不十分又は不耐容を含む中等症から重症 (腫脹関節数が 3 関節以上、圧痛関節数が 3 関節以上) の患者が対象

注 3) 1 種類以上の NSAIDs 及び/又は csDMARDs 等で効果不十分又は不耐容であった中等症から重症 (腫脹関節数が 3 関節以上、圧痛関節数が 3 関節以上、手及び/又は足に PsA に起因する骨びらんが 1 ヶ所以上) の患者が対象

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、乾癬性関節炎に対する効果又は効果を有する。
- (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、乾癬性紅皮症の患者に使用する。また、既存の全身療法 (従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬等) で十分な効果が得られない、難治性の関節症状を有する乾癬性関節炎患者に使用する。(「V-2. 効果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 相試験 (IM011-046 試験) 及び海外第 III 相試験 (IM011-047 試験) において、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 (本剤) のプラセボに対する優越性が検証された (いずれも両側 $p < 0.0001$)。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 相試験 (IM011-066 試験) において、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。
中等症から重症の活動性乾癬性関節炎患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (IM011-055 試験) において、本剤投与群における投与 16 週後の ACR20 改善率は 54.2% であり、プラセボ群 39.4% に対して統計学的に有意差が認められた ($p=0.0002$)。中等症から重症の活動性乾癬性関節炎患者 (骨びらんを 1 カ所以上認められる) を対象とした海外第 III 相試験 (IM011-054 試験) では、本剤投与群における投与 16 週後の ACR20 改善率は、プラセボ群と比較し統計学的に有意に高かった。また、X 線画像所見に基づく関節の構造的損傷の進行を評価した結果、投与 16 週時の本剤投与群でプラセボ群と比較し関節の構造的損傷の進行抑制傾向が認められた。(「V-5. 臨床成績」の項参照)

(6) 国際共同第 III 相試験 (IM011-046 試験) において、52 週時までの副作用発現頻度は、本剤投与群で 22.0% (117/531 例) であった。主な副作用は、下痢 2.6% (14/531 例)、上咽頭炎 2.4% (13/531 例)、上気道感染 2.3% (12/531 例) であった。海外第 III 相試験 (IM011-047 試験) において、52 週時までの副作用発現頻度は、本剤投与群で 22.4% (187/833 例) であった。主な副作用は、上咽頭炎 2.4% (20/833 例)、上気道感染 2.2% (18/833 例) であった。国内第 III 相試験 (IM011-066 試験) において、52 週時までの副作用発現頻度は、25.7% (19/74 例) であった。主な副作用は、口内炎 5.4% (4 [尋常性乾癬患者 3 例及び膿疱性乾癬患者 1 例] /74 例)、上咽頭炎 4.1% (3 [尋常性乾癬患者 3 例] /74 例)、ざ瘡 2.7% (2 [乾癬性紅皮症患者及び膿疱性乾癬患者各 1 例] /74 例) であった。

国際共同第 III 相試験 (IM011-055 試験) において、52 週時までの副作用発現頻度は、本剤投与群で 33.6% (203/604 例) であった。主な副作用は、上気道感染 5.5% (33/604 例)、口腔内潰瘍形成 2.6% (16/604 例)、ざ瘡 2.6% (16/604 例)、上咽頭炎 2.3% (14/604 例) であった。海外第 III 相試験 (IM011-054 試験) において、16 週時までの副作用発現頻度は、本剤投与群で 19.3% (64/332 例) であった。主な副作用は、上気道感染 1.5% (5/332 例)、口内炎 1.5% (5/332 例) であった。(「V-5. 臨床成績」の項参照)

重大な副作用として、重篤な感染症 (0.3%)、重篤な過敏症 (頻度不明) 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 『ソーティクツ®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 ・重篤な過敏症	【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

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（乾癬性関節炎） ・特定使用成績調査（尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症） ・製造販売後データベース調査（重篤な感染症、悪性腫瘍）（尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、乾癬性関節炎） ・製造販売後臨床試験（IM011-075 試験）（尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症）
有効性に関する調査・試験の計画の概要 ・なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

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（尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、乾癬性関節炎） ・医療従事者向け資材（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

ソーティクツ[®]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)

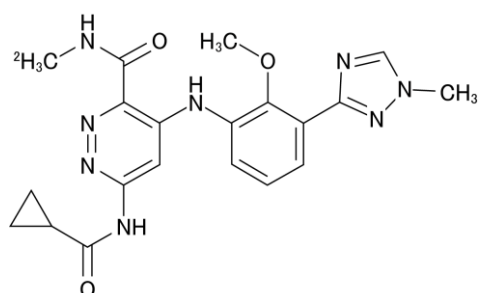
Deucravacitinib (JAN)

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°C (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°C、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°C	二重のポリエチレン袋／ ファイバードラム	36 ヶ月	規格内
	25°C/60%RH		36 ヶ月	
	30°C/65%RH		36 ヶ月	
加速試験	40°C/75%RH		6 ヶ月	
苛酷試験	40°C/75%RH	ポリエチレン袋 (開放)	6 ヶ月	
	-20°C	二重のポリエチレン袋／ ファイバードラム	3 ヶ月	
	50°C		3 ヶ月	
	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

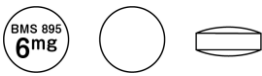
IV. 製剤に関する項目

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	ソーティクツ®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	ソーティクツ®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、三酸化鉄、黄色三酸化鉄

(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°C	PTP 包装	36 ヶ月	規格内
		25°C/60%RH			
		30°C/75%RH			
加速試験		40°C/75%RH	PTP 包装	6 ヶ月	
苛酷試験	温度	50°C	PTP 包装	3 ヶ月	
	光	曝光／遮光	シャーレ	6 日 ^a	
	温度 サイクル試験	-20°C及び45°C/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
- 乾癬性関節炎

【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相試験（IM011-046 試験）及び海外第Ⅲ相試験（IM011-047 試験）、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相試験（IM011-066 試験）、並びに疾患活動性を有する乾癬性関節炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（IM011-055 試験）及び海外第Ⅲ相試験（IM011-054 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。

疾患活動性を有する乾癬性関節炎患者については、国際共同第Ⅲ相試験（IM011-055 試験）及び海外第Ⅲ相試験（IM011-054 試験）において、本剤の有効性が示され、また、安全性についても、乾癬患者での安全性プロファイルと同様であった。日本を含む国際共同試験である IM011-055 試験において、日本人集団と全体集団の間で有効性主要評価項目の結果の一貫性が確認されており、日本人集団で特有の安全性上の懸念も認められなかったこと、母集団薬物動態解析の結果から日本人と外国人における 6mg 1 日 1 回投与時のデュークラバシチニブの予測曝露量に大きな違いはなく、医薬品医療機器総合機構との協議を踏まえ、前述の通り効能又は効果を設定した。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

5.1 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。 [1.3 参照]

- ・ 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

〈乾癬性関節炎〉

5.2 既存の全身療法（従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「csDMARD」）等）で十分な効果が得られない、難治性の関節症状を有する患者に投与すること。 [1.4、17.1.4、17.1.5 参照]

【解説】

5.1 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）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へて設定した。

「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、アプ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.

5.2 本邦における乾癬性関節炎の治療は、第一選択薬として NSAIDs による薬物療法が推奨され、必要に応じてコルチコステロイドの短期間投与が行われる。これらの治療に対し、効果不十分又は不耐容の場合には MTX を中心とする csDMARDs による全身療法が行われ、さらに csDMARDs で効果不十分な患者に対して生物製剤等による治療が行われる⁶⁾。本剤の臨床試験 (IM011055 試験及び IM011054 試験) は、NSAIDs 又は csDMARDs で効果不十分又は不耐容、かつ疾患活動性を有する患者を対象に実施し、本剤による疾患活動性、関節外症状及び患者報告アウトカムの臨床指標の改善が認められた。また、両試験における本剤の安全性は既承認の乾癬患者で得られた安全性プロファイルと一致しており、新たな懸念事項は認められなかったことから、患者を適切に選択できるよう設定した。

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 相試験 (IM011-046 試験) 及び海外第 III 相試験 (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 相試験 (IM011-066 試験) から得られた結果に基づき設定した。

また、疾患活動性を有する乾癬性関節炎を対象とした海外第 II 相試験 (IM011-084 試験)、国際共同第 III 相試験 (IM011-055 試験) 及び海外第 III 相試験 (IM011-054 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 相試験 (IM011-046 試験) 及び海外第 III 相試験 (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。

疾患活動性を有する乾癬性関節炎では、海外第 II 相試験 (IM011-084 試験)、国際共同第 III 相試験 (IM011-055 試験) 及び海外第 III 相試験 (IM011-054 試験) から得られた結果に基づき設定した。

乾癬性関節炎患者を対象とした海外第 II 相試験 (IM011-084 試験) では、6mg 及び 12mg1 日 1 回のいずれの用量においても、プラセボと比較して高い ACR 改善率が達成された。投与 16 週時点の ACR 20 改善率は、デュークラバシチニブ 6 mg1 日 1 回群で 52.9% (95% CI : 41.2, 64.6)、12mg1 日 1 回群で 62.7% (95% CI : 51.1, 74.3) であり、プラセボ群 (31.8% [95% CI : 20.6, 43.1]) と比べて高く、名目上の p 値は

それぞれ 0.0134 及び 0.004 であった。さらに、有効性に関する探索的な E-R 解析により、定常状態における平均血漿中濃度と ACR 改善率との間に有意な関連性が示された。デュークラバシチニブ 6mg1 日 1 回で予測された ACR 20 改善率及び ACR 50 改善率はそれぞれ約 58%及び 33%であり、デュークラバシチニブ 12mg1 日 1 回で認められた最大反応に近かった。以上のことから、第Ⅲ相試験の用量として 6mg1 日 1 回が選択された。

第Ⅲ相試験では、主要評価項目である ACR20 改善率はプラセボに対して有意な改善を示し、副次評価項目でも臨床的に意味のある有効性が確認された。安全性解析では新たな懸念は認められず、日本人を含む国際共同試験の結果からも、6 mg 1 日 1 回の用量は日本人患者にも適用可能と判断された。（「V-5. 臨床成績（3）用量反応探索試験、（4）検証的試験」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や経口ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害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、本剤と生物製剤及び JAK 阻害剤の併用は禁止されており、本剤と乾癬または乾癬性関節炎に適応を有する生物製剤または JAK 阻害剤を併用した場合の安全性及び有効性に関する情報は得られていない。

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、乾癬並びに乾癬性関節炎に対して承認された生物製剤または JAK 阻害剤においても他の生物製剤または JAK 阻害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または JAK 阻害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

〈尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

	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		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）
		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
		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
		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：腎機能障害被験者各8例、健康成人男女12例
		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：肝機能障害被験者各8例、健康成人男女8例
		薬物相互作用 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)
		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
		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 (¹³ C ₂ , ¹⁵ N ₃ -Deuc単回静脈内投与と経口投与) 対象：健康成人男性8例
		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
	第Ⅱ相	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）
第Ⅲ相	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）	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
	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	
	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）	

Deuc： デュークラバシチニブ

評価資料

参考資料

〈乾癬性関節炎〉

	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		薬物相互作用 IM011-159 (メトホルミン)
第Ⅱ相		海外第Ⅱ相 IM011-084 多施設共同、2パート、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、用量設定試験 対象：疾患活動性を有する乾癬性関節炎患者203例（うち173例がパートBへ移行）
第Ⅲ相	国際共同第Ⅲ相 IM011-055 ランダム化、二重盲検、プラセボ対象、多施設共同試験 対象：中等症から重症の活動性乾癬性関節炎患者729例（うち日本人24例）	海外第Ⅲ相 IM011-054 ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、多施設共同試験 対象：中等症から重症の活動性乾癬性関節炎患者670例

評価資料

参考資料

表 臨床試験における有効性評価項目の定義

医師による静的総合評価 (sPGA)	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 ⁷⁾ 。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。
Psoriasis Area and Severity Index (PASI)	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、体幹から肩径部、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 ⁸⁾ 。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 ⁹⁾ 。
scalp specific Physician's Global Assessment (ss-PGA)	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 ¹⁰⁾ 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。
Psoriasis Scalp Severity Index (PSSI)	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 ¹¹⁾ 。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。
Physician's Global Assessment-Fingernails (PGA-F)	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。
Palmoplantar PGA (pp-PGA)	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 ¹²⁾ 。 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。

