

Table of Contents

1	製品開発の根拠.....	13
1.1	薬理学的分類.....	13
1.2	乾癬の病態、疫学、現在の治療.....	14
1.2.1	乾癬の病態及び疫学.....	14
1.2.2	現在の治療.....	15
1.2.3	アンメットメディカルニーズ.....	16
1.3	臨床開発計画.....	17
1.3.1	臨床データパッケージ.....	17
1.3.2	臨床試験のデザイン、用量設定根拠、選択基準及び対照薬.....	17
1.3.3	COVID-19 の影響.....	22
1.3.4	医薬品の臨床試験実施に関する基準（GCP）の遵守.....	22
1.3.5	国際共同試験及び海外試験のデータを国内申請に用いる妥当性.....	22
1.4	規制当局からの助言の経緯.....	22
2	生物薬剤学に関する概括評価.....	23
3	臨床薬理に関する概括評価.....	24
3.1	デュークラバシチニブの薬物動態.....	24
3.1.1	吸収、分布、代謝及び排泄.....	25
3.2	デュークラバシチニブの薬力学.....	26
3.2.1	QTc 及びその他の心電図パラメータに対するデュークラバシチニブの影響.....	26
3.3	デュークラバシチニブの母集団薬物動態及び曝露-反応.....	26
3.3.1	母集団薬物動態.....	27
3.3.2	sPGA 及び PASI 達成率の曝露-反応解析.....	27
3.3.3	特定の安全性評価項目の曝露-反応解析.....	27
3.4	主な内因性・外因性要因の影響.....	28
3.4.1	内因性要因.....	28
3.4.1.1	腎機能.....	29
3.4.1.2	肝機能.....	29
3.4.2	外因性要因.....	30
3.4.2.1	食事.....	30
3.4.2.2	薬物相互作用：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.....	30
3.4.2.3	薬物相互作用：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.....	31
3.5	推奨用量の選択.....	32
4	有効性の概括評価.....	35
4.1	有効性評価項目.....	35
4.1.1	有効性評価項目の定義.....	35
4.1.2	統計解析.....	36
4.1.2.1	解析対象集団.....	36

4.1.2.2	階層的検定手順.....	36
4.2	被験者の内訳.....	36
4.2.1	第3相比較試験.....	36
4.2.2	第3相オープンラベル試験.....	37
4.3	ベースラインの人口統計学的特性、疾患特性及び前治療.....	38
4.3.1	第3相比較試験.....	38
4.3.1.1	人口統計学的特性.....	38
4.3.1.2	疾患特性.....	38
4.3.1.3	前治療.....	38
4.3.2	第3相オープンラベル試験.....	38
4.4	全有効性試験の結果の比較検討.....	39
4.4.1	第3相比較試験.....	39
4.4.1.1	主要評価項目及び主な副次評価項目.....	39
4.4.1.2	投与24週までのPASI関連評価項目.....	42
4.4.1.3	投与24週までのsPGA（0/1）達成率及びsPGA（0）達成率.....	42
4.4.1.4	効果の維持及び持続性.....	42
4.4.1.5	部位別の評価.....	45
4.4.1.6	患者報告アウトカム.....	46
4.4.2	第3相オープンラベル試験.....	48
4.4.2.1	主要評価項目.....	48
4.4.2.2	その他の評価項目.....	48
4.5	部分集団における結果の比較.....	49
4.5.1	内因性及び外因性要因別の部分集団.....	49
4.5.2	日本人部分集団での有効性.....	49
4.5.3	膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対する有効性.....	50
4.6	効果の持続、耐薬性.....	51
4.7	有効性のまとめ.....	52
5	安全性の概括評価.....	55
5.1	安全性解析対象集団、統合解析.....	55
5.1.1	統合解析.....	55
5.1.2	安全性評価方法.....	57
5.2	全般的な曝露状況.....	59
5.3	有害事象.....	60
5.3.1	有害事象の要約.....	60
5.3.2	比較的良好に見られる有害事象.....	63
5.3.3	死亡.....	64
5.3.4	重篤な有害事象.....	65
5.3.5	投与中止に至った有害事象.....	65
5.3.6	器官別又は症候群別有害事象の解析.....	66

5.3.6.1	感染症.....	66
5.3.6.2	皮膚関連事象.....	70
5.3.6.3	悪性腫瘍.....	71
5.3.6.4	MACE 及び血栓塞栓症	74
5.3.6.5	うつ病及び SIB	77
5.4	臨床検査値及びバイタルサイン.....	79
5.4.1	臨床検査値.....	79
5.4.2	バイタルサイン及び心電図.....	81
5.5	特別な患者集団及び状況下における安全性.....	81
5.5.1	日本人被験者集団での安全性.....	81
5.5.1.1	046 試験日本人部分集団.....	81
5.5.1.2	日本人安全性統合解析.....	83
5.5.2	膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者における安全性.....	83
5.5.3	内因性要因及び外因性要因の影響の検討.....	84
5.6	長期の使用.....	85
5.7	妊娠及び授乳時の使用.....	85
5.8	過量投与.....	85
5.9	薬物乱用.....	85
5.10	離脱症状及び反跳現象.....	85
5.11	市販後データ.....	85
5.12	安全性のまとめ.....	85
6	ベネフィットとリスクに関する結論.....	87
6.1	治療の背景.....	87
6.1.1	疾患又は症状.....	87
6.1.2	現行の治療.....	87
6.2	ベネフィット.....	88
6.3	リスク.....	90
6.4	ベネフィットリスク評価.....	92
7	参考文献.....	93

List Of Tables

Table 1.3-1:	有効性及び安全性を評価した試験の一覧.....	19
Table 4.4.1.1-1:	主要評価項目及び主な副次評価項目の結果（046 試験） - FAS.....	40
Table 4.4.1.1-2:	主要評価項目及び主な副次評価項目の結果（047 試験） - FAS.....	41
Table 4.4.2.1-1:	主要評価項目の結果：ノンレスポonder補完法（066 試験） - As treated 集団（PP 集団）	48
Table 5.2-1:	治験薬の曝露状況.....	60
Table 5.3-1:	安全性の要約（Controlled Safety Pool、投与 0 週～16 週）	61
Table 5.3-2:	安全性の要約（Controlled Safety Pool、投与 0 週～52 週）	61
Table 5.3-3:	安全性の要約（Controlled Safety Pool、投与 0 週～52 週、継続投与例）	62
Table 5.3-4:	安全性の要約（Phase 3 Safety Pool）	63
Table 5.3.6.1-1:	SOC「感染症および寄生虫症」で定義した感染症及び重篤な感染症 （Controlled Safety Pool 及び Phase 3 Safety Pool）	67
Table 5.3.6.3-1:	悪性腫瘍（Phase 3 Safety Pool）	71
Table 5.3.6.4-1:	判定された MACE 及び Extended MACE（Controlled Safety Pool 及び Phase 3 Safety Pool）	75
Table 5.3.6.5-1:	「うつ病」の有害事象（Controlled Safety Pool 及び Phase 3 Safety Pool）	78

List Of Figures

Figure 3.4.2.2-1:	デュークラバシチニブが併用薬の PK に及ぼす影響.....	31
Figure 3.4.2.3-1:	併用薬がデュークラバシチニブの PK に及ぼす影響.....	32
Figure 3.5-1:	Cavgss と PASI 75 達成率の予測反応曲線と PASI 75 達成率の実測値の 比較	33
Figure 3.5-2:	デュークラバシチニブの Cavgss に対する投与 16 週及び 24 週の PASI 75 達成率及び sPGA (0/1) 達成率のモデル予測	34

用語及び略号一覧

略号	英語	日本語
$\Delta\Delta Q_{TcF}$	placebo-corrected change from baseline Q_{TcF}	プラセボ補正後の Q_{TcF} のベースラインからの変化量
ADHD	attention deficit hyperactivity disorder	注意欠陥多動性障害
ADME	absorption, distribution, metabolism, and excretion	吸収、分布、代謝及び排泄
AE	adverse event	有害事象
AESI	adverse event of special interest	特に注目した有害事象
ALC	absolute lymphocyte count	リンパ球絶対数
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANC	absolute neutrophil count	好中球絶対数
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	area under the concentration-time curve	濃度曲線下面積
AUC(0-24h)	AUC from 0 to 24 hours	投与後 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(INF)	AUC from 0 to infinity	0 時間から無限時間までの AUC
AUC(TAU)	AUC over 1 dosing interval	1 投与間隔の AUC
BCC	basal cell carcinoma	基底細胞癌
BCRP	breast-cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白
BCS	Biopharmaceutics Classification System	生物薬剤学分類システム
BIC	Bayesian information criterion	ベイズ情報量規準
BID	twice daily	1 日 2 回
Bmax	maximal placebo effect	プラセボの最大効果
BMI	body mass index	-
BSA	body surface area	体表面積
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩輸送ポンプ
CAD	coronary artery disease	冠動脈疾患
Cavg	average plasma drug concentration	平均血漿中濃度
Cavgss	average plasma drug concentration at steady state	定常状態における平均血漿中濃度
CES	carboxylesterase	カルボキシルエステラーゼ

略号	英語	日本語
CHAPS	3-[(3-cholamidopropyl)dimethylammonio]-1-propanesulfonate	"3-[(3-コラミドプロピル)ジメチルア ンモニオ]-1-プロパンスルホナート"
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
CL/F	apparent oral clearance	経口クリアランス
CLT/F	apparent total body clearance	経口クリアランス
Cmax	maximum plasma drug concentration	最高血漿中濃度
Cmaxss	maximum plasma drug concentration at steady state	定常状態における最高血漿中濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	-
Cmin	minimum plasma drug concentration	最低血漿中濃度
Cminss	minimum plasma drug concentration at steady state	定常状態における最低血漿中濃度
COVID	coronavirus	-
CPAP	continuous positive airway pressure	-
CPK	creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
cSMQ	Customized Standardised MedDRA Query	個別対応した MedDRA 標準検索式
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
Ctrough	trough plasma drug concentration	血漿中トラフ濃度
CV	cardiovascular	心血管系
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
D	day	-
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
DEUC	deucravacitinib	デュークラバシチニブ
DIA	diagonal branch	対角枝
DILI	drug-induced liver injury	薬物性肝障害
DLQI	Dermatology Life Quality Index	-
EBV	Epstein-Barr virus	Epstein-Barr ウイルス
ECG	electrocardiogram	心電図

略号	英語	日本語
eC-SSRS	electronic Columbia-Suicide Severity Rating Scale	-
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過速度
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
E _{max}	the maximal drug effect	最大効果
EP	erythrodermic psoriasis	乾癬性紅皮症
EQ-5D-3L	Euro Quality of Life Five Dimensions Questionnaire: 3-Level Version	-
E-R	exposure-response	曝露－反応
ET ₅₀	time to achieve half of the apparent maximum effect	見かけの最大効果の 50%に到達するまでの時間
EU	European Union	欧州連合
F	absolute bioavailability	絶対的バイオアベイラビリティ
FAS	Full Analysis Set	-
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FIH	first in human	ヒト初回投与
F _u	fraction of unbound drug in plasma	血漿蛋白非結合形分率
Geo.Mean	geometric mean	幾何平均値
GERD	gastroesophageal reflux disease	胃食道逆流症
GFR	glomerular filtration rate	糸球体ろ過速度
GI	gastrointestinal	消化管の
GIS	Global Improvement Scores	-
GMR	geometric mean ratio	幾何平均比
GPP	generalized pustular psoriasis	汎発型膿疱性乾癬
GSH	glutathione	グルタチオン
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
HLT	high level term	高位語
HSA	human serum albumin	ヒト血清アルブミン
HTN	hypertension	高血圧
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	-
ICH	International Council for Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
IFN	interferon	インターフェロン
IFNAR	interferon- α/β receptor	I型インターフェロン受容体

略号	英語	日本語
IFN α	interferon alpha	インターフェロン アルファ
IFN γ	interferon gamma	インターフェロン ガンマ
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IGRA	interferon-gamma release assays	インターフェロン γ 遊離試験
IL	interleukin	インターロイキン
IRT	interactive response technology	-
ISS	Integrated Summary of Safety	-
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
JDA	Japanese Dermatological Association	日本皮膚科学会
J-MAD	multiple dose administration of deucravacitinib to healthy Japanese subjects	日本人被験者における MAD
LAD	left anterior descending artery	左冠動脈前下行枝
LC-MS/MS	liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
LTE	long-term extension	長期継続投与
MACE	Major Adverse Cardiovascular Event	主要心血管イベント
MAD	multiple ascending dose	反復投与
MATE	multidrug and toxin extrusion protein	多剤・毒性化合物排出蛋白
mBOCF	modified baseline observation carried forward	-
MCS	mental component summary	-
MDCK	Madin-Darby canine kidney cells	Madin-Darby イヌ腎細胞
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MGUS	monoclonal gammopathy of undetermined significance	意義不明の単クローン性免疫グロブリン血症
MHC	major histocompatibility complex	主要組織適合遺伝子複合体
MI	myocardial infarction	心筋梗塞
MMF	mycophenolate mofetil	ミコフェノール酸モフェチル
MPA	mycophenolic acid	ミコフェノール酸
MR_AUC	ratio of metabolite AUC(TAU) to parent AUC(TAU), corrected for molecular weight	分子量で補正した親化合物の AUC(TAU)に対する代謝物の AUC(TAU)の比

略号	英語	日本語
MR_AUC(INF)	ratio of metabolite AUC(INF) to parent AUC(INF), corrected for molecular weight	分子量で補正した親化合物の AUC(INF) に対する代謝物の AUC(INF)の比
MR_Cmax	ratio of metabolite Cmax to parent Cmax, corrected for molecular weight	分子量で補正した親化合物の Cmax に対する代謝物の Cmax の比
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MRP	multidrug resistance protein	多剤耐性蛋白
MTX	methotrexate	メトトレキサート
NADPH	β -nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NK	natural killer	ナチュラルキラー
NMSC	nonmelanoma skin cancer	非黒色腫皮膚癌
NSAID	nonsteroidal anti-inflammatory drug	非ステロイド性抗炎症薬
NTCP	sodium-taurocholate cotransporting polypeptide	タウロコール酸ナトリウム共輸送ポリペプチド
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporter polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PAMPA	parallel artificial membrane permeability assay	-
PASI	Psoriasis Area and Severity Index	-
PASI 100	100% reduction from baseline in the PASI score	PASI スコアがベースラインから 100% 改善
PASI 50	$\geq 50\%$ reduction from baseline in the PASI score	PASI スコアがベースラインから 50% 以上改善
PASI 75	$\geq 75\%$ reduction from baseline in the PASI score	PASI スコアがベースラインから 75% 以上改善
PASI 90	$\geq 90\%$ reduction from baseline in the PASI score	PASI スコアがベースラインから 90% 以上改善
PCI	percutaneous coronary intervention	経皮的冠動脈形成術
PCS	physical component summary	-
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学
PDE	phosphodiesterase	ホスホジエステラーゼ
PGA-F	Physician's Global Assessment-Fingernail	-
P-gp	permeability glycoprotein	P 糖蛋白

略号	英語	日本語
PHQ-8	Patient Health Questionnaire Depression Scale	-
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
PP	plaque psoriasis	局面型皮疹を有する乾癬
PPI	proton pump inhibitor	プロトンポンプ阻害薬
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
pp-PASI	palmoplantar Psoriasis Area and Severity Index	-
pp-PGA	palmoplantar Physician's Global Assessment	-
PsA	psoriatic arthritis	関節症性乾癬
PSSD	Psoriasis Symptoms and Signs Diary	-
PSSI	Psoriasis Scalp Severity Index	-
PT	preferred term	基本語
PUVA	Psoralen Plus Ultraviolet A	ソラレン及び紫外線 A
Q2D	every 2 days	2 日に 1 回
QC	quality control	-
QD	once daily	1 日 1 回
QOD	every other day	2 日に 1 回
QOL	Quality of Life	-
QTc	corrected QT interval	補正 QT 間隔
QTcB	QT interval corrected using Bazett's method	Bazett 補正法に基づいて補正した 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
RCA	right coronary artery	右冠動脈
SAD	single ascending dose	単回投与
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SCC	squamous cell carcinoma	扁平上皮癌
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
SF-36	36-item Short Form Health Survey	-

略号	英語	日本語
SIB	suicidal ideation and behavior	自殺念慮及び自殺行動
SLE	systemic lupus erythematosus	全身性エリテマトーデス
SMQ	Standardised MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
sPGA	static Physician's Global Assessment	医師による静的総合評価
sPGA (0/1)	proportion of subjects achieving a sPGA score of "0 (Cleared)" or "1 (minimal)"	sPGA スコアで 0 (消失) 又は 1 (ほぼ消失) を達成した被験者の割合
ss-PGA	scalp-specific Physician's Global Assessment	-
STAT	signal transducer and activator of transcription	シグナル伝達性転写因子
STAT5	signal transducer and activator of transcription 5	シグナル伝達性転写因子 5
T2DM	type 2 diabetes mellitus	2 型糖尿病
TB	tuberculosis	結核
T _H	T helper (cell)	ヘルパーT (細胞)
T-HALF	apparent elimination half-life	見かけの消失半減期
T _{max}	time to maximum concentration	最高濃度到達時間
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
TQT	thorough QT	thorough QT
TYK2	tyrosine kinase 2	チロシンキナーゼ 2
UGT	uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase	ウリジン 5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素
ULN	upper limit of normal	基準値上限
US	United States	米国
UVB	ultraviolet B	紫外線 B
VAS	visual analog scale	-
V _{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態の分布容積
VTE	venous thromboembolism	静脈血栓塞栓症
WHO	World Health Organization	世界保健機関

1 製品開発の根拠

デュークラバシチニブ（DEUC 又は BMS-986165）は、経口投与可能な、選択的 TYK2 阻害剤である。TYK2 は、炎症性サイトカインである IL-12、IL-23 及び I 型 IFN の受容体の下流にある STAT 蛋白質のリン酸化を触媒する非受容体型チロシンキナーゼであり、デュークラバシチニブは、TYK2 のキナーゼドメイン内の活性部位ではなく、シュードキナーゼドメインに選択的に結合するという新規作用機序を持つ。本作用機序に基づき、乾癬をはじめとする自己免疫疾患に対し、デュークラバシチニブの開発が進められている。

本製造販売承認申請で目的とするデュークラバシチニブの適応症は、尋常性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症である。

1.1 薬理学的分類

デュークラバシチニブは、TYK2 阻害を介して、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と知られている IL-12、IL-23 及び I 型 IFN の受容体下流のシグナル伝達経路を阻害する。

IL-23 は乾癬において疾患の原因となる T_H17 細胞の増殖及び生存並びに自然リンパ球の誘導に重要であり、IL-12 は IL-23 と共通する p40 サブユニットを持ち、 T_H1 細胞の発生に不可欠で全身性自己免疫疾患の主要なエフェクター分子である $IFN\gamma$ の産生を促進する。抗 IL-23 モノクローナル抗体（p19 サブユニット又は p40 サブユニットのいずれかに対する抗体）の治療効果は、クローン病、乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症及び関節症性乾癬などの自己免疫疾患において臨床的に確認されている。I 型 IFN は、単球の抗原提示細胞への分化、MHC 及び共刺激分子の発現、B 細胞の抗原受容体結合に対する応答の増強並びに T 細胞の生存など、自己免疫に重要な多くの種類の細胞及びシグナル伝達経路に影響を及ぼし、乾癬、皮膚筋炎及びループスなどの病態での関与が認められている。ループス患者を対象とした抗 $IFN\alpha$ 抗体及び抗 IFNAR 抗体の臨床試験で、 $IFN\alpha$ シグナル伝達経路を標的とした治療の臨床的有用性が近年確認されている。TYK2 の阻害は、IL-23 に誘導される T_H17 及び T_H22 経路、IL-12 に誘導される T_H1 経路並びに I 型 IFN が関連する多数の免疫経路に作用することにより、尋常性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を含む複数の免疫介在性疾患に効果を示すと考えられる（M2.6.2、1 項参照）。

デュークラバシチニブは、JAK ファミリー分子間で相動性の保存されたキナーゼドメインではなく、シュードキナーゼドメインに結合し、アロステリックに酵素活性を阻害する。このことから、デュークラバシチニブは TYK2 への選択性が高いと考えられており、臨床用量では JAK1、JAK2 又は JAK3 の阻害活性が非常に低い。JAK1、JAK2 及び JAK3 は、各種サイトカインに加え、血球等の増殖因子のシグナル伝達に広範に関わっており、既承認の JAK 阻害剤は選択性が相対的に低いため、貧血、リンパ球減少症、好中球減少症及び高コレステロール血症などとの関連が報告されている（Gadina, 2019、Schwartz, 2017）。一方、TYK2 はシグナル伝達に関わるサイトカインの種類が相対

的に少なく、さらに、デュークラバシチニブは、その TYK2 への高い選択性を有する。以上より、デュークラバシチニブは有効性と安全性のバランスの取れた乾癬治療薬となり得ると期待された。

乾癬患者を対象とした臨床試験で、デュークラバシチニブは、乾癬局所における IL-23 経路及び I 型 IFN 経路調節遺伝子を含む乾癬関連遺伝子発現を用量依存的に減少させ、乾癬疾患活性と関連する、IL-17、IL-19 及び β デフェンシンを含む血清バイオマーカーを低下させた。その一方で、JAK1、JAK2 及び JAK3 阻害との関連が報告されているリンパ球、NK 細胞、好中球、血小板、B 細胞、ヘモグロビン及びコレステロール値に臨床的に意味のある変化は認められなかった。この結果は、*in vitro* で認められたデュークラバシチニブの TYK2 に対する高い選択性を支持するものであった。デュークラバシチニブの TYK2 選択性の詳細は、M5.3.5.3-2、Selective TYK2 Inhibitor に示した。

1.2 乾癬の病態、疫学、現在の治療

1.2.1 乾癬の病態及び疫学

乾癬は皮膚の紅斑及び鱗屑を主な特徴とする慢性の炎症性皮膚疾患であり、欧米の一般集団における有病率は最大で 3%である (Parisi, 2013)。国内の乾癬の有病率は 0.34%と欧米より低く、患者数は 43 万人と報告されている (Kubota, 2015)。乾癬は年齢にかかわらず発症し得るが、発症年齢の分布は二峰性であり、欧米の好発年齢は 15～22 歳及び 55～60 歳 (WHO, 2016、Langley, 2005、Queiro, 2014)、国内の好発年齢は 30～39 歳及び 60～69 歳である (Ito, 2018)。欧米での男女比は約 1:1 だが、日本では約 2:1 と男性が多い (古江, 2012)。

乾癬の種類には、局面型皮疹を有する乾癬 (尋常性乾癬)、滴状乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症及び関節症性乾癬がある。これらの病型の分布に国内外で大きな差異はなく、尋常性乾癬が乾癬患者全体の約 90%を占める (Armstrong, 2020、Rendon, 2019、Nestle, 2009)。国内での患者の内訳は、尋常性乾癬 85.6%、関節症性乾癬 6.0%、滴状乾癬 3.2%、膿疱性乾癬 2.3%及び乾癬性紅皮症 1.5%となっている (Ito, 2018)。

尋常性乾癬は、境界明瞭で扁平隆起した、銀白色の鱗屑を伴った紅色局面 (局面型皮疹) を特徴とし、一部の部位に膿疱を伴う例もある。被髪頭部、肘頭、膝蓋、腰臀部、下腿など機械的刺激を受けやすい部位に好発し、爪甲にもしばしば点状陥凹や爪甲剥離などの変化が現れる (古江, 2012)。尋常性乾癬は変動の大きい再発経過をたどり、感染、外傷、喫煙及びストレスといった要因により再燃することがある (WHO, 2016)。重症度は BSA に基づいて分類され、罹患面積が BSA の 10%以下を軽症、10%を超える場合を中等症又は重症とする (Mrowietz, 2011)。

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。本申請資料において膿疱性乾癬は、汎発型膿疱性乾癬を指す。膿疱性乾癬は、乾癬の最重症型であり、急激な発熱とともに全身の皮膚が潮紅し、無菌性膿疱が多発する原因不明の全身性炎症疾患で、生命を脅かす。膿疱性乾癬は経過中に全身性炎症反応を示し、しばしば粘膜症状又は関節炎、

まれに眼症状又は二次性アミロイドーシスを合併し、再発を繰り返すことから、厚生労働省の指定難病に定められている（古江, 2012、照井, 2015）。

乾癬性紅皮症は、乾癬の皮疹が全身に及び、びまん性の潮紅及び落屑を伴い紅皮症化した、全身性炎症疾患である。乾癬性紅皮症はコントロール不良の乾癬から発症することが多い。発熱、頻脈、リンパ節腫脹、関節痛、疲労などの全身症状を伴うことがあり、適切な治療を行わないと、高拍出性心不全、吸収不良、貧血及び敗血症となり、死に至ることもあるため、入院での治療を原則としている（古江, 2012、Carrasquillo, 2020）。

乾癬は体中のいずれの部位の皮膚にも発現し得るが、手足（掌蹠）、顔面、頭皮及び爪といった特定の部位に発現すると、QOL に特に大きな障害をもたらす。特に中等症又は重症の乾癬は精神的、社会的及び経済的な影響が大きい。乾癬患者ではうつ病のリスク上昇や睡眠障害の発現などが報告されており、社会的偏見や労働生産性の低下などを生み出す側面もある（WHO, 2016、Nestle, 2009）。乾癬患者は糖尿病やメタボリックシンドロームを併発することが多く、重症の乾癬患者では CV リスクが上昇し、余命も短い（Mehta, 2010）。

1.2.2 現在の治療

尋常性乾癬に対する現在の治療方針は国内外でおおむね同様である。米国及び欧州の乾癬治療ガイドラインでは、罹患面積が BSA の 10% を超える患者、特別な部位に乾癬を有する患者、局所療法が効果不十分の患者に全身療法を推奨している（Menter, 2009、Nast, 2018）。国内では、軽度の乾癬に対しては、コルチコステロイド、ビタミン D 類似物、カルシニューリン阻害剤（タクロリムス水和物）及びサリチル酸製剤などの外用剤による局所療法とした治療が中心であり、加えて、体幹や四肢の難治性部位には PUVA（ソラレンと長波長紫外線の併用）及びナローバンド UVB などの光線療法が施される。BSA の 10% 以上を超える中等度から重症の尋常性乾癬には、光線療法又は全身療法が選択される（古江, 2012）。

全身療法に用いられる乾癬治療薬の承認状況も国内外でほぼ同様である。本申請時点において、国内では、経口剤としてはレチノイド内服薬であるエトレチナート、免疫抑制剤のシクロスポリン、抗リウマチ剤のメトトレキサート及び PDE4 阻害剤のアプレミラストがあり、生物学的製剤（注射剤）としては、抗 TNF α 抗体のインフリキシマブ及びアダリムマブ、抗 IL-12/23p40 抗体のウスティヌマブ、抗 IL-17 抗体又は抗 IL-17 受容体 A 抗体のセクキヌマブ、イキシセキズマブ及びブロダルマブ、並びに抗 IL-23p19 抗体のグセルクマブ、リサンキズマブ及びチルドラキズマブがある。国内の尋常性乾癬に対する全般的な治療ガイドラインはないが、JDA マニュアル「乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス」には、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ことが明記されている（大槻, 2019）。

膿疱性乾癬に関しては、JDA「膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン 2014 年度版」に国内における治療方針が記載されている。急性期の全身性炎症反応に対するプライマリケアを行った後、皮膚症状については、全身療法として、経口治療薬のエトレチナート、シクロスポリン及び／又はメトトレキサートの投与、並びに生物学的製剤の使用が推奨されている（照井, 2015）。国内で膿疱性乾癬に対して既承認の生物学的製剤にはインフリキシマブ、アダリムマブ、セクキヌマブ、イキセキズマブ、プロダルマブ、グセルクマブ及びリサンキズマブがある。

乾癬性紅皮症に関しては、既存治療への反応性、合併症及び全身状態などを考慮したうえで、生物学的製剤の使用を検討することとなっている（大槻, 2019）。国内で乾癬性紅皮症に対して既承認の経口治療薬には、エトレチナート、シクロスポリン及びメトトレキサート、生物学的製剤にはインフリキシマブ、イキセキズマブ、プロダルマブ、グセルクマブ及びリサンキズマブがある。

1.2.3 アンメットメディカルニーズ

中等症から重症の尋常性乾癬患者では、内服治療を含めた全身療法のほか、光線療法も用いられる。しかしながら、光線療法の長期にわたる使用は、皮膚の損傷及び早期老化、並びに皮膚癌のリスク上昇に関連している。また、治療には光線療法に対応できる医療施設への定期的な通院が必要であり、患者の負荷は大きい（Yeung, 2013）。

中等症から重症の尋常性乾癬に対する既承認の全身治療薬は、経口治療薬及び生物学的製剤を含め複数の選択肢があり、いずれも有効性が認められているが、乾癬を完治できる薬剤又は安全性の懸念やモニタリングの負荷なく、長期にわたって安定して使用できる薬剤は依然として存在しない。

国内既承認の経口乾癬治療薬であるメトトレキサート、シクロスポリン及びエトレチナートは、世界中で広く使われており、乾癬治療薬としての歴史は長い。しかしながら、メトトレキサートでは肝毒性及び骨髄抑制が、シクロスポリンでは腎毒性が報告されており、使用にあたっては定期的な臨床検査を必要とする（リウマトレックス®、ネオーラル®添付文書）。また、エトレチナートには、催奇形性などの重大な安全性上の問題がある（チガソン®添付文書）。アプレミラストは、PDF4 阻害剤として 2017 年に日本で承認されて以降、世界中で使用されているが、胃腸障害、体重減少及びうつ病などの安全性の懸念がある（オテズラ®添付文書）。

原則的に、他の全身療法で効果不十分な場合に、生物学的製剤の使用が検討される（大槻, 2019）。最近承認された抗 IL-23p19 抗体をはじめ、生物学的製剤では概して高い有効性が認められているが、重篤な感染症、悪性腫瘍（抗 TNFα 抗体、抗 IL-12/23p40 抗体）、カンジダ症及びクローン病（抗 IL-17 抗体）、自殺念慮及び自殺企図（プロダルマブ）などの安全性の懸念がある（レミケード®、ヒュミラ®、ステラーラ®、コセンティクス®、トルツ®、ルミセフ®、トレムフィア®、スキリージ®、イルミア®添付文書）。さらに生物学的製剤には、注射部位反応及び免疫原性による効果の減弱などの問題も認められている。

また、乾癬は慢性の炎症性皮膚疾患であり、症状改善には長期にわたる治療アドヒアランスが重要である（WHO, 2016）。中等症から重症の尋常性乾癬患者の治療選択肢は多岐にわたるが、生物学的製剤を含めて治療に対する患者の満足度は低く、治療アドヒアランスは概して低い。治療アドヒアランス向上には、治療薬決定プロセスへの患者の関与が有効であり（Belinchón, 2016）、患者は治療選択時に経口投与を好むという報告がある（Alcusky, 2017）。

以上より、中等症から重症の尋常性乾癬患者において、有効性が高く、かつ許容可能な安全性プロファイルを有する、経口投与可能な、新規作用機序の治療薬に対するニーズは高い。また、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対して現在承認されている経口治療薬及び生物学的製剤は、いずれも一定の有効性が臨床試験で示されているものの、同様に安全性の懸念があることから、有効かつ許容可能な安全性プロファイルを有する、利便性の高い治療選択肢に対するニーズがある。

1.3 臨床開発計画

デュークラバシチニブの臨床開発プログラムでは、尋常性乾癬、並びに膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症のほか、関節症性乾癬など他の免疫系疾患を対象とした複数の臨床試験を実施又は計画中である。本申請は、デュークラバシチニブの最初の製造販売承認申請である。

1.3.1 臨床データパッケージ

本申請の臨床データパッケージは、健康被験者並びに腎機能障害及び肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験（【M2.7.2、Table 2.1】参照）、並びに本申請効能を裏付ける有効性及び安全性試験 5 試験から構成した。有効性及び安全性試験には、評価資料として、中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象した国際共同第 3 相試験 IM011-046 試験（046 試験）、海外第 3 相試験 IM011-047 試験（047 試験）、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 3 相オープンラベル試験 IM011-066 試験（066 試験）及び国際共同第 2 相試験 IM011-011 試験（011 試験）、参考資料として、国際共同長期継続試験 IM011-075 試験（075 試験）を含めた。なお、075 試験は 046 試験、047 試験、066 試験及びアジアで実施中である IM011-065 試験から移行した被験者を対象にオープンラベルでデュークラバシチニブの長期安全性及び有効性を評価した長期継続試験であったが、本申請に用いた 075 試験の結果（Interim CSR、20 年 月 日データカットオフ）には 046 試験及び 047 試験から移行した被験者のみが含まれた。

