

ソーティクツ®錠6mg 適正使用ガイド

TYK2阻害剤 薬価基準収載

ソーティクツ®錠6mg

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

一般名：デュークラバシチニブ SOTYKTU®



1. 警告

- 1.1 本剤は結核等の感染症を含む緊急時に十分に対応できる医療施設、あるいは当該医療施設との連携下において、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される症例のみに使用すること。本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で治療を開始すること。
- 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。
- 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。

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]
- 2.2 活動性結核の患者[症状を悪化させるおそれがある]
- 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

Contents

適正使用に関するお願い	3
ソーティクツ [®] 錠の作用機序	4
投与前の確認事項	5
適応となる患者	5
適応とならない患者	5
重要な基本的注意	5
特定の背景を有する患者に関する注意	6
患者又はその家族への説明	7
投与前チェックリスト	8
投与にあたって	12
投与時の確認事項	12
投与中の確認事項	12
専門医との連携について	12
重要な特定されたリスク	13
重篤な感染症	13
重要な潜在的リスク	17
悪性腫瘍	17
心血管系事象	18
静脈血栓塞栓症	18
横紋筋融解症、ミオパチー	19
B型肝炎ウイルスの再活性化	19
副作用一覧	20
国際共同・海外第Ⅲ相臨床試験	20
日本人を対象とした第Ⅲ相臨床試験	22

適正使用に関するお願い

ソーティクツ[®]錠6mg(一般名：デュークラバシチニブ、以下本剤)は、経口投与可能なチロシンキナーゼ2(TYK2)阻害剤です。

TYK2は、乾癬を含む自己免疫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特定の炎症性サイトカイン受容体(IL-23、IL-12及びI型IFN)に会合し、シグナル伝達兼転写因子(STAT)蛋白質のリン酸化を触媒します。

デュークラバシチニブは、TYK2のキナーゼドメイン内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します(アロステリック阻害)。その結果、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、I型IFNが関与する複数の免疫経路を阻害するなど、TYK2が介在する炎症や免疫応答を抑制すると考えられます¹⁾⁻⁴⁾。

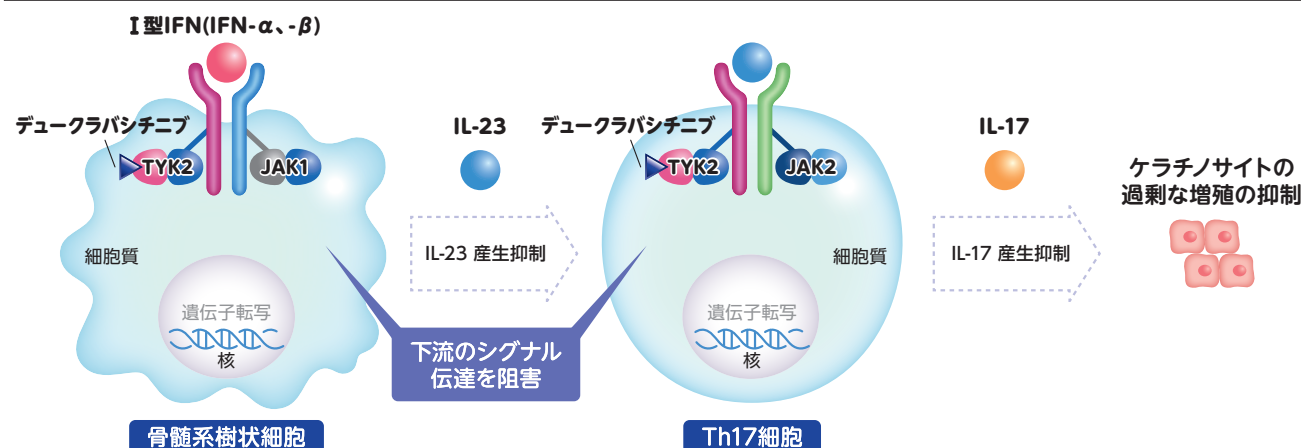
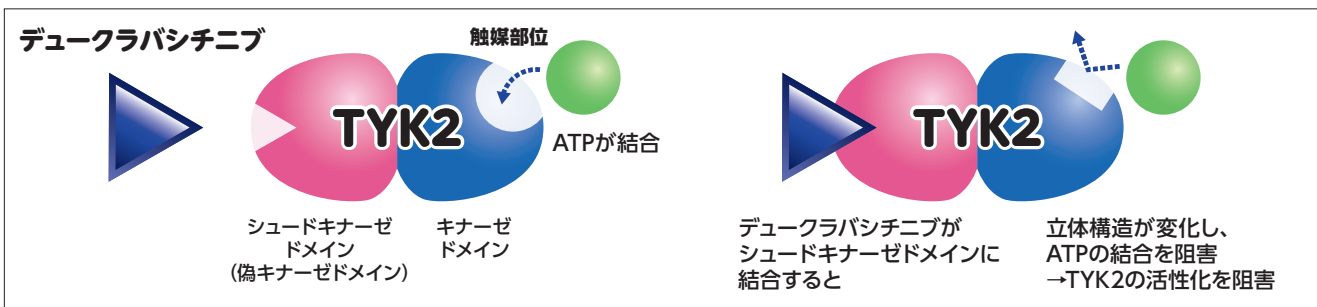
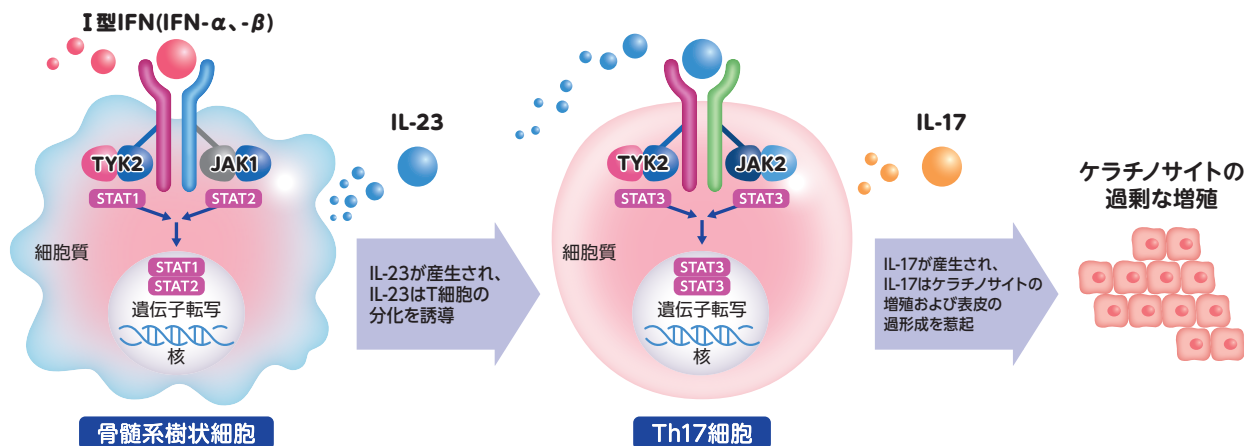
本冊子では、ソーティクツ[®]錠を適正に使用していただくため、投与にあたっての注意事項、本剤の重要な特定されたリスクである重篤な感染症、重要な潜在的リスクである悪性腫瘍、心血管系事象、静脈血栓塞栓症、横紋筋融解症、ミオパチー、B型肝炎ウイルスの再活性化に関する発現状況と発現時の対処法などについて解説しています。

本剤の使用に際しては、最新の電子化された添付文書並びに本冊子を熟読の上、適正使用をお願いいたします。

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

ソーティクツ[®]錠の作用機序

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、IL-23、IL-12及びI型IFNなどのサイトカインの受容体に会合し、その下流の細胞内シグナル伝達を担っています¹⁾。デュークラバシチニブは、TYK2のキナーゼドメイン内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します (アロステリック阻害)。その結果、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、I型IFNが関与する複数の免疫経路を阻害するなど、TYK2が介在する炎症や免疫応答を抑制すると考えられます¹⁾⁻⁴⁾。



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

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) は、他のヤヌスキナーゼ (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ました⁴⁾。

1) Gonciarz M, et al.: Immunotherapy 2021; 13(13) : 1135-1150.