Palmoplantar PASI (pp-PASI)	<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。</p> <p>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>
Global Improvement Score (GIS) (066 試験のみ)	<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>
日本皮膚科学会 (JDA) 重症度基準 (066試験のみ)	<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¹³⁾。</p>
American College of Rheumatology (ACR) Improvement Criteria	<p>ACR 20は、圧痛関節数（68関節評価）及び腫脹関節数（66関節評価）がベースラインから20%以上の改善を示し、かつ以下の5つの評価項目のうち3つのベースラインからの改善が20%以上であることを示す。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・患者による疾患活動性全般評価 ・患者による疼痛評価 ・健康評価質問票-機能障害指数（HAQ-DI） ・医師による乾癬性関節炎の全般評価 ・高感度C反応性蛋白（hsCRP） <p>ACR50及びACR 70も同様に定義され、それぞれ50%以上、70%以上改善したことを示す。</p> <p>第Ⅲ相試験では、ACR 20、ACR 50又はACR 70を達成した患者の割合（ACR 20改善率、ACR 50改善率及びACR 70改善率）、並びにACRコンポーネントのベースラインからの変化量を評価した。</p>
Minimal Disease Activity (MDA)	<p>以下7つの指標のうち5つを満たす患者をMDA（最小疾患活動性）レスポンドーと定義した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・圧痛関節数が1以下 ・腫脹関節数が1以下 ・PASIが1以下又は病変がBSAの3%以下 ・患者による疾患活動性全般評価が20以下 ・患者による疼痛評価が15以下 ・HAQ-DIが0.5以下 ・付着部圧痛点が1以下 <p>第Ⅲ相試験では、MDAを達成した患者の割合（MDA達成率）を評価した。</p>
Leeds Enthesitis Index (LEI)	<p>付着部炎が認められる部分をLEI（リーズ腱付着部炎指標）で評価した。LEIは、乾癬性関節炎用に開発された指標で、6部位（左右の上腕骨の外側上顆、大腿骨内側顆、アキレス腱付着部）の圧痛の有無の評価から、総合スコア（0～6）を算出する。数値が高いほど、付着部炎の負担が大きいことを示す。</p> <p>第Ⅲ相試験では、LEIによりベースライン時に付着部炎が認められた患者を対象に、付着部炎の消失（スコア0）を達成した患者の割合を評価した。</p>
Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC)	<p>付着部炎が認められる部分をSPARCC（カナダ脊椎関節炎研究コンソーシアム）で評価した。SPARCCは、大転子（R/L）、膝蓋骨の大腿四頭筋停止部（R/L）、膝蓋骨／脛骨結節の膝蓋靭帯付着部（R/L）、アキレス腱付着部（R/L）、足底筋膜付着部（R/L）、上腕骨の内外側上顆（R/L）及び上腕骨大結節の棘上筋停止部（R/L）の8部位の評価からスコア（0～16）を算出する。数値が高いほど、付着部炎の負担が大きいことを示す。</p> <p>第Ⅲ相試験では、SPARCCによりベースライン時に付着部炎が認められた患者を対象に、付着部炎の消失（スコア0）を達成した患者の割合を評価した。</p>
Disease Activity Score 28 CRP (DAS28-CRP)	<p>DAS28-CRP（疾患活動性スコア 28-C 反応性蛋白）は、手、手首、肘、肩及び膝関節の28関節中の腫脹及び圧痛関節数、血中CRP、並びに患者による疾患活動性全般評価に基づく複合評価指標である。これらの結果を統合して算出されるDAS28-CRPスコアは疾患活動性の程度（2.6以下：寛解、2.6超3.2以下：低疾患活動性、3.2超5.1以下：中疾患活動性、5.1超：高疾患活動性）と相関する。</p> <p>第Ⅲ相試験では、DAS28-CRPのベースラインからの変化量、低疾患活動性を達成した患者の割合及び疾患寛解を達成した患者の割合を評価した。</p>
X線検査による関節の構造的損傷の評価 PsA-modified SvdH スコア (054 試験のみ)	<p>放射線画像評価は、盲検下で2名の独立した一次読影者がPsA-modified SvdHスコアに基づいて実施することとした。054試験では、SvdH 総スコア、骨びらんスコア及びJSN（joint space narrowing：関節裂隙狭小化スコア）スコアのベースラインからの変化量、並びに各スコアが0以下、0.5以下、SDC以下を達成した患者の割合を評価した。</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¹⁴⁾・¹⁵⁾。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的特性を有する¹⁶⁾。</p> <p>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。</p> <p>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¹⁷⁾。</p> <p>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¹⁸⁾。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¹⁹⁾。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の結果のみを示す。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²⁰⁾。</p>
<p>Health Assessment Questionnaire - Disability Index (HAQ-DI)</p>	<p>HAQ-DIは、過去1週間に患者が経験した日常生活動作の8つの領域（衣服の脱着と身支度、起立、食事、歩行、衛生、届く範囲、握力及び家事や活動）の困難さの程度を評価する患者報告アウトカム指標である。各活動カテゴリーは、2～3項目で構成される。質問票の各項目について、活動の程度を0～3で評価し、0は「なんの困難もなくできる」、1は「少し困難だができる」、2は「かなり困難だができる」、3は「まったくできない」を表す。</p> <p>第Ⅲ相試験では、HAQ-DIのベースラインからの変化量、及びベースライン時のHAQ-DIスコアが0.35以上であった患者を対象にHAQ-DIスコアに臨床的に意味のある改善（ベースラインから0.35以上の改善）が認められた患者の割合を評価した。</p>
<p>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue (FACIT-Fatigue)</p>	<p>FACIT-Fatigueは、軽度の主観的疲労感から、日常活動を行う能力や家族や社会的役割で正常に機能する能力を低下させる可能性が高い圧倒的な、衰弱した、持続的な疲労感まで、過去1週間の自己報告による様々な症状を評価するものである。疲労は、疲労の経験又は症状（頻度、持続期間及び強度）及び疲労が身体的、精神的及び社会的活動に及ぼす影響に分類される。想起期間は7日間であり、各項目は、0（全くあてはまらない）から4（非常によくあてはまる）で評価する。13項目の合計スコアは0から52の範囲となり、FACIT-Fatigueスコアが高いほど疲労度が低いことを示す。</p> <p>第Ⅲ相試験では、FACIT-Fatigueスコアのベースラインからの変化量を評価した。</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)²¹⁾

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)}、4mgBID^{注)}、6mgBID^{注)}、12mgBID^{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 2mgBID^{注)}、6mgBID^{注)}、12mgBID^{注)}、12mgQD^{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 2～12mgBID 及び 12mgQD 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（12mgBID）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。（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）

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。

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相試験 (IM011-011 試験) ^{22), 23)}

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用量依存的に減少し、特に IL-23 経路及び I 型 IFN 経路で調節される遺伝子発現量の抑制が認められた。(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相試験 (IM011-046 試験) ²⁴⁾

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相試験 (IM011-047 試験) ²⁵⁾

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)

〈乾癬性関節炎患者での TYK2 依存性シグナルに対する作用〉

①海外第Ⅱ相試験 (IM011-084 試験) ²⁶⁾

疾患活動性を有する乾癬性関節炎患者にデュークラバシチニブ 6mg1 日 1 回 (70 例)、デュークラバシチニブ 12mg1 日 1 回^{注)} (67 例) 又はプラセボ (66 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平均値は、デュークラバシチニブ 6mg 及び 12mg でプラセボと比較してそれぞれ約 30%、約 50%及び約 60%低下した。

また、骨損傷及び関節損傷に関連する C 反応性蛋白 (CRP) 及びマトリックスメタロプロテアーゼ-3 (MMP3) などの関節損傷に関連するバイオマーカーは、デュークラバシチニブの投与でそれぞれ約 60%及び約 20%減少した。C1M(I 型コラーゲン分解産物) 及び C4M(IV 型コラーゲン分解産物) などの骨損傷に関連するバイオマーカーは、デュークラバシチニブの投与でそれぞれ約 20%及び約 10%減少した。

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。

②国際共同第Ⅲ相試験（IM011-055 試験）²⁶⁾

中等症から重症の活動性乾癬性関節炎患者（日本人 24 例を含む）にデュークラバシチニブ 6mg1 日 1 回（312 例）、プラセボ（312 例）又はアプレミラスト 30mg1 日 2 回（105 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調整済み平均値はそれぞれ 11%、33%及び 43%減少し、プラセボ群ではそれぞれ 2%、1%及び 3%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相試験（IM011-054 試験）²⁶⁾

中等症から重症の活動性乾癬性関節炎患者にデュークラバシチニブ 6mg1 日 1 回（336 例）又はプラセボ（334 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 -デフェンシンの血中濃度の調整済み平均値はそれぞれ 9%、32%及び 48%減少したのに対し、プラセボ群では、IL-17A、IL-19 及び β -デフェンシンの平均値はそれぞれ 2%、3%及び 1%程度増加した。（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) ²⁷⁾

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、各期の間に 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 $\Delta \Delta$ 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 $\Delta \Delta$ 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 Cmax 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 ($\Delta \Delta$ 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

〈尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

国際共同第Ⅱ相試験（IM011-011 試験、日本人を含む）^{28）、29）}

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 ヶ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（本剤群）[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	本剤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	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） その他の評価項目：日本人部分集団解析 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <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> % (例数)								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																						

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。

評価項目	プラセボ群	3mgQOD群	3mgQD群	3mgBID群	6mgBID群	12mgQD群
	(N=45)	(N=44)	(N=44)	(N=45)	(N=45)	(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)	75.0 (33/44)
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	3mgQOD群	3mgQD群	3mgBID群	6mgBID群	12mgQD群
	(N=45)	(N=44)	(N=44)	(N=45)	(N=45)	(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	3mgQOD群	3mgQD群	3mgBID群	6mgBID群	12mgQD群
	(N=45)	(N=44)	(N=44)	(N=45)	(N=45)	(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)
歯痛	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シチニブとして1回6mgを1日1回経口投与する」である。

〈乾癬性関節炎〉

海外第II相試験 (IM011-084 試験) Part A^{30), 31)}

目的：疾患活動性を有する乾癬性関節炎患者の治療において、16週時点でのデュークラバシチニブ（6mg 1日1回又は12mg 1日1回）の有効性と安全性を評価する。

※本試験はAとBの2つのパートを有するが、本項にはPart Aのみ記す。

試験デザイン	2パートランダム化二重盲検プラセボ対照多施設共同試験																						
対象	疾患活動性を有する乾癬性関節炎患者 203例																						
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> スクリーニング6カ月以上前に乾癬性関節炎と診断され、スクリーニング時にCASPAR分類基準を満たす男女 生物学的製剤未治療又はTNF阻害剤による治療歴がある スクリーニング時に2cm以上の局面型皮疹を有する乾癬が1つ以上確認される スクリーニング時及びDay 1の66/68関節評価で腫脹関節数が3以上かつ圧痛関節数が3以上の活動性関節炎を有する スクリーニング時のhsCRPが3mg/L以上 																						
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> JAK阻害剤による治療歴を有する患者、または試験開始前4週間以内に乾癬に対する全身性の非生物学的治療および/または全身性免疫抑制療法を受けていた患者、もしくは試験開始前2週間以内に乾癬の評価に影響を及ぼす可能性のある外用療法またはシャンプー治療を使用していた患者 非尋常性乾癬を有する患者、他の自己免疫疾患を合併する患者、結核を有する患者、または試験開始前7日以内に活動性感染症の既往または結核の活動性が確認された患者 																						
試験方法	PsA患者203例をプラセボ、デュークラバシチニブ6mg 1日1回投与、または12mg 1日1回投与の3群に1:1:1の比率で無作為割付し、16週間経口投与した。																						
主要評価項目	投与16週のACR 20改善率																						
副次評価項目	投与16週の以下項目 <ul style="list-style-type: none"> 健康評価質問票-機能障害指数 (HAQ-DI) スコアのベースラインからの変化量 PASI75を達成した患者の割合 SF-36 PCSスコアのベースラインからの変化量 																						
解析計画	二値変数（レスポナー/ノンレスポナー）に基づくACR 20改善率の主解析として、FASを対象にロジスティック回帰モデルを用い、ACR 20改善率と用量の間に用量反応性がみられるかを評価した。本モデルでは、用量（0mg、6mg、12mg）を連続変数とし、自動応答技術データに基づくTNF阻害剤の使用状況（治療歴あり、未治療）及び体重（90kg未満、90kg以上）を共変数とした。ロジスティック回帰モデルに基づくACR 20改善率と用量の関係の回帰係数について、帰無仮説を $\beta = 0$ 、対立仮説を $\beta \neq 0$ とし、両側有意水準0.10で検定を行った。主要な欠測データ補完方法として non-responder imputation (NRI) 法を用い、以下の中間事象が発生した被験者に適用（該当する被験者をノンレスポナーとして分類）した。																						
結果	主要評価項目 16週時点のACR 20改善率は、プラセボ群で31.8%、6mg群で52.9%、12mg群で62.7%であり、統計的に有意な用量反応関係が示された ($p < 0.001$)。																						
	16週時点でのACR 20改善率 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;">評価項目</th> <th style="width: 25%;">本剤6mg群 N=70</th> <th style="width: 25%;">本剤12mg群 N=67</th> <th style="width: 25%;">プラセボ群 N=66</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ACR 20改善率</td> <td>52.9 [41.2, 64.6]</td> <td>62.7 [51.1, 74.3]</td> <td>31.8 [20.6, 43.1]</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群に対するオッズ比 [95%信頼区間]</td> <td>2.4 [1.2, 4.8]</td> <td>3.6 [1.8, 7.4]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>p値</td> <td>0.0134*</td> <td>0.0004*</td> <td></td> </tr> <tr> <td>% [95%信頼区間]</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			評価項目	本剤6mg群 N=70	本剤12mg群 N=67	プラセボ群 N=66	ACR 20改善率	52.9 [41.2, 64.6]	62.7 [51.1, 74.3]	31.8 [20.6, 43.1]	プラセボ群に対するオッズ比 [95%信頼区間]	2.4 [1.2, 4.8]	3.6 [1.8, 7.4]		p値	0.0134*	0.0004*		% [95%信頼区間]			
評価項目	本剤6mg群 N=70	本剤12mg群 N=67	プラセボ群 N=66																				
ACR 20改善率	52.9 [41.2, 64.6]	62.7 [51.1, 74.3]	31.8 [20.6, 43.1]																				
プラセボ群に対するオッズ比 [95%信頼区間]	2.4 [1.2, 4.8]	3.6 [1.8, 7.4]																					
p値	0.0134*	0.0004*																					
% [95%信頼区間]																							
	*投与16週時点における主要評価項目の統計解析は、多重性を考慮して調整された。																						