本申請の臨床データパッケージに含まれた有効性及び安全性試験の一覧を Table 1.3-1 に示す。

1.3.2 臨床試験のデザイン、用量設定根拠、選択基準及び対照薬

第 3 相試験である 046 試験、047 試験及び 066 試験の試験デザイン及び選択基準については M2.7.3、1.1 項に示した。

046 試験及び 047 試験のデザインは類似しており、同一の適格性基準を用いて中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者（BSA の 10%以上の病変を有し、sPGA スコア 3 以上、PASI スコア 12 以上、光線療法又は全身療法が適応となる者）を選定した。いずれの試験もプラセボ及び実薬対照、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー試験であり、投与 16 週まではプラセボ対照期間、投与 24 週まではアプレミラスト対照期間とし、試験全体の投与期間は 52 週間であった。また、2 つの主要評価項目（Co-primary）である投与 16 週の sPGA（0/1）達成率及び PASI 75 達成率、並びに副次評価項目の多くが 2 試験で共通であった。

066 試験は、中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬（BSA の 10%以上の病変を有し、sPGA スコア 3 以上、PASI スコア 12 以上、光線療法又は全身療法が適応となる者）、膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症患者を対象に、デュークラバシチニブの有効性及び安全性の評価を目的とした、52 週間、多施設共同、単一群、オープンラベル試験であった。

第 3 相試験で用いたデュークラバシチニブ 6 mg QD の用量は、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第 2 相プラセボ対照用量設定試験（011 試験）の有効性及び安全性の結果、並びに E-R 解析の結果に基づいて選択した（M2.7.2、3.8 項）。対照薬については、M2.7.3、1.2 項参照のこと。

Table 1.3-1: 有効性及び安全性を評価した試験の一覧

試験番号 実施国 試験状況 試験の種類	対象	試験デザイン	有効性評価項目	被験薬	被験者数
第3 相比較試験					
IM011-046 日本、米 国、欧州、 その他 完了 評価資料	中等症か ら重症の 局面型皮 疹を有す る乾癬患 者	52 週間、ランダム化 (2:1:1 = DEUC: プラセボ: アプレミラスト)、二重盲 検、プラセボ及び実薬対照 投与 16 週：プラセボ群のみ DEUC に 切り替え 投与 24 週：アプレミラスト群で PASI 50 を達成しなかった場合は DEUC に 切り替え、PASI 50 を達成した場合は アプレミラストを継続	主要評価項目： 投与 16 週の sPGA (0/1) 及び PASI 75 達 成率 (DEUC vs プラセボ) 主な副次評価項目： <u>DEUC vs プラセボ</u> 投与 16 週の PASI 90、ss-PGA (0/1)、 sPGA (0)、PASI 100、PSSD 症状スコ ア 0、DLQI (0/1) 及び PGA-F (0/1) 達 成率 <u>DEUC vs アプレミラスト</u> 投与 16 週、24 週及び 52 週の sPGA (0/1)、PASI 75 及び PASI 90 達成率 投与 16 週の ss-PGA (0/1) 及び sPGA (0) 達成率、PSSD 症状スコアの変化量 及び PSSD 症状スコア 0 達成率	DEUC 6 mg QD プラセボ アプレミ ラスト 30 mg BID (添付文 書に基づ き漸増)	ランダム化 666 例： DEUC 群 332 例 プラセボ群 166 例 アプレミラスト群 168 例 16 週間のプラセボ 対照期間完了例： DEUC 群 307 例 プラセボ群 145 例 アプレミラスト群 145 例
IM011-047 米国、欧 州、その他 完了 評価資料	中等症か ら重症の 局面型皮 疹を有す る乾癬患 者	52 週間、ランダム化 (2:1:1 = DEUC: プラセボ: アプレミラスト)、二重盲 検、プラセボ及び実薬対照 投与 16 週：プラセボ群のみ DEUC に 切り替え 投与 24 週 (治療中止及び維持投与 期)： DEUC 群： PASI 75 を達成しなかった 場合は DEUC を継続し、PASI 75 を達 成した場合は DEUC 又はプラセボに	主要評価項目： 投与 16 週の sPGA (0/1) 及び PASI 75 達 成率 (DEUC vs プラセボ) 主な副次評価項目： <u>DEUC vs プラセボ</u> 投与 16 週の PASI 90、ss-PGA (0/1)、 sPGA (0)、PASI 100、PSSD 症状スコ ア 0、DLQI (0/1) 及び PGA-F (0/1) 達 成率、再発までの時間 <u>DEUC vs アプレミラスト</u> 投与 16 週及び 24 週の sPGA (0/1)、	DEUC 6 mg QD プラセボ アプレミ ラスト 30 mg BID (添付文 書に基づ き漸増)	ランダム化 1020 例： DEUC 群 511 例 プラセボ群 255 例 アプレミラスト群 254 例 16 週間のプラセボ 対照期間完了例： DEUC 群 456 例 プラセボ群 212 例

試験番号 実施国 試験状況 試験の種類	対象	試験デザイン	有効性評価項目	被験薬	被験者数
		再ランダム化し、再発が認められた時点で DEUC に切り替え アプレミラスト群：PASI 75 を達成しなかった場合は DEUC に切り替え、PASI 75 を達成した場合はプラセボに切り替え、再発が認められた時点で DEUC に切り替え	PASI 75 及び PASI 90 達成率 投与 16 週の ss-PGA (0/1) 及び sPGA (0) 達成率、PSSD 症状スコアの変化量 及び PSSD 症状スコア 0 達成率		アプレミラスト群 217 例
第 3 相オープンラベル試験					
IM011-066 日本 完了 評価資料	中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者、GPP 患者又は EP 患者	52 週間、単一群、オープンラベル	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： 投与 52 週までの sPGA (0/1)、PASI 75、PASI 90、PASI 100、sPGA (0)、DLQI (0/1)、ss-PGA (0/1) 及び PGA-F (0/1) 達成率、PSSD 症状スコアの変化量及び PSSD 症状スコア 0 達成率 EP 又は GPP のみ： 投与 52 週までの GIS 変化量及び JDA 総スコア変化量 (GPP のみ)	DEUC 6 mg QD	投与された被験者 74 例：PP 63 例、 EP 8 例、GPP 3 例

試験番号 実施国 試験状況 試験の種類	対象	試験デザイン	有効性評価項目	被験薬	被験者数
第3相長期継続試験					
IM011-075 日本、米 国、欧州、 その他 継続中 (データカッ トオフ 20 年 月 日) 参考資料	IM011- 046 試験 及び IM011- 047 試験 を完了し た中等症 から重症 の局面型 皮疹を有 する乾癬 患者	単一群、オープンラベル	副次評価項目： sPGA (0/1) 及び PASI 75 達成率	DEUC 6 mg QD	投与された被験者 1221 例
第2相試験					
IM011-011 日本、米 国、欧州、 その他 完了 評価資料	中等症か ら重症の 局面型皮 疹を有す る乾癬患 者	12週間、ランダム化 (1:1:1:1:1 = DEUC 3 mg QOD: 3 mg QD: 3 mg BID: 6 mg BID: 12 mg QD: プラセボ)、二 重盲検、プラセボ対照、用量設定	主要評価項目： 投与 12 週の PASI 75 達成率 主な副次評価項目： 投与 12 週までの PASI 50、PASI 90、 PASI 100 及び DLQI (0/1) 達成率 投与 12 週の sPGA (0/1) 達成率	DEUC 3 mg QOD、 3 mg QD、 3 mg BID、6 mg BID 又は 12 mg QD プラセボ	ランダム化され投 与された被験者 267 例 DEUC 群： 3 mg QOD 44 例 3 mg QD 44 例 3 mg BID 45 例 6 mg BID 45 例 12 mg QD 44 例 プラセボ群：45 例

DEUC - デュークラバシチニブ
Source: M2.7.3 Table 1-1

1.3.3 COVID-19の影響

第3相比較試験（046試験及び047試験）、長期継続試験（075試験）及び国内第3相試験（066試験）を実施中に、世界的なCOVID-19パンデミックが発生した。046試験及び047試験の全被験者は投与16週の来院を完了していたため、主要評価項目の評価に影響はなかった。投与24週及び投与52週の主な副次評価項目の評価に対する影響はごくわずかであった（【M2.7.3、1.5項】参照）。また、COVID-19による欠測又は投与中断に関する追加の安全性データの取扱いは検討せず、安全性解析計画は変更しなかった（【M2.7.4、1.2.1項】参照）。また、066試験ではCOVID-19による評価への影響は認められなかった。COVID-19に関する詳細は個々のCSRを参照のこと（M5.3.5.1-2, 046 CSR、M5.3.5.1-3, 047 CSR、M5.3.5.2-1, 066 CSR、M5.3.5.2-2, 075 Interim CSR）。

1.3.4 医薬品の臨床試験実施に関する基準（GCP）の遵守

本申請データパッケージの全ての臨床試験は、ヘルシンキ宣言及びGCP又はICH-GCPに基づき実施した。試験実施中に認められた逸脱については各CSRに記載した。報告された全ての逸脱は、適切に管理又は是正されており、いずれも患者の安全性、データの質、又は試験の完全性に重大な影響を及ぼすことはなかった。

1.3.5 国際共同試験及び海外試験のデータを国内申請に用いる妥当性

乾癬の病態、治療方針及び評価指標は、国内外で大きな差異はなく（1.2.1項及び1.2.2項）、第3相試験で用いた有効性評価項目は、PASI及びsPGAを含め、標準的な臨床評価項目として用いられ、乾癬の臨床徴候及び症状を評価するために広く受け入れられている。デュークラバシチニブの臨床試験では、PPK解析結果に基づきデュークラバシチニブ6 mg QD投与時の予測曝露量は日本人と外国人で大きな違いがないことが確認された（3.4項）。また、日本を含む国際共同試験である第2相試験（011試験）及び第3相試験（046試験）において、日本人集団と全体集団の有効性主要評価項目の結果の一貫性が示され（4.5.2項）、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（5.5.1項）。

以上より、国際共同試験及び海外試験から得られた結果を国内申請に用いることは妥当であると考えられる。

1.4 規制当局からの助言の経緯

■■■■■に先立って、■■■■■
■■■■■について
てPMDAから助言を得る目的で、医薬品■■■■■相談（書面：平成■■年■■月■■日、P■■■）

を行った。その結果、
、
、
について合意を得た。

その後、医薬品、相談時に結果が得られていなかった、
、医薬品相談時以降、
について、医薬品相談及び医薬品
相談（書面：年 月 日、P）を行い、PMDA の合意を得た。

2 生物薬剤学に関する概括評価

デュークラバシチニブは弱塩基であり、透過性が高く、pH の上昇とともに溶解性が下がることから、BCS クラス 2 に分類される。錠剤として製剤化した結果、生理的な pH の範囲で高い溶解性を示し、錠剤投与後のデュークラバシチニブの吸収は速やかかつほぼ完全（絶対的バイオアベイラビリティは約 99%）であった。

M2.7.1 生物薬剤学試験の要約に記載したとおり、臨床開発の過程において、3 種類の経口剤（液剤、カプセル剤及び錠剤）を使用した。デュークラバシチニブ製剤の開発において、5 つの臨床薬理／生物薬剤学試験、すなわち、相対的バイオアベイラビリティ／食事の影響／pH の影響を検討した 3 試験（IM011-002 パート D、IM011-031 及び IM011-119、以下それぞれ、002 試験パート D、031 試験及び 119 試験）、絶対的バイオアベイラビリティ試験（IM011-067、以下、067 試験）及び PPI による pH の影響を検討した試験（IM011-090、以下、090 試験）を実施した。

In vitro 溶出試験及び相対的バイオアベイラビリティ試験で得られたヒトにおける PK データから、経口液剤、カプセル剤及び錠剤における吸収の速度及び曝露量は同程度であることが示されている。経口液剤に対するカプセル剤の相対的バイオアベイラビリティは約 94%であり、カプセル剤に対する錠剤の相対的バイオアベイラビリティは 100%に近い。市販予定製剤は 6 mg 錠であり、内核錠の組成及びの製造工程は第 3 相試験で使用した 6 mg 錠と同一である。市販予定錠剤は、第 3 相試験用錠剤と比較して、フィルムコーティング及び識別目的のが施された桃色の錠剤である。市販予定錠剤のコーティング及びの変更は軽微であると考えられ、溶出試験の結果から市販予定錠剤と第 3 相試験用錠剤との生物学的同等性が確認されている。

錠剤として投与したとき、食事はデュークラバシチニブの AUC に影響を及ぼさず、C_{max} を低下させた。このことから、食事は吸収速度を低下させると考えられるものの、デュークラバシチニブの曝露量には影響を及ぼさないと考えられる。有効性の曝露-反応解析は、AUC 及び C_{avg} が有効性の重要な予測因子であることを示している。AUC は食事の影響を受けなかったため、C_{max} の低下は

有効性に影響を及ぼさないと考えられる。デュークラバシチニブの吸収速度と曝露量は、6 mg 及び 12 mg の錠剤として投与した場合、ファモチジンなどの胃酸分泌抑制薬やラベプラゾールなどの強力な PPI の影響を受けなかった。

以上、一連の溶出試験及び生物薬剤学試験により、臨床開発過程で使用した製剤から市販予定錠剤まで製剤間のブリッジングが可能であることが示された。また、デュークラバシチニブは食事や胃酸分泌抑制薬を考慮せずに投与可能であると考えられる。

3 臨床薬理に関する概括評価

デュークラバシチニブの臨床薬理プロファイルは、臨床薬理試験の概要に記載のとおり、臨床薬理試験の結果のほか、健康被験者（第 1 相試験）及び乾癬患者（第 2 相及び第 3 相試験）のデータを用いた PPK 解析及び E-R 解析の結果から検討した。

デュークラバシチニブの臨床薬理試験では、幅広い用量範囲にわたって、対象患者集団で想定される様々な内因性及び外因性要因の影響を、PK、薬力学及び初期の安全性並びに忍容性プロファイルに基づき評価した。FIH 試験（IM011-002 試験）及び乾癬患者を対象とした第 2 相試験（011 試験）ではデュークラバシチニブを広範な用量範囲で（1～40 mg）検討し、安全性及び有効性に関する PK/PD 及び曝露-反応関係の特徴を明らかにした。デュークラバシチニブを 6 mg（乾癬患者での申請用量）又は 12 mg（第 2 相試験での最高用量）で投与したときの、併用薬（シクロスポリン、リトナビル、フルボキサミン、Pyrimethamine 及びジフルニサル）がデュークラバシチニブの PK に及ぼす影響及びデュークラバシチニブが他の薬剤の曝露量に及ぼす影響といった薬物相互作用の可能性を評価した。デュークラバシチニブが QTc 間隔を延長させる可能性を、対象患者集団において予定されるデュークラバシチニブの臨床用量を上回る用量及び曝露量（12 mg 及び 36 mg）で評価した。

循環血中の主要代謝物である BMT-153261 及び BMT-158170 の臨床薬物動態を健康被験者（第 1 相試験）及び乾癬患者（第 2 相及び／又は第 3 相試験）で評価した。BMT-153261 は、in vitro で未変化体であるデュークラバシチニブと同程度の薬理活性及び選択性を有する活性代謝物であり、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）。

3.1 デュークラバシチニブの薬物動態

デュークラバシチニブは迅速かつほぼ完全に吸収され、曝露量は用量依存的に増加し、時間依存的な PK の変化は認められなかった。健康被験者を対象とした試験では、デュークラバシチニブを錠剤として 3～36 mg の用量で単回投与したとき、PK パラメータの用量比例性が示された。

申請用量である 6 mg でのデュークラバシチニブの終末相半減期の平均値は約 10 時間であり、PPK 解析により推定された終末相半減期と同程度であった。健康被験者を対象としたデュークラバシチニブの QD での反復投与後の累積は中程度（約 1.4 倍未満）で、乾癬患者に 6 mg を QD 投与したと

きの PPK 解析による推定値と同程度であり（1.24 倍）、単回投与後の半減期から予想される範囲内であった。

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、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する（約 82%）と考えられた。

3.1.1 吸収、分布、代謝及び排泄

経口投与後、デュークラバシチニブは迅速かつほぼ完全な吸収性を示した。健康被験者でのデュークラバシチニブ錠剤（12 mg）の絶対的バイオアベイラビリティは約 99%であった。デュークラバシチニブを空腹時に錠剤として投与したときの T_{max} の中央値は 2～3 時間であった。

定常状態のデュークラバシチニブの分布容積は約 140 L であり、体内総水分量（約 42 L）よりも大きいことから、血管外分布が示唆された。デュークラバシチニブ及び BMT-153261 の血液／血漿中濃度比はそれぞれ 1.26 及び 1.44 であり、赤血球中に優先的には分布しないことが示唆された。デュークラバシチニブ及び BMT-153261 のヒト血漿中蛋白結合は中程度（それぞれ 81.6%及び 83.1%）であり、濃度依存的ではなく、主に血清アルブミンとの結合であった。

ヒトにおけるデュークラバシチニブの主要な代謝経路は、CYP1A2 を介したトリアゾール環の N-脱メチル化による活性代謝物 BMT-153261 の生成、CES2 を介したシクロプロピルカルボキサミドの加水分解による薬理学的に不活性な代謝物 BMT-158170 の生成、UGT1A9 を介した N-グルクロン酸抱合による弱い活性代謝物 BMT-334616 の生成、CYP2B6 及び CYP2D6 を介した重水素化メチル基の一酸化による M11 の生成である。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。

活性代謝物 BMT-153261 はさらに、シクロプロピルカルボキサミドの加水分解による M5、グルクロン酸抱合による M4、一酸化による M10 及びカルボキサミドの加水分解かつグルクロン酸抱合による M2 といった複数の経路で代謝されると考えられた。なお、マスバランス試験（016 試験）では、これら BMT-153261 の代謝物はいずれもヒト血漿中では検出されなかった。

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（測定した薬物関連成分の約 50%）、次いで BMT-158170、BMT-153261 及び BMT-334616 が測定した薬物関連成分のそれぞれ約 20%、20%及び 9%を占めた。これらの代謝物の半減期はいずれも親化合物の半減期と同程度であった。M11 については血漿中では検出されず、尿及び糞便中に検出された。いずれの主要代謝物（BMT-158170 及び BMT-153261）も遺伝毒性を示さず、臨床試験時のヒト曝露量相当量において特記すべきオフターゲット作用は認められなかった。非臨床毒性試験における *in vitro* 特性解析及び代謝物の曝露に関する詳細は、M2.6.6 に示す。

デュークラバシチニブは、第 1 相及び第 2 相代謝並びに尿及び糞便中への直接排泄を含む複数の経路を介して単一の経路に偏ることなく消失した。

主要な消失経路は、CYP1A2 による BMT-153261 の生成（投与量の 18.5%～24.5%）、UGT1A9 による BMT-334616 の生成（投与量の 18.6%～23.5%）、CES2 による BMT-158170 の生成（投与量の 9.0%～15.3%）、親化合物の尿中排泄（投与量の約 13%）及び糞便中排泄（投与量の約 26%）であった。

3.2 デュークラバシチニブの薬力学

健康被験者においてデュークラバシチニブの投与により用量及び濃度依存的に 2 つの TYK2 依存性の経路が阻害されることが、ex vivo 全血アッセイにおける IFN α 誘導性 STAT5 リン酸化（TYK2/JAK1 介在性）及び IL-12 誘導性 IFN γ 産生（TYK2/JAK2 介在性）により確認された。また、IFN α の投与を受けた被験者では、IFN 応答遺伝子の発現は用量依存的に阻害され、デュークラバシチニブがヒトで TYK2 を阻害することが確認された。

乾癬患者を対象とした第 2 相試験では、デュークラバシチニブにより乾癬皮膚における乾癬関連遺伝子の発現が用量依存的に減少し、IL-23 経路及び I 型 IFN 経路で調節される遺伝子の減少が認められた。第 2 相及び第 3 相試験では、デュークラバシチニブによる乾癬の疾患活動性と関連する血清バイオマーカーのレベルの低下が認められた。第 3 相試験では、IL-17A、IL-19 及び β デフェンシンのレベルの中央値は、プラセボと比較してそれぞれ約 48%～50%、72%及び 81%～84%低下した。これらのバイオマーカーの減少は PASI 75 達成率と関連していた。

乾癬患者を対象とした第 2 相試験及び第 3 相試験では、デュークラバシチニブの投与により、ヘモグロビン、血小板数、ALC、NK 細胞数、T 細胞数、B 細胞数、ANC、免疫グロブリン、ALT、クレアチニン及びコレステロールの平均値に意味のある変化は認められなかった。

3.2.1 QTc 及びその他の心電図パラメータに対するデュークラバシチニブの影響

TQT 試験（IM011-048、以下、048 試験）では、健康被験者を対象としてデュークラバシチニブを 12 mg 及び 36 mg で単回投与し、デュークラバシチニブが ECG パラメータに及ぼす影響を評価した。モキシフロキサシンを陽性対照として用いた本 TQT 試験において、デュークラバシチニブ 12 mg 及び 36 mg 単回投与に伴う QTc 延長や他の ECG パラメータに対する臨床的に重要な影響は認められなかった。

3.3 デュークラバシチニブの母集団薬物動態及び曝露-反応

デュークラバシチニブ及び主要活性代謝物である BMT-153261 の PK の特徴を明らかにするため、第 1 相試験 10 試験、第 2 相試験 1 試験（011 試験）及び第 3 相試験 2 試験（046 試験及び 047 試験）のデータを用いて PPK 解析（Global PPK 解析）を実施し、共変量とパラメータの関係を評価した。Global PPK 解析はその後入手された国内第 3 相試験（066 試験）のデータを Global PPK 解析のデータセットに併合し、再度更新された（更新後の PPK 解析）。更新後の PPK 解析では Global PPK 解析の最終モデルを基本モデルとし、新たな共変量として人種／民族（日本人、日本人以外のアジア人及び非アジア人）を含め、デュークラバシチニブ及び BMT-153261 の PK に及ぼす日本人の影響を更に検討した。

デュークラバシチニブの曝露量と主要な有効性評価項目（PASI 及び sPGA）及び特定の安全性評価項目との関係を、第 2 相試験（011 試験）及び第 3 相試験（046 試験及び 047 試験）のデータを用いた E-R 解析（Global E-R 解析）により明らかにした。安全性の Global E-R 解析は、その後入手された国内第 3 相試験（066 試験）のデータを Global E-R 解析のデータセットに併合し、再度更新した（更新後の安全性の E-R 解析）。更新後の安全性の E-R 解析ではモデルに新たな共変量として人種／民族（日本人、日本人以外のアジア人及び非アジア人）を追加し、感染症および寄生虫症の発現割合における日本人の影響を検討した。なお、066 試験は単一群、オープンラベル試験であったことから有効性の Global E-R 解析に用いたデータセットには併合しなかった。

3.3.1 母集団薬物動態

健康被験者又は乾癬患者におけるデュークラバシチニブの血中濃度推移は、線形消失を伴うラグタイム及び 0 次吸収過程とそれに続く 1 次吸収過程を含み、吸収過程におけるバイオアベイラビリティが用量依存的に飽和する 2-コンパートメントモデルにより適切に記述された。BMT-153261 の血中濃度は線形消失を伴う 2-コンパートメントモデルにより適切に記述された。

デュークラバシチニブの曝露量に対する共変量の影響は 3.4 項に記載した。

3.3.2 sPGA 及び PASI 達成率の曝露-反応解析

011 試験の結果から、デュークラバシチニブの 3 mg QD、3 mg BID、6 mg BID 及び 12 mg QD は、プラセボと比較して投与 12 週での PASI 75 達成率が統計的に有意に高く、PASI 75 達成率は、3 mg BID 以上の用量でプラトーに達する傾向がみられた。

デュークラバシチニブの曝露量と PASI（50/75/90/100）達成率又は sPGA（0/1）達成率の時間経過との関係を、時系列カテゴリカルロジスティック回帰モデルによって記述した。sPGA（0/1）達成率及び PASI 達成率のいずれにおいても、最も予測精度が高いモデルはデュークラバシチニブの C_{avgss} を用いた Emax モデルであった。また、BMT-153261 曝露量を含めても両モデルのモデル性能は改善しないと判断された。モデルを用いたシミュレーションの結果、投与 16 週における 6 mg QD での PASI 75 達成率及び sPGA（0/1）達成率は、全体集団及び部分集団において最大反応に近いと推定された。

3.3.3 特定の安全性評価項目の曝露-反応解析

デュークラバシチニブ群では SOC「感染症および寄生虫症」の発現割合が高かったことから（5 項）、これらの事象とデュークラバシチニブの曝露量との関係を評価した。また、MACE、Extended MACE、重篤な感染症、帯状疱疹、悪性腫瘍及びグレード 3 以上の CPK 上昇などの注目すべき安全性事象については、曝露量との相関は認められず、事象の発現割合も低いことから、モデルに基づく評価の対象とはせず、視覚的に評価した。

デュークラバシチニブ又は BMT-153261 の曝露量 (Cavgss) を、MACE、Extended MACE、重篤な感染症、帯状疱疹、悪性腫瘍などの安全性事象の発現の有無で比較したが、投与 12 週又は 16 週及び 52 週で明らかな傾向は認められなかった。さらに、デュークラバシチニブ又は BMT-153261 の四分位ごとの曝露量とグレード 3 以上の CPK 上昇の発現 (投与 12 週又は 16 週及び 52 週) 及び 52 週での感染症および寄生虫症との間に明らかな E-R 関係は認められなかった。

投与 12 週又は 16 週におけるデュークラバシチニブの曝露量と感染症および寄生虫症との関係についてロジスティック回帰に基づく E-R モデルを構築した。感染症および寄生虫症の発現割合の最も予測精度が高いモデル構造はデュークラバシチニブの Cminss を用いた Emax モデルであった。また、BMT-153261 曝露量を含めてもモデル性能は改善しないと判断された。シミュレーションの結果、共変量の代表値を有する被験者におけるデュークラバシチニブの Cminss が 2 倍 (100%) 増加しても、感染症および寄生虫症の発現割合は 29.7% から 32.2% とわずかな増加 (2.5%) であると予測された。更新後の安全性の E-R 解析では日本人患者の感染症および寄生虫症の発現割合が 6% 増加すると予測された (33% から 39%)。046 試験及び 066 試験の日本人被験者にみられた感染症の重症度が軽度又は中等度であったことを考慮すると、この感染症および寄生虫症の発現割合の増加は、臨床的に意味のあるものではないと考えられた。

3.4 主な内因性・外因性要因の影響

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、臨床薬理試験並びに第 1 相、第 2 相及び第 3 相試験のデータを用いた PPK 解析の結果に基づいて評価した。重度の肝機能障害患者への投与は推奨されないが、その他の内因性及び外因性要因に対する用量調整は必要ないと考えられた。また、066 試験の結果から、例数は少ないものの膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症患者のトラフ濃度は、局面型皮疹を有する乾癬患者のトラフ濃度と大きな違いはなかった。

これまでのデュークラバシチニブの開発において、デュークラバシチニブの投与は成人被験者 (18 歳以上) のみを対象とされており、小児被験者でのデータは得られていない。また、これまでに妊婦及び授乳中の女性患者を対象としたデュークラバシチニブの評価は行われていない。デュークラバシチニブの PK に対するハーブ製品及びアルコール摂取の影響は評価していない。

3.4.1 内因性要因

Global PPK 解析により、人種 (アジア人、黒人、白人及びその他)、民族 (日本人又は外国人)、疾患の有無 (第 1 相試験の被験者又は乾癬患者) 及びベースラインの PASI スコアがデュークラバシチニブの Cmaxss 及び Cavgss に及ぼす影響は小さく、共変量別の曝露量の変動は 20% 以下であった。また、年齢、体重及び性別はデュークラバシチニブの Cmaxss 及び Cavgss に中程度の影響を及ぼしたが、安全性に関する E-R 解析の結果から、臨床的に意味のある影響ではないと考えられた。更新後の PPK 解析の結果から人種/民族 (日本人、日本人以外のアジア人及び非アジア人) もデュークラバシチニブの Cmaxss 及び Cavgss に明らかな影響を及ぼさないと考えられた。066 試験に含まれる

日本人の膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者の個別の C_{min} 予測値を更新後の PPK モデルを用いて評価した結果、局面型皮疹を有する乾癬患者の C_{min} と類似していた。

- 65 歳超の乾癬患者では、40 歳～65 歳の患者と比較してデュークラバシチニブの C_{maxss} 及び C_{avgss} はそれぞれ 19.5%及び 31%高かった。
- 代表値の体重である 80 kg を含む 60～90 kg の体重範囲と比較して、体重が 90 kg を超える被験者の C_{maxss} は 24.8%、 C_{avgss} は 19.3%低かった。体重 60 kg 未満の被験者では 60～90 kg の範囲の被験者と比較して、 C_{maxss} は 36.4%、 C_{avgss} は 24.2%高かった。
- 女性の乾癬患者では男性の乾癬患者と比較してデュークラバシチニブの C_{maxss} 及び C_{avgss} はそれぞれ 31.6%及び 28.7%高かった。

3.4.1.1 腎機能

被験者の腎機能を $eGFR$ に基づき分類し、軽度、中等度、重度腎機能障害及び末期腎不全がデュークラバシチニブ 12 mg 単回投与後のデュークラバシチニブ及び BMT-153261 の PK に及ぼす影響を評価した（061 試験）。また、PPK 解析では $eGFR$ を連続共変量として評価した。

軽度腎機能障害被験者では、デュークラバシチニブの曝露量は腎機能正常被験者と同程度であった。

デュークラバシチニブの総 $AUC(INF)$ は、腎機能正常被験者と比較して中等度及び重度腎機能障害被験者においてそれぞれ約 39%及び 28%増加した。一方で、総 C_{max} は腎機能正常被験者と比較して、各重症度の腎機能障害被験者を通してその変動は 13.8%未満であった。

PPK 解析、有効性及び安全性の評価並びに E-R 解析の結果から、これらの腎機能障害被験者におけるデュークラバシチニブの曝露量の増加は、臨床上意味のあるものではないと考えられた。

軽度、中等度、重度腎機能障害及び末期腎不全被験患者での用量調整は不要であると考えられた。

3.4.1.2 肝機能

被験者の肝機能を Child-Pugh 分類に基づいて分類し、軽度、中等度及び重度肝機能障害がデュークラバシチニブ 12 mg 単回投与後のデュークラバシチニブ及び BMT-153261 の PK に及ぼす影響を評価した（062 試験）。

軽度肝機能障害はデュークラバシチニブの C_{max} 及び $AUC(INF)$ に影響を及ぼさなかった（10%以下の増加）。中等度及び重度肝機能障害は総デュークラバシチニブの $AUC(INF)$ をそれぞれ約 40%及び 43%増加させたが、 C_{max} への影響はわずかであった。デュークラバシチニブの F_u の幾何平均値は、肝機能正常被験者と比較して、軽度及び中等度肝機能障害被験者で同程度であり、重度肝機能障害被験者で高かった。非結合形デュークラバシチニブの C_{max} 及び AUC は、肝機能正常被験者と比較して、軽度肝機能障害被験者では同程度であり、中等度肝機能障害被験者ではそれぞれ約 26%及び 60%、重度肝機能障害被験者ではそれぞれ約 62%及び 131%増加した。

安全性に関する E-R 解析から、6 mg QD 投与時の曝露量の 2 倍（100%）未満の増加は安全性事象の発現に意味のある変化をもたらさないことが示されている。したがって、軽度及び中等度肝機能障害患者へのデュークラバシチニブ投与において、用量調整は不要であると考えられた。重度の肝機能障害の被験者では肝機能正常被験者と比較してデュークラバシチニブの非結合形 AUC(INF)が 2 倍以上増加したため、デュークラバシチニブは重度の肝機能障害を有する患者には推奨されない。

3.4.2 外因性要因

デュークラバシチニブは食事の有無にかかわらず投与可能であると考えられた。

DDI 試験で評価した併用薬の曝露量に対して、デュークラバシチニブは意味のある影響を及ぼさなかった。

デュークラバシチニブに対する強い CYP1A2 阻害薬、CYP1A2 誘導薬、UGT1A9 阻害薬、OCT1 阻害薬及び胃酸分泌抑制薬の併用投与において用量調整は不要であると考えられた。

3.4.2.1 食事

デュークラバシチニブは、中等症から重症の乾癬患者を対象とした第 3 相試験では食事を考慮せずに投与された。健康被験者を対象とした、デュークラバシチニブ 6 mg の市販予定錠剤に対する食事（高脂肪・高カロリー食）の影響試験（119 試験）では、デュークラバシチニブの AUC(INF)は食後投与と空腹時投与で同程度であったが、C_{max} は食後投与で約 24%低下した。有効性の E-R 解析では、C_{avgss}（AUC の代替指標）が最良の予測因子であることが示されているため、C_{max} の 24%の低下は有効性に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。カプセル剤及び錠剤に対する食事の影響の詳細な考察については、M2.7.1 に示している。

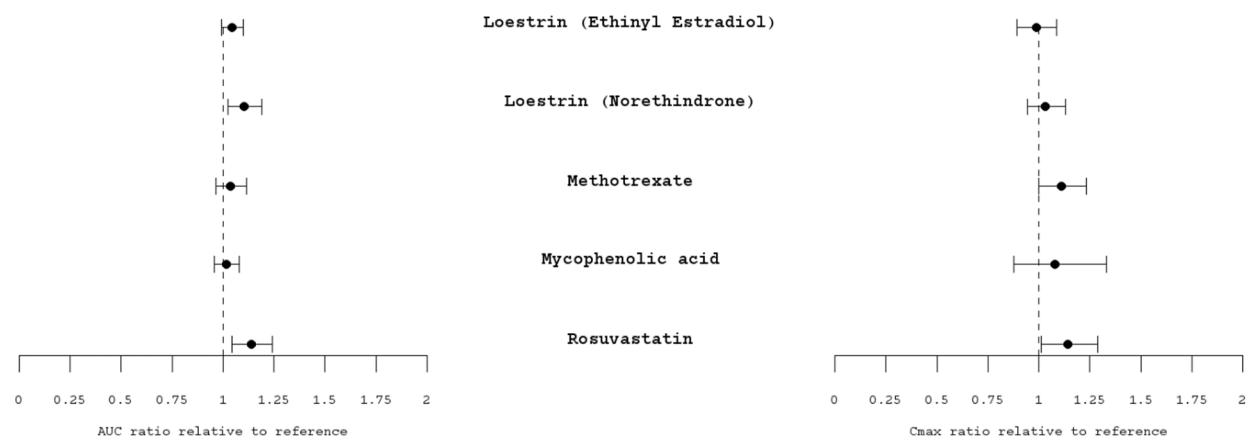
3.4.2.2 薬物相互作用：デュークラバシチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

デュークラバシチニブ及びその代謝物について DDI の可能性を *in vitro* で評価した結果、デュークラバシチニブと BCRP 又は OATP1B3 の基質との相互作用が示唆された。デュークラバシチニブ及びロスバスタチン（BCRP/OATP の基質）を用いた DDI 試験の結果、デュークラバシチニブはロスバスタチンの曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

デュークラバシチニブ（12 mg QD）が併用薬の曝露量に及ぼす影響について、メトトレキサート、経口避妊薬（norethindrone acetate 及びエチニルエストラジオール）、ミコフェノール酸モフェチルを用いて評価した。ミコフェノール酸モフェチルはプロドラッグであるため、曝露量の評価は活性代謝物のミコフェノール酸を評価した。

全体として、デュークラ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%CI はほぼ 0.80～1.25 の範囲内であった（Figure 3.4.2.2-1）。したがって、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る。

Figure 3.4.2.2-1: デュークラバシチニブが併用薬の PK に及ぼす影響



Source: M2.7.2, Figure 3.5.2.3-1

BID = twice daily, DDI = drug-drug interaction, MMF = Mycophenolate mofetil, MPA = Mycophenolic acid, MTX = Methotrexate, QD = once daily, SS = steady state.