[利益相反] 資金提供 : Bristol-Myers Squibb社、著者に助成金を受領しているものが含まれる。

2) Wroblewski ST, et al.: J Med Chem. 2019; 62(20) : 8973-8995.

[利益相反] 資金提供 : Bristol-Myers Squibb社、著者に社員が含まれる。

3) Tokarski JS, et al.: J Biol Chem. 2015; 290(17) : 11061-11074.

[利益相反] 著者は全員Bristol-Myers Squibb社の社員である。

4) 社内資料 : In vitro薬効薬理試験 (CTD 2.6.2.2.1.2.6)

投与前の確認事項

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してください。

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してください。
(電子添文[警告]より抜粋)

適応となる患者

本剤の効能又は効果

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

本剤の効能又は効果に関連する注意

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

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

適応とならない患者 禁忌(次の患者には投与しないこと)

重篤な感染症の患者	症状を悪化させるおそれがあることから投与しないでください。
活動性結核の患者	
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	本剤に含まれる成分で過去に過敏症が認められた患者には投与しないでください。

重要な基本的注意

感染症のリスク	本剤は、感染のリスクを増大させる可能性があります。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してください。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してください。
結核感染の有無	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してください。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してください。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、本剤を投与しないでください。
帯状疱疹等のウイルスの再活性化	帯状疱疹等のウイルスの再活性化が報告されていることから、ヘルペスウイルス等の再活性化の徴候や症状の発現が認められた場合には、患者に受診するよう説明し、本剤の投与を中断し速やかに適切な処置を行ってください。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してください。
B型肝炎ウイルス感染の有無	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ります。投与に先立ってB型肝炎ウイルス感染の有無を確認してください。
生ワクチン接種	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でください。
悪性腫瘍の発現	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ます。本剤との因果関係は明確ではありませんが、悪性腫瘍の発現には注意してください。



特定の背景を有する患者に関する注意

特定の背景を有する患者	注意事項
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ります。
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) 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ります。 (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してください。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してください。 ・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
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してください。
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てください。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してください。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ります。
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してください。 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ましたが、胎児では検出されませんでした。胚・胎児発生に関する試験において、AUC比較で臨床曝露量の約266倍(ラット)及び約20倍(遊離血清中濃度、ウサギ)に相当する最高投与量まで、胚致死作用及び催奇形性は認められていません。
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してください。動物実験(ラット)において、デュークラバシチニブ又はその代謝物が乳汁中へ移行することが認められています(乳汁中濃度/血漿中濃度比: 2.7~30.9)⁵⁾。 動物実験(ラット)における妊娠及び哺育期間中の投与により、AUC比較で臨床曝露量の約110倍に相当する投与量で、離乳前の期間に出生児の一過性の体重減少が認められています。
小児等	小児等を対象とした臨床試験は実施していません。

5) 社内資料: 乳汁移行 (CTD 2.6.4.4.5.5)

患者又はその家族への説明

本剤の投与開始に際し、患者又はその家族に対して、本剤の効果、予想される副作用、副作用の対策等、ベネフィットとリスクを十分に説明し、患者が理解したことを確認してから、投与を開始してください。

本剤を服用中に異変を感じた場合は、速やかに主治医に相談するよう指導してください。

患者さんへの主な説明の例

- この薬は、チロシンキナーゼ2 (TYK2) 阻害剤と呼ばれる薬です。
- この薬は、TYK2という酵素を阻害することで、炎症に関わる複数の物質に作用して、過剰な免疫細胞のはたらきを抑えることにより、乾癬の症状を改善します。
- この薬は、1日1回1錠を服用する薬です。通常、使い始めてから24週間以内に効果が得られますが、24週間以内に効果が得られない場合には、この薬による治療の継続の適否について主治医が検討します。
- この薬は、病気を完治させるものではありません。
- この薬の使用により、ウイルスや細菌などによる重篤な感染症があらわれたり悪化したりすることがあります。また、結核にかかったことがある人では、結核を活動化させる可能性があります。
- この薬を使用中に感染症の徴候や症状(発熱、寒気、体がだるいなど)があらわれた場合には、速やかに主治医に連絡してください。
- ヘルペスウイルス(带状疱疹、単純ヘルペスなど)の再活性化が報告されています。ヘルペスウイルスなどの再活性化の徴候や症状(小水疱が帯状に生じる発疹、局所の激しい痛み、神経痛など)があらわれた場合には、速やかに受診してください。
- この薬との関連性は明らかではありませんが、悪性腫瘍(皮膚やその他の悪性腫瘍)の発現が報告されています。
- この薬は、重篤な感染症にかかっている人、活動性結核にかかっている人、過去にソーティクツ錠に含まれる成分で過敏症のあった人には投与できません。過敏症の症状として、のどのかゆみ、息苦しさ、動悸など、いつもと何か違うと感じたら直ちに主治医に連絡してください。
- この薬を使用している間は、生ワクチン(BCG、麻疹、MR、水痘、おたふく風邪など)の接種はできません。

患者向け冊子



説明にあたり、くすりのしおり、患者向医薬品ガイド、患者向け冊子「ソーティクツ®錠を服用される方へ」等をご活用ください。

デザインは変更になることがあります。

投与前チェックリスト

本剤の投与開始前に以下の項目について患者の状態を確認してください。

【患者選択】

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	☐ その他 ➡	適応外です。 他の治療法を検討してください。
使用理由	以下のいずれかを満たす ☐ 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	☐ その他 ➡	

本剤の成分に対する過敏症の既往歴	☐ 無	☐ 有 ➡	禁忌 です。 本剤を投与しないでください。
------------------	----------------------------	------------------------------	---------------------------------

【本剤の成分】有効成分：デュークラバシチニブ、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

【特定の背景を有する患者】（「感染症」「結核」「ウイルス等」「B型肝炎」「ワクチン接種」については各項目を参照）

肝機能障害患者	☐ 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）に該当しない	☐ 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）がある ➡	可能な限り投与を避けてください。 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してください。
妊婦	☐ 妊娠していない又は可能性はない	☐ 妊娠している又は可能性がある ➡	治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与してください。 動物実験（ラット）において、デュークラバシチニブ又はその代謝物は母動物の胎盤及び羊膜嚢に移行しましたが、胎児では検出されませんでした。
授乳婦	☐ 授乳していない	☐ 授乳中である ➡	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してください。動物実験（ラット）において、デュークラバシチニブ又はその代謝物が乳汁中へ移行することが認められています。
小児等	☐ 該当しない	☐ 該当する ➡	小児等を対象とした臨床試験は実施していません。