副次評価項目

HAQ-DIスコアのベースラインから投与16週までの変化量、投与16週のPASI 75達成率及びSF-36 PCSスコアのベースラインから投与16週までの変化量についても統計的に有意な用量反応関係が示された。

評価項目	本剤6mg群 N=70	本剤12mg群 N=67	プラセボ群 N=66
HAQ-DIスコア			
HAQ-DIスコアのベースラインからの変化量	-0.4 [-0.5, -0.2]	-0.4 [-0.5, -0.3]	-0.1 [-0.2, 0.0]
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	-0.3 [-0.4, -0.1]	-0.3 [-0.5, -0.1]	
p値	0.0020*	0.0008*	
PASI 75			
PASI 75を達成した患者の割合 ^a	42.4 [29.8, 55.0]	59.6 [46.3, 73.0]	20.4 [9.6, 31.1]
プラセボ群に対するオッズ比 [95%信頼区間]	2.9 [1.3, 6.7]	5.8 [2.4, 13.8]	
p値	0.0136*	<0.0001*	
SF-36 PCSスコア			
SF-36 PCSスコアのベースラインからの変化量	5.6 [3.8, 7.5]	5.8 [3.9, 7.7]	2.3 [0.4, 4.2]
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	3.3 [0.9, 5.7]	3.5 [1.1, 5.9]	
p値	0.0062*	0.0042*	

変化量 [95%信頼区間]

a: % [95%信頼区間]

*投与16週時点における副次評価項目の統計解析は、多重性を考慮して調整された。

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6mg群および12mg群では認められず、プラセボ群では1例（深部静脈血栓症）で認められた。
- ・投与中止に至った有害事象は7例に認められた。

安全性：全試験期間（投与0週～16週、As treated 集団）

	本剤6mg群 N=70	本剤12mg群 N=67	プラセボ群 N=66
死亡	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	1 (1.5)
重篤な副作用	0	0	0
有害事象	46 (65.7)	44 (65.7)	28 (42.4)
副作用	22 (31.4)	17 (25.4)	6 (9.1)
投与中止に至った有害事象	3 (4.3)	4 (6.0)	1 (1.5)

発現例数 (%)

有害事象は、本剤6mg群65.7% (46/70例)、本剤12mg群65.7% (44/67例)、プラセボ群42.4% (28/66例)に認められた。主な事象は下表のとおり。

いずれかの群で5%以上に認められた有害事象

評価項目	本剤6mg群 N=70	本剤12mg群 N=67	プラセボ群 N=66
上咽頭炎	4 (5.7)	12 (17.9)	5 (7.6)
上気道感染	4 (5.7)	1 (1.5)	0
副鼻腔炎	0	5 (7.5)	0
気管支炎	4 (5.7)	0	1 (1.5)
頭痛	5 (7.1)	1 (1.5)	3 (4.5)
発疹	3 (4.3)	4 (6.0)	0
下痢	4 (5.7)	0	0

初回投与日から16週目来院日まで（両日を含む）に発現した事象、試験中に薬の投与を早期に中止した患者については、初回投与日から最終投与後30日までに発現した事象を含む。

副作用は、本剤6mg群31.4% (22/70例)、本剤12mg群25.4% (17/67例)、プラセボ群9.1% (6/66例)に認められ、死亡は認められなかった。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

国際共同第Ⅲ相試験 (IM011-046 試験: POETYK PSO-1) (日本人を含む)^{32)、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、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 ヶ月以上にわたり、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>投与 0 週～16 週 (プラセボ対照期間)</p> <p>患者を本剤群 (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>投与 0 週～24 週</p> <p>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、本剤群、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>投与 24 週～52 週 (維持投与期間)</p> <p>投与 24 週にアプレミラスト群で PASI 50 を達成した患者 (レスポナー) 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 (ノンレスポナー) 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。本剤群の患者は、PASI 50 の反応に関係なく 52 週まで継続した。</p> <p>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とし、52 週まで継続可能とした。</p> <p>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	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 デュークラバシチニブ vs アプレミラスト ・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 ※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 安全性：有害事象 等																								
結 果	<p>主要評価項目 投与 16 週の sPGA 0/1 達成率は本剤群 53.6%、プラセボ群 7.2%、PASI 75 達成率は本剤群 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）、本剤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="485 860 1393 992"> <thead> <tr> <th>評価項目</th> <th>本剤群 N=332</th> <th>プラセボ群 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） 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） 日本人部分集団における投与 16 週の sPGA 0/1 達成率は本剤群 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 達成率は本剤群 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="485 1335 1393 1467"> <thead> <tr> <th>評価項目</th> <th>本剤群 N=32</th> <th>プラセボ群 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） a：Mantel-Haenszel 法、層別因子（生物製剤の治療歴の有無）</p>	評価項目	本剤群 N=332	プラセボ群 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	本剤群 N=32	プラセボ群 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	本剤群 N=332	プラセボ群 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	本剤群 N=32	プラセボ群 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	<p>副次評価項目</p> <p>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。</p>																																																																																																													
	<p>投与 16 週の主な副次評価項目-FAS</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>検定順序</th> <th>評価項目</th> <th>本剤群 N=332</th> <th>プラセボ群 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> <p>% (例数)</p> <p>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 $\alpha=0.025$</p> <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>投与 16 週、24 週及び 52 週の各評価項目-FAS</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>検定順序</th> <th>評価項目</th> <th>本剤群 N=332</th> <th>アプレミラスト群 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> <p>% (例数)</p> <p>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。</p> <p>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 $\alpha=0.025$</p> <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</p>	検定順序	評価項目	本剤群 N=332	プラセボ群 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	本剤群 N=332	アプレミラスト群 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)
検定順序	評価項目	本剤群 N=332	プラセボ群 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	本剤群 N=332	アプレミラスト群 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																																																																																																										

安全性**投与 0 週～16 週（プラセボ対照期間）**

- ・投与 16 週までの副作用の発現頻度は、本剤群 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。本剤群の主な副作用は、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、本剤群で 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、本剤群で 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、本剤群では死亡は認められなかった。

安全性：プラセボ対照期間（投与 0 週～16 週、As treated 集団※）

	本剤群 N=332	プラセボ群 N=165	アプレミラスト群 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)

発現例数 (%)

投与 0 週～52 週（全試験期間）

- ・投与 52 週までの副作用の発現頻度は、本剤群で 22.0% (117/531 例)、アプレミラスト群で 26.8% (45/168 例) であった。本剤群の主な副作用は、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、本剤群で 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、本剤群で 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、本剤群及びアプレミラスト群に死亡は認められなかった。

安全性：全試験期間（投与 0 週～52 週、As treated 集団※）

	本剤群 N=531		アプレミラスト群 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

※ 治験薬を 1 回以上投与された患者集団

結

果

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）

- ・投与16週までの副作用の発現頻度は、本剤群 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、本剤群では、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、本剤群で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、本剤群で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。

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）

	本剤群 N=32	プラセボ群 N=17	アプレミラスト群 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)

発現例数 (%)

投与0週～52週（全試験期間）

- ・投与52週までの副作用の発現頻度は、本剤群 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、本剤群では、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、本剤群で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、本剤群で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。

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）

	本剤群 N=56		アプレミラスト群 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

^{*} 試験薬を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、治療割付けを盲検化された状況下において試験責任医師が判定した。

海外第Ⅲ相試験 (IM011-047 試験：POETYK PSO-2) (海外データ) ^{34)、35)}

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 ヶ月以上にわたり、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>投与 0 週～16 週 (プラセボ対照期間)</p> <p>患者を本剤群 (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>投与 0 週～24 週</p> <p>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 (6mg 1 日 1 回) に切り替え、本剤群、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>投与 24 週～52 週 (維持投与期間)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤群：投与 24 週に PASI 75 を達成した患者 (レスポnder) は 1 : 1 の比で本剤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nder) は本剤の投与を継続した。 ・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。 <p>本剤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 週まで再び本剤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。</p> <p>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。</p> <p>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	本剤 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	本剤 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 本剤 vs アプレミラスト ・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 ※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 安全性：有害事象 等																																																									
結 果	<p>主要評価項目 投与 16 週の sPGA 0/1 達成率は本剤群 49.5%、プラセボ群 8.6%、PASI 75 達成率は本剤群 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）、本剤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"> <thead> <tr> <th>評価項目</th> <th>本剤群 N=511</th> <th>プラセボ群 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） 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>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。</p> <p>主な副次評価項目（プラセボ群との比較、NRI） - FAS</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>rank</th> <th>評価項目</th> <th>本剤群 N=511</th> <th>プラセボ群 N=255</th> <th>p値^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>投与16週のPASI 90 達成率</td> <td>27.0 (138/511)</td> <td>2.7 (7/255)</td> <td>< 0.0001</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>投与16週のss-PGA 0/1達成率^{*1}</td> <td>59.7 (182/305)</td> <td>17.3 (30/173)</td> <td>< 0.0001</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>投与16週のsPGA 0 達成率</td> <td>15.7 (80/511)</td> <td>1.2 (3/255)</td> <td>< 0.0001</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>投与16週のPASI 100 達成率</td> <td>10.2 (52/511)</td> <td>1.2 (3/255)</td> <td>< 0.0001</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>投与16週のPSSD症状スコア0達成率^{*2}</td> <td>7.5 (35/466)</td> <td>1.3 (3/238)</td> <td>0.0005</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>投与16週のDLQI 0/1 達成率^{*3}</td> <td>37.6 (186/495)</td> <td>9.8 (24/246)</td> <td>< 0.0001</td> </tr> <tr> <td>7</td> <td>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</td> <td>-^c</td> <td>-^c</td> <td>< 0.0001</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>投与16週のPGA-F 0/1達成率^{*4}</td> <td>20.3 (14/69)</td> <td>7.9 (3/38)</td> <td>0.0621</td> </tr> </tbody> </table> <p>%（例数） 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>	評価項目	本剤群 N=511	プラセボ群 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	rank	評価項目	本剤群 N=511	プラセボ群 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
評価項目	本剤群 N=511	プラセボ群 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																																																							
rank	評価項目	本剤群 N=511	プラセボ群 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																																																						

rank	評価項目	本剤群 N=511	アプレミラスト群 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

% (例数)
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

安全性
投与 0 週～16 週 (プラセボ対照期間)
・重篤な有害事象は、本剤群で 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、本剤群では、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、本剤群で 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^{*})

	本剤群 N=510	プラセボ群 N=254	アプレミラスト群 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 (%)

投与 0 週～24 週
・重篤な有害事象は、本剤群 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本剤群で 7.6/100 人・年、アプレミラスト群で 13.1/100 人・年であった。

結 果	安全性：曝露期間で調整した発現頻度（投与 0 週～24 週、As treated 集団[※]）						
		本剤群 N=722		プラセボ群 N=254		アプレミラスト群 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	
投与 24 週～52 週（維持投与期間）							
（本剤群の投与 24 週における PASI 75 レスポンダーは、本剤継続群と本剤-プラセボ群に再ランダム化され、PASI 75 ノンレスポンダーは、再ランダム化されず、本剤を継続した。）							
・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[※]）							
	本剤継続群 N=148	本剤-プラセボ ^a 群 N=146	本剤-プラセボ-本剤 (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 (%)							
a 本剤又はアプレミラストからプラセボへの切り替え後、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、本剤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、プラセボ投与が継続された。							
※ 治験薬を 1 回以上投与された患者集団							
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)			
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							
投与 0 週～投与 52 週（全試験期間）							
・投与 52 週までの副作用発現率は、本剤群で 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。本剤群の主な副作用は、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、本剤群で 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。							

結 果	<p>・投与中止に至った副作用は、本剤群で 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。</p> <p>・本試験では、52 週までに、本剤群で 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> <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" data-bbox="486 631 1396 922"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">本剤群 N=833</th> <th colspan="2">プラセボ群 N=501</th> <th colspan="2">アプレミラスト群 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>※ 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>		本剤群 N=833		プラセボ群 N=501		アプレミラスト群 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
	本剤群 N=833		プラセボ群 N=501		アプレミラスト群 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相試験（IM011-066 試験：POETYK PSO-4）³⁶⁾

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 ヶ月以上にわたり、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：治療薬を 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)	
		1週→16週→52週		1週→16週→52週	
	GIS	2→2→2		2→2→2	
		2→2→2		2→3→3	
		2→1→1		3→2→2	
				3→2→2	
				3→2→2	
				3→2→-	
				2→--	
				2→2→1	
	JDA総スコア	ベースライン→16週→52週			
		8→2→2			
		2→0→9 ^a			
		6→5→5			
	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)																																	

〈乾癬性関節炎〉

国際共同第Ⅲ相試験（IM011-055 試験：POETYK PsA-2）（日本人を含む）³⁷⁾

目的：生物学的製剤未治療又は TNF α 阻害剤による治療歴のある疾患活動性を有する乾癬性関節炎（PsA）患者を対象とし、デュークラバシチニブの有効性及び安全性を評価する。