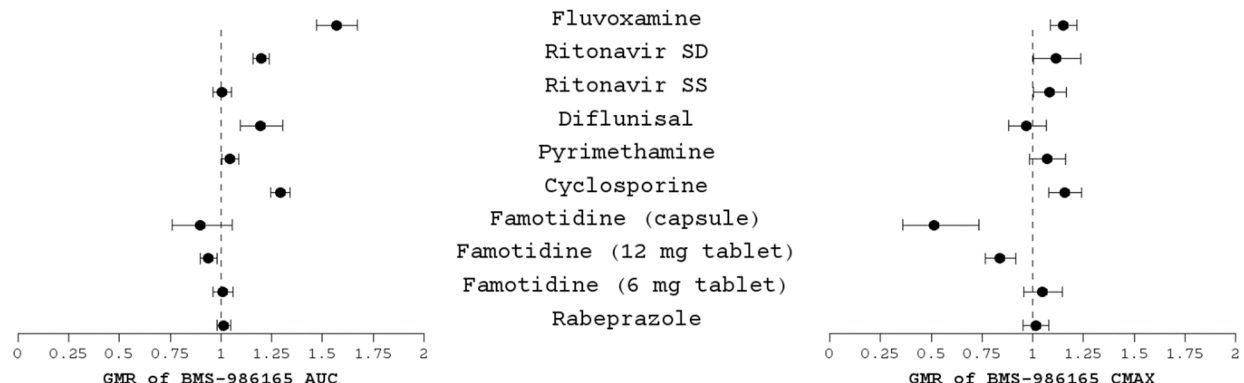
Studies included (ordered as above): Loestrin Ethynyl Estradiol (IM011-039), Loestrin Norethindrone (IM011-039), MTX (IM011-025), MMF MPA (IM011-071), Rosuvastatin (IM011-015).

DDI studies were performed with DEUC 12 mg BID or QD SS.

3.4.2.3 薬物相互作用：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

デュークラバシチニブは、第 1 相及び第 2 相反応、並びに尿及び糞便中排泄を含む複数の機序により、単一の経路に偏ることなく消失する。代謝酵素及びトランスポーターとしては CYP1A2、CYP2B6、CYP2D6、CYP3A5、CES2、UGT1A9、OCT1、P-gp 及び BCRP がデュークラバシチニブの ADME に関与している。フルボキサミン（CYP1A2 阻害薬）、リトナビル（CYP1A2 誘導薬）、シクロスポリン（P-gp/BCRP/OCT1 阻害薬）、Pyrimethamine（OCT1 阻害薬）、ジフルニサル（UGT1A9 阻害薬）を用いて実施した DDI 試験において、デュークラバシチニブの曝露量への最大の影響は、フルボキサミンを併用したときの AUC(INF)に対する 57%の増加であった（Figure 3.4.2.3-1）。有効性及び安全性に関する E-R 解析の結果から、こ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。

Figure 3.4.2.3-1: 併用薬がデュークラバシチニブの PK に及ぼす影響



Source: M2.7.2, Figure 3.5.2.2-1

DDI = drug-drug interaction, GMR = geometric mean ratio, QD = once daily, SD = single dose, SS = steady state. Studies included (ordered as above): Fluvoxamine (IM011-088, AUC[INF]), Ritonavir SD (Day 5, IM011-087, AUC[0-24]), Ritonavir SS (Day 15, IM011-087, AUC[INF]), Diffunisal (IM011-101, AUC[INF]), Pyrimethamine (IM011-100, AUC[INF]), Cyclosporine (IM011-045, AUC[TAU]), Famotidine (capsule, IM011-002D), Famotidine (12 mg DEUC tablet, IM011-031, AUC[INF]), Famotidine (6 mg DEUC tablet, IM011-119, AUC[INF]), Rabeprazole (IM011-090, AUC[INF]).

DDI studies were performed with DEUC 6 or 12 mg SD or QD SS.

3.5 推奨用量の選択

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第 2 相試験及び第 3 相試験の結果並びに有効性及び安全性評価項目の E-R 解析に基づき、デュークラバシチニブの申請用法・用量は 6 mg QD とした。

第 2 相試験 (011 試験) の結果から、デュークラバシチニブの 3 mg QD、3 mg BID、6 mg BID 及び 12 mg QD 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た。3 mg QOD での有意差は認められなかった。E-R 解析の結果、PASI 75 及び PASI 90 達成率は、3 mg BID 以上の用量でプラトーに達する傾向がみられた。その結果、第 2 相試験により最小有効用量 (3 mg QD) 及びほぼ最大の有効性を示す用量 (3 mg BID、6 mg BID 及び 12 mg QD) が特定された。

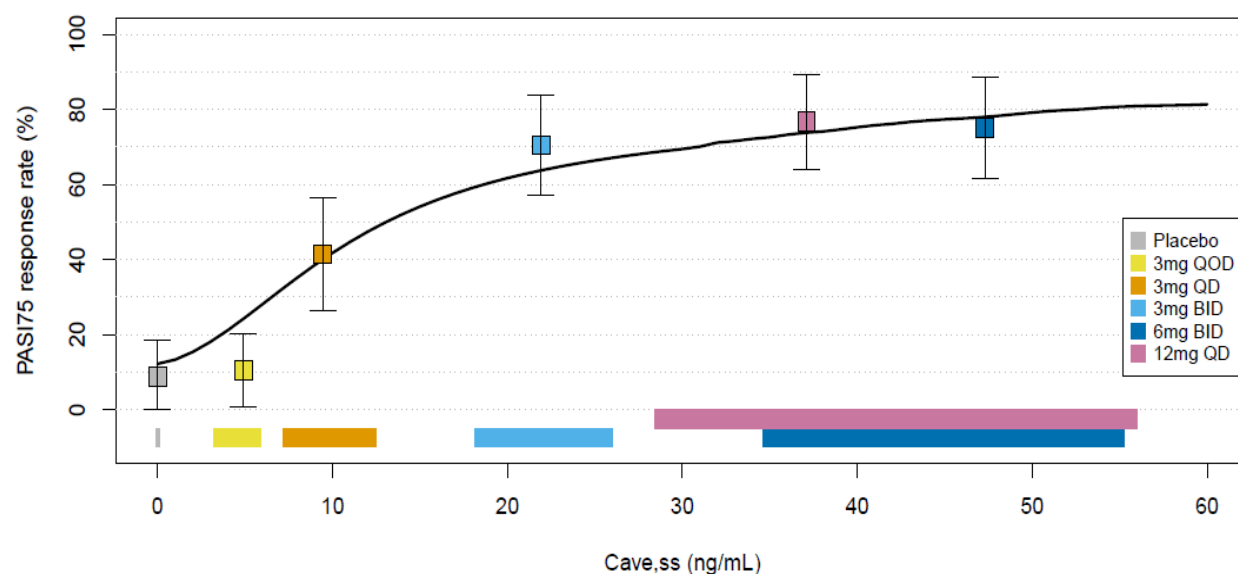
011 試験のデータを用いた E-R 解析の結果、デュークラバシチニブの曝露量と PASI 50、75、90 及び 100 達成率との間に有意な相関が認められ、QD 又は BID 投与にかかわらず、Cavgss が PASI 75 達成率の最良の予測因子であることが示された。Cavgss と PASI 75 達成率の予測反応曲線と 011 試験の PASI 75 達成率の実測値を Figure 3.5-1 に示した。第 2 相試験から得られたデータを用いた E-R モデルに基づくシミュレーションでは、第 2 相試験では評価されなかった 6 mg QD で投与したときの PASI 75 達成率が 3 mg BID 投与と同程度であることが示された。さらに、デュークラバシチニブの

6 mg QD 投与で予測される曝露量の範囲における有効性は E-R 曲線の最大達成率に近い推移となることが予想された。

全ての投与群においてデュークラバシチニブは安全で忍容性は良好であった。投与量の増加に伴い発現割合が増加する傾向がみられた有害事象は、上咽頭炎、上気道感染及びざ瘡であった。

デュークラバシチニブの有効性、安全性、忍容性及び E-R 解析の結果は、BID 投与に対する QD 投与の利便性に加え、中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者における 6 mg QD 投与の最適なベネフィット-リスクが示唆された。したがって、第 3 相試験（046 試験及び 047 試験）では、デュークラバシチニブ 6 mg QD 投与を選択した。

Figure 3.5-1: Cavgs と PASI 75 達成率の予測反応曲線と PASI 75 達成率の実測値の比較



Notes: The black line represents the model prediction. Data points represent observed response rates for each treatment arm with associated 95% confidence intervals. Shaded rectangles represent the 25th to 75th quartile range of Cavgs values for each treatment.

Source: M2.7.2, Figure 3.6.1-1

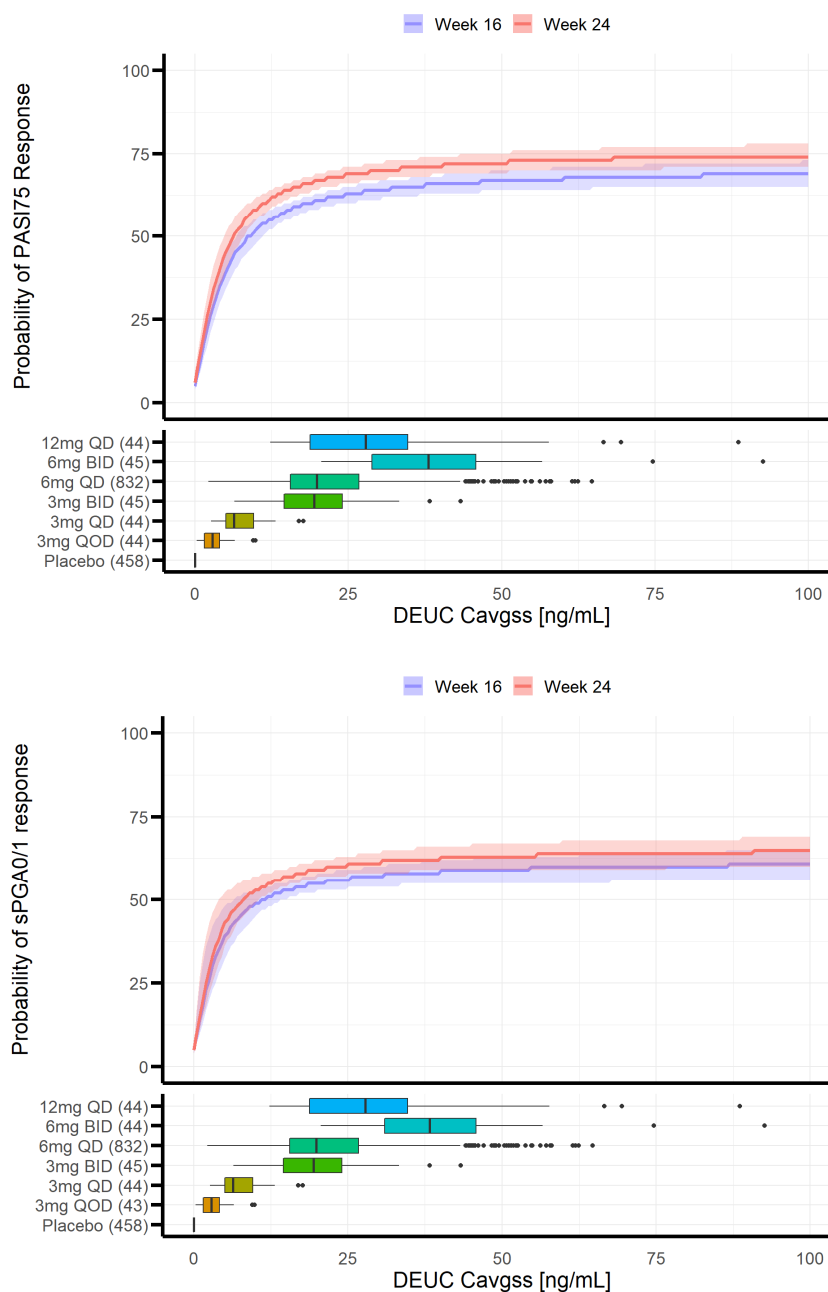
第 3 相試験（046 試験及び 047 試験）の結果から、複合主要評価項目〔投与 16 週での PASI 75 達成率及び sPGA（0/1）達成率〕のいずれにおいても、中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬の治療において、プラセボ又はアプレミラストに対するデュークラバシチニブ 6 mg の優越性が示された。

デュークラバシチニブの PK は 3～36 mg の範囲で線形であり、申請用量である 6 mg QD はこの範囲に含まれている。E-R 解析において、曝露量依存的な PASI 75 達成率及び sPGA（0/1）達成率の上昇が示された。6 mg QD での有効性は全体集団及び様々な部分集団（PASI 75 については体重、年齢、

性別、ベースラインの PASI、生物学的製剤による治療歴の有無及び人種／民族、sPGA（0/1）達成率については体重、地理的地域及び人種／民族）においてプラセボ群を上回っていた。

また、モデルを用いたシミュレーションの結果、投与 16 週及び投与 24 週における 6 mg QD での PASI 75 達成率及び sPGA（0/1）達成率は、全体集団及び部分集団において最大反応に近いと推定された（Figure 3.5-2）。

Figure 3.5-2: デュークラバシチニブの Cavgs に対する投与 16 週及び 24 週の PASI 75 達成率及び sPGA（0/1）達成率のモデル予測



Notes: Solid curve on upper panel gives the median sPGA01 or PASI75 probability for week 16 or 24 with a ribbon showing the corresponding 90% prediction interval. The boxplots at the bottom represent the exposure range achieved by each dosing regimen in Phase 2 or 3 studies with values in parenthesis representing sample size.

Abbreviations: BID = twice daily; QD = once daily; QOD = every other day; sPGA = static Physician's Global Assessment.

Source: M2.7.2, Figure 3.6.2.1-2 and Figure 3.6.2.1-5

デュークラバシチニブ又は BMT-153261 の曝露量と重篤な感染症、带状疱疹、MACE、Extended MACE、悪性腫瘍又はグレード 3 以上の CPK 上昇の発現との間に明らかな E-R 関係は認められなかった。曝露量と感染症および寄生虫症の発現割合の E-R 関係はなだらかであった。シミュレーションの結果、デュークラバシチニブの曝露量が 6 mg QD での曝露量と比較して 2 倍 (100%) 増加した場合、感染症又は寄生虫症のリスクが 2.5%増加することが示されたが、大半の感染症の重症度が軽度又は中等度であったことを考慮すると、この感染症および寄生虫症の発現割合の増加は、臨床的に意味のあるものではないと考えられた。

以上の結果から、デュークラバシチニブの 6 mg QD は、中等症から重症の乾癬患者において、最大の有効性が得られ、かつ安全性事象の発現を最小限にする最適な用法・用量であることが示された。

4 有効性の概括評価

本項では、デュークラバシチニブの尋常性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対する有効性を、第 3 相比較試験である 046 試験及び 047 試験、並びに第 3 相オープンラベル試験である 066 試験の結果に基づき、以下に示す。

4.1 有効性評価項目

4.1.1 有効性評価項目の定義

局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした全ての第 3 相試験では、sPGA 及び PASI を主要な有効性評価に用いた。また、治療困難な部位である頭皮、爪又は掌蹠に病変を有する被験者については、各部位特異的な有効性評価項目として、頭皮病変に対して ss-PGA 及び PSSI、爪病変に対して PGA-F、掌蹠病変に対して pp-PGA 及び pp-PASI を評価した。さらに、患者報告アウトカムである PSSD、DLQI、SF-36 及び EQ-5D-3L についても評価した。膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を含めた 066 試験では、GIS 及び JDA 総スコアも評価した。

これらの評価項目は、乾癬患者を対象とした第 3 相試験で標準的な臨床評価項目として用いられ、乾癬の臨床徴候及び症状を評価するために広く受け入れられている。主要評価項目、副次評価項目及びその他の評価項目の詳細は【M2.7.3、1.3 項】に示す。

4.1.2 統計解析

第 3 相比較試験（046 試験及び 047 試験）の有効性に関する統計解析手法の要約を以下に示す。第 3 相オープンラベル試験の統計解析は、【M2.7.3、1.4.2 項】に示す。

4.1.2.1 解析対象集団

第 3 相比較試験（046 試験及び 047 試験）では、特に明記しない限り、有効性の主要な解析対象集団として FAS を用いた。FAS は、ランダム化され、治験薬投与に割り付けられた全ての被験者と定義した。Intent-to-Treat の原則に従って、被験者はランダム化された投与群ごとに解析された。

4.1.2.2 階層的検定手順

046 試験及び 047 試験ではいずれも、2 つの主要評価項目である投与 16 週の sPGA（0/1）達成率及び PASI 75 達成率について、プラセボに対するデュークラバシチニブの有意性を第 1 種の過誤 = 0.05 で両側検定した。

2 つの主要評価項目がいずれも統計学的に有意と示された場合にのみ、主な副次評価項目について統計解析を実施することとした。主な副次評価項目については、第一種の過誤を制御するため、デュークラバシチニブとプラセボとの比較、デュークラバシチニブとアプレミラストとの比較において、それぞれ別の検定グループとして第一種の過誤 = 0.025 で両側検定した。各検定グループ内では階層的検定手順を実施した。

階層的検定は、帰無仮説が第 1 種の過誤 = 0.025 で棄却された場合は、それぞれ検定のグループ内で次の主な副次評価項目に進むものとした。いずれかの段階で評価項目が有意でなかった場合、その検定グループ内のその後の全ての比較は記述的とみなした。

046 試験及び 047 試験の主な副次評価項目の階層的検定順序を【M2.7.3、Table 1.4.1.1-1】に示す。

4.2 被験者の内訳

4.2.1 第 3 相比較試験

046 試験及び 047 試験は投与開始から投与 24 週までは同一の試験デザインで、投与 16 週まではプラセボ対照期間、投与 24 週まではアプレミラスト対照期間とした。投与 24 週以降は治験薬投与方法が異なり、046 試験では継続投与が行われ、047 試験では治療中止及び維持投与期とされた。両試験の被験者の内訳を試験期間全体及び各時期別に試験ごとに【M2.7.3、3.1.1.1.1 項】及び【M2.7.3、3.1.1.1.2 項】に示す。

046 試験では 666 例の被験者がランダム化され、デュークラバシチニブ群 332 例、プラセボ群 166 例、アプレミラスト群 168 例が有効性解析対象として FAS に含まれた。プラセボ群の 1 例は、誤ってランダム化されたため、治験薬の投与前に試験を中止した。ランダム化され治験薬を投与された 665

例のうち、投与 16 週までのプラセボ対照期間を完了した被験者はデュークラバシチニブ群 307 例、プラセボ群 145 例、アプレミラスト群 145 例であった。さらに、投与 24 週までのアプレミラスト対照期間を完了した被験者は、デュークラバシチニブ投与被験者（デュークラバシチニブ群及びプラセボからの切り替え含む）442 例、アプレミラスト群 141 例であった。投与 52 週までの期間を完了した被験者は、デュークラバシチニブ投与被験者（デュークラバシチニブ群並びにプラセボ又はアプレミラストからの切り替え含む）444 例、アプレミラスト群 83 例であった。試験期間全体（投与 0～52 週）でランダム化された 666 例のうち、535 例（80.3%）の被験者が試験を完了し、517 例（77.6%）が長期継続試験（075 試験）に移行した。試験中止の主な理由は、被験者の希望が 62 例（9.3%）、有害事象が 27 例（4.1%）、追跡不能が 21 例（3.2%）であった。

047 試験では 1020 例の被験者がランダム化され、デュークラバシチニブ群 511 例、プラセボ群 255 例、アプレミラスト群 254 例が有効性解析対象として FAS に含まれた。デュークラバシチニブ群の 1 例は同意撤回のため、プラセボ群の 1 例は誤ってランダム化されたため、治験薬の投与前に試験を中止した。ランダム化され治験薬を投与された 1018 例のうち、投与 16 週までのプラセボ対照期間を完了した被験者はデュークラバシチニブ群 456 例、プラセボ群 212 例、アプレミラスト群 217 例であった。さらに、投与 24 週までのアプレミラスト対照期間を完了した被験者は、デュークラバシチニブ投与被験者（デュークラバシチニブ群及びプラセボからの切り替え含む）642 例、アプレミラスト群 208 例であった。投与 52 週までの期間を完了した被験者は、デュークラバシチニブ投与被験者（デュークラバシチニブ群並びにプラセボ又はアプレミラストからの切り替え含む）535 例、プラセボ投与被験者デュークラバシチニブ又はアプレミラストからの切り替え含む）214 例であった。試験期間全体でランダム化された 1020 例のうち、751 例（73.6%）の被験者が試験を完了し、703 例（68.9%）が長期継続試験（075 試験）に移行した。試験中止の主な理由は、被験者の希望（12.5%）、有害事象（5.0%）、その他（4.2%）であった。

4.2.2 第 3 相オープンラベル試験

066 試験の被験者の内訳を【M2.7.3、Table 3.1.2.1-1】に示す。066 試験では、83 例の被験者が登録され、スクリーニング検査により適格とされた被験者 74 例がデュークラバシチニブ 6 mg QD を投与された（PP 集団 63 例、GPP 集団 3 例、EP 集団 8 例）。デュークラバシチニブの投与を中止した被験者は、全体で 6 例（8.1%）であり、その内訳は PP 集団で 4 例及び EP 集団で 2 例であった。中止理由は有害事象が 4 例（PP 集団 2 例、EP 集団 2 例）、効果不十分及び被験者の希望が各 1 例（いずれも PP 集団）であった。68 例（91.9%）が投与を完了し、66 例（89.2%）が長期継続試験である 075 試験に移行した。

4.3 ベースラインの人口統計学的特性、疾患特性及び前治療

4.3.1 第3相比較試験

046 試験及び 047 試験の対象集団のベースライン特性は各試験内の投与群間及び両試験間で類似しており、罹病期間、疾患活動性及び乾癬に対する前治療から、中等症から重症の尋常性乾癬患者を代表するものであった。被験者のベースライン特性については、両試験のデザインの類似性から統合データを示す。個々の試験結果は【M2.7.3、3.1.1.2 項】に示した。

4.3.1.1 人口統計学的特性

046 試験及び 047 試験全体での平均年齢は 46.6 歳（範囲：18～84 歳）であり、被験者の 10.0%が 65 歳以上であった。また、全体的に女性（33.2%）に比べて男性（66.8%）の割合が高く、平均体重は 90.69 kg 及び平均 BMI は 30.54 kg/m²であった。性別の割合、体重及び BMI は、各試験の投与群間で同様であった。2 試験全体で白人の割合が高く（87.1%）、各試験内の人種の分布は投与群間で類似していたが、アジア人の割合は 2 試験の実施地域の違いにより 047 試験（全体で 4.3%）に比べて 046 試験（全体で 18.2%）で高かった。

4.3.1.2 疾患特性

046 試験及び 047 試験のベースラインの疾患特性は、試験間及び各試験の投与群間でおおむね類似していた。両試験全体での発症年齢の平均値は 28.8 歳で、罹病期間の平均値は 18.63 年であった。2 試験全体ではほとんどの被験者（79.8%）のベースラインの sPGA スコアは 3 で、PASI スコアの平均値は 21.19 で、PASI スコアが 20 を超える被験者の割合は 42.5%であった。BSA の平均値は 26.4%であり、被験者の約 50%は BSA が 20%を超えていた。ほとんどの被験者（87.2%）は頭皮に乾癬病変を有し、爪病変を有する被験者は 42.1%、掌蹠病変を有する被験者は 16.4%であった。被験者の約 18%は関節症性乾癬を有していた。

4.3.1.3 前治療

046 試験及び 047 試験の乾癬に対する前治療は、試験間及び各試験の投与群間でおおむね類似していた。両試験全体で、全身治療薬（乾癬又は関節症性乾癬に対する生物学的製剤又は生物学的製剤以外の全身治療薬を含む）の治療歴を有する被験者は 57.6%であり、生物学的製剤の治療歴を有する被験者は 34.8%であった。このうち、TNF 阻害薬は 16.1%、IL-17 阻害薬は 16.6%、IL12/23 阻害薬は 4.9%、IL-23 阻害薬は 4.4%の被験者に投与された。光線療法歴を有する被験者は 40.0%であった。

4.3.2 第3相オープンラベル試験

066 試験のベースライン特性は、GPP 集団及び EP 集団で全般的に疾患重症度が高い傾向が認められたものの、PP 集団、GPP 集団及び EP 集団間でおおむね類似していた（【M2.7.3、3.1.2.2 項】）

投与された被験者は、1 例を除き全て日本人であった。被験者全体で、女性（23.0%）に比べて男性（77.0%）の割合が高かった。平均年齢は被験者全体で 48.6 歳（範囲：23～71 歳）であり、65 歳以

上の被験者は PP 集団の 6 例のみであった。被験者全体で平均体重は 70.65 kg、平均 BMI は 25.16 kg/m²であった。

被験者全体での発症年齢の平均値は 33.9 歳で、罹病期間の平均値は 15.51 年であった。ほとんどの被験者 (87.8%) のベースラインの sPGA スコアは 3 で、約 10%の被験者は sPGA スコアが 4 であった。GPP 集団の 1 例はベースラインの sPGA スコアが 1 であった。被験者全体の PASI スコアの平均値は 23.63 で、PP 集団 (21.07) 及び GPP 集団 (20.80) に比べて EP 集団 (44.85) で高かった。被験者全体の BSA の平均値は 36.7%で、PP 集団 (30.3%) 及び GPP 集団 (37.0%) に比べて EP 集団 (86.8%) で高かった。

全身治療薬 (乾癬又は関節症性乾癬に対する生物学的製剤又は生物学的製剤以外の全身治療薬を含む) の治療歴を有する被験者は 73.0%であり、生物学的製剤の治療歴を有する被験者は 24.1%であった。光線療法歴を有する被験者は 41.9%であった。被験者の 4.1%はスクリーニング時に関節症性乾癬を有していた。

4.4 全有効性試験の結果の比較検討

4.4.1 第 3 相比較試験

4.4.1.1 主要評価項目及び主な副次評価項目

046 試験及び 047 試験共に、投与 16 週の sPGA (0/1) 達成率及び PASI 75 達成率はいずれも、プラセボ群に比べデュークラバシチニブ群で統計学的に有意に高く、臨床的に意味のある改善が示された (Table 4.4.1.1-1 及び Table 4.4.1.1-2、全て $p < 0.0001$)。

両試験において、2 つの主要評価項目でデュークラバシチニブ群の統計学的有意性が示されたため、主な副次評価項目について、階層的検定手順を用いてデュークラバシチニブ群をプラセボ群又はアプレミラスト群と比較した。両試験とも、プラセボ群又はアプレミラスト群に対する各検定グループ内の最終順位の評価項目を除き、全ての評価項目でデュークラバシチニブ群はプラセボ群又はアプレミラスト群に比べ統計学的に有意な改善を示した。これらの結果から、乾癬の疾病負荷に関する臨床指標及び患者報告アウトカムにおいて、プラセボ及びアプレミラストと比べて、デュークラバシチニブの統計学的に有意で臨床的に意味のある有効性が示された。デュークラバシチニブの有効性は投与 24 週までアプレミラストを上回り、sPGA (0/1) 達成率及び PASI 75 達成率は投与 52 週にも維持されていた。

Table 4.4.1.1-1: 主要評価項目及び主な副次評価項目の結果（046 試験） - FAS

Endpoint	DEUC vs Placebo		P-value	Endpoint	DEUC vs Apremilast		P-value
	DEUC N = 332	Placebo N = 166			DEUC N = 332	Apremilast N = 168	
<i>Co-primary endpoints</i>							
PASI 75 at Week 16	58.4%	12.7%	< 0.0001				
sPGA 0/1 at Week 16	53.6%	7.2%	< 0.0001				
<i>Key secondary endpoints</i>				<i>Key secondary endpoints</i>			
PASI 90 at Week 16	35.5%	4.2%	< 0.0001	sPGA 0/1 at Week 16	53.6%	32.1%	< 0.0001
ss-PGA 0/1 at Week 16	70.3%	17.4%	< 0.0001	PASI 75 at Week 16	58.4%	35.1%	< 0.0001
sPGA 0 at Week 16	17.5%	0.6%	< 0.0001	PASI 90 at Week 16	35.5%	19.6%	0.0002
PASI 100 at Week 16	14.2%	0.6%	< 0.0001	sPGA 0/1 at Week 24	58.7%	31.0%	< 0.0001
PSSD Symptom Score 0 at Week 16	7.9%	0.7%	0.0013	PASI 75 at Week 24	69.3%	38.1%	< 0.0001
DLQI 0/1 at Week 16*	41.0%	10.6%	< 0.0001	PASI 90 at Week 24	42.2%	22.0%	< 0.0001
PGA-F 0/1 at Week 16	20.9%	8.8%	0.1049	CFB in PSSD Symptom Score at Week 16 (adjusted mean)	-26.7	-17.8	< 0.0001
				ss-PGA 0/1 at Week 16	70.3%	39.1%	< 0.0001
				sPGA 0/1 at Week 52 and at Week 24	45.5%	22.2%	< 0.0001
				PASI 75 at Week 52 and at Week 24	56.3%	30.5%	< 0.0001
				PASI 90 at Week 52 and at Week 24	31.0%	15.6%	0.0002
				sPGA 0 at Week 16	17.5%	4.8%	< 0.0001
				PSSD Symptom Score 0 at Week 16	7.9%	4.4%	0.1702

* Endpoint in the Ex-US hierarchy only

CFB - change from baseline; DEUC - deucravacitinib

Statistically significant p-values are designated using boldface type.