【感染症】

重篤な感染症の患者	☐ 該当しない	☐ 該当する ➡	禁忌 です。 本剤を投与しないでください。
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	☐ 該当しない	☐ 該当する ➡	感染症を悪化又は顕在化させるおそれがあります。投与に際して、十分に注意してください。

【結核】

本剤投与前に問診、胸部画像検査及びインターフェロン γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行ってください。必要に応じて専門医（呼吸器専門医、感染症専門医、放射線専門医等）と相談して総合的な評価を行い、結核感染の疑いがある場合には、結核の診療経験のある医師に相談してください。

📖 結核スクリーニング検査については「生物学的製剤投与時の結核予防対策」（P.10）を参照してください。

活動性結核	☐ 無	☐ 有 ➡	禁忌です。本剤を投与しないでください。
結核感染の有無	☐ 結核に関する十分な問診 ☐ 胸部X線検査または胸部CT検査（6か月以内*に得られた胸部画像検査所見で代替可能。ただし、問診や他の検査で結核感染が疑われる場合は、新たに胸部画像検査を実施すること） ☐ インターフェロン γ 遊離試験（フオンティフェロン/T-SPOT）またはツベルクリン反応検査		➡ 検査結果より、活動性結核が示唆された場合、本剤を投与しないでください。潜在性結核が示唆された場合、以下に従ってください。
潜在性結核（LTBI）・結核の既往歴	以下のいずれかに該当し、総合的に潜在性結核感染症（LTBI）が疑われる場合には、本剤投与前に抗結核薬を投与するなど適切な処置を行ってください。 参考：日本結核病学会予防委員会・治療委員会による指針 ☐ 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者 ☐ 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者 ☐ 画像検査やインターフェロン γ 遊離試験、ツベルクリン反応検査により、潜在性結核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		

*本剤の第Ⅲ相臨床試験では、6か月以内に得られた胸部画像検査所見があれば代替可能としていました。

【ウイルス等】

ヘルペスウイルス感染症の既往歴	☐ 無	☐ 有 ➡ ()	再活性化の徴候や症状があらわれたら受診するよう患者に説明してください。 本剤の投与を中断し速やかに適切な処置を行ってください。
上記以外のウイルス感染症の既往歴	☐ 無	☐ 有 ➡ ()	ウイルスの再活性化に注意してください。

【B型肝炎】📖 「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」（P.11）を参照してください。

HBs抗原	☐ 陰性	☐ 陽性 ➡	肝臓専門医に相談の上、対応してください。
HBc抗体又はHBs抗体	☐ 陰性	☐ 陽性 ➡ (一つでも)	本剤投与前にHBV DNA検査を行い、20IU/mL（1.3LogIU/mL）以上の場合は、肝臓専門医に相談の上、対応してください。

【ワクチン接種】

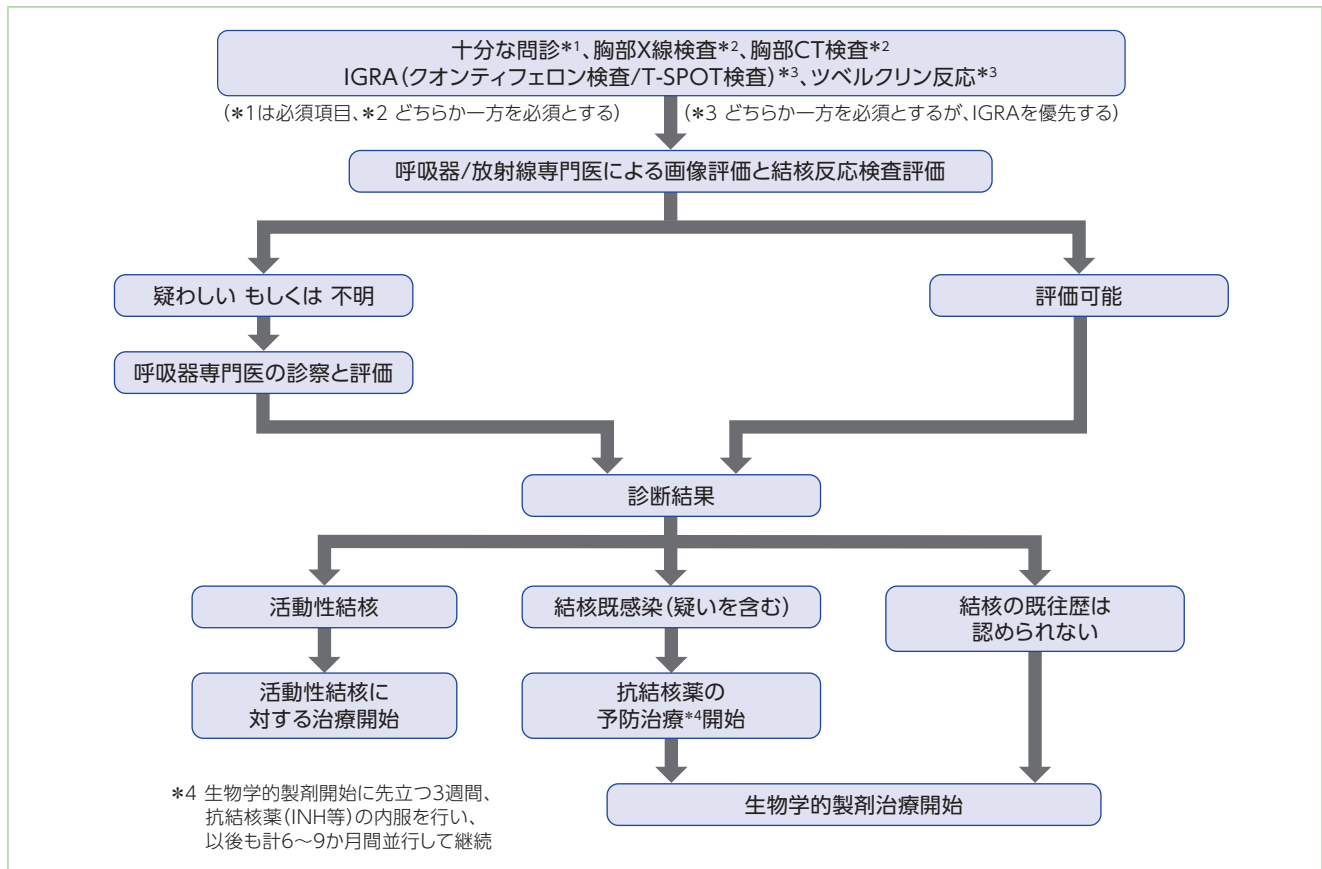
ワクチン接種の予定	☐ 無	☐ 有 ➡	● 本剤投与中は生ワクチンの接種を行わないでください。 ● 本剤投与開始前に必要に応じてワクチン接種の完了を考慮してください。本剤による生ワクチン又は生ワクチン以外のワクチン接種に対する応答への影響は不明です。
-----------	----------------------------	------------------------------	--

【悪性腫瘍】

悪性腫瘍の有無及び既往歴	☐ 無	☐ 有 ➡	臨床試験において、非黒色腫皮膚癌及び皮膚以外の悪性腫瘍が報告されています。本剤との因果関係は明らかではありませんが、悪性腫瘍の発現に注意してください。
--------------	----------------------------	------------------------------	---



