Table of Contents

1 背景及び概観 15
1.1 試験デザイン 19
1.1.1 第 3 相比較試験：IM011-046 試験及び IM011-047 試験 19
1.1.2 第 3 相オープンラベル試験：IM011-066 試験 22
1.2 用量選択及び対照薬 22
1.2.1 デュークラバシチニブの用量選択 22
1.2.2 対照薬の選択の根拠 22
1.3 有効性評価項目 23
1.3.1 有効性評価項目の定義 23
1.3.2 有効性評価項目の一覧 26
1.3.2.1 第 3 相比較試験：IM011-046 試験及び IM011-047 試験 27
1.3.2.2 第 3 相オープンラベル試験：IM011-066 試験 28
1.4 統計解析 28
1.4.1 第 3 相比較試験：IM011-046 試験及び IM011-047 試験 28
1.4.1.1 主要評価項目及び主な副次評価項目の階層的検定手順 29
1.4.1.2 解析手法 30
1.4.1.3 統合解析 32
1.4.1.4 部分集団解析 32
1.4.2 第 3 相オープンラベル試験：IM011-066 試験 33
1.5 COVID-19 の影響 33
2 個々の試験結果の要約 34
2.1 国際共同第 3 相比較試験：IM011-046 試験 34
2.2 海外第 3 相比較試験：IM011-047 試験 35
2.3 国内第 3 相オープンラベル試験：IM011-066 試験 35
2.4 国際共同第 3 相長期継続試験：IM011-075 試験 36
2.5 国際共同第 2 相試験：IM011-011 試験 36
3 全試験を通しての結果の比較と解析 38
3.1 試験対象集団 38
3.1.1 第 3 相比較試験：IM011-046 試験及び IM011-047 試験 38
3.1.1.1 被験者の内訳 38
3.1.1.2 ベースラインの人口統計学的特性、疾患特性及び前治療 48
3.1.2 第 3 相オープンラベル試験：IM011-066 試験 56
3.1.2.1 被験者の内訳 56
3.1.2.2 ベースラインの人口統計学的特性、疾患特性及び前治療 58
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 63
3.2.1 第 3 相比較試験：IM011-046 試験及び IM011-047 試験 63
3.2.1.1 主要評価項目（IM011-046 試験及び IM011-047 試験） 63

3.2.1.2 主な副次評価項目（IM011-046 試験及び IM011-047 試験） 64
3.2.1.3 有効性評価項目の要約（IM011-046 試験、IM011-047 試験及び統合解析） 67
3.2.1.4 PASI 関連評価項目 70
3.2.1.5 sPGA 関連評価項目 77
3.2.1.6 部位別の評価 81
3.2.1.7 患者報告アウトカム 89
3.2.1.8 効果の維持及び持続性 103
3.2.2 第 3 相オープンラベル試験：IM011-066 試験 116
3.2.2.1 主要評価項目 116
3.2.2.2 その他の評価項目 117
3.3 部分集団における結果の比較 120
3.3.1 内因性及び外因性要因別の部分集団 120
3.3.2 日本人部分集団での有効性 125
3.3.2.1 第 3 相比較試験：IM011-046 試験 125
3.3.2.2 第 2 相試験：IM011-011 試験 127
3.3.3 膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対する有効性 128
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 130
4.1 臨床試験での用法・用量の設定根拠 130
4.2 本承認申請における推奨用法・用量の設定根拠 131
4.2.1 尋常性乾癬に対する臨床的有効性 131
4.2.2 薬物動態及び曝露-反応解析 133
4.2.3 膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症 135
4.2.4 結論 136
5 効果の持続、耐薬性 136
6 付録 138
7 参考文献 147