Source: M2.7.3, Table 3.2.1.1-1 and Table 3.2.1.2-1

Table 4.4.1.1-2: 主要評価項目及び主な副次評価項目の結果 (047 試験) - FAS

Endpoint	DEUC vs Placebo		P-value	Endpoint	DEUC vs Apremilast		P-value
	DEUC N = 511	Placebo N = 255			DEUC N = 511	Apremilast N = 254	
<i>Co-primary endpoints</i>							
PASI 75 at Week 16	53.0%	9.4%	< 0.0001				
sPGA 0/1 at Week 16	49.5%	8.6%	< 0.0001				
<i>Key secondary endpoints</i>				<i>Key secondary endpoints</i>			
PASI 90 at Week 16	27.0%	2.7%	< 0.0001	sPGA 0/1 at Week 16	49.5%	33.9%	< 0.0001
ss-PGA 0/1 at Week 16	59.7%	17.3%	< 0.0001	PASI 75 at Week 16	53.0%	39.8%	0.0004
sPGA 0 at Week 16	15.7%	1.2%	< 0.0001	PASI 90 at Week 16	27.0%	18.1%	0.0046
PASI 100 at Week 16	10.2%	1.2%	< 0.0001	sPGA 0/1 at Week 24	49.8%	29.5%	< 0.0001
PSSD Symptom Score 0 at Week 16	7.5%	1.3%	0.0005	PASI 75 at Week 24	58.7%	37.8%	< 0.0001
DLQI 0/1 at Week 16*	37.6%	9.8%	< 0.0001	PASI 90 at Week 24	32.5%	19.7%	0.0001
Time to Relapse until Week 52 in Week 24 PASI 75 responders*	-- ^a	-- ^a	< 0.0001	CFB in PSSD Symptom Score at Week 16 (adjusted mean)	-28.3	-21.1	< 0.0001
PGA-F 0/1 at Week 16	20.3%	7.9%	0.0621	ss-PGA 0/1 at Week 16	59.7%	36.7%	< 0.0001
				sPGA 0 at Week 16	15.7%	6.3%	0.0002
				PSSD Symptom Score 0 at Week 16	7.5%	4.3%	0.0928

* Endpoint in the Ex-US hierarchy only

a Median times are not estimable since less than 50% had relapse in each treatment group. P-value is for Kaplan-Meier comparison of time to relapse.

CFB - change from baseline; DEUC - deucravacitinib

Statistically significant p-values are designated using boldface type.

Source: M2.7.3, Table 3.2.1.1-1 and Table 3.2.1.2-2

4.4.1.2 投与 24 週までの PASI 関連評価項目

PASI 75 達成率、PASI 90 達成率及び PASI 100 達成率

046 試験及び 047 試験共に、投与 16 週の PASI 75 達成率はデュークラバシチニブ群ではプラセボ群と比べ統計学的に有意に高かった（全て $p < 0.0001$ ）。より厳格な指標である PASI 90 達成率及び PASI 100 達成率（乾癬皮膚病変の完全な消失）についても、デュークラバシチニブ群ではプラセボ群と比べ統計学的に有意に高かった（全て $p < 0.0001$ ）。アプレミラスト群との比較においても、両試験の投与 16 週及び投与 24 週の PASI 75 達成率及び PASI 90 達成率はデュークラバシチニブ群で高く、統計学的な有意差が示された（ $p \leq 0.0046$ ）。さらに、投与 16 週及び投与 24 週の PASI 100 達成率は、デュークラバシチニブ群でアプレミラスト群よりも高かった（名目上の $p \leq 0.0066$ ）（M2.7.3、Table 3.2.1.4-1）。

PASI スコアのベースラインからの変化率

デュークラバシチニブ群の PASI スコアは、投与開始後早期からプラセボ群より改善（減少）し、PASI スコアのベースラインからの変化率（平均値）の群間差は両試験で投与 1 週から認められ（名目上の $p < 0.0001$ ）、群間差は投与 16 週まで増加し続けた。アプレミラスト群との比較では、PASI スコアのベースラインからの変化率（平均値）の群間差は、046 試験で投与 4 週から（名目上の $p < 0.0012$ ）、047 試験で投与 8 週から（名目上の $p < 0.0001$ ）認められ、デュークラバシチニブ群の PASI スコアは投与 24 週まで改善し続けた（M2.7.3、3.2.1.4.2 項）。

4.4.1.3 投与 24 週までの sPGA（0/1）達成率及び sPGA（0）達成率

046 試験及び 047 試験共に、投与 16 週の sPGA（0/1）達成率及び sPGA（0）達成率はデュークラバシチニブ群ではプラセボ群と比べて統計学的に有意に高かった（全て $p < 0.0001$ ）。アプレミラスト群との比較においても、両試験の投与 16 週及び投与 24 週の sPGA（0/1）達成率はデュークラバシチニブ群で高く、統計学的な有意差が示された（全て $p < 0.0001$ ）。また、投与 16 週及び投与 24 週の sPGA（0）達成率についても、デュークラバシチニブ群はアプレミラスト群と比べて高く、投与 16 週では統計学的な有意差が認められた（両試験で投与 16 週は $p \leq 0.0002$ 、投与 24 週は名目上の $p \leq 0.0044$ ）（M2.7.3、Table 3.2.1.5-1）。

4.4.1.4 効果の維持及び持続性

本項では、046 試験及び 047 試験でのデュークラバシチニブの 52 週間投与による長期有効性の結果を示す。046 試験及び 047 試験の試験デザインにより、いずれの試験もデュークラバシチニブの 52 週間の継続投与による効果の維持を評価した。さらに、046 試験では投与 24 週及び投与 52 週の両時点でのレスポンド解析による持続的な有効性を評価し、047 試験では、投与 24 週に PASI 75 を達成したデュークラバシチニブ群の被験者は、デュークラバシチニブ（継続投与群）又はプラセボ（投与中止群）のいずれかに再ランダム化され、デュークラバシチニブの効果の維持及び持続性（消失又は再発）を評価した。

4.4.1.4.1 投与 52 週までの PASI 達成率

046 試験では、デュークラバシチニブを 52 週間投与したときの PASI 75 達成率を評価した (M2.7.3、3.2.1.8.1 項)。デュークラバシチニブ群の PASI 75 達成率は、投与 16 週に 58.4%、投与 24 週に 69.3% と改善し続け、その後投与 52 週まで維持された (65.1%)。プラセボ群では投与 16 週にプラセボからデュークラバシチニブに切り替えられ、切り替え後 4 週 (投与 20 週) の PASI 75 達成率は 26.2% であった。切り替え後 12 週 (投与 28 週) の PASI 75 達成率は 59.0% で、デュークラバシチニブ群の投与 16 週の PASI 75 達成率と同程度であった。

PASI 75 達成率と同様に、デュークラバシチニブ群の PASI 90 達成率及び PASI 100 達成率も投与 52 週まで維持された (それぞれ 44.0% 及び 19.3%) (M2.7.3、Figure 3.2.1.8-5)。

046 試験のアプレミラスト群で投与 24 週に PASI 50 を達成せずデュークラバシチニブに切り替えられた被験者 (54 例) の PASI 75 達成率は、切り替え後 8 週 (投与 32 週) に改善し (22.2%)、投与 52 週まで改善し続けた (46.3%) (M2.7.3、3.2.1.8.1 項)。

4.4.1.4.2 投与 52 週までの sPGA 達成率

046 試験では、デュークラバシチニブを 52 週間投与したときの sPGA (0/1) 達成率を評価し、PASI 75 達成率と一貫した結果が得られた (M2.7.3、3.2.1.8.1 項)。デュークラバシチニブ群の sPGA (0/1) 達成率は、投与 16 週には 53.6% で、投与 52 週まで維持された (52.7%)。投与 16 週にプラセボからデュークラバシチニブに切り替えられた被験者での投与 32 週 (切り替え後 16 週) の sPGA (0/1) 達成率は 53.5% で、デュークラバシチニブ群の投与 16 週の sPGA (0/1) 達成率と同程度であった。

sPGA (0/1) 達成率と同様に、デュークラバシチニブ群の sPGA (0) 達成率についても、投与 52 週まで維持された (23.5%) (M2.7.3、Figure 3.2.1.8-6)。

046 試験のアプレミラスト群で投与 24 週に PASI 50 を達成せずデュークラバシチニブに切り替えられた被験者 (54 例) の sPGA (0/1) 達成率は、切り替え後 8 週 (投与 32 週) に改善し (18.5%)、投与 52 週まで改善し続けた (42.6%) (M2.7.3、3.2.1.8.1 項)。

4.4.1.4.3 投与 24 週のレスポnderにおけるデュークラバシチニブの有効性の維持

046 試験及び 047 試験のデュークラバシチニブ群で、投与 24 週に PASI 75、PASI 90、PASI 100 又は sPGA (0/1) を達成した被験者 (レスポnder) における投与 52 週の PASI 75 達成率、PASI 90 達成率、PASI 100 達成率及び sPGA (0/1) 達成率の維持を評価した (M2.7.3、3.2.1.8.2 項)。

047 試験では、デュークラバシチニブ群で投与 24 週に PASI 75 を達成した被験者のうち、継続投与群の 80.4% が投与 52 週に PASI 75 を達成したのに対し、投与中止群では 31.3% であった。同様に、デュークラバシチニブ群で投与 24 週に PASI 75 を達成し sPGA (0/1) も達成した被験者のうち、投与 52 週に sPGA (0/1) を達成した被験者は、投与中止群 (23.5%) と比べて継続投与群 (70.3%) で

高かった。投与 24 週に PASI 90 又は PASI 100 を達成した被験者の投与 52 週の PASI 90 達成率又は PASI 100 達成率についても、投与中止群と比べて継続投与群で維持されており、デュークラバシチニブの効果の維持が示された (M2.7.3、Table 3.2.1.8-1)。

046 試験のデュークラバシチニブ群で投与 24 週に PASI 75 又は sPGA (0/1) を達成した被験者のほとんどが投与 52 週にも PASI 75 又は sPGA (0/1) を達成した (81.3%又は 77.4%)。投与 24 週に PASI 90 又は PASI 100 を達成した被験者の投与 52 週の PASI 90 達成率又は PASI 100 達成率は、それぞれ 73.6%又は 62.1%であり、デュークラバシチニブの 52 週間の継続投与による有効性の維持が示された (M2.7.3、Table 3.2.1.8-2)。

4.4.1.4.4 効果の持続

PASI 75 反応の消失

047 試験のデュークラバシチニブ群で投与 24 週に PASI 75 を達成した被験者のうち、投与 52 週までの間に PASI 75 反応が消失した被験者の割合は、投与中止群では 78.7% (118/150 例) であったが、継続投与群では 26.9% (39/145 例) で低かった。PASI 75 反応が消失するまでの期間の中央値は、投与中止群では 85 日 (約 12 週間) であったが、継続投与群では PASI 75 反応が消失した被験者が 50% 未満であったため算出できなかった。これらのことから、デュークラバシチニブの継続投与による効果の持続性が示された (M2.7.3、Table 3.2.1.8-4)。

sPGA (0/1) 反応の消失

047 試験のデュークラバシチニブ群で投与 24 週に PASI 75 を達成した被験者のうち、投与 24 週に sPGA (0/1) も達成した被験者は約 80%であった。これらの被験者のうち投与 52 週までの間に sPGA (0/1) 反応が消失した被験者の割合は、投与中止群では 87.4% (104/119 例) であったが、継続投与群では 46.6% (55/118 例) で低かった。sPGA (0/1) 反応が消失するまでの期間の中央値は、投与中止群では 57 日 (約 8 週間) であったが、継続投与群では sPGA (0/1) 反応が消失した被験者が 50% 未満であったため算出できなかった。これらのことから、デュークラバシチニブの継続投与による効果の持続性が示された (M2.7.3、Table 3.2.1.8-5)。

再発までの期間

047 試験では、有効性の主な副次評価項目として再発までの期間を評価した。再発は、投与 24 週に PASI 75 を達成した被験者での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した。

デュークラバシチニブ群で投与 24 週に PASI 75 を達成した被験者での再発率は、投与中止群 (45.3%) よりも継続投与群 (5.5%) で低く、再発までの期間について統計学的な有意差が認められた ($p < 0.0001$)。デュークラバシチニブの投与中止群では投与 24 週の投与中止後 12 週に PASI 75 反応の消失が認められたが、再発した被験者の割合は継続投与群及び投与中止群のいずれも 50%未満

であり、再発までの期間の中央値は推定できなかった。投与中止群の再発までの期間の中央値は観察期間である 28 週（196 日）を超えることから、デュークラバシチニブの効果の持続性が支持される（M2.7.3、Table 3.2.1.8-6）。

4.4.1.5 部位別の評価

4.4.1.5.1 頭皮病変

第 3 相比較試験では、頭皮病変に対するデュークラバシチニブの有効性を ss-PGA（0/1）達成率及び PSSI 90 達成率で評価した。頭皮病変に対する評価は、ベースラインの ss-PGA スコアが 3 以上（中等度から重度の頭皮病変）の被験者を対象とし、被験者全体で 64.3%（1084/1686 例）が評価に含まれた。

046 試験及び 047 試験共に、投与 16 週の ss-PGA（0/1）達成率は、プラセボ群及びアプレミラスト群と比べてデュークラバシチニブ群で統計学的に有意に高かった（全て $p < 0.0001$ ）。また、投与 24 週の ss-PGA（0/1）達成率はアプレミラスト群と比べてデュークラバシチニブ群で高かった（名目上の $p \leq 0.0003$ ）。PSSI 90 達成率についても、投与 16 週のプラセボ群との比較、投与 16 週及び投与 24 週のアプレミラスト群との比較で、デュークラバシチニブ群で高かった（全て名目上の $p < 0.0001$ ）。これらの結果から、頭皮病変に対するデュークラバシチニブの有効性が示され、また、アプレミラストに対する優越性が示された（M2.7.3、Table 3.2.1.6-1）。

4.4.1.5.2 爪病変

第 3 相比較試験では爪病変に対するデュークラバシチニブの有効性を、PGA-F（0/1）達成率で評価した。爪病変に対する評価は、ベースラインの PGA-F スコアが 3 以上（中等度から重度の爪病変）の被験者を対象とし、被験者全体で 14.7%（248/1686 例）が評価に含まれた。個々の試験では、評価対象となる重症度基準を満たす被験者は少なく、爪病変を評価するための十分な被験者数ではないため、046 試験及び 047 試験を統合解析することで意味のある評価を可能とした。

統合解析での投与 16 週の PGA-F（0/1）達成率は、プラセボ群（8.3%）と比べてデュークラバシチニブ群（20.5%）で高かった〔群間差 12.3%（95% CI: 2.4, 22.1）、名目上の $p = 0.0272$ 〕。デュークラバシチニブ群の PGA-F（0/1）達成率は投与 24 週まで増加し続け、爪の成長が遅いことを考慮すると経時的な改善傾向が示された（M2.7.3、Table 3.2.1.6-2）。

4.4.1.5.3 掌蹠病変

第 3 相比較試験では掌蹠病変に対するデュークラバシチニブの有効性を、pp-PGA（0/1）達成率及び pp-PASI スコアのベースラインからの変化量で評価した。掌蹠病変に対する評価は、ベースラインの pp-PGA スコアが 3 以上（中等度から重度の掌蹠病変）の被験者を対象とし、被験者全体で 6.9%（116/1686 例）が評価に含まれた。個々の試験では、評価対象となる重症度基準を満たす被験者は少なく、掌蹠病変を評価するための十分な被験者数ではないため、046 試験及び 047 試験を統合解析することで意味のある評価を可能とした。

統合解析での投与 16 週の pp-PGA (0/1) 達成率は、プラセボ群 (16.0%) と比べてデュークラバシチニブ群 (49.1%) で高かった [群間差 33.1% (95% CI: 13.5, 52.8)、名目上の $p = 0.0052$]。デュークラバシチニブ群の pp-PGA (0/1) 達成率は投与 24 週に上昇した。投与 16 週の pp-PASI スコア変化量 (平均値) についても、プラセボ群 (-4.2) と比べてデュークラバシチニブ群 (-13.3) ではベースラインからの改善が認められた [群間差 -9.1 (95% CI: -14.0, -4.2)、名目上の $p = 0.0004$] (M2.7.3、Table 3.2.1.6-3)。

4.4.1.6 患者報告アウトカム

4.4.1.6.1 Psoriasis Symptoms and Signs Diary

PSSD による乾癬の評価は、ベースラインに PSSD の症状スコア及び徴候スコアがそれぞれ 1 以上の被験者を対象とし、約 90%の被験者が評価に含まれた。デュークラバシチニブの投与により、乾癬に伴う症状 (かゆみ、痛み、刺痛感、灼熱感、皮膚のつっぱり感) 及び徴候 (皮膚乾燥、ひび割れ、鱗屑、脱落又は剥離、発赤、出血) の複合重症度は投与 16 週及び投与 24 週に大きく改善することが示された (M2.7.3、3.2.1.7.1 項)。

PSSD 症状スコア

046 試験及び 047 試験のいずれも、投与 16 週に PSSD 症状スコアが 0 を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較してデュークラバシチニブ群では統計学的に有意に高かった (046 試験で $p = 0.0013$ 、047 試験で $p = 0.0005$)。両試験の投与 16 週の PSSD 症状スコアのベースラインからの変化量の平均値について、アプレミラスト群と比べてデュークラバシチニブ群で統計学的に有意な改善が認められ ($p < 0.0001$)、この有意差は投与 24 週でも維持されていた (名目上の $p < 0.0001$)。プラセボ群との比較においても、投与 16 週の PSSD 症状スコア変化量の平均値は、両試験ともデュークラバシチニブ群でより改善した (いずれも名目上の $p < 0.0001$) (M2.7.3、Table 3.2.1.7-1)。

PSSD 徴候スコア

046 試験及び 047 試験のいずれも、PSSD 徴候スコアは、投与 16 週のプラセボ群との比較、投与 16 週及び投与 24 週のアプレミラスト群との比較において、デュークラバシチニブ群ではベースラインから大きく改善した (いずれも名目上の $p < 0.0001$)。

デュークラバシチニブ群で投与 16 週に PSSD 徴候スコアが 0 であった被験者の割合は、046 試験で 4.3%及び 047 試験で 3.9%であったが、プラセボ群では認められなかった。アプレミラスト群との比較において、投与 16 週に PSSD 徴候スコアが 0 であった被験者の割合は、047 試験では投与群間で同様であったが、046 試験ではデュークラバシチニブ群で数値的に高かった。両試験とも投与 24 週に PSSD 徴候スコアが 0 であった被験者の割合は、デュークラバシチニブ群で増加した (M2.7.3、Table 3.2.1.7-1)。

4.4.1.6.2 Quality of Life

DLQI

DLQI による乾癬の評価は、ベースラインの DLQI スコアが 2 以上の被験者を対象とした。被験者全体で 96.7% (1631/1686 例) が評価に含まれた。被験者全体で DLQI スコアのベースラインの平均値は 12.0 であり、乾癬による QOL への大きな悪影響が認められた。

デュークラバシチニブの投与により、QOL に対する乾癬の影響は投与 16 週及び投与 24 週に大きく改善することが示された。両試験とも投与 16 週の DLQI (0/1) 達成率は、プラセボ群と比べてデュークラバシチニブ群で統計学的に有意に高かった ($p < 0.0001$)。アプレミラスト群との比較においても、投与 16 週及び投与 24 週の DLQI (0/1) 達成率はデュークラバシチニブ群で高かった (いずれも名目上の $p \leq 0.0088$)。両試験での DLQI のベースラインからの変化量の平均値は、投与 16 週のプラセボ群との比較、投与 16 週及び投与 24 週のアプレミラスト群との比較において、デュークラバシチニブ群で改善した (いずれも名目上の $p < 0.0001$) (M2.7.3、Table 3.2.1.7-2)。

SF-36

両試験ともに SF-36 PCS スコアは、投与 16 週のプラセボ群との比較 (名目上の $p \leq 0.0003$)、投与 24 週のアプレミラスト群との比較 (名目上の $p \leq 0.0045$) において、デュークラバシチニブ群で大きく改善した。アプレミラスト群との比較では、投与 16 週の SF-36 PCS スコア変化量の平均値は 046 試験では群間差は認められなかったものの (名目上の $p = 0.1295$)、047 試験ではデュークラバシチニブ群で改善が認められた (名目上の $p = 0.0218$) (M2.7.3、Table 3.2.1.7-3)。

046 試験では、デュークラバシチニブ群の SF-36 MCS スコアは、投与 16 週のプラセボ群と比べて大きく改善し (名目上の $p = 0.0182$)、投与 16 週及び投与 24 週のアプレミラスト群と比べて改善が認められた (それぞれ名目上の $p = 0.0251$ 及び $p = 0.0024$)。047 試験では、デュークラバシチニブ群の SF-36 MCS スコア変化量の平均値は、プラセボ群及びアプレミラスト群と同程度であった (M2.7.3、Table 3.2.1.7-3)。

EQ-5D-3L

両試験ともに、投与 16 週の EQ-5D-3L VAS スコア変化量 (平均値) は、プラセボ群と比べてデュークラバシチニブ群で改善した (046 試験では名目上の $p < 0.0001$ 、047 試験では名目上の $p = 0.0022$) (M2.7.3、Table 3.2.1.7-4)。

両試験で、投与 16 週の EQ-5D-3L VAS スコア変化量 (平均値) は、プラセボ群と比べてデュークラバシチニブ群で改善した (046 試験では名目上の $p < 0.0001$ 、047 試験では名目上の $p = 0.0022$)。投与 16 週及び投与 24 週のアプレミラスト群との比較では、046 試験ではデュークラバシチニブ群の EQ-5D-3L VAS スコアは改善した (それぞれ名目上の $p = 0.0059$ 及び $p = 0.0028$) が、047 試験では大きな改善は認められなかった (それぞれ名目上の $p = 0.2434$ 及び $p = 0.1366$)。

4.4.2 第3相オープンラベル試験

本項では、066試験のPP集団の有効性の結果を示す。GPP集団及びEP集団の有効性の結果は4.5.3項に示す。

4.4.2.1 主要評価項目

066試験のPP集団では、主要評価項目である投与16週のPASI 75達成率及びsPGA（0/1）達成率は、それぞれ76.2%（95% CI: 63.8, 86.0）及び82.5%（95% CI: 70.9, 90.9）であり、デュークラバシチニブの投与による有効性が確認された（Table 4.4.2.1-1）。

Table 4.4.2.1-1: 主要評価項目の結果：ノンレスポnder補完法（066試験） - As treated 集団（PP 集団）

Efficacy Endpoint	Plaque Psoriasis N = 63	
	n	Response rate (95% CI)
PASI 75 Response rate at Week 16	48	76.2 (63.8, 86.0)
sPGA 0/1 Response rate at Week 16	52	82.5 (70.9, 90.9)

The 95% confidence intervals are calculated using Clopper-Pearson method.
Source: M2.7.3 Table 3-11

4.4.2.2 その他の評価項目

PASI 及び sPGA 関連評価項目

066試験のPP集団でのPASI及びsPGA関連評価項目の投与16週、24週及び52週の結果を【M2.7.3、Table 3.2.2.2-1】に示す。投与16週には多くの被験者がPASI 75及びsPGA（0/1）を達成し、PASI 75達成率及びsPGA（0/1）達成率は52週間の投与期間にわたり維持された。より厳格な指標であるPASI 90達成率、PASI 100達成率及びsPGA（0）達成率についても、同様の結果が得られた。

患者報告アウトカム

PP集団では、投与52週にPSSD症状スコア、徴候スコア及び総スコアが0を達成した被験者の割合はそれぞれ28.8%、16.9%及び13.6%であった。また、投与52週のPSSD症状スコア、徴候スコア及び総スコア変化量の平均値は、それぞれ-32.4、-38.2及び-35.3と大きく改善した（M2.7.3、Table 6-5）。

PP集団の多くの被験者（66.1%）が投与52週にDLQI（0/1）を達成し、ベースラインからのDLQI変化量の平均値（-7.6）からも52週間の投与期間にわたる改善が認められた（M2.7.3、Table 6-6）。

部位別の評価

頭皮病変に対するデュークラバシチニブの有効性として ss-PGA を評価し、PP 集団 63 例中 35 例の被験者が解析に含まれた。投与 52 週の ss-PGA (0/1) 達成率は 87.5% で、ベースラインからの PSSI 変化量の平均値は -28.7 であったことから、52 週間の投与期間にわたり頭皮病変の改善が認められた。また、爪病変又は掌蹠病変の評価対象となった PP 集団の被験者は非常に少なかったものの、これらの被験者での投与 52 週の PGA-F (0/1) 達成率は 40.0% (4/10 例)、pp-PGA (0/1) 達成率は 75.0% (3/4 例) であり、爪病変及び掌蹠病変の改善が認められた (M2.7.3、3.2.2.2.2 項)。

4.5 部分集団における結果の比較

本項では、046 試験及び 047 試験の統合解析データを用いた内因性及び外因性要因別の部分集団解析結果の要約を 4.5.1 項に示す。046 試験の日本人部分集団における有効性は 4.5.2 項に、066 試験の EP 集団及び GPP 集団における有効性は 4.5.3 項に示す。

4.5.1 内因性及び外因性要因別の部分集団

046 試験及び 047 試験の統合解析データを用いて、2 つの主要評価項目である投与 16 週の PASI 75 達成率及び sPGA (0/1) 達成率について、事前に規定したベースラインの人口統計学的特性 (年齢、性別、人種、地理的地域、体重など)、疾患特性 (sPGA スコア、PASI スコア、BSA など) 及び前治療 (全身治療薬、生物学的製剤、光線療法など) の部分集団別の解析を行った。

統合解析での投与 16 週の PASI 75 達成率及び sPGA (0/1) 達成率について、意味のある結論を得るのに十分な被験者数が解析対象に含まれた全ての部分集団間で一貫して、プラセボと比べデュークラバシチニブの高い有効性が示された。また、アプレミラストとの比較でも同様にデュークラバシチニブの高い有効性が示された。046 試験及び 047 試験の個々の試験内での部分集団解析においても、統合解析の結果と同様であった (M2.7.3、3.3 項)。

人口統計学的特性、疾患特性又は治療歴といった背景因子にかかわらず、デュークラバシチニブの一貫した有効性が認められ、これら部分集団での結果が全体集団で得られた結果と同様であったことは、デュークラバシチニブの有効性データの頑健性を支持するものである (M2.7.3、3.3.1 項)。

4.5.2 日本人部分集団での有効性

本項では、日本人を含む国際共同第 3 相試験の 046 試験の日本人部分集団の結果の要約を以下に示す。第 2 相 011 試験の日本人部分集団の結果は M2.7.3 の 3.3.2.2 項に示した。

046 試験の日本人部分集団では、計 66 例の被験者がデュークラバシチニブ群 (32 例)、プラセボ群 (17 例) 又はアプレミラスト群 (17 例) のいずれかにランダム化された。全ての被験者が治験薬を投与され、試験期間全体で、58 例 (87.9%) が試験を完了し、うち 55 例 (83.3%) が長期継続試験 (075 試験) に移行した。試験中止の主な理由は、有害事象 3 例 (4.5%)、被験者の希望及び治験実

施計画書不遵守が各 2 例（3.0%）であった。ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は、体重及び発症年齢を除き日本人部分集団と全体集団との間に大きな差異は認められなかった。

046 試験の主要評価項目である投与 16 週の sPGA（0/1）達成率及び PASI 75 達成率は、日本人部分集団でもプラセボ群（いずれも 11.8%）に比べてデュークラバシチニブ群（75.0%及び 78.1%）で高く、全体集団と一貫した結果であった [sPGA（0/1）達成率の群間差（95% CI）：日本人集団 63.6%（43.0, 84.3）、全体集団 46.7%（40.2, 53.2）、PASI 75 達成率の群間差（95% CI）：日本人集団 66.8%（46.8, 86.8）、全体集団 46.1%（38.9, 53.2）]。また、アプレミラスト群との比較においても、投与 16 週及び投与 24 週の sPGA（0/1）達成率及び PASI 75 達成率のいずれもアプレミラスト群に比べてデュークラバシチニブ群で高かった（M2.7.3、Table 3.3.2.1-1 及び Table 3.3.2.1-2）。

その他の主な副次評価項目の PASI 90 達成率、PASI 100 達成率、sPGA（0）達成率及び DLQI（0/1）達成率についても、日本人部分集団でプラセボ群又はアプレミラスト群と比べてデュークラバシチニブ群での改善が認められた。

以上の結果から、046 試験の 2 つの主要評価項目及び主な副次評価項目で日本人部分集団と全体集団で一貫性が確認された。

4.5.3 膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対する有効性

066 試験では、膿疱性乾癬患者 3 例及び乾癬性紅皮症患者 8 例がデュークラバシチニブを投与された。これらの被験者において、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対するデュークラバシチニブの有効性として、全身症状のベースラインからの変化である GIS を評価し、膿疱性乾癬に対する有効性として JDA 総スコアも評価した（【M2.7.3、1.3.1 項】及び【3.3.3 項】）。

GIS（膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症）

GIS 平均値（SD）は投与 16 週では GPP 集団で 1.7（0.58）及び EP 集団で 2.1（0.38）、投与 52 週ではそれぞれ 1.7（0.58）及び 2.0（0.63）であった。52 週間の投与期間中に、GPP 集団 3 例及び EP 集団 8 例の全ての被験者が GIS の 2（改善）を達成した。そのうち、GPP 集団の 1 例は投与 8 週に、EP 集団の 1 例は投与 24 週に、GIS の 1（寛解）を達成し、いずれの被験者も投与 52 週まで寛解を維持した。GPP 集団及び EP 集団のいずれも投与開始から早期に全身症状の改善が認められ、GPP 集団では投与 1 週に、EP 集団では投与 1～4 週の間 GIS が 2（改善）となった。GPP 集団全例及び EP 集団 5/6 例で投与 52 週にも GIS が 2（改善）以上であったことから、デュークラバシチニブの投与により、GPP 集団及び EP 集団のいずれも皮膚症状の改善が 52 週間の投与期間にわたり維持された。

JDA 総スコア（膿疱性乾癬）

ベースラインでは GPP 集団 3 例中 1 例が「中等症（JDA 総スコア 7～11）」、2 例が「軽症（JDA 総スコア 0～6）」と判断され、ベースラインの JDA 総スコアの平均値（SD）は 5.3（3.06）であった。

JDA 総スコアのベースラインからの変化量の平均値 (SD) は、投与 16 週で-3.0 (2.65) であり、投与 32 週及び投与 40 週に最大の変化量となり、平均値 (SD) は-4.3 (2.52) であった。

GPP 集団の全ての被験者が 52 週間の投与期間中に、JDA 総スコアが 0~2 に改善し、「軽症」と判断された。JDA 総スコアに基づく最大効果が最初に認められた時期は、投与 8 週から投与 28 週であった。すなわち、ベースラインに「中等症」と判断された 1 例の JDA 総スコアは、ベースラインの 8 から投与 12 週に 1 となり、「軽症」となった。また、ベースラインに「軽症」と判断された 2 例の JDA 総スコアは、ベースラインの 2 から投与 8 週に 0、ベースラインの 6 から投与 28 週に 2 となった。JDA 総スコアの改善は、皮膚症状スコア及び検査所見スコアのいずれも改善したことに起因し、特に皮膚症状スコアの改善が大きかった。