試験デザイン	多施設共同ランダム化二重盲検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	1種類以上の非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）及び/又は従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬（csDMARDs）で効果不十分又は不耐容であり、TNF 阻害剤で効果不十分又は不耐容を含む中等症から重症の活動性 PsA 患者 729 例（日本人 24 例含む）
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・3ヵ月以上前に PsA と診断されている患者（診断基準は問わない） ・スクリーニング時に CASPAR 基準を満たしている患者 ・スクリーニング時に活動性の局面型皮疹を有する又は局面型皮疹の既往がある PsO 患者 ・スクリーニング時及びベースライン時に 66/68 関節評価で腫脹関節数が 3 以上かつ圧痛関節数が 3 以上の活動性関節炎を有する患者 ・スクリーニング時の hsCRP 値が 3mg/L 以上
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニング時又はベースライン時に滴状乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、薬剤誘発性乾癬などの局面型皮疹を有しない PsO 患者 ・痛風、反応性関節炎、関節リウマチ、強直性脊椎炎、ライム病などの PsA 以外の炎症性関節疾患の既往又は合併がある患者 ・過去に PsA 又は PsO に対し、TNF 阻害剤以外の bDMARD の治療経験がある患者 ・過去に PsA 又は PsO に対する JAK 阻害剤の治療経験がある患者 ・過去に PDE4 阻害剤の治療経験がある患者
試験方法	<p>本試験はプラセボ対照期間（投与1日目～16週）、実薬投与期間（投与16週～52週）後に、適格と判定された患者は任意でオープンラベル長期継続投与（OLE）期間（104週間）に移行した。患者は3：3：1の比で、デュークラバシチニブ（本剤投与）群（6mg1日1回）、プラセボ投与群、アプレミラスト投与群（安全性評価の参照群として設定、承認用法・用量に従い漸増後、30mg1日2回）にランダムに割り付けられた。プラセボ投与群ではプラセボを1日1回16週間経口投与し、その後52週まで本剤に切り替え1日1回経口投与した。本剤投与群又はアプレミラスト投与群にランダム化された患者は、盲検下で52週まで同じ投与群の治療薬の投与を継続した。</p> <p>全ての患者は治験担当医師の判断により、レスキュー治療として、NSAIDs、経口グルココルチコイド、関節内グルココルチコイド又はcsDMARDsを治療薬の投与を中止することなく受けることができた。なお、追加のレスキュー治療として、bDMARDs又はJAK阻害剤を受けることもできたが、その場合は治療薬の投与を中止する必要があった。</p>
主要評価項目	投与16週のACR 20改善率
副次評価項目	<p>投与16週の以下項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・健康評価質問票-機能障害指数（HAQ-DI）スコアのベースラインからの変化量 ・PASI75を達成した患者の割合 ・SF-36 PCSスコアのベースラインからの変化量 ・最小疾患活動性（MDA）を達成した患者の割合 ・付着部炎の消失（LEI[リーズ腱付着部炎指標]スコア0）を達成した患者の割合 ・慢性疾患治療の機能評価（FACIT）-Fatigueスコアのベースラインからの変化量 ・指趾炎の消失を達成した患者の割合 ・疾患活動性スコア28-C反応性蛋白（DAS28-CRP）スコアのベースラインからの変化量
安全性	治療薬の初回投与後から最終投与30日後までに発現した有害事象等
解析方法	<p>特に明記しない限り、全ての有効性解析はランダム化集団を対象に、両側有意水準0.05で検定した。主要評価項目である16週時点でACR 20（レスポナー/ノンレスポナー）を達成した患者の割合の解析では、主なestimandとして、TNF阻害剤投与歴（有、無）、スクリーニング時のhsCRP濃度（10mg/L未満、10mg/L以上）及びベースライン時のcsDMARDsの使用（有、無）により層別化したCochran-Mantel-Haenszel検定を用いて、デュークラバシチニブ投与群の改善率をプラセボ投与群と比較し、リスク差及びオッズ比及びその両側95%信頼区間(CI)を示した。CIの推定にはClopper-Pearson法を用いた。副次評価項目では、16週までの二値変数の評価項目は、主要評価項目の主なestimandと同様の手法を用いて解析した。16週までの連続変数の評価項目は、共分散分析(ANCOVA)モデルを用いて解析した。本モデルは、従属変数として各項目のベースラインからの変化量を、独立変数として投与群、ランダム化時の層別因子及びベースライン値を含めた。各投与群のベースラインからの調整済み平均変化量(LS Means)、標準誤差(SE)及び95%CIを示した。また、本剤投与群とプラセボ投与群におけるベースラインからのLS Meansの差について、SE及び95%CIを示した。p値はWald検定より算出した。</p> <p>安全性評価項目は、治療薬投与集団を対象に、有害事象等の頻度及び割合を安全性データとして要約した。プラセボ対照期間、52週間統合期間（投与1日目～52週）に分けて結果を示した。</p>

結

果

有効性**主要評価項目**

本剤群における投与 16 週後の ACR 20 改善率は、プラセボ群に比べて統計学的に有意に高く、本剤のプラセボに対する優越性が示された。

投与 16 週の ACR 20 改善率

評価項目	本剤群 N=312	プラセボ群 N=312	p値 ^a
ACR 20改善率	54.2 (169/312)	39.4 (123/312)	0.0002

% (例数)

a: hs-CRP 濃度、csDMARDs 使用の有無及び TNF 阻害剤使用歴の有無を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定、両側有意水準 $\alpha=0.05$

サブグループ解析 (日本人部分集団)

日本人部分集団における投与 16 週の ACR 20 改善率は本剤群 (9 例) 44.4%、プラセボ群 (8 例) 37.5%であった。

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、本剤群とプラセボ群との比較では 4 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

検定 順序	評価項目	本剤群 N=312		プラセボ群 N=168		p値 ^a
		% ^b	変化量 (SE) ^c	% ^b	変化量 (SE) ^c	
1	投与16週のHAQ-DI スコアのベースライン からの変化量	-	-0.3246 (0.03196)	-	-0.2120 (0.03216)	0.0013
2	投与16週のPASI 75 を達成した患者の 割合 ^{*1}	40.9	-	15.4	-	<0.0001
3	投与16週のSF-36 PCSスコアのベース ラインからの変化量	-	5.838 (0.4931)	-	3.796 (0.4962)	0.0002
4	投与16週のMDAを達 成した患者の割合 ^{*2}	25.6	-	14.7	-	0.0007
5	投与16週の付着部炎の 消失 (LEI スコア0) を達成した患者の 割合 ^{*3、d}	50.3	-	45.1	-	0.1781
6	投与16週のFACIT- Fatigue スコアの ベースラインからの 変化量	-	2.5 (0.56)	-	1.8 (0.56)	0.2017
7	投与16週の指趾炎の 消失を達成した患者 の割合 ^{*4、d}	57.6	-	44.1	-	0.0100
8	投与16週のDAS28- CRP スコアの ベースラインからの 変化量	-	-1.2781 (0.07914)	-	-0.8038 (0.08085)	<0.0001

a: 連続変数には Wald 検定、二値変数には Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定を使用した。層別因子: hs-CRP 濃度、csDMARDs 使用の有無及び TNF 阻害剤使用歴の有無、両側有意水準 $\alpha=0.05$

b: ランダム化集団又は該当する評価項目のサブセット内で達成した患者の割合

c: 投与群、ランダム化の層別変数及びベースライン値を独立変数とし、ANCOVA を用いて解析した。

d: IM011-054 試験及び IM011-055 試験のベースライン時の付着部炎及び指趾炎患者を対象に算出した。

※1 ベースライン時に BSA 3%以上の病変を認め、かつ sPGA 2 以上の患者における達成率

※2 MDA 達成の定義は、次の 7 つのアウトカム指標のうち 5 つの達成とする: 圧痛関節数 ≤ 1 、腫脹関節数 ≤ 1 、PASI ≤ 1 又は BSA $\leq 3\%$ 、患者による PsA 疼痛評価 ≤ 15 、患者による PsA の疾患活動性全般評価 ≤ 20 、HAQ-DI ≤ 0.5 、付着部圧痛点 ≤ 1

※3 ベースライン時に LEI スコアが 1 以上であった患者における達成率

※4 ベースライン時に指趾炎数が 1 カ所以上であった患者における達成率

結

果

その他の評価項目**投与 16 週の ACR 50 及び ACR 70 改善率**

評価項目	本剤群 N=312	プラセボ群 N=312	p値 ^a
ACR 50改善率	28.8 (90/312)	16.3 (51/312)	0.0002
ACR 70改善率	10.6 (33/312)	5.4 (17/312)	0.0180

% (例数)

a : hs-CRP 濃度、csDMARDs 使用の有無及び TNF 阻害剤使用歴の有無を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定、両側有意水準 $\alpha=0.05$ **安全性****投与 0 週～16 週 (プラセボ対照期間)**

投与 16 週までの副作用の発現頻度は、本剤群 30.4% (95/312 例)、プラセボ群 16.4% (51/311 例)、アプレミラスト群 41.9% (44/105 例)であった。

プラセボ対照期間

	本剤群 (N=312)	プラセボ群 (N=311)	アプレミラスト群 (N=105)
死亡	0	0	0
重篤な有害事象	6 (1.9)	3 (1.0)	4 (3.8)
有害事象	196 (62.8)	170 (54.7)	77 (73.3)
副作用	95 (30.4)	51 (16.4)	44 (41.9)
投与中止に至った有害事象	7 (2.2)	4 (1.3)	11 (10.5)

発現例数 (%)

投与 0 週～52 週 (52 週間統合期間)

投与 0 週～52 週までの副作用の発現頻度は、本剤群 33.6% (203/604 例)、アプレミラスト投与群 50.5% (53/105 例)であった。本剤群で 2%以上に認められた主な副作用は、上気道感染 5.5% (33/604 例)、口腔内潰瘍形成 2.6% (16/604 例)、ざ瘡 2.6% (16/604 例)、上咽頭炎 2.3% (14/604 例)であった。

52 週間統合期間

	本剤群 (N=604)	アプレミラスト群 (N=105)
死亡	0	0
重篤な有害事象	31 (5.1)	10 (9.5)
重篤な副作用	4 (0.7)	1 (1.0)
有害事象	451 (74.7)	92 (87.6)
副作用	203 (33.6)	53 (50.5)
投与中止に至った有害事象	23 (3.8)	13 (12.4)

発現例数 (%)

日本人部分集団 (24 例) における安全性**投与 0 週～16 週 (プラセボ対照期間)**

投与 16 週までの副作用の発現頻度は、本剤群 22.2% (2/9 例)、プラセボ群 12.5% (1/8 例)、アプレミラスト群 14.3% (1/7 例)であった。

プラセボ対照期間 (日本人部分集団)

	本剤群 (N=9)	プラセボ群 (N=8)	アプレミラスト群 (N=7)
死亡	0	0	0
重篤な有害事象	0	1 (12.5)	1 (14.3)
重篤な副作用	0	0	0
有害事象	8 (88.9)	5 (62.5)	3 (42.9)
副作用	2 (22.2)	1 (12.5)	1 (14.3)
投与中止に至った有害事象	0	0	0

発現例数 (%)