参考 生物学的製剤・JAK阻害内服薬投与時の結核予防対策⁶⁾



6) 渡辺彰：リウマチ科. 2007；37(4)：356-364. より改変

LTBI治療に際して、①感染・発病のリスク、②感染の診断、③胸部画像診断、④発病した場合の影響、⑤副作用出現の可能性、⑥治療完了の見込み、について検討する必要があるとされています。生物学的製剤を使用する場合には、積極的にLTBI治療を検討することとされています。

参考 潜在性結核感染症 (LTBI) の治療法⁷⁾

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

*A：推奨、B：代替方法として選択可、C：AおよびBを投与できない時に選択。

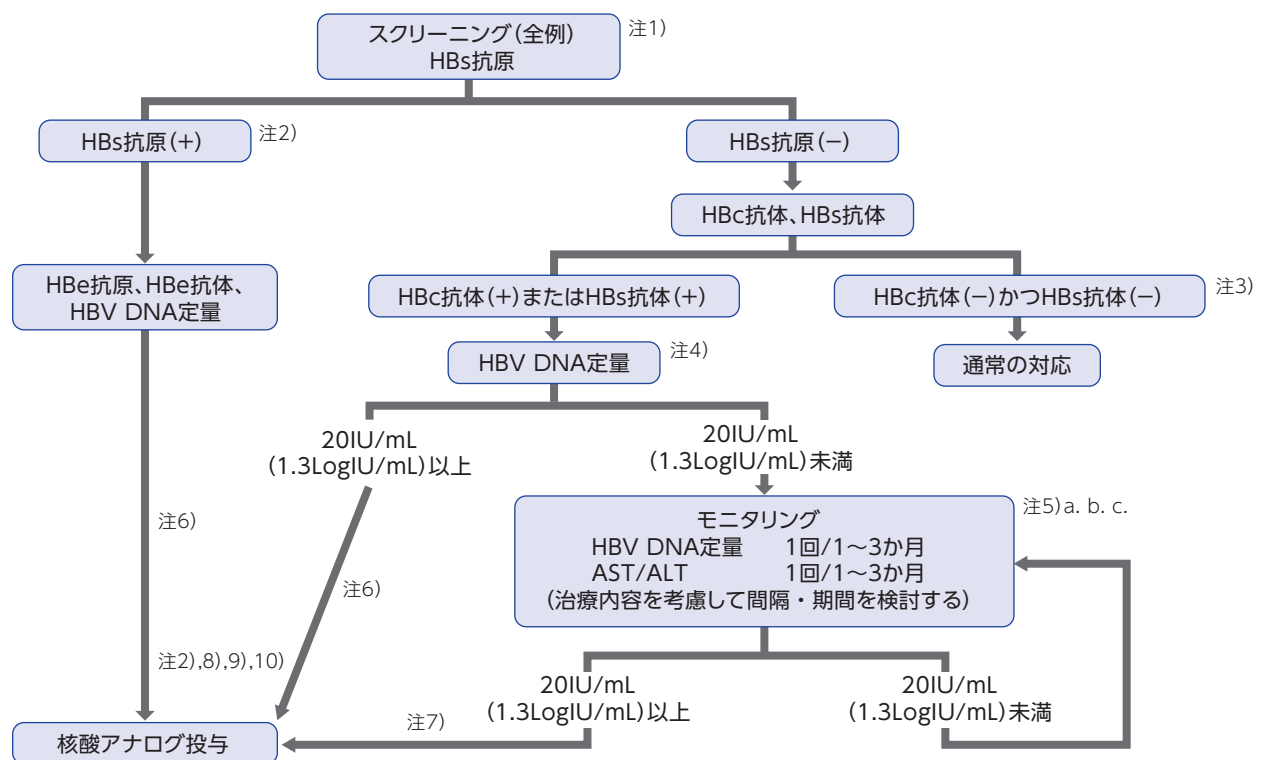
**Ⅰ：無作為割付臨床試験、Ⅱ：無作為割付でない、もしくは、ほかの集団で実施された臨床試験、Ⅲ：専門家の意見。

注) 格付け、エビデンスはCDC. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society. MMWR Recomm Rep 2000; 49: 1-54. による。

7) 日本結核病学会予防委員会・治療委員会：結核. 2013；88(5)：497-512.

LTBI：latent tuberculosis infection

参考 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン⁸⁾



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

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

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

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

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

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

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

c. 副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制作用あるいは免疫調節作用を有する分子標的治療薬による免疫抑制療法：HBV再活性化のリスクがある。免疫抑制療法では、治療開始後および治療内容の変更後(中止を含む)少なくとも6か月間は、月1回のHBV DNA量のモニタリングが望ましい。なお、6か月以降は3か月ごとのHBV DNA量測定を推奨するが、治療内容に応じて迅速診断に対応可能な高感度HBs抗原測定(感度0.005IU/mL)あるいは高感度HBコア関連抗原測定(感度2.1LogU/mL)で代用することは可能である。

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

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

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

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

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

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

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

投与時の確認事項

本剤の用法及び用量

通常、成人にはデュークラバンチニブとして1回6mgを1日1回経口投与する。

本剤の用法及び用量に関連する注意

本剤による治療反応は、通常投与開始から24週以内に得られます。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してください。

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

臨床使用に基づく情報

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ません。

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してください。

投与中の確認事項

- ☐ 本剤投与中は問診などにより、感染症の徴候及び症状を確認してください。
- ☐ 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）が出現した場合には速やかに主治医に連絡するよう患者を指導してください。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、本剤を投与しないでください。
- ☐ 本剤投与中は生ワクチン接種を行わないでください。
- ☐ 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してください。

専門医との連携について

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



重要な特定されたリスク | 重篤な感染症

重篤な感染症

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。

本剤は免疫を抑制する作用を有することから、感染症のリスクを増大させる可能性があります。また、本剤の臨床試験において重篤な感染症が認められています。副作用発現状況について、中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験(IM011-046試験)と海外第Ⅲ相臨床試験(IM011-047試験)の統合解析に基づいて紹介します。また、日本人集団については、国際共同第Ⅲ相臨床試験(IM011-046試験)の日本人集団と、中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象とした国内第Ⅲ相オープンラベル試験(IM011-066試験)の結果から紹介します。

対処法

重篤な感染症が発現した場合は、感染症が消失するまで本剤の投与を中止してください。

投与中の注意事項

十分な観察及び問診を行うなど、感染症の徴候及び症状に十分注意してください。

患者に対し、感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに主治医に連絡するよう指導してください。

臨床試験における感染症の発現状況

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、投与開始から16週までの感染症の有害事象の発現率は、本剤投与群で29.1%(245/842例、116.0/100人・年)、プラセボ群で21.5%(90/419例、83.7/100人・年)、アプレミラスト群で22.0%(93/422例、84.8/100人・年)でした。感染症のほとんどは、いずれの群においても非重篤かつ軽度から中程度であり、投与中止に至った感染症は本剤投与群0.2%(2/842例)、プラセボ群0.5%(2/419例)、アプレミラスト群0.2%(1/422例)でした。重篤な感染症の有害事象の発現率は、本剤投与群で0.6%(5/842例、2.0/100人・年)、プラセボ群で0.5%(2/419例、1.6/100人・年)、アプレミラスト群で0.5%(2/422例、1.6/100人・年)でした。