PASI 75 達成率及び sPGA (0/1) 達成率

066 試験の主要評価項目とした投与 16 週の PASI 75 達成率及び sPGA (0/1) 達成率を GPP 集団及び EP 集団でも評価した (ノンレスポnder補完法)。GPP 集団 3 例及び EP 集団 8 例において、投与 16 週に PASI 75 を達成した被験者はそれぞれ 2 例 (66.7%) 及び 3 例 (37.5%) であった。投与 16 週に sPGA (0/1) を達成した被験者は、EP 集団では 4 例 (50.0%) であったが、GPP 集団では認められなかった。

さらに、デュークラバシチニブの 52 週間投与にわたる有効性評価を行った (Observed cases)。投与 52 週に PASI 75 を達成した被験者は、GPP 集団では 2/3 例 (66.7%) 及び EP 集団では 3/6 例 (50.0%) であり、このうち GPP 集団及び EP 集団各 1 例は PASI 100 も達成した。また、投与 52 週に sPGA (0/1) を達成した被験者は、GPP 集団では 1/3 例 (33.3%) 及び EP 集団では 4/6 例 (66.7%) であり、GPP 集団及び EP 集団各 1 例は sPGA (0) も達成した。

4.6 効果の持続、耐薬性

第 3 相試験の 046 試験、047 試験及び 066 試験はデュークラバシチニブを 52 週間投与した試験であった。また、長期継続投与試験の 075 試験は現在も実施中であり、デュークラバシチニブを最大 84 週間投与された (【M2.7.3、5 項】)。

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第 3 相比較試験の 046 試験及び 047 試験ではいずれも、デュークラバシチニブ 6 mg QD は主要評価項目である投与 16 週の PASI 75 達成率及び sPGA (0/1) 達成率がプラセボと比較して統計学的に有意に高く、乾癬の重症度を示す指標の改善が認められた。さらに、アプレミラストとの比較においても、デュークラバシチニブ 6 mg QD による PASI 75 達成率及び sPGA (0/1) 達成率は投与 16 週に統計学的に有意に高く、このデュークラバシチニブの優越性は投与 24 週も維持された。両試験で、投与開始時からデュークラバシチニブを投与された被験者の大部分は、投与 24 週には PASI 75 を達成し、デュークラバシチニブの投与による PASI 75 達成率及び sPGA (0/1) 達成率は投与 52 週まで維持され、効果の持続性が認められた。

長期継続試験である 075 試験では、移行した 1221 例のうち 944 例が先行試験の最終時点でデュークラバシチニブを投与された。これらの被験者において、PASI 75 達成率及び sPGA (0/1) 達成率は投与 60 週（先行試験での 28 週間以上の投与期間を含め、全投与期間として 88 週間以上）まで維持されていた（73.6%及び 55.1%）。

4.7 有効性のまとめ

046 試験及び 047 試験では、中等症から重症の尋常性乾癬患者（ベースラインに BSA の 10%以上の病変を有し、sPGA スコアが 3 以上、PASI スコアが 12 以上）を組み入れ、デュークラバシチニブ 6 mg QD、プラセボ又はアプレミラストのいずれかの投与群に 2:1:1 の比率でランダム化し投与した。2 試験全体で、約 40%の被験者は全身治療薬（乾癬又は関節症性乾癬に対する生物学的製剤又は生物学的製剤以外の全身治療薬を含む）の治療歴がなく、約 35%の被験者は生物学的製剤の治療歴を有していた。両試験とも、2 つの主要評価項目である投与 16 週の sPGA (0/1) 達成率及び PASI 75 達成率はいずれも、プラセボ群に比べデュークラバシチニブ群で統計学的に有意に高く、臨床的に意味のある改善が示された。さらに、PASI 90 達成率、PASI 100 達成率及び sPGA (0) 達成率といった皮膚病変のより厳格な指標、並びに頭皮病変の指標においても、プラセボ又はアプレミラストと比べてデュークラバシチニブの高い有効性が認められた。これらの臨床上の改善に伴い、患者報告アウトカムである PSSD 及び DLQI といった有効性評価項目で、デュークラバシチニブによる有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた。さらに、日本を含む 046 試験では、主要評価項目の結果について全体集団と日本人部分集団の一貫性が示された。国内第 3 相オープンラベル試験の 066 試験の結果からも、日本人尋常性乾癬患者、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者でのデュークラバシチニブの有効性が確認された。

046 試験及び 047 試験のいずれも、2 つの主要評価項目でデュークラバシチニブの統計学的有意性が示された。さらに、デュークラバシチニブは、検定グループ内の最終順位の評価項目を除く全ての主な副次評価項目で、プラセボ又はアプレミラストに比べ統計学的に有意な改善を示した。

- 046 試験及び 047 試験共に、投与 16 週の sPGA (0/1) 達成率及び PASI 75 達成率はいずれも、プラセボ群に比べデュークラバシチニブ群で統計学的に有意に高く、臨床的に意味のある改善が示された（全て $p < 0.0001$ ）。主要評価項目について、デュークラバシチニブ 6 mg QD の有効性は両試験で一貫した結果が示された。
 - － 投与 16 週の PASI 75 達成率は、デュークラバシチニブ群でプラセボ群より統計学的に有意に高く、046 試験ではそれぞれ 58.4%及び 12.7%、047 試験ではそれぞれ 53.0%及び 9.4%であった。
 - － 投与 16 週の sPGA (0/1) 達成率は、デュークラバシチニブ群でプラセボ群より統計学的に有意に高く、046 試験ではそれぞれ 53.6%及び 7.2%、047 試験ではそれぞれ 49.5%及び 8.6%であった。

- デュークラバシチニブはまた、アプレミラストに対する優越性も認められた（全て $p \leq 0.0004$ ）。
 - 投与 16 週の PASI 75 達成率は、デュークラバシチニブ群でアプレミラスト群より統計学的に有意に高く、046 試験ではそれぞれ 58.4% 及び 35.1%、047 試験ではそれぞれ 53.0% 及び 39.8% であった。
 - 投与 16 週の sPGA (0/1) 達成率は、デュークラバシチニブ群でアプレミラスト群より統計学的に有意に高く、046 試験ではそれぞれ 53.6% 及び 32.1%、047 試験ではそれぞれ 49.5% 及び 33.9% であった。
- デュークラバシチニブの効果発現は速く、046 試験及び 047 試験とも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（名目上の $p < 0.0001$ ）、投与 16 週まで増加し続けた。アプレミラスト群との比較において、046 試験では投与 4 週からデュークラバシチニブの PASI スコア変化率が大きかった（名目上の $p < 0.0012$ ）。デュークラバシチニブの投与により、PASI 75 達成率及び sPGA (0/1) 達成率の改善は、投与開始から最初の 24 週間に最大効果が認められ、投与 52 週まで持続した。
- 有効性統合解析及び第 3 相比較試験で、人口統計学的特性、疾患特性又は治療歴といった背景因子にかかわらず、主要評価項目に対してデュークラバシチニブの一貫した有効性が認められた。これら部分集団での結果が全体集団で得られた結果と一貫したことから、高い疾患活動性を有する患者や、乾癬に対する全身治療歴の有無にかかわらず幅広い患者に対するデュークラバシチニブの有効性の頑健性が示された。
 - 046 試験の日本人部分集団では、主要評価項目である投与 16 週の sPGA (0/1) 達成率及び PASI 75 達成率は、プラセボ群（いずれも 11.8%）に比べてデュークラバシチニブ群（75.0% 及び 78.1%）で高く、全体集団と一貫した結果であった。また、アプレミラスト群との比較においても、投与 16 週及び投与 24 週の sPGA (0/1) 達成率及び PASI 75 達成率のいずれもアプレミラスト群に比べてデュークラバシチニブ群で高かった。したがって、046 試験の日本人部分集団と全体集団の結果の一貫性が示された。
- 046 試験及び 047 試験のいずれも、より厳格な評価指標及び治療困難な部位に対する評価指標に対し、プラセボ及びアプレミラストと比較しデュークラバシチニブの統計学的な有意差が示された。
 - 投与 16 週の PASI 90 達成率及び sPGA (0) 達成率は、プラセボ群及びアプレミラスト群と比べてデュークラバシチニブ群で統計学的に有意に高かった。
 - 投与 16 週の PASI 100 達成率についても、デュークラバシチニブ群ではプラセボ群と比べて統計学的に有意に高く、アプレミラスト群と比べて優れていた。
 - デュークラバシチニブのアプレミラストに比べて優れた効果は、投与 24 週にも持続した。
 - 投与 16 週の ss-PGA (0/1) 達成率は、プラセボ群及びアプレミラスト群と比べてデュークラバシチニブ群で統計学的に有意に高かった。また、デュークラバシチニブによる改善は投与 24 週まで持続した。

046 試験及び 047 試験のいずれも、上述した皮膚病変に対するデュークラバシチニブの改善効果とともに、患者報告アウトカム指標についても統計学的に有意な改善が認められた。

- 投与 16 週に PSSD 症状スコアが 0 を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比べてデュークラバシチニブ群では統計学的に有意に高かった。さらに、投与 16 週の PSSD 症状スコア変化量で、アプレミラスト群と比べてデュークラバシチニブ群で統計学的に有意な改善が認められた。
 - － PSSD 徴候スコアは、投与 16 週のプラセボ群との比較、投与 16 週及び投与 24 週のアプレミラスト群との比較において、デュークラバシチニブ群ではベースラインから大きく改善した。
- 投与 16 週の DLQI (0/1) 達成率は、プラセボ群と比べてデュークラバシチニブ群で統計学的に有意に高かった。アプレミラスト群との比較においても、投与 16 週及び投与 24 週の DLQI (0/1) 達成率はデュークラバシチニブ群で高かった。
- 両試験ともに SF-36 PCS スコアは、投与 16 週のプラセボ群との比較、投与 24 週のアプレミラスト群との比較で、デュークラバシチニブ群で大きく改善した。
- 両試験ともに投与 16 週の EQ-5D-3L VAS スコア変化量は、プラセボ群と比べてデュークラバシチニブ群で改善した。

投与 24 週に認められた効果が、デュークラバシチニブを継続投与することで投与 52 週にも維持されていた。また、投与 24 週に再ランダム化によりデュークラバシチニブの投与を中止し、効果の持続性を評価した。

- 046 試験のデュークラバシチニブ群で、投与 24 週に PASI 75 を達成した被験者の 81.3%が投与 52 週にも PASI 75 を維持し、投与 24 週に PASI 90 を達成した被験者の 73.6%が投与 52 週にも PASI 90 を維持した。投与 24 週に sPGA (0/1) を達成した被験者の 77.4%が投与 52 週にも sPGA (0/1) を維持した。
- 047 試験のデュークラバシチニブ群で投与 24 週に PASI 75 を達成した被験者のうち、継続投与群の 80.4%が投与 52 週に PASI 75 を達成したのに対し、投与中止群では 31.3%であった。投与中止群の PASI 75 反応が消失するまでの期間の中央値は、約 12 週間であった。同様に、PASI 90 又は PASI 100 についても、投与中止群と比べて継続投与群で効果の維持が認められた。
- 047 試験のデュークラバシチニブ群で投与 24 週に PASI 75 を達成し sPGA (0/1) も達成した被験者のうち、投与 52 週に sPGA (0/1) を達成した被験者は、投与中止群 (23.5%) と比べて継続投与群 (70.3%) で高かった。投与中止群の sPGA (0/1) 反応が消失するまでの期間の中央値は、約 8 週間であった。

長期継続試験である 075 試験では、先行試験から移行しデュークラバシチニブを更に 60 週間継続投与した被験者で、PASI 75 達成率及び sPGA (0/1) 達成率の維持が認められた。

国内第 3 相試験 066 試験でも第 3 相比較試験 (046 試験及び 047 試験) と同様に、PP 集団において、デュークラバシチニブ投与により投与 16 週に高い PASI 75 達成率及び sPGA (0/1) 達成率が得られた。またその他の評価項目についても、デュークラバシチニブ投与による改善が認められ、これらの改善は投与 52 週まで維持された。GPP 集団及び EP 集団においても、被験者数に限りがあるものの、投与 16 週又は投与 52 週に PASI 75 及び sPGA (0/1) を達成した被験者が認められ、52 週間の投与期間にわたるデュークラバシチニブの改善効果とその維持が確認された。膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対する疾患重症度の評価である GIS 及び JDA 総スコア (膿疱性乾癬のみ) についても、

デュークラバシチニブの 52 週間の投与により皮膚及び全身症状、疾患重症度の全般的な改善とその維持が認められた。

第 3 相比較試験において、事前に定義を規定したリバウンド、有害事象の評価及び有効性パラメータに基づく離脱症状又はリバウンドの徴候は認められなかった。これらの試験の結果からは、デュークラバシチニブの継続投与による免疫寛容や耐薬性の発現は示されていない。

以上の第 3 相比較試験の結果から、乾癬の疾患活動性に関する臨床評価指標及び患者報告アウトカムに基づき、プラセボ及び既承認薬であるアプレミラストと比較しデュークラバシチニブは一貫して高い有効性を示した。国内第 3 相オープンラベル試験及び長期継続試験の結果からも、デュークラバシチニブの効果の持続性が裏付けられている。

5 安全性の概括評価

5.1 安全性解析対象集団、統合解析

本項では、デュークラバシチニブの尋常性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対する安全性を、日本人を含む国際共同第 3 相試験（046 試験）、海外第 3 相試験（047 試験）及び長期継続試験（075 試験）を用いた統合解析、並びに国内第 3 相オープンラベル試験（066 試験）の結果に基づき評価した。

5.1.1 統合解析

被験者数を増やすことでデュークラバシチニブの重要な安全性パラメータを詳細に検討し、安全性を包括的に評価するため、以下に示す安全性統合解析を行った。

1) Controlled Safety Pool（046 試験及び 047 試験）

046 試験及び 047 試験は、いずれも申請用法・用量であるデュークラバシチニブ 6 mg QD を用いており、選択基準及び試験デザインが類似している試験であった。046 試験及び 047 試験で治験薬を 1 回以上投与された被験者の安全性データを統合し、Controlled Safety Pool としてデュークラバシチニブの安全性をプラセボ又はアプレミラストと比較した。Controlled Safety Pool には、046 試験及び 047 試験でランダム化され治験薬を投与された被験者それぞれ 665 例及び 1018 例の計 1683 例が含まれた。解析対象期間は以下の通りとした。

- 投与 0 週～16 週（プラセボ対照期間）
- 投与 0 週～24 週（アプレミラスト対照期間）
- 投与 0 週～52 週（デュークラバシチニブ曝露期間）

投与 0 週～16 週の安全性データは、初回ランダム化時の投与群に基づき解析した。

投与 0 週～24 週及び投与 0 週～52 週については、以下に示す 2 つの集団で解析した。本項では、主に As treated 集団の解析で評価し、継続投与集団の解析で As treated 集団の結果を補足した。As treated 集団及び継続投与集団の詳細は M2.7.4 のそれぞれ【Table 1.1.2.1-1 及び Table 1.1.2.1-2】に示す。

－ As treated 集団

当該治験薬を 1 回以上投与した全ての被験者（投与 16 週以降に他の治験薬から切り替えた被験者を含む）で解析した。安全性データはいずれも事象発現時に投与されていた治験薬に基づいた。

－ 継続投与集団

投与 16 週以降に他の治験薬から切り替えた被験者を含まず、投与 0 週にランダム化されてからデュークラバシチニブ又はアプレミラストを継続的に投与された被験者（以下、デュークラバシチニブ継続投与例又はアプレミラスト継続投与例）で解析した。

2) Phase 3 Safety Pool（046 試験、047 試験及び 075 試験）

52 週以降の長期安全性を評価するため、046 試験、047 試験及び 075 試験でデュークラバシチニブ 6 mg QD を 1 回以上投与された被験者の安全性データを統合し、Phase 3 Safety Pool としてデュークラバシチニブの安全性を評価した。Phase 3 Safety Pool に統合した 075 試験のデータには、046 試験及び 047 試験から移行した被験者 1519 例のカットオフ（20 年 月 日）までのデータが含まれた。Phase 3 Safety Pool の評価期間は、被験者が 046 試験又は 047 試験の投与 0 週にランダム化されてから 075 試験のカットオフ（20 年 月 日）までの期間とした。

本項では、Controlled Safety Pool の投与 0 週～16 週及び投与 0 週～52 週の結果について主に記載し、Phase 3 Safety Pool の結果は、死亡及び AESI のうち発現頻度の低い事象の評価など、より長期の曝露期間で検討すべき項目にのみ結果を示した。Controlled Safety Pool の投与 0 週～24 週の結果は M2.7.4 に記載した。

3) 日本人統合解析

中等症から重症の局面型皮疹を有する日本人乾癬被験者におけるデュークラバシチニブの安全性をより包括的に評価するため、国際共同第 3 相試験である 046 試験の日本人部分集団と国内オープンラベル試験である 066 試験の中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬被験者（膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症の被験者は含まない）を用いた統合解析（以下、日本人統合解析）を行った。日本人統合解析に含まれた被験者は、046 試験から 56 例、066 試験から 63 例の計 119 例であった。日本人統合解析では、デュークラバシチニブ 6 mg QD を 1 回以上投与された被験者の投与 0 週～52 週の安全性データを提示した。

5.1.2 安全性評価方法

安全性の評価項目として、試験中に認められた有害事象、死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、臨床的に重要な身体所見及び心電図を評価した。また、デュークラバシチニブの安全性シグナルを詳細に検討するため、AESI 及び Logical Group に分類した有害事象を評価した。また、内因性要因（年齢、性別、体重、肝機能及び腎機能）及び外因性要因別（治療歴の有無）の部分集団解析を行った。いずれの試験でも、有害事象は治験薬の初回投与後から最終投与後 30 日以内（又は最終規定来院がそれより後になる場合は被験者の治験来院日）に発現した事象を評価した。

AESI は、TYK2 を阻害するデュークラバシチニブの作用機序、並びに乾癬に併発する疾患、IL-23、IL-12、及び IL-17 の阻害などの経路に関連した乾癬に対する既承認薬で認められている安全性関連事象に基づき、特定した。AESI は、感染症、皮膚関連事象、悪性腫瘍、MACE、血栓塞栓症及び SIB とし、いずれも事前に規定した PT を使用してグループ化した。

Logical Group に分類した有害事象の定義は、M2.7.4, Appendix 1 に記載した。

AESI

AESI の設定根拠を以下に示す。AESI の定義については M2.7.4、1.1.3.2 項に示した。

- 感染症
IL-23、IL-12、I 型 IFN などのサイトカインは、細菌及びウイルスなどによる感染に対する免疫監視機構で重要な役割を果たしている。デュークラバシチニブは、作用機序としてこれらのサイトカインのシグナル伝達を媒介する TYK2 を阻害することから、感染症のリスクが上昇する可能性がある。デュークラバシチニブの第 3 相試験では、特に注目した感染症として、インフルエンザ、帯状疱疹、日和見感染症及び結核を設定した。特に注目した感染症は、事前に規定された PT リストを基に、Infection Adjudication Committee が盲検下で判定した。
- 皮膚関連事象
デュークラバシチニブの第 1 相及び第 2 相臨床試験で、ざ瘡、ざ瘡様皮膚炎及び毛包炎などの皮膚関連の有害事象が多く報告されたこと、並びに既承認の乾癬の治療薬でも同様の皮膚関連事象が報告されていることから、第 3 相試験では皮膚関連事象を AESI に設定した。
- 悪性腫瘍
慢性炎症性疾患は癌発生の有意なリスク因子であり、癌転移を含む腫瘍進行の促進に顕著な役割を果たす (Sansone, 2011)。乾癬患者の癌リスクには、慢性炎症性疾患である乾癬の性質、免疫抑制療法及び光線療法の使用に加え、喫煙、肥満及びアルコール摂取などの十分に確立された癌リスク因子の併存割合の上昇があり、乾癬患者で癌は特に注目すべき安全性の懸念となっている。TYK2 阻害と悪性腫瘍のリスク増加に関連付けるメカニズムは明らかになっていないが、乾癬患者の癌リスク上昇及び TYK2 が免疫監視機構で果たす役割を考慮して、第 3 相臨床試験では悪性腫瘍を AESI に設定した。

- MACE 及び Extended MACE
中等症から重症の乾癬は 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る (Mehta, 2011、Hu, 2017)。乾癬と CV 事象との疫学的関連性から、デュークラバシチニブの第 3 相試験では、CV Adjudication Committee を設置した。CV Adjudicate Comittee は、事前に規定された手順に従って、MACE 又は Extended MACE を判定した。MACE 及び Extended MACE の定義は以下のとおりとした。
 - － MACE
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
 - － Extended MACE
MACE+入院を要する不安定狭心症
- 血栓塞栓症 (VTE 及び末梢動脈疾患)
JAK1/JAK2 阻害による血栓塞栓性事象が報告されている。これらの事象の正確な機序は不明であるが、JAK2 シグナル伝達の変化が血小板異常又は血小板数増加を引き起こし、まれに血栓塞栓性事象につながる可能性があると報告されている (Baricitinib, 2018、Li, 2018、Weber, 2002)。
- うつ病及び SIB
乾癬患者は、一般集団と比較して、うつ病、自殺念慮、不安などの有病率が高く、乾癬はこれらの精神疾患のリスク上昇と関連がある (Liang, 2019)。また、対照薬であるアプレミラストの米国添付文書にはうつ病に対する警告が記載され、注意喚起が行われている。
乾癬と精神疾患との疫学的関連性に加え、アプレミラストでの米国添付文書での注意喚起を考慮し、第 3 相臨床試験では SIB Adjudication Committee を設置し、SIB を AESI として設定した。SIB Adjudication Committee は、重篤又は非重篤に関わらず、事前に規定された基準に該当する事象 (PT) の報告を受け、SIB に該当するかを判定した。
さらに、有害事象として報告されたうつ病 (PT のうつ病、抑うつ気分及び大うつ病と定義)、並びに第 3 相試験で定期的に測定した自殺傾向の評価スケールである eC-SSRS の結果を評価した。

発現頻度

有害事象は以下のとおり要約した。

- 発現割合 (%)
Controlled Safety Pool の投与 0 週～16 週の解析では、主に、有害事象の発現例数及び発現割合 (%) を SOC 及び PT 別に示した。
- 曝露期間で調整した有害事象の発現率 (100 人年あたり)
Controlled Safety Pool の投与 0 週～24 週及び投与 0 週～52 週、並びに Phase 3 Safety Pool での有害事象の発現頻度は、曝露期間で調整した有害事象の発現率 (100 人年あたり) を SOC 及び PT 別に示した。曝露期間で調整した有害事象の発現率 (100 人年あたり) は、ある事象が発現した被験者の数を治験薬投与開始から事象初回発現までの期間 (治験薬総曝露期間：年) で除した値

に 100 をかけたものと定義した。なお、一部の有害事象の要約では投与 0 週～16 週でも曝露期間で調整した有害事象の発現率（100 人年あたり）を算出し、長期の投与期間と比較した。

外部対照との比較

046 試験及び 047 試験では、プラセボ群及びアプレミラスト群の曝露期間がデュークラバシチニブ群と比べて短かったため、発現頻度の低い事象について、2 つ方法で外部対照との比較を行った。1 つは文献や他の乾癬治療薬の臨床試験データとの比較であり、もう 1 つは、リアルワールドデータを元に社内で推定した乾癬集団における背景発現率との比較であった。外部対照と比較した有害事象は、AESI のうち重篤な感染症、帯状疱疹、悪性腫瘍、MACE、VTE 及びうつ病、並びに 075 試験実施中にパンデミックとなった COVID-19 とした。社内で行った疫学的解析の詳細は M5.3.5.3 -5 Global ISS, Appendix 2 に示した。

文献や他の乾癬治療薬の臨床試験データは、デュークラバシチニブの被験者集団に最も類似した患者から得られた情報を選択した。例えば、デュークラバシチニブの Controlled Safety Pool の比較には、他の乾癬治療薬の比較対照試験のデータを用いた。一方、社内で行った疫学的解析の結果は、デュークラバシチニブの臨床試験と患者集団の特徴が異なるため、イベント発生率の直接比較での結果の解釈には注意が必要である。一般に、臨床試験の対象集団は、同疾患のリアルワールドデータでの集団と比較して臨床的及び人口統計学的に多様性が低い。また、臨床試験では来院頻度が規定されているため、実臨床と比較して有害事象の報告機会が増える可能性がある。臨床試験とリアルワールドデータとの直接比較は、これらの限界を理解したうえで解釈すべきである。

5.2 全般的な曝露状況

Controlled Safety Pool の投与 0 週～52 週及び Phase 3 Safety Pool のデュークラバシチニブの曝露状況を [Table 5.2-1](#) に示す。

Controlled Safety Pool

投与 0 週～52 週で 1 回以上治験薬を投与された被験者はデュークラバシチニブで 1364 例、プラセボ群で 666 例、アプレミラスト群で 422 例であり、曝露期間の中央値はそれぞれ 252.0 日（範囲：1～400 日）、113.0 日（範囲：1～210 日）、168.0 日（範囲：3～392 日）であった。デュークラバシチニブを 52 週間以上投与された被験者は 503 例（36.9%）で、デュークラバシチニブの総曝露期間は 969.0 人年であった。

Phase 3 Safety Pool

Phase 3 Safety Pool で 1 回以上デュークラバシチニブを投与された被験者は 1519 例であり、曝露期間の中央値は 588.0 日（範囲：1～1038 日）であった。デュークラバシチニブを 52 週間以上継続して投与された被験者は 1068 例（70.3%）であった。デュークラバシチニブの総曝露期間は 2166.9 人年であった。

Table 5.2-1: 治験薬の曝露状況

	Controlled Safety Pool (IM011046 and IM011047 only)	Phase 3 Safety Pool (IM011046, IM011047, and IM011075) ^a
	DEUC 6 mg QD N = 1364	DEUC 6 mg QD N = 1519
At least one dose (%)	1364 (100)	1519 (100)
At least 16 weeks of continuous exposure (%)	-	1405 (92.5)
At least 26 weeks of continuous exposure (%)	-	1312 (86.4)
At least 52 weeks of continuous exposure (%)	-	1068 (70.3)
At least 16 weeks of total exposure (%)	1257 (92.2)	1407 (92.6)
At least 26 weeks of total exposure (%)	1050 (77.0)	1317 (86.7)
At least 52 weeks of total exposure (%)	503 (36.9)	1141 (75.1)
At least 78 weeks of total exposure (%)	-	855 (56.3)
At least 104 weeks of total exposure (%)	-	296 (19.5)
Total exposure in patient-years	969.0	2166.9

Exposure is summarized according to the number of subjects exposed to BMS-986165 6 mg QD only.

Total exposure in patient-years is calculated as the sum of exposure from all subjects divided by 365.25.

Frequency of exposure in weeks is a cumulative frequency.

Continuous exposure is based on longest exposure of BMS-986165 6 mg QD.

Source: Table S.4.1.3 and Table S.4.1.4

^a as of data cut-off date ■-■-20■

5.3 有害事象

5.3.1 有害事象の要約

Controlled Safety Pool

投与 0 週～16 週

Controlled Safety Pool の投与 0 週～16 週の安全性の要約を [Table 5.3-1](#) に示す。

投与 0 週～16 週のデュークラバシチニブ群での有害事象の発現割合は 55.7%と、プラセボ群 (49.6%) よりも高く、アプレミラスト群 (57.6%) と同程度であった。ほとんどの有害事象はいずれの群でも軽度又は中等度で、デュークラバシチニブ群で高度の有害事象はいずれも 1 例のみの発現であった。投与 0 週～16 週で各群 1 例の計 3 例が死亡した。これら 3 例はいずれも治験薬と関連なしと判断された。デュークラバシチニブ群の重篤な有害事象の発現割合は 1.8%と低く、プラセボ群 (2.9%) 及びアプレミラスト群 (1.2%) と同程度であった。投与中止に至った有害事象の発現割合は 2.4%であり、プラセボ群 (3.8%) 及びアプレミラスト群 (5.2%) よりも低かった。

Table 5.3-1: 安全性の要約 (Controlled Safety Pool、投与 0 週～16 週)

Adverse Event Category (%)	BMS-986165 6 mg QD N = 842		Placebo N = 419		Apremilast N = 422	
	n (%)	IR/ 100 P-Y	n (%)	IR/ 100 P-Y	n (%)	IR/ 100 P-Y
AEs	469 (55.7)	305.7	208 (49.6)	263.2	243 (57.6)	341.3
RELATED AEs	164 (19.5)	-	65 (15.5)	-	109 (25.8)	-
SEVERE AEs	15 (1.8)	-	11 (2.6)	-	9 (2.1)	-
SAEs	15 (1.8)	6.0	12 (2.9)	9.9	5 (1.2)	4.0
DISCONTINUED TREATMENT DUE TO AEs	20 (2.4)	8.0	16 (3.8)	13.2	22 (5.2)	17.9
DEATHs	1 (0.1)	-	1 (0.2)	-	1 (0.2)	-

Includes events with a start date between first dose and the Week 16 visit date.
Treatment associated with the event is the treatment the subject was taking on the event start date.

MedDRA: 23.1.

Includes data from IM011046 and IM011047.

Source: Table S.5.4.1 (AEs), Table S.5.8.1.1 (SAEs), Table S.5.10.1 (AEs Leading to Discontinuation), Table S.5.1, and Table S.5.7.1

投与 0 週～52 週

Controlled Safety Pool の投与 0 週～52 週の安全性の要約を [Table 5.3-2](#) に示す。

投与 0 週～52 週の有害事象の発現率（100 人年あたり）は、デュークラバシチニブ群で 229.2、アプレミラスト群で 281.1 であった。デュークラバシチニブ群の重篤な有害事象の発現率（100 人年あたり）は 5.7 であり、アプレミラスト群（4.0）と同程度であった。投与中止に至った有害事象の発現率（100 人年あたり）は、デュークラバシチニブ群で 4.4 であり、アプレミラスト群（11.6）と比べて低かった。

投与 0 週～16 週と比較して、デュークラバシチニブ群の有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現率（100 人年あたり）が上昇する傾向は認められなかった。

Table 5.3-2: 安全性の要約 (Controlled Safety Pool、投与 0 週～52 週)

Adverse Event Category (%)	BMS-986165 6 mg QD N = 1364		Placebo N = 666		Apremilast N = 422	
	n (%)	IR/ 100 P-Y	n (%)	IR/ 100 P-Y	n (%)	IR/ 100 P-Y
AEs	995 (72.9)	229.2	347 (52.1)	217.4	299 (70.9)	281.1
RELATED AEs	304 (22.3)	37.1	96 (14.4)	43.0	127 (30.1)	71.3
SEVERE AEs	49 (3.6)	NA	18 (2.7)	NA	15 (3.6)	NA
SAEs	55 (4.0)	5.7	14 (2.1)	5.7	9 (2.1)	4.0
DISCONTINUED TREATMENT DUE TO AEs	43 (3.2)	4.4	23 (3.5)	9.3	26 (6.2)	11.6
DEATHs	2 (0.1)	0.2	1 (0.2)	0.4	1 (0.2)	0.4

Includes events with a start date between first dose and +30 days post last dose date or upon rollover into IM011075.

Abbreviations: n = number of subjects; NA = not available; P-Y = person-years of exposure based on time to first onset.

Incidence rate per 100 person-years of exposure (IR/100 P-Y): $100 \times 365.25 \times (\text{total number of subjects with the AE}) / \text{total exposure time for the selected AE under each treatment}$.

Note: Exposure in p-y is presented in the table only for those PTs where there is at least one event.

MedDRA: 23.1. Includes data from IM011046 and IM011047.

Note: DEUC Exposure Period (Treatment Duration Week 0-52):

DEUC: Includes subjects treated with DEUC at any time. This includes subjects randomized to DEUC at Week 0, or switched from placebo to DEUC at Week 16, or switched from apremilast to DEUC at Week 24.

Placebo: Includes subjects randomized to placebo at Week 0 who received at least 1 dose of placebo during Week 0-16 and subjects who switched from DEUC or apremilast to placebo at Week 24 in IM011047.

Apremilast: Includes subjects randomized to apremilast at Week 0 and received at least 1 dose of apremilast during Week 0-52.