海外第Ⅲ相試験（IM011-054 試験：POETYK PsA-1）（海外データ）³⁸⁾

目的：中等症から重症の活動性乾癬性関節炎（PsA）患者を対象に、投与 16 週の ACR 20 改善率により、デュークラバン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プラセボ対照並行群間比較試験
対象	1種類以上の非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）及び/又は従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬（csDMARDs）等で効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性 PsA 患者（腫脹関節数が 3 関節以上、圧痛関節数が 3 関節以上、手及び/又は足に PsA に起因する骨びらんが 1 か所以上）670 例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・3 ヶ月以上前に PsA と診断されている患者（診断基準は問わない） ・スクリーニング時に CASPAR 基準を満たしている患者 ・スクリーニング時に活動性の局面型皮疹を有する又は局面型皮疹の既往がある PsO 患者 ・スクリーニング時及びベースライン時に 66/68 関節評価で腫脹関節数が 3 以上かつ圧痛関節数が 3 以上の活動性関節炎を有する患者 ・スクリーニング時に手又は足に 1 つ以上の PsA に起因する骨びらんを有する患者 ・スクリーニング時の hsCRP 値が 3mg/L 以上
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニング時又はベースライン時に滴状乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、薬剤誘発性乾癬などの局面型皮疹を有しない PsO 患者 ・痛風、反応性関節炎、関節リウマチ、強直性脊椎炎、ライム病などの PsA 以外の炎症性関節疾患の既往又は合併がある患者 ・過去に PsA 又は PsO に対する bDMARD の治療経験がある患者 ・過去に PsA 又は PsO に対する JAK 阻害剤の治療経験がある患者 ・ベースライン前 28 日間に PDE4 阻害剤の治療経験がある患者
試験方法	<p>本試験はプラセボ対照期間（投与 1 日目～16 週）、実薬投与期間（投与 16 週～52 週）後に、適格と判定された患者は任意でオープンラベル長期継続投与（OLE）期間（104 週間）に移行した。本剤群（6mg1 日 1 回）、プラセボ群に 1：1 の比でランダムに割り付けた。プラセボ投与群ではプラセボを 1 日 1 回 T6 週間経口投与し、その後盲検下で 52 週まで本剤に切り替え 1 日 1 回経口投与した。</p> <p>全ての患者は治験担当医師の判断により、レスキュー治療として、NSAIDs、経口グルココルチコイド、関節内グルココルチコイド又は csDMARDs を治験薬の投与を中止することなく受けることができた。なお、追加のレスキュー治療として、bDMARDs、ホスホジエステラーゼ 4（PDE4）阻害剤又は JAK 阻害剤を受けることもできたが、その場合は治験薬の投与を中止する必要があった。</p>
主要評価項目	投与 16 週の ACR 20 改善率
副次評価項目	<p>投与 16 週の以下項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・健康評価質問票-機能障害指数（HAQ-DI）スコアのベースラインからの変化量 ・PASI75 を達成した患者の割合 ・SF-36 PCS スコアのベースラインからの変化量 ・最小疾患活動性（MDA）を達成した患者の割合 ・付着部炎の消失（LEI[リーズ腱付着部炎指標]スコア 0）を達成した患者の割合 ・PsA-modified Sharp/van der Heijde（SvdH）スコアのベースラインからの変化量 ・慢性疾患治療の機能評価（FACIT）-Fatigue スコアのベースラインからの変化量 ・指趾炎の消失を達成した患者の割合 ・疾患活動性スコア 28-C 反応性蛋白（DAS28-CRP）スコアのベースラインからの変化量
安全性	治験薬の初回投与後から最終投与 30 日後までに発現した有害事象 等
解析方法	<p>特に明記しない限り、全ての有効性解析はランダム化集団を対象に、両側有意水準 0.05 で検定した。主要評価項目である 16 週時点で ACR 20（レスポナー/ノンレスポナー）を達成した患者の割合の解析では、主な estimand として、TNF 阻害剤投与歴（有、無）、スクリーニング時の hsCRP 濃度（10mg/L 未満、10mg/L 以上）及びベースライン時の csDMARDs の使用（有、無）により層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて、本剤群の改善率をプラセボ群と比較し、リスク差及びオッズ比及びその両側 95%信頼区間（CI）を示した。CI の推定には Clopper-Pearson 法を用いた。副次評価項目では、16 週までの二値変数の評価項目は、主要評価項目の主な estimand と同様の手法を用いて解析した。16 週までの連続変数の評価項目は、共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析した。本モデルは、従属変数として各項目のベースラインからの変化量を、独立変数として投与群、ランダム化時の層別因子及びベースライン値を含めた。各投与群のベースラインからの調整済み平均変化量（LS Means）、標準誤差（SE）及び 95% CI を示した。また、本剤投与群とプラセボ投与群におけるベースラインからの LS Means の差について、SE 及び 95% CI を示した。p 値は Wald 検定より算出した。なお、PsA-modified SvdH 総スコアのベースラインからの変化量に基づく関節の構造的損傷の進行抑制については、事前に規定した解析には限界があることが判明したため、これらの限界に対応するために（より適切なノンパラメトリック順位付け ANCOVA を用いる等）事後解析を実施した。</p> <p>安全性評価項目は、治験薬投与集団を対象に、有害事象等の頻度及び割合を安全性データとして要約した。プラセボ対照期間、52 週間統合期間（投与 1 日目～52 週）に分けて結果を示した。</p>

結

果

有効性**主要評価項目**

本剤投与群における投与 16 週後の ACR 20 改善率は、プラセボ群に比べて統計学的に有意に高く、本剤のプラセボに対する優越性が示された。

投与 16 週の ACR 20 改善率

評価項目	本剤群 N=336	プラセボ群 N=334	p値 ^a
ACR 20改善率	54.2 (182/336)	34.1 (114/334)	<0.0001

% (例数)

a : hs-CRP 濃度及び csDMARDs 使用の有無を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定、

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、本剤投与群とプラセボ投与群との比較では 4 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

検定 順序	評価項目	本剤群 N=336		プラセボ群 N=334		p値 ^a
		% ^b	変化量 (SE) ^c	% ^b	変化量 (SE) ^c	
1	投与16週のHAQ-DI スコアのベースライン からの変化量	-	-0.3850 (0.02897)	-	-0.2163 (0.02888)	<0.0001
2	投与16週のPASI 75 を達成した患者の 割合 ^{*1}	51.9	-	7.1	-	<0.0001
3	投与16週のSF-36 PCSスコアのベース ラインからの変化量	-	6.055 (0.4103)	-	3.711 (0.4086)	<0.0001
4	投与16週のMDAを達 成した患者の割合 ^{*2}	19.0	-	10.2	-	0.0012
5	投与16週の付着部炎の 消失 (LEI スコア0) を達成した患者の 割合 ^{*3、d}	50.3	-	45.1	-	0.1781
6	投与16週のPsA- modified SvdHスコア (関節の構造的損傷) のベースラインから の変化量	-	0.78 (0.348)	-	0.64 (0.320)	0.7597
7	投与16週のFACIT- Fatigue スコアの ベースラインからの 変化量	-	4.6 (0.48)	-	2.0 (0.48)	<0.0001
8	投与16週の指趾炎の 消失を達成した患者 の割合 ^{*4、d}	57.6	-	44.1	-	0.0100
9	投与16週のDAS28- CRP スコアのベース ラインからの変化量	-	-1.3334 (0.06378)	-	-0.8284 (0.06362)	<0.0001

a : 連続変数には Wald 検定、二値変数には Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定を使用した。
層別因子 : hs-CRP 濃度、csDMARDs 使用の有無及び TNF 阻害剤使用歴の有無、両側有意水準
 $\alpha=0.05$

b : ランダム化集団又は該当する評価項目のサブセット内で達成した患者の割合

c : 投与群、ランダム化層別変数及びベースライン値を独立変数とし、ANCOVA を用いて解析した。

d : IM011-054 試験及び IM011-055 試験のベースライン時の付着部炎及び指趾炎患者を対象に算出した。

*1 ベースライン時に BSA3%以上の病変を認め、かつ sPGA2 以上の患者における達成率

*2 MDA 達成の定義は、次の 7 つのアウトカム指標のうち 5 つの達成とする : 圧痛関節数 ≤ 1 、
腫脹関節数 ≤ 1 、PASI ≤ 1 又は BSA $\leq 3\%$ 、患者による PsA 疼痛評価 ≤ 15 、患者による PsA の
疾患活動性全般評価 ≤ 20 、HAQ-DI ≤ 0.5 、付着部圧痛点 ≤ 1

*3 ベースライン時に LEI スコアが 1 以上であった患者における達成率

*4 ベースライン時に指趾炎数が 1 か所以上であった患者における達成率

その他の評価項目

投与 16 週の ACR 50 及び ACR 70 改善率

評価項目	本剤群 N=336	プラセボ群 N=336	p値 ^a
ACR 50改善率	24.7 (83/336)	13.5 (45/334)	0.0002
ACR 70改善率	11.6 (39/336)	5.4 (18/334)	0.0039

% (例数)

a: hs-CRP 濃度及び csDMARDs 使用の有無を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

関節の構造的損傷の進行抑制効果³⁹⁾

投与 16 週における PsA-modified SvdH 総スコアのベースラインからの変化量並びに X 線画像上での関節の構造的損傷の進行が認められなかった患者 (PsA-modified SvdH 総スコアのベースラインからの変化量が 0 以下の患者) の割合を解析するとともに、同様の項目を投与 52 週時のデータでも解析した。その結果、投与 16 週時の本剤群において、プラセボ群と比較して関節の構造的損傷の進行抑制傾向、および投与 52 週時まで継続した群において同様の傾向の維持があり、関節の構造的損傷の進展防止効果についても期待される。

X 線画像所見に基づく関節の構造的損傷の評価スコアの変化量及び関節の構造的損傷の進展が認められなかった患者の割合

評価項目	投与16週時		投与52週時	
	本剤群 (336例 ^{a)})	プラセボ群 (334例 ^{a)})	本剤群 (336例 ^{a)})	プラセボ/ 本剤群 ^{b)} (334例 ^{a)})
PsA-modified SvdH 総スコアのベースラインからの変化量	0.406 ± 1.863 (245)	0.502 ± 1.612 (251)	0.589 ± 2.207 (231)	0.910 ± 3.138 (223)
PsA-modified SvdH 総スコアのベースラインからの変化量が 0 以下の患者の割合 ^{c)}	82.0 [76.7, 86.6] (245)	72.9 [67.0, 78.3] (251)	73.6 [67.4, 79.2] (231)	68.2 [61.6, 74.2] (223)

変化量: 平均値 ± 標準偏差 (評価可能例数)、割合: % [95%CI] (評価可能例数)、欠測は解析から除外した。

a) 無作為化集団

b) 投与 16 週までプラセボが投与され、投与 16 週以降本剤が投与された群

c) Clopper-Pearson 法

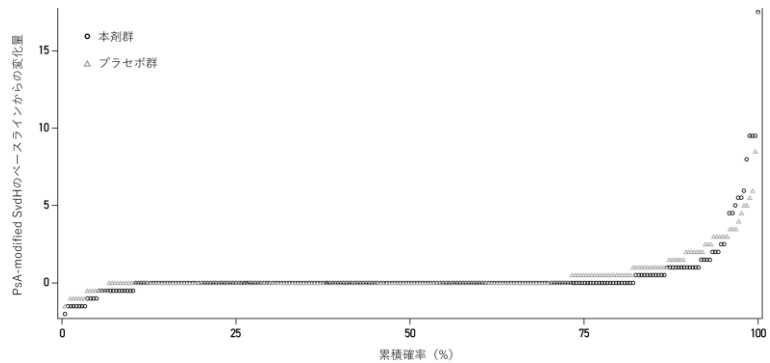


図 投与 16 週時における PsA-modified SvdH のベースラインからの変化量の累積確率分布

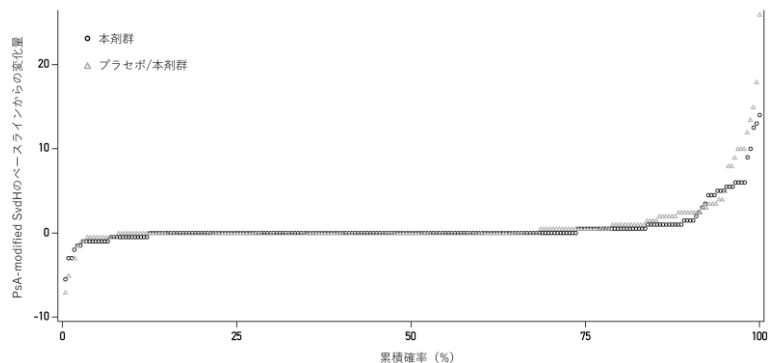


図 投与 52 週時における PsA-modified SvdH のベースラインからの変化量の累積確率分布

安全性 16 週時までの副作用発現頻度は、本剤投与群で 19.3% (64/332 例) であった。主な副作用は、上気道感染 1.5% (5/332 例)、口内炎 1.5% (5/332 例) であった。		
安全性：投与 0 週～16 週（プラセボ対照期間、治験薬投与集団）		
	本剤群 (N=332)	プラセボ群 (N=333)
死亡	0	0
重篤な有害事象	6 (1.8)	8 (2.4)
重篤な副作用	2 (0.6)	1 (0.3)
有害事象	200 (60.2)	160 (48.0)
副作用	64 (19.3)	39 (11.7)
投与中止に至った有害事象 発現例数 (%)	8 (2.4)	6 (1.8)

2) 安全性試験

国際共同第Ⅲ相試験（IM011-075 試験）⁴⁰⁾

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 ヶ月以上にわたり、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	有効性： sPGA スコア 0/1 及び PASI 75 達成率、乾癬の BSA 等 安全性： 有害事象 等
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。 有効性 <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。

安全性				
<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。 				
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

a. 特定使用成績調査：実施中

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に対して、本剤を投与した患者を対象とし、使用実態下における本剤の安全性及び有効性を把握する。

b. 尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、乾癬性関節炎患者を対象とした製造販売後データベース調査（重篤な感染症）：実施中

本剤と生物学的製剤処方後の重篤な感染症の発現率の推定ならびに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。

c. 尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、乾癬性関節炎患者を対象とした製造販売後データベース調査（悪性腫瘍）：実施中

本剤と生物学的製剤処方後の悪性腫瘍の発現率の推定ならびに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。

- d. 製造販売後臨床試験（尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症）：実施中
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）により、本剤の尋常性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者に対する長期的な安全性と忍容性及び本剤の有効性の持続を評価する。