また、同一統合解析において、投与開始から52週までの感染症の有害事象の発現率は、本剤投与群で46.6%(636/1364例、95.4/100人・年)、プラセボ群で23.7%(158/666例、74.6/100人・年)、アプレミラスト群で32.7%(138/422例、77.0/100人・年)であり、いずれの群においても投与開始から16週までの曝露期間で調整した発現率と比較して増加しませんでした。重篤な感染症の有害事象の発現率は、本剤投与群1.2%(17/1364例、1.7/100人・年)、プラセボ群0.3%(2/666例、0.8/100人・年)、アプレミラスト群0.9%(4/422例、1.8/100人・年)でした。

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、投与開始から16週までの感染症の副作用の発現率は本剤投与群で5.7%(48/842例)、プラセボ群で3.3%(14/419例)、アプレミラスト群で4.7%(20/422例)でした。重篤な感染症の副作用は、本剤投与群では上気道感染が1例、プラセボ群では蜂巣炎が1例、アプレミラスト群では限局性感染が1例に認められました。

また、同一統合解析において、投与開始から52週までの感染症の副作用の発現率は本剤投与群で9.3%(127/1364例、13.7/100人・年)、プラセボ群で3.8%(25/666例、10.3/100人・年)、アプレミラスト群で6.6%(28/422例、12.9/100人・年)でした。重篤な感染症の副作用は、本剤投与群では2例(上気道感染、COVID-19各1例)、プラセボ群では蜂巣炎が1例、アプレミラスト群では2例(限局性感染、マイコプラズマ感染各1例)に認められました。



重要な特定されたリスク | 重篤な感染症

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

● 感染症の副作用

		本剤投与群	プラセボ群	アプレミラスト群
		発現例数/評価例数 (%)	発現例数/評価例数 (%)	発現例数/評価例数 (%)
投与開始から16週まで	感染症	48/842 (5.7)	14/419 (3.3)	20/422 (4.7)
	重篤な感染症	1/842 (0.1)	1/419 (0.2)	1/422 (0.2)
投与開始から52週まで	感染症	127/1364 (9.3)	25/666 (3.8)	28/422 (6.6)
	重篤な感染症	2/1364 (0.1)	1/666 (0.2)	2/422 (0.5)

感染症はMedDRA 器官別大分類の「感染症および寄生虫症」として集計

● 投与開始から16週までの感染症の副作用

	本剤投与群 N=842	プラセボ群 N=419	アプレミラスト群 N=422
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
感染症および寄生虫症	48 (5.7)	14 (3.3)	20 (4.7)
上気道感染	13 (1.5)	6 (1.4)	8 (1.9)
上咽頭炎	12 (1.4)	4 (1.0)	4 (0.9)
口腔ヘルペス	7 (0.8)	0	0
毛包炎	3 (0.4)	0	0
単純ヘルペス	2 (0.2)	0	1 (0.2)
咽頭炎	2 (0.2)	0	1 (0.2)
鼻炎	2 (0.2)	0	3 (0.7)
副鼻腔炎	2 (0.2)	0	0
尿路感染	2 (0.2)	1 (0.2)	0
気管支炎	1 (0.1)	0	0
带状疱疹	1 (0.1)	1 (0.2)	0
インフルエンザ	1 (0.1)	0	0
喉頭炎	1 (0.1)	0	0
外耳炎	1 (0.1)	0	0
扁桃周囲膿瘍	1 (0.1)	0	0
肺炎	1 (0.1)	0	0
蜂巣炎	0	1 (0.2)	0
結膜炎	0	0	1 (0.2)
胃腸炎	0	0	1 (0.2)
歯肉炎	0	0	1 (0.2)
限局性感染	0	0	1 (0.2)
爪囲炎	0	1 (0.2)	0
気道感染	0	0	1 (0.2)
白癬感染	0	1 (0.2)	0
足部白癬	0	1 (0.2)	0

MedDRA 23.1

● 投与開始から52週までの感染症の副作用

	本剤投与群 N=1364		プラセボ群 N=666		アプレミラスト群 N=422	
	例数 (%)	発現率 (/100人・年)	例数 (%)	発現率 (/100人・年)	例数 (%)	発現率 (/100人・年)
感染症および寄生虫症	127 (9.3)	13.7	25 (3.8)	10.3	28 (6.6)	12.9
上咽頭炎	33 (2.4)	3.4	6 (0.9)	2.4	5 (1.2)	2.2
上気道感染	30 (2.2)	3.1	9 (1.4)	3.6	12 (2.8)	5.4
口腔ヘルペス	12 (0.9)	1.2	1 (0.2)	0.4	1 (0.2)	0.4
咽頭炎	10 (0.7)	1.0	2 (0.3)	0.8	3 (0.7)	1.3
副鼻腔炎	9 (0.7)	0.9	1 (0.2)	0.4	0	
毛包炎	7 (0.5)	0.7	0		0	
带状疱疹	6 (0.4)	0.6	1 (0.2)	0.4	0	
気管支炎	5 (0.4)	0.5	0		0	
単純ヘルペス	4 (0.3)	0.4	2 (0.3)	0.8	1 (0.2)	0.4
尿路感染	4 (0.3)	0.4	1 (0.2)	0.4	0	
インフルエンザ	3 (0.2)	0.3	1 (0.2)	0.4	0	
鼻炎	3 (0.2)	0.3	0		3 (0.7)	1.3
外陰腔真菌感染	3 (0.2)	0.3	0		0	
COVID-19	2 (0.1)	0.2	0		0	
蜂巣炎	2 (0.1)	0.2	1 (0.2)	0.4	0	
中耳炎	2 (0.1)	0.2	0		0	
肺炎	2 (0.1)	0.2	0		0	
扁桃炎	2 (0.1)	0.2	0		0	
ウイルス性上気道感染	2 (0.1)	0.2	0		0	
体部白癬	1 (0.1)	0.1	0		0	
膀胱炎	1 (0.1)	0.1	0		0	
真菌性耳感染	1 (0.1)	0.1	0		0	
眼感染	1 (0.1)	0.1	0		0	
せつ	1 (0.1)	0.1	0		0	
胃腸炎	1 (0.1)	0.1	0		1 (0.2)	0.4
ウイルス性胃腸炎	1 (0.1)	0.1	0		0	
麦粒腫	1 (0.1)	0.1	0		1 (0.2)	0.4
喉頭炎	1 (0.1)	0.1	0		0	
眼带状疱疹	1 (0.1)	0.1	0		0	
外耳炎	1 (0.1)	0.1	0		0	
扁桃周囲膿瘍	1 (0.1)	0.1	0		0	
クラミジア性肺炎	1 (0.1)	0.1	0		0	
マイコプラズマ性肺炎	1 (0.1)	0.1	0		0	
気道感染	1 (0.1)	0.1	0		1 (0.2)	0.4
皮膚カンジダ	1 (0.1)	0.1	0		0	
足部白癬	1 (0.1)	0.1	1 (0.2)	0.4	0	
細菌性扁桃炎	1 (0.1)	0.1	0		0	
歯膿瘍	1 (0.1)	0.1	0		0	
ウイルス感染	1 (0.1)	0.1	0		0	
結膜炎	0		0		1 (0.2)	0.4
耳感染	0		1 (0.2)	0.4	0	
歯肉炎	0		0		1 (0.2)	0.4
限局性感染	0		0		1 (0.2)	0.4
マイコプラズマ感染	0		0		1 (0.2)	0.4
爪囲炎	0		1 (0.2)	0.4	0	
白癬感染	0		1 (0.2)	0.4	0	