Source: Table S.5.2.2 (Safety Summary Week 0-52 Controlled Safety Pool) and Table S.5.7.3 (AE by Intensity Week 0-52 Controlled Safety Pool).

また、投与 0 週～52 週のデュークラバシチニブ継続投与例及びアプレミラスト継続投与例の安全性の要約を [Table 5.3-3](#) に示す。

全体的な傾向は、治験薬を切り替えた被験者を含めた As treated 集団の投与 0 週～52 週の解析結果と同様であった。デュークラバシチニブ継続投与例における有害事象及び重篤な有害事象の発現率（100 人年あたり）はアプレミラスト継続投与例とおおむね同程度であったが、投与中止に至った有害事象はデュークラバシチニブ継続投与例でアプレミラスト継続投与例と比べて低かった。デュークラバシチニブ継続投与例の有害事象の発現率（100 人年あたり）は、As treated 集団の投与 0 週～16 週のプラセボ群と同程度であった（234.1 vs. 263.2、[Table 5.3-1](#)）。

Table 5.3-3: 安全性の要約（Controlled Safety Pool、投与 0 週～52 週、継続投与例）

Adverse Event Category (%)	BMS-986165 6 mg QD N = 692		Apremilast N = 160	
	n (%)	IR/ 100 P-Y	n (%)	IR/ 100 P-Y
AEs	544 (78.6)	234.1	117 (73.1)	245.5
RELATED AEs	180 (26.0)	37.2	55 (34.4)	65.7
SAEs	33 (4.8)	5.6	7 (4.4)	6.7
RELATED SAEs	2 (0.3)	0.3	2 (1.3)	1.9
DISCONTINUED TREATMENT DUE TO AEs	32 (4.6)	5.3	26 (16.3)	25.2
DEATHS	2 (0.3)	0.3	1 (0.6)	0.9

Includes events with a start date between first dose and +30 days post last dose date or upon rollover into IM011075.

Abbreviations: n = number of subjects; P-Y = person-years of exposure based on time to first onset.

Incidence rate per 100 person-years of exposure (IR/100 P-Y): $100 \times 365.25 \times (\text{total number of subjects with the AE}) / \text{total exposure time for the selected AE under each treatment}$.

Note: Exposure in p-y is presented in the table only for those PTs where there is at least one event.

MedDRA: 23.1. Includes data from IM011046 and IM011047.

Subjects that switched to a different treatment group during Week 0 through Week 52 were excluded.

Source: Table S.5.2.5

Phase 3 Safety Pool

Phase 3 Safety Pool の安全性の要約を Table 5.3-4 に示す。

Phase 3 Safety Pool では、COVID-19に関連する重篤な有害事象が多く認められたが、Controlled Safety Pool の投与 0 週～52 週と比較して有害事象、高度の有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現率（100 人年あたり）が上昇する傾向は認められなかった。Controlled Safety Pool の投与 0 週～52 週と比べて、新たな死亡が 6 例報告され、そのうちの 5 例は 075 試験で報告された COVID-19に関連する死亡であった。

Table 5.3-4: 安全性の要約 (Phase 3 Safety Pool)

Adverse Event Category (%)	BMS-986165 6 mg QD N = 1519		
	n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
AEs	1188 (78.2)	732.9	162.1
SEVERE AEs	114 (7.5)	NA	
SAEs	130 (8.6)	2091.8	6.2
DISCONTINUED TREATMENT DUE TO AEs	66 (4.3)	2168.7	3.0
DEATHS	8 (0.5)	2176.5	0.4

Includes events with start date between first dose and +30 days post last dose (discontinued subjects) or through safety cutoff.
n = number of subjects; P-Y = person-years of exposure based on time to first onset; NA = Not Applicable
Incidence rate per 100 person-years of exposure (IR/100 P-Y): $100 \times 365.25 \times (\text{total number of subjects with the AE} / \text{total exposure time for the selected AE under each treatment})$
MedDRA: 23.1
Includes subjects who were assigned to BMS-986165 in IM011046, IM011047, or IM011075.
Includes data from IM011046, IM011047, and IM011075 (Safety Cutoff Date = 2020-01-01).
Source: Refer to Table S.5.2.3 (Safety Summary - Phase 3 Safety Pool) and Table S.5.7.4 (AE by Intensity Phase 3 Safety Pool) in the SCS

5.3.2 比較的良好に見られる有害事象

Controlled Safety Pool

投与 0 週～16 週

いずれかの群でよく見られた（2%以上）有害事象は【M2.7.4、Table 2.1.1-2】に示す。

デュークラバシチニブ群でよく見られた（2%以上）有害事象は、上咽頭炎（9.0%）、上気道感染（5.5%）、頭痛（4.5%）、下痢（4.4%）、血中 CPK 増加（2.7%）及び関節痛（2.3%）であった。このうち、発現割合がデュークラバシチニブ群でプラセボ群及びアプレミラスト群よりも高かったのは、上気道感染（5.5%、4.1%、4.0%）と血中 CPK 増加（2.7%、1.2%、0.7%）であった。血中 CPK 増加の詳細は 5.4.1 項に示した。上気道感染及び CPK 増加はほとんどが軽度又は中等度であり、

重篤な有害事象ではなかった。CPK 増加の 1 例が投与中止に至ったが、スクリーニング時点で CPK 高値が認められた被験者であった。

投与 0 週～52 週

いずれかの群でよく見られた (2%以上) 有害事象は【M2.7.4、Table 2.1.1-3】に示す。

デュークラバシチニブ群でよく見られた (100 人年あたりの発現率が 4.0 以上) PT 別の有害事象は、上咽頭炎 (26.1)、上気道感染 (13.4)、頭痛 (8.5)、下痢 (7.3)、関節痛 (5.7)、血中 CPK 増加 (4.7)、咽頭炎 (4.2) 及び高血圧 (4.0) であった。このうち、上咽頭炎、上気道感染及び関節痛の発現率 (100 人年あたり) はいずれの群でも同程度であった。血中 CPK 増加及び咽頭炎の発現率 (100 人年あたり) は、デュークラバシチニブ群でアプレミラスト群よりも高かった。頭痛、下痢及び高血圧の発現率 (100 人年あたり) は、デュークラバシチニブ群及びプラセボ群と比べて、アプレミラスト群で高かった。

投与 0 週～16 週と比較して、投与 0 週～52 週のデュークラバシチニブ群でよく見られた有害事象の発現率 (100 人年あたり) は全体的に低かった。投与 0 週～52 週で、長期のデュークラバシチニブ投与により、有害事象の発現率が上昇する又は新たな種類の有害事象が認められるという傾向は示されなかった。

また、投与 0 週～52 週において、デュークラバシチニブ継続投与例の有害事象の発現率 (100 人年あたり) 及び種類は、治験薬を切り替えた被験者を含めた As treated 集団と同様であった。

5.3.3 死亡

Controlled Safety Pool の投与 0 週～52 週では、デュークラバシチニブ群で 2 例、プラセボ群で 1 例、アプレミラスト群で 1 例の計 4 例の死亡が報告された。

Phase 3 Safety Pool では、Controlled Safety Pool のデュークラバシチニブ群 2 例に加えて、075 試験 (20 年 月 日カットオフ) では 6 例の死亡が報告され、計 8 例の死亡が報告された。075 試験で報告された 6 例のうち 5 例が COVID-19 に関連する死亡であり、残りの 1 例は胸部大動脈瘤の破裂による死亡であった。COVID-19 関連で死亡した 1 例を除き、いずれも治験薬との関連は否定された。

Phase 3 Safety Pool で死亡した被験者の一覧を【M2.7.4、Table 2.1.2-1】に示す。

5.3.4 重篤な有害事象

Controlled Safety Pool の投与 0 週～16 週及び投与 0 週～52 週で認められた重篤な有害事象を【M2.7.4、Table 2.1.3-2 及び Table 2.1.3-3】に示す。

Controlled Safety Pool

投与 0 週～16 週での重篤な有害事象の発現割合は、デュークラバシチニブ群で 1.8%、プラセボ群で 2.9%、アプレミラスト群で 1.2%といずれの群でも低く、投与群で大きな違いはなかった。いずれの重篤な有害事象も 1 例のみの発現であり、投与群全体で重篤な有害事象の種類及び発現割合に特筆すべき傾向は認められなかった。

投与 0 週～52 週での重篤な有害事象の発現率（100 人年あたり）は、デュークラバシチニブ群で 5.7、プラセボ群で 5.7、アプレミラスト群で 4.0 あった。ほとんどの重篤な有害事象は 1 例のみの発現であった。デュークラバシチニブ群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎 [3 例、発現率（100 人年あたり）：0.3]、急性腎障害、急性胆嚢炎、COVID-19、心房細動及び心膜炎 [各 2 例、0.2] であった。投与 0 週～16 週と比較して、投与 0 週～52 週のデュークラバシチニブ群で重篤な有害事象の発現頻度が上昇する又は新たな種類の事象が認められるという傾向は示されなかった。

また、投与 0 週～52 週のデュークラバシチニブ継続投与例での重篤な有害事象の発現率（100 人年あたり）は 5.6 であり、アプレミラスト継続投与例（6.7）よりも低かった。デュークラバシチニブ継続投与例における重篤な有害事象の発現率（100 人年あたり）及び種類は、治験薬を切り替えた被験者を含めた As treated 集団と同様であった。

5.3.5 投与中止に至った有害事象

Controlled Safety Pool

投与 0 週～16 週での投与中止に至った有害事象の発現割合は、デュークラバシチニブ群で 2.4%であり、プラセボ群（3.8%）及びアプレミラスト群（5.2%）よりも低かった。

ほとんどの投与中止に至った有害事象は、1 例のみの発現であった。各群で 2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、デュークラバシチニブ群で糸球体濾過率減少（0.5%）、下痢、疲労及び不眠症（各 0.2%）、プラセボ群で乾癬（1.0%）及び頭痛（0.5%）、アプレミラスト群で下痢（1.4%）、悪心（0.9%）、不安及び頭痛（各 0.7%）、腹痛、嘔吐及び筋肉痛（各 0.5%）であった。糸球体濾過率減少による投与中止は、いずれも 046 試験及び 047 試験の治験実施計画書で規定した中止基準によるものであった（アプレミラスト添付文書に基づき、治験薬投与期間中に eGFR が 45 mL/min 未満である場合は投与中止とした）。糸球体濾過率減少により投与中止に至った被験者のほとんどは、ベースライン時の eGFR が 45～50 mL/min であった。

投与 0 週～52 週での投与中止に至った有害事象の発現率（100 人年あたり）は、デュークラバシチニブ群で 4.4、プラセボ群 9.3、アプレミラスト群で 11.6 であり、デュークラバシチニブ群で低かった。デュークラバシチニブ群において、ほとんどの投与中止に至った有害事象は 1 例のみの発現であった〔発現率（100 人年あたり）：0.1〕。投与 0 週～16 週と比較して、投与 0 週～52 週のデュークラバシチニブ群で投与中止に至った有害事象の発現頻度が上昇する又は新たな種類の事象が認められるという傾向は示されなかった。

また、投与 0 週～52 週のデュークラバシチニブ継続投与例での投与中止に至った有害事象の発現率（100 人年あたり）は 5.4 であり、アプレミラスト継続投与例（25.2）よりも低かった。デュークラバシチニブ継続投与例の投与中止に至った有害事象の発現率（100 人年あたり）及び種類は、治験薬を切り替えた被験者を含めた As treated 集団と同様であった。

5.3.6 器官別又は症候群別有害事象の解析

5.3.6.1 感染症

5.3.6.1.1 感染症（SOC「感染症および寄生虫症」）

Controlled Safety Pool 及び Phase 3 Safety Pool で認められた感染症及び重篤な感染症を [Table 5.3.6.1-1](#) に示す。

Controlled Safety Pool

投与 0 週～16 週の感染症（SOC「感染症および寄生虫症」、本 5.3.6.1.1 項において以降同様）の発現割合は、デュークラバシチニブ群でプラセボ群及びアプレミラスト群より高かった。デュークラバシチニブ群でよく見られた感染症は、上気道の感染（上咽頭炎、上気道感染、咽頭炎、ウイルス性上気道感染）であり、ほとんどが軽度又は中等度であった。重篤な感染症の発現割合は低く、投与群で同程度であった。重篤な感染症は全て 1 例のみの発現であり、いずれも一般的な細菌又はウイルス感染で、標準的な医学的処置により回復した。投与中止に至った感染症の発現割合も低く、投与群間で同程度であった。投与中止に至った感染症の発現割合は低く、投与群間で同程度であった（デュークラバシチニブ群：0.2%、プラセボ群：0.5%、アプレミラスト群：0.2%）。

投与 0 週～52 週の感染症の発現率（100 人年あたり）は、デュークラバシチニブ群でアプレミラスト群よりも高かった。デュークラバシチニブ群でよく見られた感染症は、投与 0 週～16 週と同様に上気道の感染で、ほとんどが軽度又は中等度であった。重篤な感染症及び投与中止に至った感染症の発現率（100 人年あたり）は投与群間で同程度であった。デュークラバシチニブ群の投与 0 週～52 週における感染症の発現率（100 人年あたり）は、投与 0 週～16 週よりも低かった。重篤な感染症の発現率（100 人年あたり）は、投与 0 週～16 週（2.0）と投与 0 週～52 週（1.7）で同程度であり、投与中止に至った感染症も投与 0 週～16 週（0.8）と投与 0 週～52 週（0.5）で同程度であった。全身

性の日和見感染はなかった。デュークラバシチニブ投与継続例の結果も As treated 集団と同様であった。

Phase 3 Safety Pool

Phase 3 Safety Pool の感染症の発現率（100 人年あたり）は 63.1 であり、Controlled Safety Pool の投与 0 週～52 週（95.4）と比べて低かった。Phase 3 Safety Pool の重篤な感染症の発現率（100 人年あたり）は 2.8 と、Controlled Safety Pool の投与 0 週～52 週（1.7）と比べて高かったが、これは 075 試験の実施中に COVID-19 パンデミックが発生した影響による、COVID-19 関連事象によるものであった。

Phase 3 Safety Pool で認められた COVID-19 の影響を除き、長期のデュークラバシチニブ投与により、感染症の有害事象、重篤な感染症又は投与中止に至った感染症の発現率が上昇する又は新たな種類の感染症が認められるという傾向は示されなかった。COVID-19 について考察は、M2.7.4、2.1.5.1.4 項に記載した。

Table 5.3.6.1-1: SOC「感染症および寄生虫症」で定義した感染症及び重篤な感染症 (Controlled Safety Pool 及び Phase 3 Safety Pool)

Overall Infections n (%); IR/100 p-y	DEUC	Placebo	Apremilast
Controlled Safety Pool: Week 0-16, N	842	419	422
Infection (SOC)	245 (29.1); 116	90 (21.5); 83.7	93 (22.0); 84.8
Serious infection	5 (0.6); 2.0	2 (0.5); 1.6	2 (0.5); 1.6
Controlled Safety Pool: Week 0-52, N	1364	666	422
Infection (SOC)	636 (46.6); 95.4	158 (23.7); 74.6	138 (32.7); 77.0
Serious infection	17 (1.2); 1.7	2 (0.3); 0.8	4 (0.9); 1.8
Phase 3 Safety Pool, N	1519	-	-
Infection (SOC)	792 (52.1); 63.1	-	-
Serious infection	59 (3.9); 2.8	-	-

Source: Table S.5.4.1, Table S.5.8.1.1, Table S.5.4.3, Table S.5.9.2, Table S.5.4.4, Table S.5.9.3 in the SCS

5.3.6.1.2 特に注目した感染症

第 3 相試験では、特に注目した感染症として、インフルエンザ、帯状疱疹、日和見感染症及び結核を評価した。本項では、ヘルペス感染として、単純ヘルペス（定義は M2.7.4、1.1.3.1 項参照）及び帯状疱疹の臨床試験結果を評価し、その結果を疫学的解析結果と比較した。日和見感染症、結核、インフルエンザについては M2.7.4、2.1.5.1.2 項に記載した。また、Phase 3 Safety Pool で発現率が高かった COVID-19 についても本項で疫学的解析結果を比較して考察した。

ヘルペス感染

- 単純ヘルペス

Controlled Safety Pool の投与 0 週～16 週における単純ヘルペスの発現割合は、デュークラバシチニブ群で 2.0%であり、プラセボ群（0.2%）及びアプレミラスト群（0.5%）と比べて高かった。デュークラバシチニブ群で認められた単純ヘルペスの重症度は全て軽度又は中等度であり、播種性又は全身性ではなく、重篤又は投与中止に至った事象はなかった。単純ヘルペスの発現率（100 人年あたり）は、Controlled Safety Pool の投与 0 週～52 週のデュークラバシチニブ群で 3.7 であり、Phase 3 Safety Pool で 2.0 であった。長期のデュークラバシチニブ投与により、単純ヘルペスの発現率が上昇する傾向は認められなかった。

- 帯状疱疹

Controlled Safety Pool の投与 0 週～16 週の帯状疱疹の発現率（100 人年あたり）は低く、デュークラバシチニブ群（0.8）とプラセボ群（0.8）で同程度であった。アプレミラスト群では帯状疱疹は認められなかった。投与 0 週～52 週の帯状疱疹の発現率（100 人年あたり）はデュークラバシチニブ群で 0.9 であり、投与 0 週～16 週と同程度であった。アプレミラスト群では帯状疱疹の発現はなく、プラセボ群で投与 0 週～16 週と比べて新たな帯状疱疹は認められなかった。Phase 3 Safety Pool の帯状疱疹の発現率（100 人年あたり）は、0.7 であり、Controlled Safety Pool と比べて同程度であった。長期のデュークラバシチニブ投与により、帯状疱疹の発現率が上昇する傾向は認められなかった。

全体として、帯状疱疹の発現頻度は低く、いずれの事象も播種性ではなく、重篤又は投与中止に至った有害事象に該当しなかった。デュークラバシチニブ群の 1 例を除き、いずれの帯状疱疹も重症度は軽度又は中等度であった。全ての帯状疱疹は抗菌薬を含む標準治療で消失した。

COVID-19

Controlled Safety Pool の全ての被験者が COVID-19 のパンデミック前に投与 0 週～16 週を完了していたため、投与 0 週～16 週で COVID-19 は認められなかった。

投与 0 週～52 週では、PT の COVID-19 はデュークラバシチニブ群で 5 例、プラセボ群で 2 例に認められ、発現率（100 人年あたり）は、それぞれ 0.5 及び 0.8 であった。アプレミラスト群では PT の COVID-19 は認められなかった。デュークラバシチニブ群で、重篤な COVID-19 は 2 例（0.2）、投与中止に至った COVID-19 は 1 例（0.2）に認められた。プラセボ群では重篤又は投与中止に至った COVID-19 は認められなかった。Phase 3 Safety Pool では、PT の COVID-19 は 117 例に認められ、発現率（100 人年あたり）は 5.5 であり、Controlled Safety Pool の投与 0 週～52 週と比べて高かった。これは 075 試験実施中に COVID-19 のパンデミックが発生したものに起因すると考えられた。重篤及び投与中止に至った COVID-19 は、それぞれ 27 例（1.2）及び 5 例（0.2）に認められた。

外部対照との比較

Controlled Safety Pool の投与 0 週～52 週及び Phase 3 Safety Pool における重篤な感染症、帯状疱疹及び COVID-19 の発現率を外部データと比較した。重篤な感染症及び COVID-19 については、社内で疫学的解析を行った（M5.3.5.3 -5 Global ISS, Appendix 2 参照）。帯状疱疹については帯状疱疹が安全性上の懸念となっている既承認薬の臨床試験結果と比較した。

- 重篤な感染症

Controlled Safety Pool の投与 0 週～52 週においてデュークラバシチニブ群の重篤な感染症の発現率（100 人年あたり）は 1.7 であり、乾癬に対する既承認薬の臨床試験の結果と同程度であった〔発現率（100 人年あたり）の範囲：0.5～2.4〕。また、Phase 3 Safety Pool における重篤な感染症の発現率（100 人年あたり）は 2.8、重篤な COVID-19 及び COVID-19 肺炎を除外した重篤な感染症の発現率（100 人年あたり）は約 1.0 であり、リアルワールドデータで他の乾癬治療薬を使用している乾癬患者集団の重篤な感染症の発現率（COVID-19 パンデミック前、範囲：0.5～2.4）と同程度であることが示された（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix 2, Figure 1 及び Figure 2）。

- 帯状疱疹

Controlled Safety Pool の投与 0 週～52 週で、デュークラバシチニブ群の帯状疱疹の発現率（100 人年あたり）は 0.9 であり、帯状疱疹が報告されている既承認薬の臨床試験の結果（Skyrizi, 2019、Xeljanz, 2017）と同程度であった（範囲：0.2～2.3）。また、Phase 3 Safety Pool における帯状疱疹の発現率（100 人年あたり）は 0.7 であり、他の乾癬治療薬（IL-17、IL-23、IL12/23 阻害剤及び TNF 阻害剤を含む）を使用している乾癬患者集団における帯状疱疹の発現率（範囲：0.5～1.3）と同程度であることが示された（Hagberg, 2020）。

- COVID-19

外部データを利用して一般集団における COVID-19 に関連する感染症及び死亡件数を予測し、Phase 3 Safety Pool での件数と比較した（M5.3.5.3 -5 Global ISS, Appendix 2 の Section 2 参照）。結果として、Phase 3 Safety Pool での COVID-19 に関連する感染症及び死亡の発現率は、外部データを元にした予測値と比較して高かったが、COVID-19 検査の利用可能性、報告基準及びデータの完全性の観点から、デュークラバシチニブの臨床試験データとこれらの結果を比較することは困難であった。

デュークラバシチニブの第 3 相試験では、高血圧、糖尿病及び肥満などの COVID-19 の既知のリスク因子を有する被験者が多かった。現在までに特定されている COVID-19 の潜在的なリスク因子には、高齢、男性、慢性疾患などがある。Symphony データセット（2 億 8000 万人を超える患者を含む、統合された患者レベルの請求データリポジトリ）に基づく解析（Liu, 2021）によると、乾癬患者は、うっ血性心不全、2 型糖尿病、肥満、慢性閉塞性肺疾患などの COVID-19 のリスク因子の有病率が高い。この解析から乾癬患者は一般集団と比較して COVID-19 感染症を発症する可能性が高いことが示されている（調整ハザード比=1.33、95% CI: 1.23, 1.38、 $p < 0.0001$ ）。

感染症のまとめ

Controlled Safety Pool において、デュークラバシチニブ群ではプラセボ群及びアプレミラスト群と比較して、上気道の感染をはじめとした感染症の発現頻度が上昇した。これらの感染症は、ほとんどが軽度又は中等度であり、重篤又は投与中止に至った感染症の発現頻度は低かった。これらの感染症の発現は、デュークラバシチニブの TYK2 を阻害する作用機序から予想されたとおりであった。長期投与によって感染症の発現率が上昇する傾向は認められなかった。

デュークラバシチニブを投与された被験者における重篤な感染症の発現率は、乾癬に対する既承認薬の臨床試験の結果及びリアルワールドデータに基づく乾癬患者集団と同程度であった。また、デュークラバシチニブを投与された被験者における帯状疱疹の発現率は、既承認薬の臨床試験の結果及び他の乾癬治療薬を使用している乾癬患者集団と同程度であることが示された。

COVID-19 のパンデミックにより、Phase 3 Safety Pool では COVID-19 の発現頻度が上昇したが、重篤な COVID-19 を発現した被験者は大部分が 1 つ以上の COVID-19 のリスク因子（男性、糖尿病、肥満、心血管疾患など）を有していた。COVID-19 に関する外部対照との比較においても、デュークラバシチニブを投与された被験者が著しい安全性のリスクを有することは示されなかった。

5.3.6.2 皮膚関連事象

Controlled Safety Pool

投与 0 週～16 週において、皮膚関連事象の発現割合は、デュークラバシチニブ群（8.6%）でプラセボ群（2.4%）及びアプレミラスト群（2.8%）よりも高かった。デュークラバシチニブ群でよく見られた（1.0%以上）皮膚関連事象は、毛包炎（1.7%）、ざ瘡（1.2%）、そう痒症（1.1%）、発疹及び酒さ（各 1.0%）であった。毛包炎及びざ瘡は、治療なし又は経口若しくは局所治療により回復した。皮膚関連事象の有害事象の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度で、重篤な皮膚関連事象は、認められなかった。投与中止に至った皮膚関連事象は、デュークラバシチニブ群で 2 例（毛包炎及び酒さ）、プラセボ群で 1 例（紅斑）及びアプレミラスト群 1 例（発疹）であった。

投与 0 週～52 週

投与 0 週～52 週において、皮膚関連事象の発現率（100 人年あたり）は、デュークラバシチニブ群（18.0）でアプレミラスト群（8.6）よりも高かった。デュークラバシチニブ群でよく見られた（100 人年あたりの発現率が 2.0 以上）皮膚関連事象は、ざ瘡（2.9）及び毛包炎（2.8）であった。重篤な皮膚関連事象は認められなかった。投与中止に至った皮膚関連事象はデュークラバシチニブ群で 6 例、アプレミラスト群で 1 例であった。投与 0 週～16 週と比べ、皮膚関連事象の発現率（100 人年あたり）は、いずれの群も投与 0 週～52 週で低かった。

皮膚関連事象のまとめ

特に注目した皮膚関連事象は、Controlled Safety Pool のデュークラバシチニブ群で、プラセボ群及びアプレミラスト群と比較して発現割合が高かった。最もよく見られた皮膚関連事象は毛包炎及びざ瘡であった。これらの事象では重篤な又は高度の事象は認められず、投与中止に至った事象の発現頻度は低く、ほとんどの被験者が治療なし又は経口若しくは局所治療により回復した。また、長期のデュークラバシチニブ投与により、皮膚関連事象の発現率が上昇する傾向は認められなかった。デュークラバシチニブの作用機序から皮膚関連事象の発現メカニズムを特定することは困難であるが、TYK2 依存性の経路の障害が関連している可能性がある。

5.3.6.3 悪性腫瘍

Controlled Safety Pool

投与 0 週～52 週において、非黒色腫皮膚癌を除いた悪性腫瘍は、デュークラバシチニブ群で 3 例、アプレミラスト群で 1 例（肺腺癌）に認められ、発現率（100 人年あたり）はそれぞれ 0.3 及び 0.4 であった。デュークラバシチニブ群の 3 例の内訳は、乳癌、肝細胞癌、ホジキン病の各 1 例であった。プラセボ群に悪性腫瘍は認められなかった。非黒色腫皮膚癌は、デュークラバシチニブ群で 7 例、アプレミラスト群で 1 例（扁平上皮癌）に認められ、発現率（100 人年あたり）はそれぞれ 0.7 及び 0.4 であった。デュークラバシチニブ群の 7 例の内訳は、基底細胞癌 4 例、扁平上皮癌、皮膚有棘細胞癌、汗腺の悪性新生物の各 1 例であった。

Phase 3 Safety Pool

Phase 3 Safety Pool で認められた悪性腫瘍を Table 5.3.6.3-1 に示す。

全ての悪性腫瘍の発現率（100 人年あたり）は 0.9 であった。非黒色腫皮膚癌を除いた悪性腫瘍の発現率（100 人年あたり）は、0.5 であり、このうち固形癌及び血液癌の発現率（100 人年あたり）は、それぞれ 0.3 及び 0.2 であった。非黒色腫皮膚癌の発現率（100 人年あたり）は 0.5 であった。

Controlled Safety Pool の投与 0 週～52 週のデュークラバシチニブ群と比べて、Phase 3 Safety Pool の悪性腫瘍の発現率（100 人年あたり）に大きな違いは認められなかった。

Table 5.3.6.3-1: 悪性腫瘍（Phase 3 Safety Pool）

Malignancy type	DEUC n (%); IR/100 p-y
Total malignancies	19 (1.3); 0.9
Malignancies excluding NMSC	10 (0.7); 0.5
Solid tumors	6 (0.4); 0.3
Breast cancer ^a	2 (0.1); 0.1

Malignancy type	DEUC n (%); IR/100 p-y
Malignant melanoma	2 (0.1); 0.1
Colorectal cancer	1 (0.1); 0.0
Hepatocellular carcinoma	1 (0.1); 0.0
Hematologic	4 (0.3) 0.2
Acute promyelocytic leukemia	1 (0.1); 0.0
Lymphoma	3 (0.2); 0.1
B-cell lymphoma	1 (0.1); 0.0
Hodgkin's disease	1 (0.1); 0.0
Nodal marginal zone B-cell lymphoma	1 (0.1); 0.0
NMSC ^b	10 (0.7); 0.5
Basal cell carcinoma	7 (0.5); 0.3
Squamous cell carcinoma ^c	4 (0.3); 0.2
Malignant sweat gland neoplasm	1 (0.1); 0.0

^a Includes preferred terms of Breast cancer, Intraductal proliferative breast lesion, and Invasive ductal breast carcinoma

^b 2 subjects had Basal cell carcinoma and Squamous cell carcinoma

^c Includes preferred terms of Squamous cell carcinoma, Squamous cell carcinoma of skin, and Bowen's disease

Note: Phase 3 Safety Pool: DEUC N=1519; 2167 p-y

Source: Table S.6.2.11 in the SCS

また、デュークラバシチニブ臨床プログラムでは、011 試験及び 066 試験の各 1 例に悪性腫瘍が認められた。011 試験の 1 例は、DEUC 3 mg QD 群の被験者であり、異型母斑の皮膚生検でグレード 0 の表皮内悪性黒色腫と診断された (M5.3.5.1-1 011 CSR)。066 試験の 1 例は日本人の乾癬性紅皮症の被験者であり、ホジキン病と診断された。066 試験の被験者の詳細は M2.7.4、2.1.5.3.1 項に示した。

外部対照との比較

悪性腫瘍について、Controlled Safety Pool の投与 0 週～52 週及び Phase 3 Safety Pool の結果を外部データと比較した。悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）に関する社内で行った疫学的解析の結果は、M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix 2、Figure 3 及び Figure 4 に、非黒色腫皮膚癌の結果は M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix 2、Figure 5 及び Figure 6 に示した。

- 悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）

Controlled Safety Pool の投与 0 週～52 週で、デュークラバシチニブ群の悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率（100 人年あたり）は 0.3 であり、乾癬に対する既承認薬の臨床試験の結果と同程度であった [発現率（100 人年あたり）の範囲：0.3～1.0]。また、Phase 3 Safety Pool における悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率（100 人年あたり）は 0.5 であり、リアルワールドデータで他

の乾癬治療薬を使用している乾癬患者集団の悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の背景発現率（範囲：0.4～2.3）と同程度であることが示された。さらに、デュークラバシチニブを投与された被験者のうち悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）を発現した被験者数は、Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) データベースに基づく米国の一般集団を用いた予測値と同程度であった〔標準化罹患比 (SIR) : 1.1、95%CI : 0.5, 1.9〕 (American Cancer Society, 2020)。

- リンパ腫

Phase 3 Safety Pool におけるリンパ腫（3例）の発現率（100人年あたり）は0.1、国内オープンラベル試験である 066 試験で認められたホジキン病の1例を含めた計4例に基づくリンパ腫の発現率（100人年あたり）は約0.2であり（Phase 3 Safety Pool の曝露期間 2167人年+066試験の当該被験者の曝露期間約115人年＝約2282人年で調整）、一般集団と比較して高かった（範囲：0.02～0.03） (American Cancer Society, 2020、Ferlay, 2021)。乾癬患者のリンパ腫の背景発現率は一般集団よりも高いが（範囲：0.04～0.06） (Chiesa, 2016、Gelfand, 2006、Kamstrup, 2018)、デュークラバシチニブを投与された被験者の結果はそれを上回った。しかしながら、これらの公表論文の発現率はイベント件数が少なく信頼区間が非常に広いこと、また、年齢、喫煙歴、疾患の重症度などがデュークラバシチニブが投与された被験者集団と一致していないことから、リンパ腫の発現率をこれらの公表論文の発現率と比較することは困難である。

- 非黒色腫皮膚癌

Controlled Safety Pool の投与0週～52週で、デュークラバシチニブ群の非黒色腫皮膚癌の発現率（100人年あたり）は0.7であり、乾癬に対する既承認薬の臨床試験の結果（範囲：0.3～1.7）と同程度であった。Phase 3 Safety Pool における非黒色腫皮膚癌の発現率は0.5であり、リアルワールドデータで他の乾癬治療薬を使用している乾癬患者集団の非黒色腫皮膚癌の背景発現率（範囲：0.4～2.4）と同程度であった。なお、乾癬患者では一般集団と比較して非黒色腫皮膚癌のリスクが高いことが示されている (Chiesa, 2016)