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

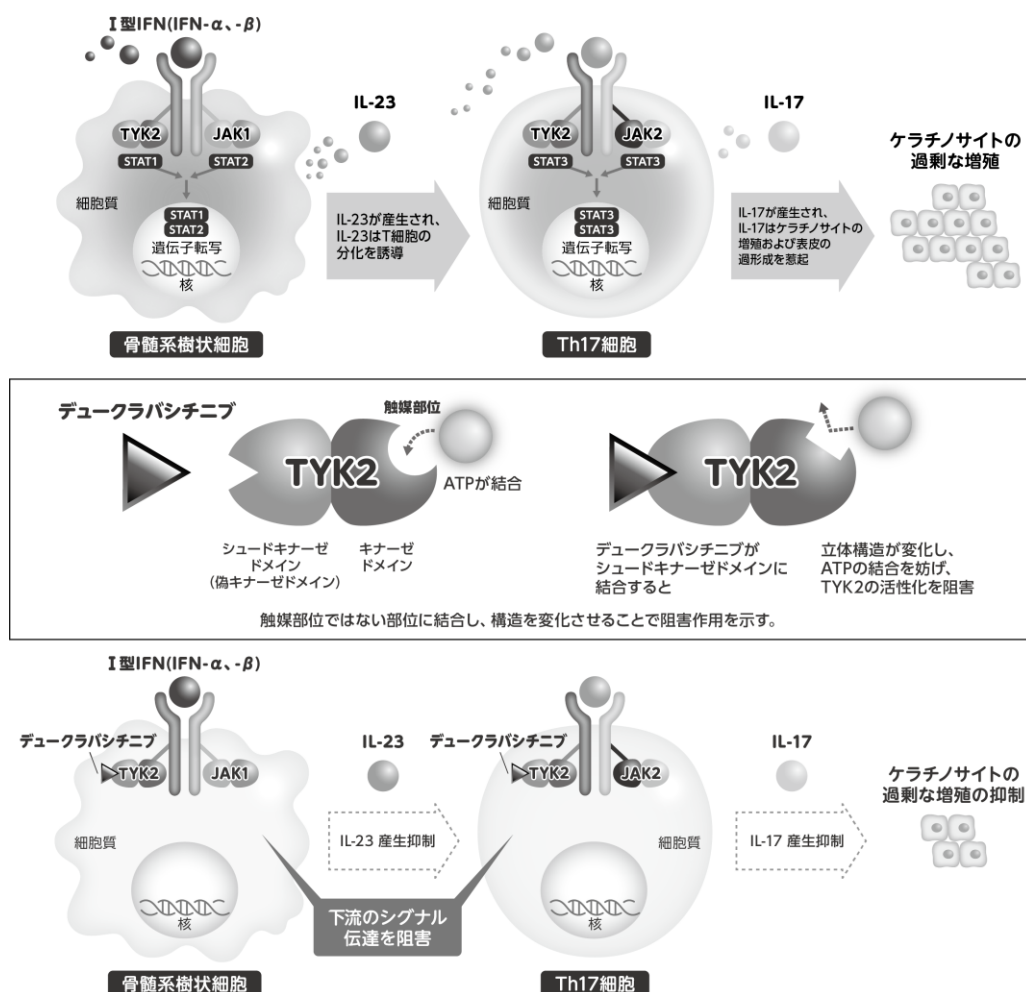
なし

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 193 nM 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
GSK3β	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、GSK3β：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

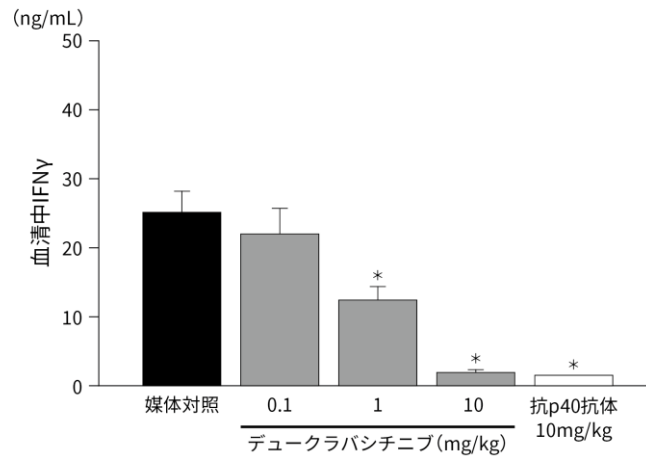
pSTAT：リン酸化 STAT、ND：測定せず

【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*)⁴¹⁾

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)

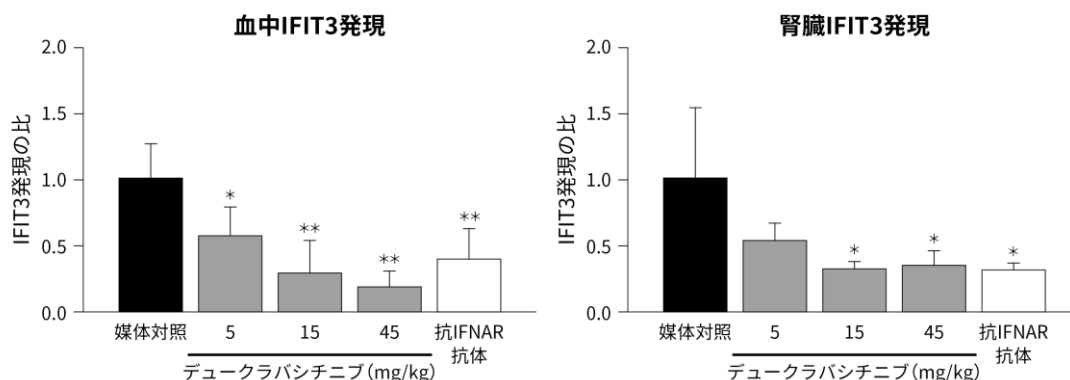
図 マウスにおいて IL-12 に誘導され IL-18 により増幅された血清中 IFN γ に対する作用

【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*)⁴¹⁾

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。



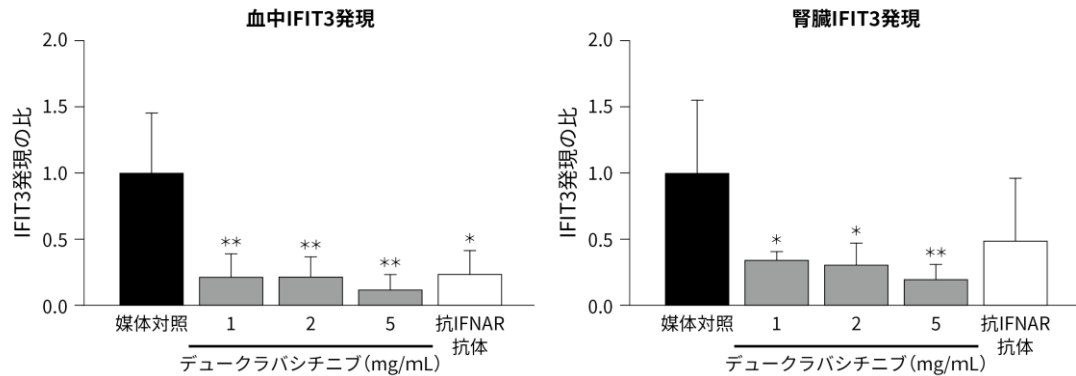
各群5匹、データは媒体対照群に対する比を示す(平均値±標準誤差)。* $p < 0.05$ 、** $p < 0.01$ 、媒体対照群との比較(ANOVA後のDunnett検定)

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⁾、⁴¹⁾

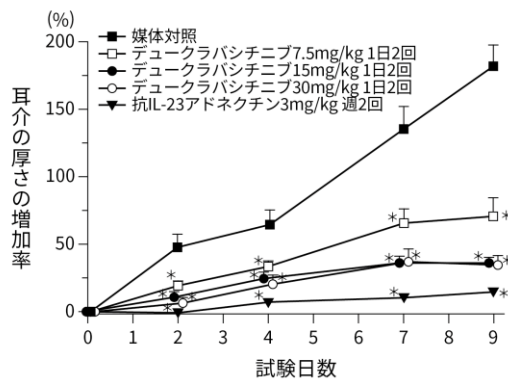
マウスの耳介に IL-23 を反復投与して Th17 細胞及び IL-22 を介した乾癬と同様の発症機序で顕著な表皮過形成(表皮肥厚)及び炎症性細胞の浸潤を誘発するマウス耳介炎症モデルを用いて薬力学的作用を評価した。

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。

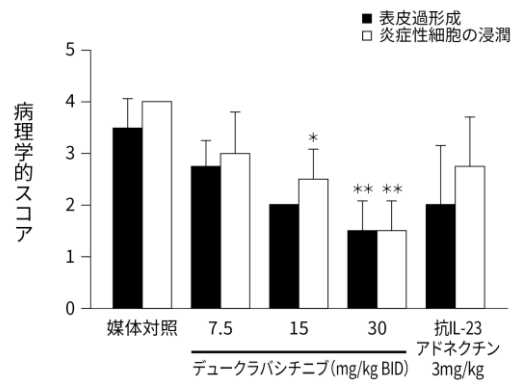
試験動物での PK 解析により、7.5、15 及び 30mg/kg BID の用量でそれぞれ 19、21 及び 24 時間にわたりマウス全血での IFN α に誘導される STAT1 リン酸化抑制の IC₅₀ 値(100nM)以上の薬物濃度が得られ、本乾癬モデルにおいて、マウス全血での IFN α に誘導される STAT1 リン酸化抑制の IC₅₀ 値以上の血中薬物濃度が持続する用量で明確な薬力学的作用が認められることが示された。



各群8匹、データは平均値±標準誤差を示す。
*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

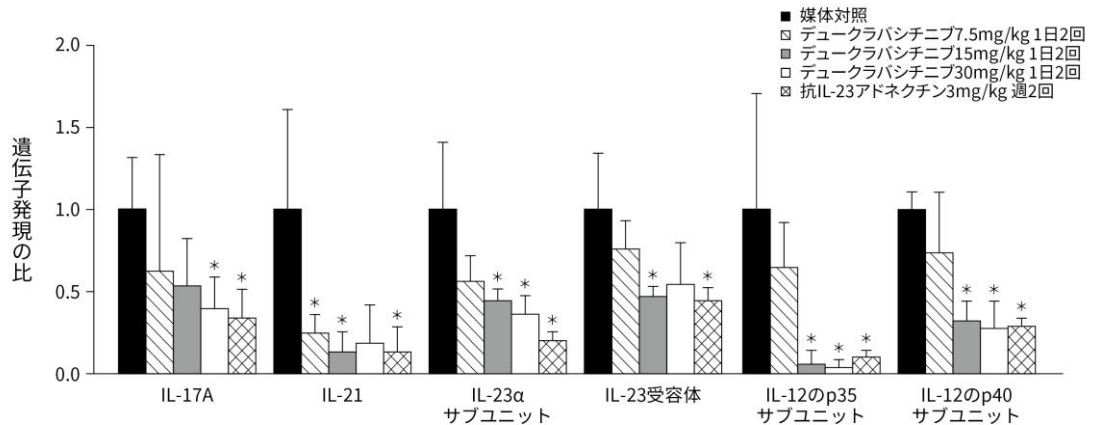
Adapted with permission from Wroblewski ST, et al. J Med Chem. 2019; 62: 8973-8995. Copyright 2019 American Chemical Society.



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）⁴²⁾

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

〈尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉⁴³⁾

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。

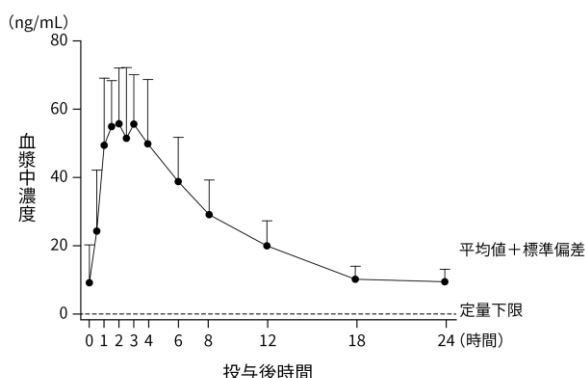


図 本剤を反復経口投与したときの血漿中濃度推移

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

〈乾癬性関節炎〉⁴⁴⁾

乾癬性関節炎患者の血漿中曝露量は、臨床試験のデータを用いた母集団薬物動態解析から推定した。中等症から重症の活動性乾癬性関節炎を有する日本人患者 13 例に本剤 6mg を 1 日 1 回反復投与した時の定常状態におけるデュークラバシチニブの血漿中曝露量 [幾何平均値 (変動係数 CV%)] は、Cmaxss が 62.2ng/mL (21.5%)、Cavgss が 27.6ng/mL (18.6%) と推定された。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響（外国人データ）⁴²⁾

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、食後投与の Tmax の中央値は 4.01 時間（範囲：1.00～8.00 時間）であり、空腹時投与の 3.00 時間と比較して 1 時間遅延した。また、食後投与の AUC(INF)は空腹時投与と同程度であり、AUC(INF)の GMR の 90%信頼区間は 0.80～1.25 の範囲に含まれていた。Cmax については空腹時投与と比較して 24%低かった。

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

パラメータ	幾何平均LS				幾何平均LS比 (試験/参照)	
	B:6mg高脂肪食摂取後 (試験)		A:6mg空腹時 (参照)		推定値	90%CI
	n	結果	n	結果		
Cmax (ng/mL)	18	27.5	18	36.2	0.761	[0.694, 0.833]
AUC (INF) (h・ng/mL)	18	329.1	18	368.7	0.893	[0.851, 0.936]

CI = 信頼区間 (confidence interval)、LS = 最小二乗法 (least squares)

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^{45) -50)}

*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'-ニ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⁴⁵⁾。

- 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⁴⁶⁾。
- 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）⁴⁷⁾。
- 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⁴⁸⁾。
- 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）⁴⁹⁾。
- 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⁵⁰⁾。