■日本人集団

国際共同第Ⅲ相臨床試験 (IM011-046試験) の日本人集団における投与開始から16週までの感染症の副作用の発現率は本剤投与群で3.1% (1/32例)、プラセボ群で5.9% (1/17例) であり、アプレミラスト群では感染症の発現は認められませんでした。

国際共同第Ⅲ相臨床試験 (IM011-046試験) の日本人集団と国内第Ⅲ相オープンラベル試験 (IM011-066試験) の統合解析における投与開始から52週までの感染症の副作用の発現率9.2% (11/119例)、重篤な感染症として、肺炎 (1例) が報告されました。

国際共同第Ⅲ相臨床試験 (IM011-046試験) の日本人集団と国内第Ⅲ相オープンラベル試験 (IM011-066試験) の統合解析 (尋常性乾癬患者)

● 投与開始から52週までの感染症の副作用

	本剤投与群 (尋常性乾癬のみ) N=119	
	例数 (%)	発現率 (/100人・年)
感染症および寄生虫症	11 (9.2)	10.1
上咽頭炎	5 (4.2)	4.4
毛包炎	3 (2.5)	2.6
体部白癬	1 (0.8)	0.9
せつ	1 (0.8)	0.9
胃腸炎	1 (0.8)	0.9
带状疱疹	1 (0.8)	0.9
肺炎	1 (0.8)	0.9
扁桃炎	1 (0.8)	0.9

MedDRA 23.1

国内第Ⅲ相オープンラベル試験 (IM011-066試験) の感染症の副作用の発現率は尋常性乾癬患者で7.9% (5/63例)、汎発型膿疱性乾癬患者、乾癬性紅皮症患者を合わせた全体では8.1% (6/74例) でした。重篤な感染症は尋常性乾癬患者の1例に肺炎が認められました。

国内第Ⅲ相オープンラベル試験 (IM011-066試験)

● 投与開始から52週までの感染症の副作用

	尋常性乾癬 N=63	汎発型膿疱性乾癬 N=3	乾癬性紅皮症 N=8	全体 N=74
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
感染症および寄生虫症	5 (7.9)	1 (33.3)	0	6 (8.1)
上咽頭炎	3 (4.8)	0	0	3 (4.1)
毛包炎	1 (1.6)	0	0	1 (1.4)
せつ	1 (1.6)	0	0	1 (1.4)
胃腸炎	1 (1.6)	0	0	1 (1.4)
単純ヘルペス	0	1 (33.3)	0	1 (1.4)
肺炎	1 (1.6)	0	0	1 (1.4)
扁桃炎	1 (1.6)	0	0	1 (1.4)

MedDRA 23.1



重要な潜在的リスク | 悪性腫瘍

臨床試験において、非黒色腫皮膚癌及び皮膚以外の悪性腫瘍が報告されています。本剤との因果関係は明確ではありませんが、悪性腫瘍の発現に注意してください。

対処法

本剤を投与する前に、悪性腫瘍のリスク増加の可能性があることを患者に説明してください。悪性腫瘍の発現が認められた場合は、専門医へ紹介してください。

注意事項

特に悪性腫瘍が確認されている患者、投与中に悪性腫瘍の初期症状が認められた患者及び喫煙者又は過去に喫煙歴のある患者では、本剤の投与開始前に個々の患者のベネフィットとリスクを考慮してください。

臨床試験における悪性腫瘍※の発現状況

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、本剤との関連ありと判断された悪性腫瘍は認められませんでした。有害事象として、投与開始から52週までに本剤投与群 (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) に報告されました。国際共同第Ⅲ相臨床試験 (IM011-046試験) の日本人集団において、悪性腫瘍の有害事象は認められませんでした。また、国内第Ⅲ相オープンラベル試験 (IM011-066試験) においては、尋常性乾癬患者において、悪性腫瘍は認められませんでした。乾癬性紅皮症患者においてホジキン病が1例認められました。なお、一般的な乾癬患者やレジストリでの悪性腫瘍 (非黒色腫皮膚癌を除く) の発現率は0.4～2.3/100人・年と報告されています^{9), 10)}。

※ 悪性腫瘍は、事前に規定したMedDRAの基本語リスト (器官別大分類の「良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む) 」に含まれるPTの一部であるSMQ「悪性腫瘍 (Malignant tumors) 」) を用いて集計した。

重要な潜在的リスク | 心血管系事象

心血管系事象に関する注意事項と対処法

中等症から重症の乾癬は心血管系(CV)事象のリスク因子であり、CVリスク因子の有病率が高いことが示されています^{11)、12)}。本剤投与と心血管系事象との関係は明らかでないものの、臨床試験において本剤投与群で心血管系事象の発現が認められています。十分な観察を行い、心血管系事象の発現に注意してください。異常が認められた場合には、適切な処置を行ってください。

臨床試験における心血管系事象の発現状況

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(投与開始から52週まで)において、心血管系事象*の副作用は、本剤投与群で1例(心筋梗塞)、アプレミラスト群で1例(心筋梗塞)に認められ、プラセボ群では認められませんでした。本剤群及びアプレミラスト群で心筋梗塞が認められた患者においては、CVリスク因子として、前者は肥満、糖尿病、高血圧、高脂血症などを、後者は高血圧、高脂血症、喫煙歴などを有していました。

なお、国際共同第Ⅲ相臨床試験(IM011-046試験)の日本人集団及び国内第Ⅲ相オープンラベル試験(IM011-066試験)においては、心血管系事象は認められませんでした。

* Extended MACE (定義: CV事象による死亡並びに非致死性の心筋梗塞及び脳卒中+入院を要する不安定狭心症)として集計した。

11) Mehta NN, et al.: Eur Heart J. 2010; 31 (8) :1000-1006.

12) Hu SC, et al.: Int J Mol Sci. 2017; 18 (10) : 2211.

重要な潜在的リスク | 静脈血栓塞栓症

静脈血栓塞栓症に関する注意事項と対処法

乾癬は静脈血栓塞栓症のリスク因子の一つです¹³⁾。本剤投与と静脈血栓塞栓症との関係は明らかではないものの、臨床試験において本剤投与群で静脈血栓塞栓症の発現が認められています。

静脈血栓塞栓症が疑われる徴候や症状が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう、患者を指導してください。

臨床試験における静脈血栓塞栓症の発現状況

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(投与開始から52週まで)において、本剤との関連ありと判断された静脈血栓塞栓症は認められませんでした。有害事象として、本剤投与群で2例、静脈血栓塞栓症が認められました。プラセボ群及びアプレミラスト群では静脈血栓塞栓症は認められませんでした。

なお、国際共同第Ⅲ相臨床試験(IM011-046試験)の日本人集団及び国内第Ⅲ相オープンラベル試験(IM011-066試験)においては、静脈血栓塞栓症は認められませんでした。

13) Hillary T, et al.: Ann Med. 2021; 53 (1) : 1076-1083.