悪性腫瘍のまとめ

悪性腫瘍に対する TYK2 の役割は明らかになっていない。非臨床モデルを用いたいくつかの試験では、NK 細胞及び T 細胞を介した腫瘍細胞の除去は IL-12/IL-23 経路を介して行われると考えられることから、TYK2 が腫瘍免疫監視機構に影響を及ぼしている可能性が示唆されている (Ubel, 2013)。しかしながら、別の研究では、IL-12/23 欠損マウスで腫瘍発生が減少することが示されている。IL-12/23 シグナル伝達を阻害するウステキヌマブの乾癬患者を対象とした臨床試験及び長期レジストリ研究 (PSOLAR) では、悪性腫瘍のリスク上昇は示されなかった (Fiorentino, 2017、Ergen, 2018)。さらに、TYK2 欠損被験者で悪性腫瘍のリスク増加は認められていない。以上より、作用機序として、TYK2 阻害と悪性腫瘍リスク上昇の関連を示す明らかな報告はない。

非臨床試験では、デュークラバシチニブによる悪性腫瘍リスク上昇を示す明らかな所見は認められなかった。デュークラバシチニブは、*in vitro* 遺伝子突然変異試験、*in vitro* 染色体損傷試験及び *in vivo* ラット小核試験で陰性であった。ラット及びサルを用いた慢性毒性試験では、ヒト推奨用量（6 mg QD）に対しマウスで 185 倍及びサルで 65 倍までの曝露量において、造腫瘍性、悪性腫瘍又はリンパ増殖性障害の所見は認められなかった。

第 3 相試験のプラセボ群及びアプレミラスト群の曝露期間は短いため、デュークラバシチニブ群の悪性腫瘍の発現率をこれらの対照群と比較することは、悪性腫瘍の発現がまれであることを考慮すると困難である。そのため、本申請では、悪性腫瘍を含めた発現頻度の低い AESI について、Controlled Safety Pool の投与 0 週～52 週及び Phase 3 Safety Pool でデュークラバシチニブを投与された被験者を外部対照と比較した。悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）発現率は、デュークラバシチニブを投与された被験者で一般集団及び乾癬患者集団と同程度であった。また、Controlled Safety Pool 及び Phase 3 Safety Pool におけるデュークラバシチニブ群の期間別の評価では、長期のデュークラバシチニブ投与により、悪性腫瘍の発現率が上昇する傾向は認められなかった。

リンパ腫の発現率は、デュークラバシチニブを投与された被験者で一般集団及び乾癬患者集団よりも高かったが、リンパ腫のイベント数は限られており、比較に用いたデータの患者背景も異なることから、リンパ腫について疫学データと比較することは困難であった。

非黒色腫皮膚癌の発現率は、デュークラバシチニブを投与された被験者と一般集団及び乾癬患者集団で同程度であった。Phase 3 Safety Pool の非黒色腫皮膚癌が認められた 10 例では、大部分に非黒色腫皮膚癌の既往歴があり、乾癬以外に、光線角化症、高齢、Fitzpatrick の Skin Type が 1、PUVA 又は TNF 阻害剤の使用歴などのリスク因子を有していた。

以上より、デュークラバシチニブの臨床試験データ及び疫学的解析を用いて検討した結果、デュークラバシチニブ曝露とリンパ腫を含む悪性腫瘍との明らかな関連は認められなかった。

5.3.6.4 MACE 及び血栓塞栓症

5.3.6.4.1 MACE 及び Extended MACE

MACE 及び Extended MACE は、CV Adjudicate Committee が事前に規定した PT に基づいて判定した。本項に記載した発現率は、全て CV Adjudicate Committee により判定された MACE 及び Extended MACE の発現率である。判定された MACE 及び Extended MACE を [Table 5.3.6.4-1](#) に示す。

Controlled Safety Pool

投与 0 週～16 週において、MACE は、デュークラバシチニブ群で 2 例 [発現率（100 人年あたり）：0.8]、プラセボ群で 3 例（2.4）、アプレミラスト群で 1 例（0.8）に認められた。MACE 以外に Extended MACE と判定された事象はなかった。

投与 0 週～52 週において、MACE は、デュークラバシチニブ群で 3 例 (0.3)、プラセボ群で 3 例 (1.2)、アプレミラスト群で 2 例 (0.9) に認められた。Extended MACE は、デュークラバシチニブ群で 4 例 (0.4) に認められ、プラセボ群及びアプレミラスト群では MACE 以外で Extended MACE と判定された被験者はいなかった。投与 0 週～52 週のデュークラバシチニブ群の MACE 及び Extended MACE の発現率 (100 人年あたり) は、プラセボ群及びアプレミラスト群より低く、投与 0 週～16 週のデュークラバシチニブ群と比較しても低かった。

Phase 3 Safety Pool

MACE 及び Extended MACE は、それぞれ 9 例 (0.4) 及び 11 例 (0.5) に認められた。Phase 3 Safety Pool の MACE 及び Extended MACE の発現率 (100 人年あたり) は Controlled Safety Pool の投与 0 週～52 週と同程度であり、長期のデュークラバシチニブ投与により、MACE 又は Extended MACE の発現率が上昇する傾向は認められなかった。

MACE と判定された被験者はいずれも 2 つ以上の CV リスク因子を有していた (例：高血圧、喫煙歴、高脂血症、高齢、肥満／過体重)。

Table 5.3.6.4-1: 判定された MACE 及び Extended MACE (Controlled Safety Pool 及び Phase 3 Safety Pool)

MACE Category, n(%); IR/100 p-y	DEUC	Placebo	Apremilast
Adjudicated MACE			
Controlled Safety Pool: Week 0-16	2 (0.2); 0.8	3 (0.7); 2.4	1 (0.2); 0.8
Controlled Safety Pool: Week 0-52	3 (0.2); 0.3	3 (0.5); 1.2	2 (0.5); 0.9
Phase 3 Safety Pool	9 (0.6); 0.4	--	--
Adjudicated extended MACE			
Controlled Safety Pool: Week 0-16	2 (0.2); 0.8	3 (0.7); 2.4	1 (0.2); 0.8
Controlled Safety Pool: Week 0-52	4 (0.3); 0.4	3 (0.5); 1.2	2 (0.5); 0.9
Phase 3 Safety Pool	11 (0.7); 0.5	--	--

One subject in the apremilast group incorrectly received 2 weeks of DEUC.

Note: Controlled Safety Pool (Week 0-16): DEUC: N=842, Placebo: N=419, Apremilast: N=422

Controlled Safety Pool (Week 0-52): DEUC N=1364, Placebo: N=666, Apremilast: N=422

Phase 3 Safety Pool: DEUC N=1519

Source: M5.3.5.3-5 Global ISS, Table 2.7.4.3-1

外部対照との比較

MACE について、Controlled Safety Pool の投与 0 週～52 週及び Phase 3 Safety Pool の結果を外部データと比較した。MACE に関する社内で行った疫学的解析の結果は、M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix 2, Figure 7 及び Figure 8 に示した。

Controlled Safety Pool の投与 0 週～52 週で、デュークラバシチニブ群の MACE の発現率（100 人年あたり）は 0.3 であり、乾癬に対する既承認薬の臨床試験の結果と同程度であった〔発現率（100 人年あたり）の範囲：0.3～0.8〕。また、Phase 3 Safety Pool における MACE の発現率（100 人年あたり）は 0.4 であり、リアルワールドデータで他の乾癬治療薬を使用している乾癬患者集団の MACE の背景発現率（範囲：0.2～1.3）と同程度であることが示された。

5.3.6.4.2 血栓塞栓症

VTE

Controlled Safety Pool の投与 0 週～52 週で、デュークラバシチニブ群に VTE が 2 例（肺塞栓症及び深部静脈血栓症の各 1 例）に認められ、発現率（100 人年あたり）は 0.2 であった。プラセボ群及びアプレミラスト群に VTE は認められなかった。この 2 例のうち、肺塞栓症の 1 例は重篤な VTE であった〔発現率（100 人年あたり）：0.1〕。

Phase 3 Safety Pool では、新たに静脈血栓症が 1 例に発現し VTE は計 3 例に認められた〔発現率（100 人年あたり）：0.1〕。Controlled Safety Pool の投与 0 週～52 週と比較して、長期のデュークラバシチニブ投与により VTE の発現率が上昇する傾向は認められなかった。

VTE を発現した被験者はいずれも、喫煙歴、高血圧、大動脈解離の合併、経口避妊薬の使用、静脈内挿管、肺塞栓症の既往、第 V 因子ライデン病、COVID 感染の合併などの VTE のリスク因子を有していた。

末梢動脈疾患

Controlled Safety Pool の投与 0 週～52 週で、デュークラバシチニブ群に末梢動脈疾患は 2 例（血栓症及びルリッシュ症候群の各 1 例）、プラセボ群で 1 例（腸骨動脈閉塞及び末梢動脈閉塞）、アプレミラスト群で 1 例（末梢動脈閉塞性疾患及び末梢動脈閉塞）に認められ、末梢動脈疾患の発現率（100 人年あたり）は、デュークラバシチニブ群で 0.2、プラセボ群で 0.4、アプレミラスト群で 0.4 であり、投与群間で同程度であった。

Phase 3 Safety Pool では末梢動脈疾患は 2 例に認められ、発現率（100 人年あたり）は約 0.1 であった。レビューの結果、末梢動脈事象は主に閉塞性動脈硬化症であり、血栓性ではないと考えられた。

外部対照との比較

VTE について、Phase 3 Safety Pool の結果を外部データソースと比較した。

Phase 3 Safety Pool でデュークラバシチニブを投与された被験者における VTE の概算の発現率（100 人年あたり）は 0.1 であり、公表論文に基づく一般集団における発現率（範囲：0.1～0.2）及び軽症から重症の乾癬患者における発現率（範囲：0.19～0.32）と同程度であった（Phillippe, 2017、Ahlehoff, 2011）。

MACE 及び血栓塞栓症のまとめ

Controlled Safety Pool の投与 0 週～52 週で、判定された MACE の発現率（100 人年あたり）は、デュークラバシチニブ群でアプレミラスト群及びプラセボ群よりも低かった。また、Controlled Safety Pool の投与 0 週～52 週及び Phase 3 Safety Pool でデュークラバシチニブを投与された被験者における MACE の発現率は、一般集団及び乾癬患者集団と同程度であった。

生物学的妥当性の観点から、TYK2 阻害は VTE 又は末梢動脈疾患の発現に影響しない。第 3 相試験結果から、デュークラバシチニブ投与により、VTE 又は末梢動脈疾患のリスクが上昇する結果は得られなかった。VTE が認められた被験者はいずれも VTE のリスク因子や別の交絡因子を有していた。また、VTE の発現率は Phase 3 Safety Pool のデュークラバシチニブを投与された被験者と一般集団で同程度であった。また、デュークラバシチニブ投与被験者で認められた末梢動脈疾患は、ほとんどが閉塞性動脈硬化症であり、血栓性ではないと考えられた。

以上より、デュークラバシチニブ投与により、MACE 及び Extended MACE の発現リスクが上昇する傾向は認められなかった。また、デュークラバシチニブの作用機序及び臨床試験結果に基づくと、血栓塞栓症のシグナルは認められない。

5.3.6.5 うつ病及び SIB

うつ病

Controlled Safety Pool 及び Phase 3 Safety Pool で認められた「うつ病」（PT のうつ病、抑うつ気分及び大うつ病）を [Table 5.3.6.5-1](#) に示す。

Controlled Safety Pool の投与 0 週～16 週で、「うつ病」の発現率（100 人年あたり）は、デュークラバシチニブ群で 1.8、プラセボ群で 3.2、アプレミラスト群で 0.8 であった（以下同順）。プラセボ群の 1 例が重篤な「うつ病」として大うつ病を発現し、治験薬の投与を中止した。重篤ではないが、投与中止に至った「うつ病」は、デュークラバシチニブ群（抑うつ気分）及びプラセボ群（うつ病）で各 1 例に認められた。

投与 0 週～52 週の「うつ病」の発現率（100 人年あたり）は、それぞれの投与群で 1.5、2.4、1.3 であった。プラセボ群で新たに 2 例の「うつ病」が認められた（1 例はデュークラバシチニブから切り替えた被験者、1 例はアプレミラストから切り替えた被験者）。重篤ではないが、投与中止に至った「うつ病」が、デュークラバシチニブ群及びプラセボ群で新たに各 1 例に認められた。

Phase 3 Safety Pool の「うつ病」の発現率（100 人年あたり）は、0.9 であり、長期のデュークラバシチニブ投与によって「うつ病」の発現率（100 人年あたり）が上昇する傾向は認められなかった。

Table 5.3.6.5-1: 「うつ病」の有害事象（Controlled Safety Pool 及び Phase 3 Safety Pool）

Depression AEs ^a n (%); IR/100 p-y	DEUC	Placebo	Apremilast
Controlled Safety Pool: Week 0-16^b	9 (1.1); 1.8	4 (1.0); 3.2	1 (0.2); 0.8
Controlled Safety Pool: Week 0-52	15 (1.1); 1.5	6 (0.9); 2.4	3 (0.7); 1.3
Phase 3 Safety Pool	19 (1.3); 0.9	-	-

^a depression, depressed mood, major depression

^b IRs for Week 0-16 are approximate

Controlled Safety Pool (Week 0-52): DEUC N = 1364, Placebo: N = 666, Apremilast: N = 422

Controlled Safety Pool (Week 0-52): DEUC N = 1364, Placebo: N = 666, Apremilast: N = 422

Depression logical grouping is based on SMQ of Depression (excluding suicide and self injury) narrow scope

Note: Controlled Safety Pool (Week 0-16): DEUC: N = 842, Placebo: N = 419, Apremilast: N = 422

Phase 3 Safety Pool: DEUC N = 1519

Source: Table S.6.18.1, Table S.6.19.2 and Table S.6.19.3

判定された SIB

Controlled Safety Pool では、計 3 例の事象が SIB Adjudication Committee に報告され、3 例全てが SIB と判定された。これらの 3 例の事象は全て自殺念慮であり、内訳は、046 試験のアプレミラスト群 1 例、047 試験のデュークラバシチニブ群 1 例及びプラセボ群 1 例であった。いずれ事象も重篤ではなく、3 例とも関連する既往歴又は当該事象と時間的に関連する併用薬の投与等のリスク因子を有していた。3 例全例が治験薬の投与を中止した。自殺既遂は認められなかった。Phase 3 Safety Pool では上記の 3 例のほかに新たな SIB はなかった。

eC-SSRS

046 試験及び 047 試験で用いられた自殺傾向のモニタリング指標である eC-SSRS について、Controlled Safety Pool の投与 0 週～52 週のデュークラバシチニブ群（1364 例）では、投与後 4 例の被

験者で自殺行動が記録された。プラセボ群（666 例）では自殺行動は記録されず、1 例に自殺念慮が記録された。アプレミラスト群（422 例）では 1 例に自殺行動が記録された。

外部対照との比較

Phase 3 Safety Pool におけるうつ病の発現率（100 人年あたり）は 0.9 であり、公表論文に基づく乾癬患者集団の発現率（軽症乾癬：2.57、重症乾癬：3.18）よりも低かった（Kurd, 2010、Feldman, 2018）。

うつ病及び SIB のまとめ

うつ病の発現率は Controlled Safety Pool でいずれの群でも低く、同程度であった。Phase 3 Safety Pool のうつ病の発現率は Controlled Safety Pool の投与 0 週～52 週と同程度であり、長期のデュークラバシチニブ投与により、うつ病のリスクが上昇する傾向は見られなかった。また、Phase 3 Safety Pool におけるうつ病の発現率は、公表論文に基づく乾癬患者集団よりも低かった。

判定された SIB は各群に 1 例のみであった。また、eC-SSRS の結果からも、デュークラバシチニブを投与された被験者で自殺傾向のリスクが上昇する傾向は認められなかった。

一般的に乾癬患者におけるうつ病及び SIB の有病率が高いが、第 3 相試験でデュークラバシチニブを投与された被験者におけるうつ病及び SIB の発現率は低く、デュークラバシチニブの投与によってうつ病及び SIB のリスクが上昇する傾向は認められなかった。

5.4 臨床検査値及びバイタルサイン

5.4.1 臨床検査値

第 3 相試験では、主に、血液学的検査値（好中球、リンパ球、ヘモグロビン、血小板）、血液生化学検査値（ALT、AST、ビリルビン、クレアチニン）及び脂質検査値をモニタリングした。また、第 2 相試験で CPK 増加の有害事象が認められたことから、CPK 上昇について評価した。

血液学的検査

Controlled Safety Pool の投与 0 週～16 週のデュークラバシチニブ群において、血液学的検査値のベースラインからの平均変化量に、プラセボ群及びアプレミラスト群と比較して臨床的に意味のある相違は認められず、投与 0 週～52 週においても投与 0 週～16 週と比較して経時的な傾向は認められなかった。認められた顕著な血液学的検査値異常はいずれも発現割合は低く、一過性であった。グレードが 3 以上の血液学的検査値異常の発現割合は低く、グレード 4 は認められなかった。デュークラバシチニブ投与による骨髄抑制の傾向は認められなかった。

血液生化学検査

Controlled Safety Pool の投与 0 週～16 週のデュークラバシチニブ群において、血液生化学的検査値のベースラインからの平均変化量に、プラセボ群及びアプレミラスト群と比較して臨床的に意味のある相違は認められず、投与 0 週～52 週においても投与 0 週～16 週と比較して経時的な傾向は認められなかった。認められた顕著な血液生化学的検査値異常はいずれも発現割合は低く、一過性であった。グレードが 3 以上の血液生化学的検査値異常の発現割合は低く、ALT、AST 及びビリルビンにグレード 4 の異常は認められなかった。DILI の基準に合致する肝機能検査値上昇は認められず、グレード 3 又は 4 のクレアチニン上昇は認められなかった。

脂質検査

Controlled Safety Pool の投与 0 週～52 週のデュークラバシチニブ群において、トリグリセリド、総コレステロール、LDL コレステロールのベースラインからの平均変化量に、プラセボ群及びアプレミラスト群と比較して臨床的に意味のある相違は認められなかった。グレードが 3 以上のトリグリセリド異常は、いずれの投与群でも発現割合は低く、同程度であった。グレードが 3 以上の総コレステロール異常は認められなかった。

CPK 上昇

Controlled Safety Pool の投与 0 週～52 週のデュークラバシチニブ群において、CPK のベースラインからの平均変化量に、プラセボ群及びアプレミラスト群と比較して臨床的に意味のある相違は認められなかった。投与 0 週～16 週では、グレードが 3 以上の CPK 上昇の発現割合はいずれの投与群でも低く、同程度であった。血中 CPK 増加の有害事象はほとんどが軽度又は中等度であり、重篤な有害事象ではなかった。デュークラバシチニブ群で投与中止に至った血中 CPK 増加は、いずれもベースライン時の CPK 値が高かった。長期のデュークラバシチニブ投与により、血中 CPK 増加の有害事象の発現率が上昇する傾向は認められなかった。

臨床検査値のまとめ

第 3 相試験で血液学的検査、血液生化学的検査値及び脂質検査、並びに CPK 上昇について評価した結果、ベースラインからの平均変化量、臨床検査値の明らかな異常について、デュークラバシチニブ群とプラセボ群及びアプレミラスト群との間に臨床的に意味のある相違は認められなかった。長期のデュークラバシチニブ投与による臨床検査値の明らかな異常はほとんど認められず、いずれも一過性であり、投与中止には至らなかった。デュークラバシチニブの作用機序及びこれらの臨床試験結果に基づき、日常的な臨床検査モニタリングは不要と考えられる。

非臨床試験においてデュークラバシチニブの臨床用量は、JAK1、JAK2 又は JAK3 経路に対して検出可能な阻害作用を示さなかった。第 3 相試験のデュークラバシチニブを投与された被験者において、JAK 阻害剤で報告されている、好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン減少、又はコレステロー

ル異常等の臨床検査値異常が認められなかったことは、非臨床試験の結果を裏付けるものであり、デュークラバシチニブが JAK1、JAK2 及び JAK3 に阻害作用を示さず、TYK2 に対して高い選択性を有することを示すものであった。

5.4.2 バイタルサイン及び心電図

Controlled Safety Pool の投与 0 週～16 週において、バイタルサイン及び体重の変化に臨床的に意味のある変化は認められなかった。投与 0 週～52 週の結果は投与 0 週～16 週と同様であり、長期のデュークラバシチニブ投与によってバイタルサイン及び体重に関する新たな傾向は示されなかった。

TQT 試験（048 試験）及び第 3 相試験の結果、デュークラバシチニブを投与された被験者において、心電図パラメータのベースラインからの変化に臨床的に意味のある変化は認められなかった。デュークラバシチニブの投与にあたって心電図のモニタリングは不要である。

5.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

本項では、日本人乾癬被験者での安全性、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症被験者での安全性、並びに Controlled Safety Pool での内因性及び外因性要因別の安全性結果を示す。

5.5.1 日本人被験者集団での安全性

第 3 相国際共同試験 046 試験の日本人部分集団の安全性結果、並びに 046 試験の日本人集団及び国内第 3 相試験 066 試験の中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬被験者（膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症の被験者は含まない）を統合した日本人安全性統合解析の安全性結果を示す。011 試験の日本人部分集団の結果は、M2.7.4、5.1.3 項に示した。

5.5.1.1 046 試験日本人部分集団

046 試験の全体集団の結果は M2.7.6、5.2 項に、046 試験の日本人部分集団の詳細は M2.7.4、5.1.1 項に示した。046 試験全体では、デュークラバシチニブ群（332 例）、プラセボ群（165 例）、アプレミラスト群（168 例）に治験薬が投与された。046 試験の日本人部分集団では、計 66 例の被験者がデュークラバシチニブ群（32 例）、プラセボ群（17 例）又はアプレミラスト群（17 例）のいずれかにランダム化され治験薬を投与された。046 試験の投与 0 週～52 週においてデュークラバシチニブの投与を 1 回以上受けた被験者は 56 例であった。

日本人部分集団でのベースラインの被験者背景は投与群間でおおむね均衡しており、体重及び乾癬の発症年齢を除き、全体集団と類似していた。日本人部分集団の投与 0 週～52 週の曝露期間の中央値は 364.0 日（範囲：59～389 日）で、全体集団と同程度であった。

投与 0 週～16 週において、デュークラバシチニブ群の有害事象の発現割合は 68.8%であり、プラセボ群（58.8%）よりも高く、アプレミラスト群（70.6%）と同程度であった。デュークラバシチニブ群でよく見られた有害事象は、SOC 別に「感染症および寄生虫症」（37.5%）、「胃腸障害」（25.0%）、「皮膚および皮下組織障害」（21.9%）であった。デュークラバシチニブ群でよく見ら

れた（5%以上）の PT 別の有害事象は、上咽頭炎（12.5%）、結膜炎、毛包炎、下痢、乾癬及び血中 CPK 増加（各 6.3%）で、ほとんどの有害事象が軽度又は中等度であった。死亡は認められず、重篤な有害事象は 1 例（腎盂腎炎）のみに発現した。投与中止に至った有害事象の発現割合は、デュークラバシチニブ群で 6.3%（2 例：毛包炎及び肝機能異常の各 1 例）、プラセボ群で 5.9%（1 例：乾癬）、アプレミラスト群で 5.9%（乾癬 1 例）であった。

投与 0 週～52 週において、デュークラバシチニブ群の有害事象の発現率（100 人年あたり）は 336.8 であり、アプレミラスト群 358.6 と同程度であった。デュークラバシチニブ群でよく見られた有害事象は、投与 0 週～16 週と同様であり、長期のデュークラバシチニブ投与により、有害事象の発現率が上昇する又は新たな有害事象が認められる傾向は認められなかった。投与 0 週～52 週において死亡は認められなかった。投与 0 週～16 週から重篤な有害事象が新たに 4 例（白内障、鎖骨骨折、変形性関節症、労作性呼吸困難）に認められ、重篤な有害事象は計 5 例に認められた〔発現率（100 人年あたり）：11.7〕。いずれの事象も治験責任医師により治験薬との関連は否定された。投与 0 週～16 週と比べて新たな投与中止に至った有害事象は認められず、投与中止に至った有害事象の発現率（100 人年あたり）はデュークラバシチニブ群で 4.5、アプレミラスト群で 9.0 であった。

全体集団との比較

046 試験の日本人部分集団における投与 0 週～16 週及び投与 0 週～52 週の有害事象の発現傾向は、全体集団と類似していた。

一方、日本人部分集団の有害事象の発現割合は、投与群にかかわらず全体集団（デュークラバシチニブ群：53.0%、プラセボ群：42.4%、アプレミラスト群：55.4%）と比べて高く、投与 0 週～52 週の発現率（100 人年あたり）でも全体集団（デュークラバシチニブ群：211.8、アプレミラスト群：234.3）より高かった。しかしながら、日本人部分集団でよく見られた有害事象の種類は全体集団と同様であり、日本人部分集団で新たな安全性の懸念となる事象は認められなかった。

また、デュークラバシチニブ群の重篤な有害事象は、投与 0 週～16 週の発現割合が日本人部分集団で 3.1%及び全体集団で 2.1%（以下同順）、投与 0 週～52 週の発現率（100 人年あたり）がそれぞれ 11.7 及び 7.5 であり、大きな違いはなかった。日本人被験者に認められた重篤な有害事象はいずれも 1 例のみの発現であり、治験薬と関連なしと判断された。デュークラバシチニブ群の投与中止に至った有害事象については、投与 0 週～16 週の発現割合がそれぞれ 6.3%及び 1.8%、投与 0 週～52 週の発現率（100 人年あたり）がそれぞれ 4.5 及び 3.3 であり、大きな違いはなかった。日本人被験者で認められた投与中止に至った有害事象はいずれも 1 例のみの発現であった。

以上より、046 試験の日本人部分集団で、有害事象の発現頻度が全体集団よりも全体的に高かったものの、全体的な傾向は全体集団と一貫しており、日本人特有の新たな安全性の懸念は認められなかった。したがって、046 試験の日本人部分集団でも全体集団と同様に、デュークラバシチニブはおおむね安全であり、忍容性は良好であった。

5.5.1.2 日本人安全性統合解析

046 試験の日本人部分集団及び 066 試験の中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬被験者（膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症の被験者は含まない）を統合した日本人安全性統合解析の結果の詳細は、M2.7.4、5.1.2 項に示した。日本人安全性統合解析集団では、計 119 例の被験者がデュークラバシチニブの投与を受け、110 例（92.4%）が試験を完了した。

日本人安全性統合解析集団でのベースラインの被験者背景は、体重を除き、Controlled Safety Pool 及び Phase 3 Safety Pool と類似していた。日本人安全性統合解析集団での投与 0 週～52 週の曝露期間の中央値は 364.0 日（範囲：25～389 日）であった。

日本人安全性統合解析集団での有害事象の発現率（100 人年あたり）は 219.5 であった。よく見られた（100 人年あたりの発現率が 20.0 以上）の SOC 別の有害事象は、「感染症および寄生虫」（80.7）、「皮膚および皮下組織障害」（24.7）及び「胃腸障害」（23.1）であった。よく見られた（100 人年あたりの発現率が 4.0 以上）PT 別の有害事象は、上咽頭炎（39.2）、ざ瘡（5.5）、乾癬、口内炎、関節痛（各 5.4）、毛包炎、咽頭炎、下痢、背部痛（各 4.5）及び足部白癬（4.4）であった。

日本人安全性統合解析において、死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 9 例（100 人年あたりの発現率：8.2）に認められ、いずれの重篤な有害事象も 1 例のみの発現であり、重篤な有害事象の種類及び発現割合に特筆すべき傾向は認められなかった。投与中止に至った有害事象は 4 例（100 人年あたりの発現率：3.5）に認められた。

全体として、日本人安全性統合解析の結果は、Controlled Safety Pool 及び Phase 3 Safety Pool での安全性と同様であり、日本人特有の新たな安全性の懸念は認められなかった。

5.5.2 膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者における安全性

本項では、066 試験でデュークラバシチニブを投与された膿疱性乾癬被験者（3 例）及び乾癬性紅皮症被験者（8 例）の安全性結果を示す。これらの患者集団での曝露状況及びベースラインの被験者背景、並びに結果の詳細は、【M2.7.6、5.4 項】に示した。

膿疱性乾癬被験者では、死亡、重篤な有害事象又は投与中止に至った有害事象は認められなかった。

乾癬性紅皮症被験者では、死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 1 例に認められたホジキン病であり、本被験者の詳細は M2.7.4、2.1.5.3.1 項に記載した。投与中止に至った有害事象は、上記のホジキン病及び光線過敏性反応で各 1 例に認められた。

以上より、乾癬性紅皮症被験者 1 例に重篤なホジキン病が認められたが、発現した有害事象の種類や頻度に特筆すべき傾向はなかった。被験者数が少ないため安全性の結果の解釈には注意が必要なものの、066 試験における膿疱性乾癬被験者及び乾癬性紅皮症被験者の安全性は、中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬被験者とおおむね同様であった。

5.5.3 内因性要因及び外因性要因の影響の検討

Controlled Safety Pool での内因性要因（年齢、性別及び体重）及び外因性要因（全身療法治療歴の有無、生物学的製剤治療歴の有無、光線療法治療歴の有無及び局所療法治療歴の有無）別に安全性を検討した。

全体として、各部分集団においてデュークラバシチニブ群、プラセボ群及びアプレミラスト群の有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合及び種類は、全体集団と一貫しており、いずれの部分集団においても臨床的に意味のある安全性の懸念は認められなかった。

年齢別

デュークラバシチニブ群のいずれの年齢グループでも、有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群及びアプレミラスト群と比較して、臨床的に重要な懸念を示すものではなかった。65 歳以上の年齢グループで感染症が増加する傾向は認められなかった。投与 0 週～52 週では、有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は、全ての年齢グループで投与 0 週～16 週と同様であった。長期のデュークラバシチニブ投与により、いずれかの年齢グループで発現率が上昇する又は新たな種類の有害事象が認められる傾向は示されなかった。

性別

男女間で有害事象の発現割合にわずかな相違が認められたが、臨床的に重要ではなかった。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は男女間で同程度であった。

体重別

よく見られた有害事象のほとんどは体重グループ（90 kg 未満又は 90 kg 以上）間で同程度であった。重篤な有害事象及び中止に至った有害事象の発現率は、体重グループ間で同程度であった。

治療歴の有無別

Controlled Safety Pool で、全身療法治療歴を有する被験者は 57.5%、生物学的製剤治療歴を有する被験者は 34.8%、光線療法治療歴を有する被験者は 40.0%であった。治療歴は投与群間でおおむね類似していた。有害事象の発現割合は、デュークラバシチニブ群及びアプレミラスト群において、治療歴のない被験者の方が治療歴のある被験者よりも高く、プラセボ群では概して同程度であった。有害事象の全体的な種類は部分集団間で類似していた。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現率は部分集団間で同程度であった。

5.6 長期の使用

Controlled Safety Pool の投与 0 週～52 週の有害事象を発現時期別に検討した結果、長期投与に伴い、特定の有害事象の発現率の上昇又は新たな有害事象の発現などは認められず、特筆すべき傾向は認められなかった。長期投与による蓄積毒性を示唆する有害事象は認められなかった。Phase 3 Safety Pool では、新たな事象として COVID-19 が多く報告されたものの、全体的な傾向は Controlled Safety Pool の投与 0 週～52 週と同様であった（M2.7.4、2.1.1.4 項参照）。

5.7 妊娠及び授乳時の使用

非臨床試験でデュークラバシチニブの妊娠に関する有害な影響は認められていない。臨床試験で妊娠中又は授乳中の女性でのデュークラバシチニブの安全性を適切なデザインで評価した試験はない。デュークラバシチニブに曝露した妊娠中の女性のデータは限られている。デュークラバシチニブがヒトの乳汁中に移行するというデータはなく、授乳された乳児及び乳汁分泌への影響は不明である。デュークラバシチニブの臨床試験で報告された妊娠については、M2.7.4、5.5 項に示した。