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

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。

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。

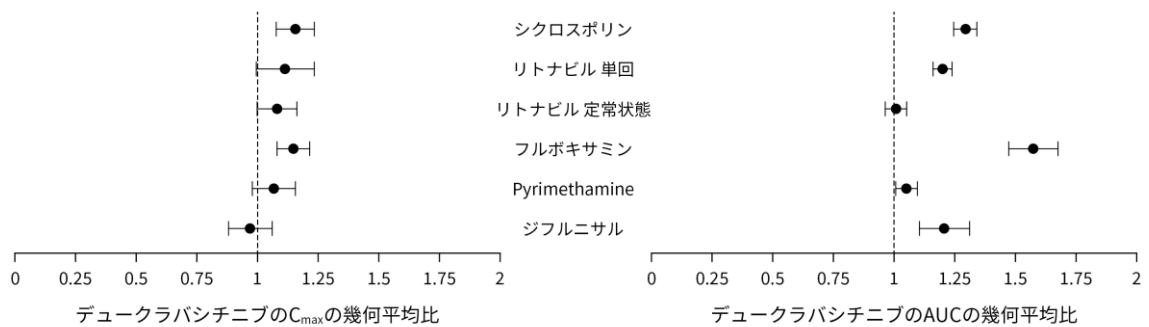


図 併用薬がデュークラバシチニブの薬物動態に及ぼす影響

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。

本剤が併用薬の薬物動態に及ぼす影響^{51) -56)}

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⁵¹⁾。

- 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⁵²⁾。
- 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⁵³⁾。
- 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 日目にロイコポリン 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⁵⁴⁾。
- 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⁵⁵⁾。
- 健康成人男性 36 例 (各群 18 例) に本剤 6mg 又は 12mg を 2 日目から 8 日目まで 1 日 1 回経口投与^{注)} し、1 日目と 8 日目にメトホルミン 850mg 速放性錠剤を単回投与を併用したとき、メトホルミンの Cmax、AUC(last) 及び AUC(INF) のいずれについても幾何最小二乗平均値の比 (GLSMR) は 1 付近であり、90%CI は 1 を含み、0.8~1.25 の範囲内に収まり、併用時と非併用時でメトホルミンの血漿中の曝露量は同程度であることが示された⁵⁶⁾。

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)

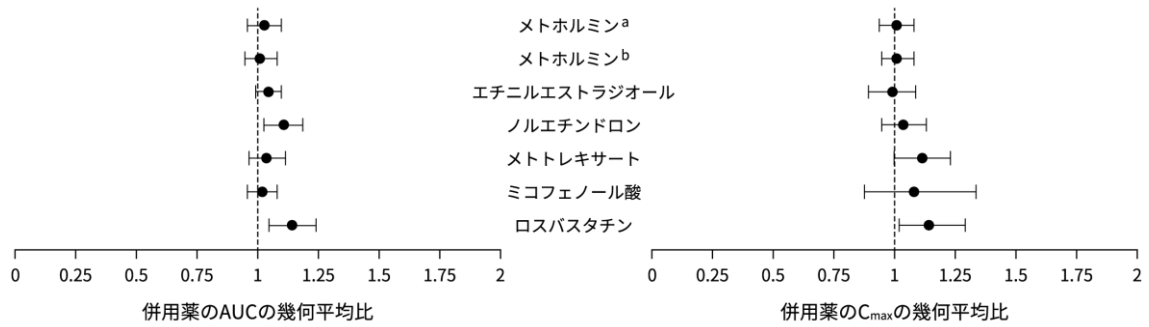
併用薬	併用薬 投与量	本剤 投与量 ^{注)}	例数	幾何平均比 [90%信頼区間] 併用/非併用	
				Cmax	AUC ^{b)}
ロスバスタチン (BCRP及びOATP基質)	10mg 単回	12mg 1日1回	20	1.14 [1.01、1.29]	1.14 [1.04、1.24]
ノルエチンドロン (経口避妊薬)	1.5mg 1日1回	12mg 1日2回	24 (完了18)	1.03 [0.94、1.13]	1.10 [1.02、1.19]
エチニルエストラジオール (経口避妊薬)	30 μ g 1日1回	12mg 1日2回	24 (完了18)	0.99 [0.89、1.09]	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]
メトホルミン (MATE2K/OCT基質)	850mg 単回	12mg 1日1回	18	1.01 [0.93、1.08]	1.03 [0.95、1.10]

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、メトホルミンは 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。

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。



a: デュークラバシチニブ 12 mg 1 日 1 回と併用
b: デュークラバシチニブ 6 mg 1 日 1 回と併用

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

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⁵⁷⁾。

(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 140L⁵⁸⁾であった。

(6) その他

該当資料なし

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人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. 母集団（ポピュレーション）解析^{59）、60）}

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相試験に健康成人及びさまざまな重症度の腎機能障害被験者又は肝機能障害被験者が登録され、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験には中等症から重症の乾癬患者又は乾癬性関節炎患者が登録された。

（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 0 次吸収及びそれに続くラグタイムを含む 1 次吸収過程を含み、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

乾癬患者のクリアランス（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。

乾癬性関節炎患者の CL 及び V2 において最も影響が大きかった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（56～116kg）において、CL は-13%～+16%、V2 は最大-26.3%～+38%の変動と予測された。その他の共変量 [年齢、性別、疾患（乾癬性関節炎）の有無、DAS28-CRP スコア、罹病期間、生物学的製剤使用の有無、人種] の影響は代表値の 80%～125%の範囲内に含まれ、臨床的に意味のある増減は認められなかった。

4. 吸収

バイオアベイラビリティ^{58）}

<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）

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。

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（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⁶¹⁾。

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／血漿中濃度比の平均値は 0.03～0.04 であった⁶¹⁾。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（データカットオフ時点）、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⁶²⁾。

<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 μCi/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⁶¹⁾。

(3) 乳汁への移行性

<外国人データ>

デュークラバシチニブ及び活性代謝物である BMT-153261 はヒト母乳中に移行することが報告されているが、乳児に対する影響は不明である。

分娩後 4 週間以上経過した健康な授乳婦（8 例）に本剤 9 mg を単回経口投与^{注)}したとき、母乳を介した乳児のデュークラバシチニブの 1 日摂取量は 0.012～0.016mg/kg/日と推定され、相対的乳児投与量（RID）は 9～12%であった（母乳摂取量は 150～200mL/kg/日と仮定）。また、投与後 72 時間に母乳中に排泄されたデュークラバシチニブ及び活性代謝物である BMT-153261 の投与後 24 時間における累積回収率はそれぞれ約 93%及び約 80%であり、母乳中のデュークラバシチニブ濃度は被験者 8 例中 6 例で、BMT-153261 濃度は被験者 8 例中 4 例で投与後 72 時間までに定量下限（2.00ng/mL）未満となった（外国人データ）。

<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⁶¹⁾。

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。

(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>⁶¹⁾

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Cmax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^{63)、64)} (*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^{65)、66)}

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。

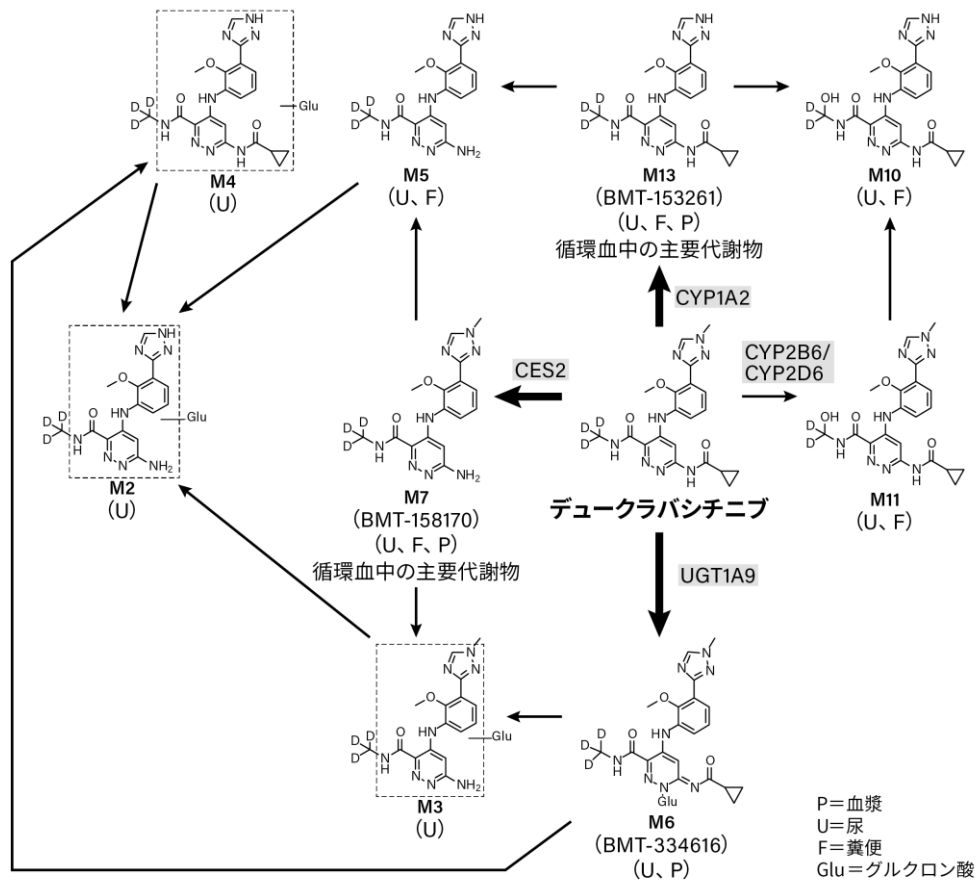


図 ヒトにおけるデュークラバシチニブの主要な推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率⁶⁵⁾

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⁶⁷⁾

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)⁶⁸⁾

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*)⁶⁹⁾

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) の被験者に本剤 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⁷⁰⁾。

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。

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）⁷⁰⁾

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）の被験者及び腎機能正常被験者に本剤 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] 腎機能障害被験者／腎機能正常被験者	
		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。

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。

肝機能障害患者（外国人データ）⁷¹⁾

軽度、中等度、重度の肝機能障害被験者及び肝機能正常被験者に本剤 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] 肝機能障害被験者／肝機能正常被験者	
		上段：総Cmax	上段：総AUC (INF)
		下段：非結合形Cmax	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

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。

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

〈効能共通〉

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、本剤が疾患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]

〈尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

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。 [5.1 参照]

〈乾癬性関節炎〉

1.4 本剤の治療を開始する前に、既存の全身治療の適用を十分に勘案すること。 [5.2 参照]

【解説】

〈効能共通〉

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。

〈尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

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）の適用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

1.4 乾癬性関節炎の治療体系に基づいて設計された本剤の臨床試験成績も踏まえ、本剤はNSAIDs、MTX を中心とする csDMARDs 等の既存治療で効果不十分な又は不耐容な乾癬性関節炎患者に対して使用される薬剤と想定できるため、設定した。

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ン γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。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 带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ので、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、エタンブ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 γ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
 - ・結核患者との濃厚接触歴を有する患者

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

肝機能検査値やHBV DNAのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。[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 比較で母集団薬物動態解析に基づく推定曝露量の約 211 倍（ラット）及び約 16 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。

ラットにおける胚・胎児発生に関する NOAEL の曝露量（平均 AUC：126 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）⁷²⁾ は、母集団薬物動態解析に基づく推定曝露量 [乾癬性関節炎患者に対する 6mg 1 日 1 回投与時の定常状態における本剤の AUC₂₄ の予測幾何平均値：597.6ng $\cdot\text{h/mL}$ (Cavgss \times 24)⁶⁰⁾] の約 211 倍であった。また、ウサギ及びヒトにおけるデュークラバシチニブの血清蛋白結合率は、それぞれ 97.1%及び 86.6%であり、ウサギにおける胚・胎児発生に関する NOAEL の曝露量（平均 AUC：43.2 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）⁷²⁾ は、母集団薬物動態解析に基づく推定曝露量の約 16 倍（遊離血中濃度比）であった。

「IX-2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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。デュークラバシチニブ及び活性代謝物である BMT-153261 はヒト母乳中に移行することが報告されているが、乳児に対する影響は不明である。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 比較で母集団薬物動態解析に基づく推定曝露量の約 87 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。 [16.3 参照]

【解説】

海外試験においてデュークラバシチニブ及び活性代謝物である BMT-153261 はヒト母乳中に移行することが報告されたため、注意喚起のため記載した。現時点ではデュークラバシチニブが移行した乳汁を授乳した報告はなく、乳児に対する影響は不明である。

ラットに対する妊娠及び哺育期間中の投与での NOAEL の曝露量（平均 AUC：51.9 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）⁷²⁾ は、母集団薬物動態解析に基づく推定曝露量 [乾癬性関節炎患者に対する 6mg 1 日 1 回投与時の定常状態における本剤の AUC₂₄ の予測幾何平均値：597.6ng $\cdot\text{h/mL}$ (Cavgss \times 24)⁶⁰⁾] の約 87 倍であった。

「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、小児乾癬性関節炎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 (0.3%)

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]

11.1.2 重篤な過敏症 (頻度不明)

【解説】

11.1.1 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。

11.1.2 IM011054 試験において本剤投与と関連した重篤な過敏症 1 例が認められていることから注意喚起のため記載した。

なお、副作用の発現頻度は、尋常性乾癬患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (IM011-046 試験)、海外第Ⅲ相試験 (IM011-047 試験) 及び国内第Ⅲ相試験 (IM011-066 試験)、乾癬性関節炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (IM011-055 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (IM011-054 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	带状疱疹
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

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

〈尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

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。

〈効能共通〉

15.1.2 尋常性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）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。乾癬性関節炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（IM011-055 試験）と海外第Ⅲ相臨床試験（IM011-054 試験）の統合解析において投与 0～52 週に本剤投与群（906.8 人・年）で悪性腫瘍が 0.4%（0.6/100 人・年）に報告された。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) 非臨床使用に基づく情報

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⁷³⁾

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°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週間の休業後、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⁷⁴⁾