重要な潜在的リスク | 横紋筋融解症、ミオパチー

横紋筋融解症、ミオパチーに関する注意事項と対処法

本剤投与との関係は明らかではないものの、臨床試験において本剤投与群で横紋筋融解症が認められています。また、CPK増加がプラセボ群及びアプレミラスト群と比較し本剤投与群で高い傾向でした。本剤投与開始後は、四肢や全身の筋肉痛、しびれなど、横紋筋融解症、ミオパチーが疑われる症状の有無を定期的に確認してください。

臨床試験における横紋筋融解症、ミオパチーの発現状況

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(投与開始から52週まで)において、本剤投与群でCPK増加を伴う軽度な横紋筋融解症の副作用が1例、また、有害事象として、別の1例に横紋筋融解症が認められました。プラセボ群及びアプレミラスト群では横紋筋融解症は認められませんでした。

本剤投与群におけるCPK増加の発現頻度は2.7%(23/842例)であり、プラセボ群1.2%(5/419例)及びアプレミラスト群0.7%(3/422例)より高く、重篤なCPK増加は認められませんでした。高度なCPK増加が1例認められました。

国際共同第Ⅲ相臨床試験(IM011-046試験)の日本人部分集団及び国内第Ⅲ相オープンラベル試験(IM011-066試験)の尋常性乾癬患者において、横紋筋融解症、ミオパチーの有害事象は認められませんでした。CPK増加が3.4%(4/119例)に認められました。

重要な潜在的リスク | B型肝炎ウイルスの再活性化

B型肝炎ウイルスの再活性化に関する注意事項と対処法

本剤がウイルス感染を含む特定の感染に対する免疫監視に関与するサイトカインシグナル経路を阻害する薬理作用を有すること、臨床試験において、本剤投与により単純ヘルペスの発現率の増加が認められること等を考慮すると、本剤投与によりB型肝炎ウイルス再活性化が生じる可能性は否定できないと考えられます。

そのため、本剤投与前にB型肝炎ウイルス感染の検査を実施してください。

「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」(P.11)及び投与前チェックリスト【B型肝炎】(P.9)を参照してください。

臨床試験におけるB型肝炎ウイルスの再活性化の発現状況

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(投与開始から52週まで)及び投与開始から52週までの国内第Ⅲ相オープンラベル試験(IM011-066試験)において、B型肝炎ウイルスの再活性化は認められませんでした。

副作用一覧 | 国際共同・海外第Ⅲ相臨床試験

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

● 投与開始から16週までの副作用発現状況

安全性評価対象例数	842例
副作用発現例数 (発現率)	164例 (19.5%)
副作用発現件数	300件

● 0.2%以上に認められた副作用

器官別大分類／基本語	例数 (%)
副作用	164 (19.5)
感染症および寄生虫症	48 (5.7)
上気道感染	13 (1.5)
上咽頭炎	12 (1.4)
口腔ヘルペス	7 (0.8)
毛包炎	3 (0.4)
単純ヘルペス	2 (0.2)
咽頭炎	2 (0.2)
鼻炎	2 (0.2)
副鼻腔炎	2 (0.2)
尿路感染	2 (0.2)
胃腸障害	53 (6.3)
下痢	23 (2.7)
悪心	12 (1.4)
アフタ性潰瘍	5 (0.6)
消化不良	5 (0.6)
腹痛	4 (0.5)
上腹部痛	4 (0.5)
鼓腸	3 (0.4)
腹部不快感	2 (0.2)
軟便	2 (0.2)
胃食道逆流性疾患	2 (0.2)
嘔吐	2 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	28 (3.3)
発疹	6 (0.7)
酒さ	5 (0.6)
ざ瘡	3 (0.4)
そう痒症	3 (0.4)
乾癬	3 (0.4)
ざ瘡様皮膚炎	2 (0.2)
多汗症	2 (0.2)
臨床検査	20 (2.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	8 (1.0)
好酸球数増加	2 (0.2)
糸球体濾過率減少	2 (0.2)
好中球数増加	2 (0.2)
白血球数増加	2 (0.2)

器官別大分類／基本語	例数 (%)
神経系障害	21 (2.5)
頭痛	15 (1.8)
浮動性めまい	2 (0.2)
傾眠	2 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (1.7)
疲労	7 (0.8)
無力症	2 (0.2)
非心臓性胸痛	2 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	11 (1.3)
背部痛	3 (0.4)
関節痛	2 (0.2)
筋肉痛	2 (0.2)
血液およびリンパ系障害	9 (1.1)
白血球減少症	4 (0.5)
リンパ球減少症	4 (0.5)
好中球減少症	2 (0.2)
精神障害	9 (1.1)
不眠症	4 (0.5)
気分変化	2 (0.2)
代謝および栄養障害	4 (0.5)
食欲減退	2 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (0.4)
咳嗽	2 (0.2)
耳および迷路障害	3 (0.4)
回転性めまい	3 (0.4)

MedDRA 23.1

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

● 投与開始から52週までの副作用発現状況

安全性評価対象例数	1,364例
副作用発現例数 (発現率)	304例 (22.3%)
曝露期間で調整した発現率	37.1/100人・年

● 0.2%以上に認められた副作用

器官別大分類／基本語	例数 (%)	発現率 (/100人・年)
副作用	304 (22.3)	37.1
感染症および寄生虫症	127 (9.3)	13.7
上咽頭炎	33 (2.4)	3.4
上気道感染	30 (2.2)	3.1
口腔ヘルペス	12 (0.9)	1.2
咽頭炎	10 (0.7)	1.0
副鼻腔炎	9 (0.7)	0.9
毛包炎	7 (0.5)	0.7
帯状疱疹	6 (0.4)	0.6
気管支炎	5 (0.4)	0.5
単純ヘルペス	4 (0.3)	0.4
尿路感染	4 (0.3)	0.4
インフルエンザ	3 (0.2)	0.3
鼻炎	3 (0.2)	0.3
外陰腔真菌感染	3 (0.2)	0.3
胃腸障害	70 (5.1)	7.4
下痢	29 (2.1)	3.0
悪心	13 (1.0)	1.3
アフタ性潰瘍	11 (0.8)	1.1
腹痛	5 (0.4)	0.5
消化不良	5 (0.4)	0.5
上腹部痛	4 (0.3)	0.4
鼓腸	3 (0.2)	0.3
嘔吐	3 (0.2)	0.3
皮膚および皮下組織障害	63 (4.6)	6.6
ざ瘡	12 (0.9)	1.2
乾癬	8 (0.6)	0.8
発疹	8 (0.6)	0.8
蕁麻疹	8 (0.6)	0.8
そう痒症	6 (0.4)	0.6
酒さ	6 (0.4)	0.6
湿疹	3 (0.2)	0.3