5.8 過量投与

第 3 相試験の治験実施計画書では、過量投与の定義は 24 時間以内に治験薬 2 日分超を服用することとされた。これらの試験で過量投与の報告はなかった。

5.9 薬物乱用

薬理学的特性に基づくデュークラバシチニブの乱用又は誤用の特定のリスクはない。デュークラバシチニブは血液脳関門を通過しない。現在までに実施されたデュークラバシチニブ臨床試験で薬物乱用の所見は認められていない。

5.10 離脱症状及び反跳現象

046 試験及び 047 試験でデュークラバシチニブの投与中止後に発現した有害事象は、投与期間中に認められた有害事象と同様であり、明らかな傾向は認められなかった。また、047 試験で投与 24 週にデュークラバシチニブ群からプラセボ群に再ランダム化された被験者において、事前に規定したリバウンド（ベースラインを超える乾癬の悪化又は新たな乾癬の種類の発現）に該当した被験者はいなかった。

5.11 市販後データ

該当なし。

5.12 安全性のまとめ

デュークラバシチニブの安全性は、第 3 相試験 046 試験及び 047 試験の統合解析である Controlled Safety Pool（1683 例、うちデュークラバシチニブを 52 週間以上継続して投与された被験者は 503 例）

で主に評価し、52 週以降の長期安全性は、046 試験、047 試験及び長期継続試験 075 試験（データカットオフ：20 年 月 日）でデュークラバシチニブを 1 回以上投与された被験者を統合した Phase 3 Safety Pool（1519 例、うちデュークラバシチニブを 52 週間以上継続して投与された被験者は 1068 例）で評価した。Controlled Safety Pool 及び Phase 3 Safety Pool で得られた安全性結果は以下のとおりであった。

- Controlled Safety Pool の投与 0 週～16 週において、デュークラバシチニブ群の有害事象の発現割合は 55.7%と、プラセボ群（49.6%）よりも高く、アプレミラスト群（57.6%）と同程度であった。ほとんどの有害事象はいずれの群でも軽度又は中等度で、デュークラバシチニブ群で高度の有害事象はいずれも 1 例のみの発現であった。デュークラバシチニブ群の重篤な有害事象の発現割合は 1.8%と低く、プラセボ群（2.9%）及びアプレミラスト群（1.2%）と同程度であった。投与中止に至った有害事象の発現割合は 2.4%であり、プラセボ群（3.8%）及びアプレミラスト群（5.2%）よりも低かった。Controlled Safety Pool の投与 0 週～52 週においても、おおむね同様の傾向が認められた。長期のデュークラバシチニブ投与により、発現率が上昇する傾向は認められなかった。
- Controlled Safety Pool のデュークラバシチニブ群において、プラセボ群及びアプレミラスト群と比較してよく見られた有害事象は、上気道感染、ざ瘡様発疹、単純ヘルペス感染、口腔潰瘍、毛包炎、帯状疱疹であった。これらはほとんどが軽度又は中等度であり、重篤な上気道感染及び投与中止に至った毛包炎の各 1 例を除き、重篤又は投与中止に至った有害事象に該当しなかった。長期のデュークラバシチニブ投与により、有害事象の発現率が上昇する又は新たな有害事象が認められる傾向は示されなかった。
- Controlled Safety Pool で認められた死亡は計 4 例と少なく、各群同程度であり（デュークラバシチニブ群 2 例、プラセボ群 1 例及びアプレミラスト群 1 例）、いずれも治験薬との関連は否定された。Phase 3 Safety Pool では新たに 6 例が死亡したが、そのうち 5 例は COVID-19 関連の死亡であった。
- デュークラバシチニブの作用機序、乾癬に併発する疾患、乾癬に対する既承認薬で認められている安全性関連事象に基づき、AESI として、感染症、皮膚関連事象、悪性腫瘍、MACE、血栓塞栓症及び SIB を設定した。
 - 感染症について、上気道感染、ヘルペス感染（帯状疱疹及び単純ヘルペス）を含め、デュークラバシチニブ群の感染症の発現率はプラセボ群及びアプレミラスト群と比べて高かった。これらの事象はほとんどが軽度又は中等度で、重篤な事象ではなく、投与中止に至らなかった。重篤又は全身性の日和見感染は認められなかった。075 試験で多く認められた COVID-19 関連事象を除き、長期のデュークラバシチニブ投与により感染症及び重篤な感染症の発現率が上昇する又は新たな感染症が発現する傾向は認められなかった。
 - 毛包炎及びざ瘡を含む皮膚関連事象の発現率は、デュークラバシチニブ群でアプレミラスト群及びプラセボ群よりも高かったが、ほとんどの事象は、軽度又は中等度で、重篤な有害事象ではなく、投与中止に至らなかった。
 - 悪性腫瘍について、Phase 3 Safety Pool のデュークラバシチニブを投与された被験者で認められた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 人年あたり）は各

- 0.5 であり、乾癬患者の背景発現率と同程度であった。066 試験を含む、乾癬患者を対象としたデュークラバシチニブの臨床開発プログラム全体で 4 例のリンパ腫が報告された。リンパ腫を含む悪性腫瘍の発現に関するデュークラバシチニブの役割は不明である。悪性腫瘍のリスクの詳細な評価には、デュークラバシチニブを投与された被験者における、より長期の安全性データが必要である。
- MACE、血栓塞栓症及び SIB の発現率は低く、プラセボ群及びアプレミラスト群と比較しておおむね同程度であり、乾癬患者集団の背景発現率と比較しても大きな違いはなかった。長期のデュークラバシチニブ投与により MACE、血栓塞栓症及び SIB の発現率が上昇する傾向は示されなかった。
 - 血液学的検査、並びに CPK 及び脂質を含む血液生化学的検査の結果、デュークラバシチニブ群で認められたベースラインからの臨床検査値の変化は臨床的に意味のあるものではなかった。臨床検査値異常の発現頻度は低く、投与群間で同程度であり、デュークラバシチニブ投与による腎障害及び肝障害は認められなかった。長期のデュークラバシチニブ投与による臨床検査値の明らかな異常はほとんど認められず、いずれも一過性であり、投与中止には至らなかった。デュークラバシチニブの作用機序及びこれらの臨床試験結果に基づき、日常的な臨床検査モニタリングは不要と考えられる。

以上より、Controlled Safety Pool 及び Phase 3 Safety Pool に基づく安全性プロファイルから、中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬）患者において、デュークラバシチニブの許容可能な安全性及び忍容性が示された。デュークラバシチニブの作用機序及び臨床試験結果に基づき、重篤な感染症及び悪性腫瘍を重要な潜在的リスクとして特定する（詳細は 6.3 項参照）。

日本人の安全性について、046 試験の日本人部分集団の安全性結果は全体集団と一貫しており、日本人特有の新たな安全性の懸念は認められなかった。さらに、日本人安全性統合解析の結果は、Controlled Safety Pool 及び Phase 3 Safety Pool での安全性と同様であり、日本人特有の新たな安全性の懸念は認められなかった。

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者における安全性については、被験者数が少ないため結果の解釈には注意が必要なものの、尋常性乾癬患者とおおむね類似していた。

6 ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 治療の背景

6.1.1 疾患又は症状

尋常性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症の疾患又は症状については、1.2.1 項に示した。

6.1.2 現行の治療

尋常性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症の現行の治療については、1.2.2 項に示した。

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に対する既承認薬は、経口治療薬及び生物学的製剤を含め多岐にわたるが、1.2.3 項にも示したとおり、いずれの製剤にも安全性の懸念がある。

経口治療薬のうち、メトトレキサートでは肝毒性及び骨髄抑制、シクロスポリンでは腎毒性、エトレチナートでは肝毒性が報告されており、使用にあたっては定期的な臨床検査を必要とする（リウマトレックス®、ネオーラル®、チガソン®添付文書）。また、メトトレキサートには、重大な消化管疾患、リンパ腫を含む悪性腫瘍、日和見感染を含む重篤な感染症が、シクロスポリンには、リンパ腫を含む悪性腫瘍、重篤な感染症、高血圧が副作用として報告されている。また、エトレチナートには催奇形性があり、投与を受ける患者は投与中及び投与後（女性は 2 年、男性は 6 ヶ月）の避妊が必要である（チガソン®添付文書）。乾癬は慢性疾患であり、寛解の持続を目指して長期的に使用することを鑑みると、これらの経口治療薬の安全性の懸念は大きい。

アプレミラストは、従来の経口治療薬と比べて安全性プロファイルの良好な経口治療薬であるが、重度の下痢並びに悪心及び嘔吐などの胃腸障害が発現する可能性があり、デュークラバシチニブの第 3 相試験においても、アプレミラスト群でこれらの事象による投与中止の頻度が高かった。また、その他のアプレミラストの安全性の懸念としては、うつ病、体重減少及び CYP450 酵素誘導剤との薬物相互作用がある。さらに、アプレミラストでは、消化管の副作用への懸念から初回用量を漸増する必要があり、重度腎機能障害患者に対する用量調整も必要である。

生物学的製剤は、いずれも重篤な感染症、日和見感染症及び結核を含む感染症のリスクがある。さらに、悪性腫瘍、カンジダ感染症、炎症性腸疾患、アナフィラキシーなどの重篤な過敏症反応のリスクも報告されている（レミケード®、ヒュミラ®、ステラーラ®、コセンティクス®、トルツ®、ルミセプ®、トレムフィア®、スキリージ®、イルミア®添付文書）。また、いずれの生物学的製剤も、注射部位反応のリスクがあり、免疫原性による効果の減弱の問題も認められている。

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に対する既承認の全身治療薬には複数の選択肢があるが、生物学的製剤を含め、現時点で乾癬を完治できる薬剤又は全ての患者に高い有効性をもたらす薬剤はなく、いずれも安全性の懸念や利便性の問題がある。以上より、安全性及び忍容性プロファイルがより良好な、利便性の高い経口治療薬のニーズは高い。

6.2 ベネフィット

中等症から重症の尋常性乾癬患者を対象とした第 3 相比較試験において、デュークラバシチニブ 6 mg QD は、プラセボ及び既承認の経口治療薬で広く用いられているアプレミラストと比較し、皮膚病変に対する複数の評価項目について、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善を示した。皮膚病変の改善に伴い、患者報告アウトカムによる QOL の改善も認められた。さらに、中等症から

重症の尋常性乾癬患者、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 3 相オープンラベル試験でも、デュークラバシチニブ 6 mg QD 投与による有効性が確認された。

デュークラバシチニブのベネフィットは以下に示す臨床試験結果から裏付けられる。

乾癬病変及び患者報告アウトカムに関する複数の評価項目にわたる高い有効性：

- 2 つの第 3 相比較試験において、デュークラバシチニブは主要評価項目を達成し、投与 16 週の PASI 75 達成率及び sPGA (0/1) 達成率はいずれも、プラセボ群及びアプレミラスト群に比べて、デュークラバシチニブ群で統計学的に有意に高かった。
- 第 3 相比較試験において、皮膚病変に対するより厳格な指標である PASI 90 達成率、PASI 100 達成率及び sPGA (0) 達成率について、プラセボ及びアプレミラストと比較して、デュークラバシチニブの高い有効性が認められた。
- 第 3 相比較試験において、患者報告アウトカムである PSSD や DLQI について、プラセボ及びアプレミラストと比較して、デュークラバシチニブの高い有効性が認められた。PSSD 症状スコア 0 を達成した被験者は非常に少なかったものの、プラセボと比べてデュークラバシチニブで高い割合であった。さらに、統合解析では、アプレミラストと比べて、デュークラバシチニブで PSSD 症状スコア 0 を達成した被験者の割合が高かった。
- 治療困難な部位である頭皮病変に対し、第 3 相比較試験でプラセボ及びアプレミラストと比較して、デュークラバシチニブの高い有効性が認められた。さらに、ベースラインに中等症から重症の爪病変が認められた被験者数は少なかったものの、統合解析において、プラセボと比べてデュークラバシチニブは爪病変を改善した。

幅広い患者層で一貫した有効性：

- 第 3 相比較試験の統合解析において、デュークラバシチニブの良好な治療効果は、年齢、性別、人種、BMI、ベースラインの PASI スコア、全身治療歴、生物学的製剤による治療歴の有無といった患者背景によらず一貫して認められ、デュークラバシチニブの頑健な有効性が裏付けられた。
- 国内第 3 相オープンラベル試験の日本人尋常性乾癬患者において、主要評価項目とした投与 16 週の PASI 75 達成率及び sPGA (0/1) 達成率は第 3 相比較試験と同程度であった。52 週間の投与期間にわたり、PASI 75/ PASI 90 達成率、sPGA (0/1) 達成率、PSSD や DLQI といった評価項目において、デュークラバシチニブの有効性は維持されていた。さらに、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者においても、複数の評価項目で有効性が確認された。

速やかな効果発現と持続的な有効性：

- 第 3 相比較試験において、デュークラバシチニブの効果発現は速やかで、プラセボと比較して投与開始後 1 週から PASI スコアの改善が認められ、投与 16 週まで改善し続けた。さらに、PASI 75 達成率及び sPGA (0/1) 達成率におけるデュークラバシチニブの最大効果は、投与開始から最初の 24 週間に認められ、この改善は 52 週間の投与期間にわたり維持された。

- 046 試験で 24 週間デュークラバシチニブを投与し PASI 75 を達成した被験者のうち、その後継続してデュークラバシチニブを投与した被験者の 80%超が投与 52 週にも PASI 75 を達成し、効果の維持が示された。PASI 90 及び sPGA (0/1) 反応についても同様の結果が得られた。
- 047 試験で 24 週間デュークラバシチニブを投与し PASI 75 を達成した被験者のうち、プラセボに再ランダム化された被験者における PASI 75 反応が消失するまでの期間の中央値は約 12 週間、sPGA (0/1) 反応が消失するまでの期間は約 8 週間であった。
- 長期継続試験では、デュークラバシチニブの継続投与（先行試験での 28 週間以上の投与期間を含め、全投与期間として 88 週間以上）により、PASI 75 及び sPGA (0/1) 反応の持続が認められた。

以上の結果から、デュークラバシチニブは、中等症から重症の尋常性乾癬患者において、乾癬の疾患活動性に関する複数の臨床評価指標で臨床的に意味のあるベネフィットをもたらし、これらの改善に伴い、患者報告による疾患徴候及び症状並びに QOL 指標も有意に改善した。デュークラバシチニブの効果発現は速やかで、投与 24 週に最大効果が認められ、52 週間の投与期間にわたって効果は持続した。デュークラバシチニブは乾癬に対する全身治療歴の有無にかかわらず有効性が示されており、生物学的製剤の治療歴を有する患者、全身療法の未治療の患者といった幅広い患者層に対し、有効性の高い新規の経口薬として治療選択肢を提供することができる。さらに、尋常性乾癬患者のみならず、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者においてもデュークラバシチニブの 52 週間の投与期間にわたる有効性が確認された。これらの乾癬の疾患活動性が高くより重症な患者においても、デュークラバシチニブは経口投与による治療選択肢を提供することが可能となる。

6.3 リスク

5.12 項に記載のとおり、第 3 相比較試験の統合解析において、中等症から重症の尋常性乾癬患者でのデュークラバシチニブの許容可能な安全性及び忍容性が示された。また、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者の安全性プロファイルも尋常性乾癬患者とおおむね同様であった。デュークラバシチニブの作用機序及び臨床試験結果に基づき、重篤な感染症及び悪性腫瘍を重要な潜在的リスクとして特定し、製造販売後において安全性監視を行う。詳細を以下に示す。

感染症

Controlled Safety Pool における感染症（SOC「感染症および寄生虫症」）は、投与 0 週～16 週の発現割合がデュークラバシチニブ群で 29.1%、プラセボ群で 21.5%、アプレミラスト群で 22.0%、投与 0 週～52 週の発現率（100 人年あたり）がデュークラバシチニブ群で 95.4、プラセボ群で 74.6、アプレミラスト群で 77.0 であり、デュークラバシチニブ群で高かった。デュークラバシチニブ群でよく見られた感染症は、上気道の感染（上咽頭炎、上気道感染、咽頭炎、ウイルス性上気道感染）であり、ほとんどの事象が軽度又は中等度で、重篤又は投与中止に至った有害事象ではなく、標準的な

医学的処置により回復した。Controlled Safety Pool の投与 0 週～16 週における重篤な感染症の発現割合はデュークラバシチニブ群で 0.6%、プラセボ群で 0.5%、アプレミラスト群で 0.5%といずれの投与群でも低く、同程度であった。COVID-19 パンデミックの影響により 075 試験で多く認められた COVID-19 関連事象を除き、長期のデュークラバシチニブ投与により、感染症及び重篤な感染症の発現率が上昇する又は新たな感染症が発現する傾向は認められなかった。Controlled Safety Pool の投与 0 週～52 週での帯状疱疹の発現率（100 人年あたり）はデュークラバシチニブ群で 0.9、プラセボ群で 0.4 であり、アプレミラスト群で帯状疱疹は認められなかった。Phase 3 Safety Pool での帯状疱疹の発現率は 0.7 であり、長期のデュークラバシチニブ投与により、帯状疱疹の発現率が上昇する傾向は認められなかった。重篤又は全身性の日和見感染は認められなかった。Phase 3 Safety Pool において活動性結核は 1 例（結核が流行しているロシアの被験者）に認められた。外部対照との比較では、デュークラバシチニブを投与された被験者で認められた重篤な感染症の発現率は、乾癬に対する既承認薬の臨床試験結果及びリアルワールドデータに基づく乾癬患者集団と同程度であった。同様に、帯状疱疹の発現頻度は、乾癬に対する既承認薬を使用している乾癬患者集団の発現率と同程度であった。デュークラバシチニブは、作用機序として、IL-23、IL-12、I 型 IFN などのサイトカインのシグナル伝達を媒介する TYK2 を選択的に阻害する。本作用機序から予想されたとおり、第 3 相試験の統合解析では、デュークラバシチニブを投与された被験者で上気道におけるウイルス感染がプラセボと比較して多く認められたが、重篤な感染症の発現頻度は低く、その種類から広範な免疫抑制作用は認められなかった。

悪性腫瘍

悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率（100 人年あたり）は、Controlled Safety Pool の投与 0 週～52 週でのデュークラバシチニブ群で 0.3、Phase 3 Safety Pool で 0.5 であり、一般集団及び乾癬患者集団と同程度であった。Phase 3 Safety Pool の非黒色腫皮膚癌の発現率（100 人年あたり）は 0.5 であり、乾癬患者集団の背景発現率と同程度であった。Phase 3 Safety Pool 及び 066 試験でリンパ腫が計 4 例に認められた。発現率（100 人年あたり）は約 0.2 であり、一般集団及び乾癬患者集団よりも高かった。しかしながら、リンパ腫のイベント数は限られており、比較に用いたデータの患者背景も異なることから、リンパ腫について疫学データと比較することは困難である。デュークラバシチニブ投与とリンパ腫のリスク上昇の明らかな関連は示されていない。

既存治療薬との比較

6.1.2 項に記載したとおり、尋常性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対する既承認薬には、安全性の懸念があり、慢性疾患である乾癬に対して長期間安定して使用できる薬剤に対するアンメットニーズがある。

既承認の経口治療薬と比較したデュークラバシチニブの安全性の特徴は以下のとおりである。

- デュークラバシチニブの第3相試験の結果から、臨床検査値（血液学的検査、肝機能、腎機能、及び脂質検査を含む生化学的検査）において、臨床的に意味のある変化は認められなかった。デュークラバシチニブに肝毒性、腎毒性、骨髄抑制又は催奇形性はなく、臨床検査値のモニタリングは必要ない。
- デュークラバシチニブは、投与開始時の用量の漸増又は調整は不要である。腎機能障害患者では重症度にかかわらず、肝機能障害患者では軽度又は中等度の場合は、用量調整の必要なく、使用することができる。
- 乾癬患者は複数の併存疾患を有することが多く、併用薬も多様であるが、デュークラバシチニブは薬物相互作用が認められていない。
- デュークラバシチニブの第3相試験において、デュークラバシチニブによる重篤な感染症の発現頻度は低く、全身性の日和見感染は報告されなかった。
- デュークラバシチニブには、うつ病又は自殺念慮若しくは自殺行動のリスク上昇は認められていない。
- デュークラバシチニブの第3相試験において、アプレミラストと比較して、デュークラバシチニブによる胃腸障害及び投与中止に至った有害事象の発現頻度が低かったことから、良好な忍容性が示唆される。

既承認の生物学的製剤と比較したデュークラバシチニブの安全性の特徴は以下のとおりである。

- 簡便な1日1回経口投与である。
- 半減期は10～12時間と短い。
- 注射の負荷や注射部位反応がない。
- 免疫原性による効果減弱のリスクがない。
- 過敏症、全身性の日和見感染症、カンジダ感染、白癬感染又は炎症性腸疾患に関して、安全性上の懸念を示す所見は認められない。

6.4 ベネフィットリスク評価

デュークラバシチニブの第3相臨床試験では、中等症から重症の尋常性乾癬患者に対する良好なベネフィットリスクプロファイルが得られた。

2つの第3相比較試験では、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 6 mg QD の優越性が示された。また、第3相試験の統合解析で得られた安全性プロファイルから、中等症から重症の尋常性乾癬患者におけるデュークラバシチニブの許容可能な安全性及び忍容性が示された。

日本人については、第3相国際共同試験の日本人部分集団と全体集団において一貫した有効性及び安全性結果が確認された。また、国内オープンラベル試験においても第3相比較試験と同様の有効

性及び安全性の結果が得られた。さらに、第 3 相国際共同治験日本人部分集団と国内オープンラベル試験の被験者を統合した日本人安全性統合解析の結果は海外の安全性統合解析と同様であり、日本人特有の新たな安全性の懸念は認められなかった。以上より、日本人尋常性乾癬患者においても、デュークラバシチニブの有効性及び許容可能な安全性及び忍容性が示された。

また、国内オープンラベル試験の膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者においても、デュークラバシチニブの有効性が確認された。尋常性乾癬と比べて膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者で明らかな安全性上の懸念は、認められなかった。

乾癬治療薬には複数の選択肢があるが、乾癬の治癒が得られる薬剤や全ての患者で十分に効果が持続する薬剤はなく、いずれの薬剤にも重篤な副作用、注射剤の負荷又はモニタリングの負担などの制限がある。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患者における現在の治療選択肢を考慮すると、良好なベネフィットリスクプロファイルを有し、かつ利便性の高い治療薬のメディカルニーズは高い。デュークラバシチニブは、既承認の経口乾癬治療薬のアプレミラストよりも有効性が高く、許容可能な安全性を有する、経口投与可能な新規作用機序の乾癬治療薬である。全身治療歴の有無にかかわらず使用でき、臨床検査値のモニタリング及び用量の漸増・調整は不要で、1日1回経口投与という利便性を有する。これらのデュークラバシチニブの特徴により、治療アドヒアランスの向上及び医療従事者及び患者双方の負荷軽減が期待できる。

以上より、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患者において、デュークラバシチニブのベネフィットはリスクを上回ると考えた。デュークラバシチニブの安全性リスクは添付文書等で注意喚起することで管理可能と考える。デュークラバシチニブの長期安全性は、製造販売後調査等でデータを収集し、評価していく計画である。

7 参考文献

Ahlehoff O, Gislasen GH, Lindhardsen J, et al. Psoriasis carries an increased risk of venous thromboembolism: A danish nationwide cohort study. PLoS One 2011;6:e18125.

Alcusky M, Lee S, Lau G, et al. Dermatologist and patient preferences in choosing treatments for moderate to severe psoriasis. Dermatol Ther (Heidelb). 2017;7:463-83.

American Cancer Society. Facts & Figures 2020. Atlanta, Ga. 2020. Accessed 4-Aug-2021. <https://www.cancer.org/research/cancer-factsstatistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2020.html>

Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis, A Review. JAMA 2020;323:1945-60.

- Belinchón I, Rivera R, Blanch C, et al. Adherence, satisfaction and preferences for treatment in patients with psoriasis in the European Union: a systematic review of the literature. *Patient Prefer Adherence*. 2016 Nov 17;10:2357-67
- Carrasquillo O, Pabon-Cartagena G, Falto-Aizpurua L, et al. Treatment of erythrodermic psoriasis with biologics: A systematic review; *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(1):151-58.
- Center for Drug Evaluation and Research Medical Review of Baricitinib
www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/207924Orig1s000MedR.pdf Accessed on 23-Aug-2021
- Chiesa Fuxench ZC, Shin DB, Ogdie Beatty A et al. The Risk of Cancer in Patients With Psoriasis: A Population-Based Cohort Study in the Health Improvement Network. *JAMA Dermatol* 2016;152(3):282-90.
- Ergen EN, Yusuf N. Inhibition of interleukin-12 and/or interleukin-23 for the treatment of psoriasis: What is the evidence for an effect on malignancy? *Exp Dermatol*. 2018 Jul;27(7):737-47.
- Feldman SR, Hur P, Zhao Y et al. Incidence rates of comorbidities among patients with psoriasis in the United States. *Dermatol Online J* 2018;24:13030/qt2m18n6vj
- Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Accessed 4-Aug-2021. <https://gco.iarc.fr/today>.
- Fiorentino D, Ho V, Lebwohl MG, et al. Risk of malignancy with systemic psoriasis treatment in the Psoriasis Longitudinal Assessment Registry. *J Am Acad Dermatol* 2017;77:845-54.e5.
- Gadina M, Le MT, Schwartz DM, Janus kinases to jakinibs: from basic insights to clinical practice. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58:i4-i16
- Gelfand JM, Shin DB, Neimann AL et al. The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2006;126 (10):2194-201
- Hagberg, Persson R, Vasilakis-Scaramozza C, et al. Herpes zoster, hepatitis C, and tuberculosis risk with apremilast compared to biologics, DMARDs and corticosteroids to treat psoriasis and psoriatic arthritis. *Clin Epidemiol* 2020;12:153-61.
- Hu S CH and Lan CCE. Psoriasis and Cardiovascular Comorbidities: Focusing on Severe Vascular Events, Cardiovascular Risk Factors and Implications for Treatment. *Int J Mol Sci* 2017;18:2211.
- Ito T, Takahashi H, Kawada A, et al. Epidemiological survey from 2009 to 2012 of psoriatic patients in Japanese Society for Psoriasis Research, *J Dermatol* 2018; 45: 293-301
- Kamstrup MR, Skov L, Zachariae C, T et al. Psoriasis and risk of malignant lymphoma: a population-based cohort study. *Br J Dermatol*. 2018;178(6):1435-6.

- Kubota K, Kamijima Y, Sato T, et al. Epidemiology of psoriasis and palmoplantar pustulosis: a nationwide study using the Japanese national claims database, *BMJ Open* 2015;5
- Kurd SK, Troxel AB, Crits-Christoph P et al. The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study. *Arch Dermatol* 2010;146(8):891-5.
- Langley RG, Krueger GG, Griffiths CE. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis* 2005;64:18-23.
- Li Y, Golden JB, Camhi MI, et al. Protection from Psoriasis-Related Thrombosis after Inhibition of IL-23 or IL-17A. *J Invest Dermatol*. 2018 Feb;138(2):310-5.
- Liang SE, Cohen JM, and Ho RS. Psoriasis and Suicidality: A Review of the Literature. *Dermatologic Ther*. 2019;32(1):e12771.
- Liu J. Association between Biologic Therapy and COVID-19 Infection Risk in Patients with Psoriasis. Presented at the: American Academy of Dermatology Virtual Meeting Experience 2021 (AAD VMX); Virtual.
- Mehta NN, Afzar RS, Shin DB et al. Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database. *Eur Heart J* 2010;31:1000-6.
- Mehta NN, Yu Y, Pinnelas R, et al. Attributable risk estimate of severe psoriasis on major cardiovascular events. *Am J Med* 2011;124:775.e1-e6.
- Menter A, Korman NJ, Elmets CA et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(3):451-85
- Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res*. 2011 Jan;303(1):1-10.
- Nast A, Amelunxen L, Augustin M, et al. S3 Guideline for the treatment of psoriasis vulgaris , update – Short version part 1 – Systemic treatment. *J Dtsch Dermatol Ges* 2018;16:645-69.
- Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Mechanisms of Disease: Psoriasis. *N Engl J Med* 2009;361:496-509.
- Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, et al. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol* 2013;133(2):377-85.
- Phillippe HM. Overview of venous thromboembolism. *Am J Manag Care*. 2017;23(20 Suppl):S376-S382.
- Queiro R, Tejón P, Alonso S et al. Age at disease onset: a key factor for understanding psoriatic disease. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53(7):1178-85.
- Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci* 2019;20:1475.

- Sansone P, Bromberg J. Environment, inflammation, and cancer. *Curr Opin Genet Dev*. 2011 Feb;21(1):80-5.
- Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, et al. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2017;16(12):843-62.
- SKYRIZI (risankizumab), EMA/191996/2019 for procedure No EMEA/H/C/004759/0000; 28-Feb-2019. Available upon request.
- Ubel C, Mousset S, Trufa D, et al. Establishing the role of tyrosine kinase 2 in cancer. *OncoImmunology* 2013;2:e22840
- Weber M, Gerdson F, Gutensohn K, et al. Enhanced platelet aggregation with TRAP-6 and collagen in platelet aggregometry in patients with venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2002 Sep 15;107(6):325-8.
- World Health Organization. Global Report on psoriasis. WHO 2016.
- XELJANZ (tofacitinib), Pfizer, August 2017, FDA advisory committee meeting, <https://www.fda.gov/media/106625/download>
- Yeung H, Wan J, Van Voorhees AS, et al. Patient-reported reasons for the discontinuation of commonly used treatments for moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:64-72.
- 大槻マミ太郎, 佐伯秀久, 照井正 et al. 日本皮膚科学会乾癬生物学的製剤検討委員会 乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス (2019 年版) 日皮会誌 2019;129(9):1845-64
- 照井正, 秋山真志, 池田志孝 et al. 日本皮膚科学会膿疱性乾癬 (汎発型) 診療ガイドライン作成委員会 膿疱性乾癬 (汎発型) 診療ガイドライン 2014 年度版 日皮会誌 2015;125(12):2211-57
- 古江増隆, 大槻マミ太郎 診る・わかる・治す 皮膚科臨床アセット 10 ここまでわかった乾癬の病態と治療 中山書店 2012
- アッヴィ合同会社 スキリージ®皮下注 150mg シリンジ 1mL/スキリージ®皮下注 75mg シリンジ 0.83mL/スキリージ®皮下注 150mg ペン 1mL 添付文書 2021 年 9 月改訂
- アッヴィ合同会社 ヒュミラ®皮下注 20mg シリンジ 0.2mL/ヒュミラ®皮下注 40mg シリンジ 0.4mL/ヒュミラ®皮下注 80mg シリンジ 0.8mL/ヒュミラ®皮下注 40mg ペン 0.4mL/ヒュミラ®皮下注 80mg ペン 0.8mL 添付文書 2021 年 9 月改訂
- アムジェン株式会社 オテズラ®錠 10mg/オテズラ®錠 20mg/オテズラ®錠 30mg 添付文書 2020 年 7 月改訂
- 協和キリン株式会社 ルミセフ®皮下注 210mg シリンジ添付文書 2020 年 11 月改訂
- サンファーマ株式会社 イルミア®皮下注 100mg シリンジ添付文書 2020 年 6 月作成
- 太陽ファルマ株式会社 チガソン®カプセル 10/チガソン®カプセル 25 添付文書 2019 年 1 月改訂

田辺三菱製薬株式会社 レミケード®点滴静注用 100 添付文書 2019 年 5 月改訂

日本イーライリリー株式会社 トルツ®皮下注 80mg オートインジェクター／トルツ®皮下注 80mg シリンジ®添付文書 2021 年 6 月改訂

ノバルティスファーマ株式会社 コセンティクス®皮下注 150mg ペン／コセンティクス®皮下注 75mg シリンジ／コセンティクス®皮下注 150mg シリンジ添付文書 2021 年 9 月改訂

ノバルティスファーマ株式会社 ネオーラル®内用液 10%／ネオーラル®10mg カプセル／ネオーラル®25mg カプセル／ネオーラル®50mg カプセル添付文書 2020 年 2 月改訂

ファイザー株式会社 リウマトレックス®カプセル 2mg 添付文書 2019 年 3 月改訂

ヤンセンファーマ株式会社 ステラーラ®点滴静注 130mg 添付文書 2020 年 3 月改訂

ヤンセンファーマ株式会社 トレムフィア®皮下注 100mg シリンジ添付文書 2020 年 9 月改訂