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⁷⁵⁾

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⁷⁶⁾

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 ヶ月間 1日1回	5、15、75	5 [6]	5mg/kg/日以上：リンパ球数、白血球数及び脾臓重量の減少 15mg/kg/日以上：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） 75mg/kg/日：胸腺の小型化、重量及びリンパ球数の減少 回復試験（2週間）：回復又は回復傾向が認められた。
ラット 雌雄 (20)	3 ヶ月間 1日1回	2、5、15	15 [37]	2mg/kg/日以上：リンパ球数及び白血球数の減少 5mg/kg/日以上：脾臓の小型化及び重量の減少（雌） 15mg/kg/日：脾臓の白脾髄小型化及びリンパ球数減少（雌） 回復試験（1ヵ月間）：回復又は回復傾向が認められた。
ラット 雌雄 (25)	6 ヶ月間 1日1回	5、15、50	5 [9]	5mg/kg/日以上：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 15mg/kg/日以上：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 50mg/kg/日：体重減少（雄） 回復試験（2ヵ月間）：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 ヶ月 1日1回	0.5、1.5、5	5 [50]	1.5mg/kg/日以上：赤血球系パラメータの減少 5mg/kg/日：血小板数の減少、好酸球数の増加（雄） 回復試験（2週間）：回復又は回復傾向が認められた。
サル 雌雄 (5)	3 ヶ月 1日1回	0.75、1.5、5	5 [45]	0.75mg/kg/日以上：皮膚変化、好酸球数の増加 5mg/kg/日：赤血球系パラメータ及び血小板数の減少 回復試験（1ヵ月間）：回復又は回復傾向が認められた。
サル 雌雄 (6)	9 ヶ月 1日1回	1、3、10/5 ^{b)}	< 1 [7]	1mg/kg/日以上：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 3mg/kg/日以上：活動性低下、円背位、歯肉の蒼白化、体温上昇 10/5mg/kg/日：尿潜血（雄）、血小板数の減少 回復試験（2ヵ月間）：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 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 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⁷⁷⁾

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 ヶ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 ヶ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⁷⁸⁾

CByB6F1-Tg (HRAS) 2Jic ヘミ接合 (Tg rasH2) マウスを用いた 6 ヶ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⁷²⁾

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 ヶ月間反復投与毒性試験及び 2 ヶ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 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、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 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、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 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、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 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、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 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、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 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、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）⁷⁹⁾

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プリング、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⁸⁰⁾

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：「ソーティクツ[®]錠を服用される方へ」
「X III. 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：

〈尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

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

〈乾癬性関節炎〉

アプレミラスト、ビメキズマブ、ウパダシチニブ、セルトリズマブ ペゴル、リサンキズマブ、メトトレキサート、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、アダリムマブ、インフリキシマブ

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

追加年月日：2026年5月18日

〔効能・効果〕：既存治療で効果不十分な下記疾患：乾癬性関節炎

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

尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症：10年（2022年9月26日～2032年9月25日）

乾癬性関節炎：残余期間（2032年9月25日まで）

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
ソーティクツ錠 6mg	30錠 (10錠×3)	3999057F1021	129260201	622926001

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 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) 日本皮膚科学会乾癬性関節炎診療ガイドライン作成委員会 : 乾癬性関節炎診療ガイドライン 2019 日皮会誌 : 2019 ; 129 (13) : 2675-2733.
- 7) Feldman SR, et al. : Ann Rheum Dis. 2005 ; 64 : ii65-68 (PMID: 15708941)
- 8) Fredriksson T, et al. : Dermatologica. 1978 ; 157 : 238-244 (PMID: 357213)
- 9) Carlin CS, et al. : J Am Acad Dermatol. 2004 ; 50 : 859-866 (PMID: 15153885)
- 10) Kragballe K, et al. : J Dermatolog Treat. 2013 ; 24 : 188-192 (PMID: 22455460)
- 11) Thaçi D, et al. : Dermatology. 2001 ; 203 : 153-156 (PMID: 11586015)
- 12) Bissonnette R, et al. : J Am Acad Dermatol. 2016 ; 75 : 99-105 (PMID: 27021239)
- 13) 照井正, 他 : 日皮会誌. 2015 ; 125 : 2211-2257.
- 14) Feldman SR, et al. : Journal of Dermatology & Dermatologic Surgery. 2016 ; 20 : 19-26.
- 15) Mathias SD, et al. : J Dermatolog Treat. 2016 ; 27 : 322-327 (PMID: 26634943)
- 16) Armstrong A, et al. : J Dermatolog Treat. 2019 ; 30 : 27-34 (PMID: 28797188)
- 17) Hongbo Y, et al. : J Invest Dermatol. 2005 ; 125 : 659-664 (PMID: 16185263)
- 18) Ware JE Jr, et al. : Med Care. 1992 ; 30 : 473-483 (PMID: 1593914)
- 19) Brooks R, et al. : Health Policy. 1996 ; 37 : 53-72 (PMID: 10158943)
- 20) Yang Y, et al. : Eur J Health Econ. 2015 ; 16 : 927-939 (PMID: 25358263)
- 21) 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)
- 22) 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)
- 23) Catlett IM, et al. : J Allergy Clin Immunol. 2022 ; 149 : 2010-2020 (PMID: 34767869)
- 24) 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)
- 25) 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)
- 26) 乾癬性関節炎患者における薬力学 (2026年5月18日承認、CTD 2.7.2.2.1.2)
- 27) 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)
- 28) 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)
- 29) Papp K, et al. : N Engl J Med. 2018 ; 379 : 1313-1321 (PMID: 30205746)
- 30) 社内資料 : 海外第 II 相試験 (IM011-084 試験) (2026年5月18日承認、CTD 2.7.6.5.3)
- 31) Mease PJ, et al. : Ann Rheum Dis. 2022 ; 81 : 815-822 (PMID: 35241426)
- 32) 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)
- 33) Armstrong AW, et al. : J Am Acad Dermatol. 2023 ; 88 : 29-39 (PMID: 35820547)
- 34) 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)
- 35) Strober B, et al. : J Am Acad Dermatol. 2023 ; 88 : 40-51 (PMID: 36115523)
- 36) 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)
- 37) 社内資料 : IM011-055 試験 (2026年5月18日承認、CTD 2.7.6.5.1)
- 38) 社内資料 : IM011-054 試験 (2026年5月18日承認、CTD 2.7.6.5.2)
- 39) 審査報告書 (2026年5月18日)
- 40) 社内資料 : 海外第 III b 相試験 (IM011-075 試験) (2022年9月26日承認、CTD 2.7.6.5.5)
- 41) 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)

- 42) 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)
- 43) 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)
- 44) 社内資料：母集団薬物動態解析 (2026年5月18日承認、CTD 2.7.2.3.2.1.3 Figure 3.2.1.3-1)
- 45) 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)
- 46) 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)
- 47) 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)
- 48) 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 2.7.2.2.2.14)
- 49) 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 2.7.2.2.2.16)
- 50) 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 2.7.2.2.2.17)
- 51) 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)
- 52) 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 2.7.2.2.2.2)
- 53) 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 2.7.2.2.2.6)
- 54) 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 2.7.2.2.2.4)
- 55) 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 2.7.2.2.2.12)
- 56) 社内資料：メトホルミンとの薬物相互作用試験 (IM011-159 試験)
(2026年5月18日承認、CTD 2.7.2.2.1.1)
- 57) 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)
- 58) 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)
- 59) 社内資料：母集団解析 (2022年9月26日承認、CTD 2.7.2.3.4)
- 60) 社内資料：母集団薬物動態 (2026年5月18日承認、CTD 2.7.2.3.1)
- 61) 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)
- 62) 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)
- 63) 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)
- 64) 社内資料：全血中の分布 (2022年9月26日承認、CTD 2.6.4.4.2)
- 65) 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)
- 66) 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)
- 67) 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)
- 68) 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 2.7.2.2.2.3)
- 69) 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)
- 70) 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)
- 71) 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)
- 72) 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)
- 73) 社内資料：安全性薬理試験 (2022年9月26日承認、CTD 2.6.2.4)
- 74) 社内資料：副次的薬理試験 (2022年9月26日承認、CTD 2.6.2.3)
- 75) 社内資料：単回投与毒性試験 (2022年9月26日承認、CTD 2.6.6.2)
- 76) 社内資料：反復投与毒性試験 (2022年9月26日承認、CTD 2.6.6.3)
- 77) 社内資料：遺伝毒性試験 (2022年9月26日承認、CTD 2.6.6.4)
- 78) 社内資料：がん原性試験 (2022年9月26日承認、CTD 2.6.6.5)
- 79) 社内資料：免疫毒性試験 (2022年9月26日承認、CTD 2.6.6.8.2)
- 80) 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

X II. 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。

2026 年 3 月時点で、日本を含む約 50 の国と地域で尋常性乾癬に対する治療薬として、また米国で乾癬性関節炎の治療薬として承認されている。

米国における承認状況

会社名	Bristol-Myers Squibb Company
販売名	SOTYKTU™ (デュークラバシチニブ) 錠、経口用
剤形・規格	錠剤：6mg、薄い黄赤色、円形、両凸、片面に「BMS 895」及び「6mg」と印字、もう片面は無地。
承認年	2022
効能又は効果	1. 尋常性乾癬 全身療法又は光線療法の適応となる中等度から重度の尋常性乾癬成人患者の治療を適応とする。 使用上の制約：他の強力な免疫抑制剤との併用は推奨されない。 2. 乾癬性関節炎 成人の活動性乾癬性関節炎に対する治療を適応とする。
用法及び用量	1. 治療開始前に推奨される評価及び予防接種 SOTYKTU の治療を開始する前に、活動性及び潜在性結核 (TB) について患者を評価すること。活動性 TB 患者には投与しないこと。SOTYKTU の使用を開始する前に潜在性 TB 患者の治療を開始すること [警告及び使用上の注意 (5.3) 参照]。 最新の予防接種ガイドラインに従って予防接種を完了すること [警告及び使用上の注意 (5.7) 参照]。 2. 推奨用量 SOTYKTU の推奨用量は 6mg であり、食事の有無にかかわらず 1 日 1 回経口投与する。 錠剤を割ったり、切ったり、噛んだりしてはならない。 3. 肝機能障害患者における推奨用量 SOTYKTU は、重度 (Child-Pugh 分類 C) の肝機能障害患者への使用は推奨されない [特別な集団への投与 (8.7) 及び臨床薬理 (12.3) 参照]。 軽度 (Child-Pugh 分類 A) 又は中等度 (Child-Pugh 分類 B) の肝機能障害患者に対する用量調節は推奨されていない。

(2026 年 3 月版)

欧州 (European Union: EU) における承認状況

会社名	Bristol-Myers Squibb Company
販売名	SOTYKTU フィルムコーティング錠 6mg
剤形・規格	剤形：フィルムコーティング錠 (錠剤) ピンク色、円形、両凸、直径 8mm のフィルムコーティング錠、片面に 2 行で「BMS895」及び「6mg」と印字、もう片面は無地。
承認年	2023
効能又は効果	SOTYKTU は、全身療法の適応となる成人における中等度から重度の尋常性乾癬の治療を適応とする。
用法及び用量	治療は、乾癬の診断と治療に十分な経験を持つ医師の指導及び監督の下で開始すること。 用量 推奨用量は 6mg の 1 日 1 回経口投与である。 24 週後に治療効果が認められない場合は、治療中止を検討すること。患者の治療反応は定期的に評価すること。 投与方法 経口投与用である。 錠剤は食事の有無にかかわらず服用できる。丸ごと飲み込むのが望ましく、割ったり、切ったり、噛んだりしてはならない。

SOTYKTU 欧州製品概要 (2024 年 7 月改訂版) <http://www.ema.europa.eu>

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

○乾癬性関節炎

5. 効能又は効果に関連する注意

〈尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

5.1 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

〈乾癬性関節炎〉

5.2 既存の全身療法（従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「csDMARD」）等）で十分な効果が得られない、難治性の関節症状を有する患者に投与すること。

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や経口ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害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

米国添付文書ならびに欧州製品概要における妊娠・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 (2026年3月)	<p>8 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. 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 72 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. 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.</p> <p>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><i>Animal data</i></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. These doses resulted in maternal exposures (AUC) that were 211 times (rat) or 72 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. 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 (87 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 (15 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><i>Animal data</i></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>

<p>欧州製品概要 (2024年7月)</p>	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p><u>Pregnancy</u> There is a limited amount of data on the use of deucravacitinib in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3). As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of deucravacitinib during pregnancy.</p> <p><u>Breast-feeding</u> It is unknown whether deucravacitinib/metabolites are excreted in human milk. Available data in animals have shown excretion of deucravacitinib in milk (see section 5.3). A risk to the newborns/infants by breast-feeding cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from deucravacitinib therapy taking into account the benefit of breast feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.</p> <p><u>Fertility</u> The effect of deucravacitinib on human fertility has not been evaluated. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to fertility (see section 5.3).</p>
-----------------------------	---

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 比較で母集団薬物動態解析に基づく推定曝露量の約 211 倍（ラット）及び約 16 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。デュークラバシチニブ及び活性代謝物である BMT-153261 はヒト母乳中に移行することが報告されているが、乳児に対する影響は不明である。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 比較で母集団薬物動態解析に基づく推定曝露量の約 87 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

米国添付文書ならびに欧州製品概要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
<p>米国添付文書 (2026年3月)</p>	<p>8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of SOTYKTU in pediatric patients have not been established.</p>
<p>欧州製品概要 (2024年7月)</p>	<p><i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of deucravacitinib in children and adolescents below the age of 18 years have not yet been established. No data are available.</p>

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。

X III. 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istol・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

<https://www.bmshealthcare.jp/products/sotyktu/sotyktu-tab>

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://www.sotyktu.jp/patient>

ブリistol・マイヤーズ スクイブ 株式会社

MI/ST/26-05/006