器官別大分類／基本語	例数 (%)	発現率 (/100人・年)
臨床検査	40 (2.9)	4.1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	14 (1.0)	1.4
血中免疫グロブリンE増加	3 (0.2)	0.3
C-反応性蛋白増加	3 (0.2)	0.3
糸球体濾過率減少	3 (0.2)	0.3
神経系障害	32 (2.3)	3.3
頭痛	23 (1.7)	2.4
一般・全身障害および投与部位の状態	18 (1.3)	1.8
疲労	8 (0.6)	0.8
筋骨格系および結合組織障害	16 (1.2)	1.6
背部痛	4 (0.3)	0.4
関節痛	3 (0.2)	0.3
筋肉痛	3 (0.2)	0.3
血液およびリンパ系障害	14 (1.0)	1.4
白血球減少症	8 (0.6)	0.8
リンパ球減少症	4 (0.3)	0.4
好中球減少症	3 (0.2)	0.3
精神障害	10 (0.7)	1.0
不眠症	4 (0.3)	0.4
気分変化	3 (0.2)	0.3
代謝および栄養障害	9 (0.7)	0.9
食欲減退	3 (0.2)	0.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (0.7)	0.9
咳嗽	3 (0.2)	0.3
口腔咽頭痛	3 (0.2)	0.3
耳および迷路障害	3 (0.2)	0.3
回転性めまい	3 (0.2)	0.3
血管障害	3 (0.2)	0.3
高血圧	3 (0.2)	0.3

MedDRA 23.1

副作用一覧 | 日本人を対象とした第Ⅲ相臨床試験

国際共同第Ⅲ相臨床試験 (IM011-046試験) の日本人集団と国内第Ⅲ相オープンラベル試験 (IM011-066試験) の統合解析 (尋常性乾癬患者)

● 投与開始から52週までの副作用発現状況

安全性評価対象例数	119例
副作用発現例数 (発現率)	28例 (23.5%)
曝露期間で調整した発現率	28.7/100人・年

器官別大分類／基本語	例数 (%)	発現率 (/100人・年)
副作用	28 (23.5)	28.7
感染症および寄生虫症	11 (9.2)	10.1
上咽頭炎	5 (4.2)	4.4
毛包炎	3 (2.5)	2.6
体部白癬	1 (0.8)	0.9
せつ	1 (0.8)	0.9
胃腸炎	1 (0.8)	0.9
带状疱疹	1 (0.8)	0.9
肺炎	1 (0.8)	0.9
扁桃炎	1 (0.8)	0.9
胃腸障害	8 (6.7)	7.4
口内炎	3 (2.5)	2.7
下痢	2 (1.7)	1.8
腹部不快感	1 (0.8)	0.9
口角口唇炎	1 (0.8)	0.9
悪心	1 (0.8)	0.9
皮膚および皮下組織障害	7 (5.9)	6.3
蕁麻疹	2 (1.7)	1.8
皮膚腫脹	1 (0.8)	0.9
接触性皮膚炎	1 (0.8)	0.9
乾癬様皮膚炎	1 (0.8)	0.9
そう痒症	1 (0.8)	0.9
発疹	1 (0.8)	0.9

器官別大分類／基本語	例数 (%)	発現率 (/100人・年)
臨床検査	4 (3.4)	3.5
血中β-D-グルカン増加	1 (0.8)	0.9
好酸球数増加	1 (0.8)	0.9
肝酵素上昇	1 (0.8)	0.9
好中球数減少	1 (0.8)	0.9
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.8)	0.9
乾癬性関節症	1 (0.8)	0.9
血液およびリンパ系障害	2 (1.7)	1.8
好酸球増加症	2 (1.7)	1.8
白血球減少症	1 (0.8)	0.9
代謝および栄養障害	1 (0.8)	0.9
高血糖	1 (0.8)	0.9
心臓障害	1 (0.8)	0.9
洞性徐脈	1 (0.8)	0.9
肝胆道系障害	1 (0.8)	0.9
肝機能異常	1 (0.8)	0.9

MedDRA 23.1

TYK2阻害剤 薬価基準収載

ソーティクツ®錠6mg

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

一般名：デュークラバシチニブ SOTYKTU®

承認番号	30400AMX00412000
薬価収載	2022年11月
販売開始	2022年11月
貯 法	室温保存
有効期間	36箇月

2023年12月改訂(第3版)
2022年11月改訂(第2版)

1. 警告

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

1.2 重篤な感染症

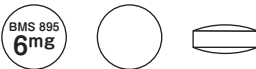
ウイルス、細菌等による重篤な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意し、本剤投与後に感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、直ちに担当医に連絡するよう患者を指導すること。[2.1、8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

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

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

3. 組成・性状

3.1 組成	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、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄		
3.2 製剤の性状	販売名	ソーティクツ錠6mg		
	性状	薄い黄赤色の円形のフィルムコーティング錠		
	識別コード	BMS 895		
	外観			
		直径	厚さ	重さ
		約8.1mm	約4.1mm	約206mg

4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

5. 効能又は効果に関連する注意

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

6. 用法及び用量

通常、成人にはデュークラバシチニブとして1回6mgを1日1回経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤による治療反応は、通常投与開始から24週以内に得られる。24週以内に治療反応が得られない場合は本剤の治療計画の継続を慎重に判断すること。**
7.2 本剤と適応疾患の生物製剤との併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

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]

上記のD.I.は2023年12月改訂(第3版)の製品添付文書に基づいて作成したものです。
その他の詳細につきましては、電子添文をご参照ください。電子添文の改訂にご留意ください。

- 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]

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。
・胸部画像検査で陳旧性結核に合致するが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]
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]
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットで単回投与後にデュークラバシチニブ又はその代謝物は母動物の胎盤及び羊膜嚢に移行したが、胎児では検出されなかった。胚・胎児発生に関する試験において、AUC比較で臨床曝露量の約266倍(ラット)及び約20倍(遊離血清中濃度、ウサギ)に相当する最高投与量まで、胚致死作用及び催奇形性は認められていない。
9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)において、デュークラバシチニブ又はその代謝物が乳汁中へ移行することが認められている(乳汁中濃度/血漿中濃度比:2.7~30.9)。動物実験(ラット)における妊娠及び哺育期間中の投与により、AUC比較で臨床曝露量の約110倍に相当する投与量で、離乳前の期間に出生児の一過性の体重減少が認められている。
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。

11. 副作用

- 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 重篤な感染症(0.2%)
ウイルス、細菌等による重篤な感染症があらわれることがある。本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合は、感染症が消失するまで本剤の投与を中止すること。[1.1、1.2、2.1、8.1、9.1.1 参照]
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	

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]

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炎洞等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

- 15.1 臨床使用に基づく情報**
15.1.1 免疫抑制剤又は光線療法と併用した場合の安全性及び有効性は確立していない。
15.1.2 国際共同第Ⅲ相臨床試験(IM011-046試験)と海外第Ⅲ相臨床試験(IM011-047試験)の統合解析において投与0~52週に本剤投与群(969人・年)でリンパ腫1例を含む悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)が0.2%(0.3/100人・年)に報告された。この発現率は、一般的な乾癬患者やリンパ腫で報告されている悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発現率(0.4~2.3/100人・年)と同程度であった。悪性腫瘍の発現における本剤との関連性は明らかではない。[1.1、8.6 参照]

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

30錠[10錠(PTP)×3]

®：登録商標

製造
販売元

ブリistol・マイヤーズ スクイブ 株式会社
東京都千代田区大手町1-2-1

●文献請求先及び問い合わせ先

ブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社 メディカル情報グループ
〒100-0004 東京都千代田区大手町 1-2-1 TEL.0120-093-507

製造販売元

ブリストル・マイヤーズ スクイブ 株式会社

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-2-1

【文献請求先及び問い合わせ先】

メディカル情報グループ

TEL：0120-093-507(9:00～17:30／土日祝日および当社休業日を除く)

2023年12月改訂
1787-JP-2300852