List Of Tables

Table 1-1: デュークラバシチニブの臨床的有効性を評価した臨床試験の一覧 16
Table 1.4.1.1-1: 主な副次評価項目の階層的検定順序（046 試験及び 047 試験） 29
Table 3.1.1.2-1: ベースラインの人口統計学的特性（046 試験、047 試験及び統合解析） - FAS 49
Table 3.1.1.2-2: ベースラインの疾患特性（046 試験、047 試験及び統合解析） - FAS 52
Table 3.1.1.2-3: 乾癬に対する前治療（046 試験、047 試験及び統合解析） - FAS 55
Table 3.1.2.1-1: 被験者の内訳（066 試験） - As treated 集団 57
Table 3.1.2.2-1: ベースラインの人口統計学的特性（066 試験） - As treated 集団 59
Table 3.1.2.2-2: ベースラインの疾患特性（066 試験） - As treated 集団 61
Table 3.2.1.1-1: 主要評価項目の結果：ノンレスポンダー補完法（046 試験及び 047 試験） - FAS 64
Table 3.2.1.2-1: 階層的検定手順による主な副次評価項目の結果（046 試験） - FAS 65
Table 3.2.1.2-2: 階層的検定手順による主な副次評価項目の結果（047 試験） - FAS 66
Table 3.2.1.3-1: 第 3 相比較試験の有効性評価項目の結果の要約（046 試験、047 試験及び統合解析） - FAS 68
Table 3.2.1.4-1: 投与 16 週及び投与 24 週の PASI 75 達成率、PASI 90 達成率及び PASI 100 達成率：ノンレスポンダー補完法（046 試験、047 試験及び統合解析） - FAS 71
Table 3.2.1.4-2: PASI スコアのベースラインからの変化率：共分散分析（mBOCF 法）（046 試験、047 試験及び統合解析） - FAS 75
Table 3.2.1.5-1: 投与 16 週及び投与 24 週の sPGA（0/1）達成率及び sPGA（0）達成率：ノンレスポンダー補完法（046 試験、047 試験及び統合解析） - FAS 78
Table 3.2.1.6-1: 頭皮病変に対する有効性：投与 16 週及び投与 24 週の ss-PGA（0/1）達成率及び PSSI 90 達成率：ノンレスポンダー補完法（046 試験、047 試験及び統合解析） - FAS 82
Table 3.2.1.6-2: 爪病変に対する有効性：投与 16 週及び投与 24 週の PGA-F（0/1）達成率：ノンレスポンダー補完法（046 試験、047 試験及び統合解析） - FAS 85

Table 3.2.1.6-3: 掌蹠病変に対する有効性：投与 16 週及び投与 24 週の pp-PGA（0/1）達成率及び pp-PASI のベースラインからの変化量（046 試験、047 試験及び統合解析） - FAS 87

Table 3.2.1.7-1: 投与 16 週及び投与 24 週の PSSD 関連評価項目の結果（046 試験、047 試験及び統合解析） - FAS 91

Table 3.2.1.7-2: 投与 16 週及び投与 24 週の DLQI 関連評価項目の結果（046 試験、047 試験及び統合解析） - FAS 97

Table 3.2.1.7-3: 投与 16 週及び投与 24 週の SF-36 PCS スコア及び MCS スコアのベースラインからの変化量：共分散分析（mBOCF 法）（046 試験及び 047 試験） - FAS 100

Table 3.2.1.7-4: 投与 16 週及び投与 24 週の EQ-5D-3L VAS スコアのベースラインからの変化量：共分散分析（mBOCF 法）（046 試験、047 試験及び統合解析） - FAS 102

Table 3.2.1.8-1: 投与 24 週のレスポンダーにおける投与 52 週の PASI 達成率及び sPGA（0/1）達成率：ノンレスポンダー補完法（047 試験） - FAS 107

Table 3.2.1.8-2: 投与 24 週のレスポンダーにおける投与 52 週の PASI 達成率及び sPGA（0/1）達成率：ノンレスポンダー補完法（046 試験） - FAS 108

Table 3.2.1.8-3: 投与 24 週及び投与 52 週の両時点での PASI 75 達成率、PASI 90 達成率及び sPGA（0/1）達成率：ノンレスポンダー補完法（046 試験） - FAS 108

Table 3.2.1.8-4: PASI 75 反応の消失までの期間（047 試験） - FAS 110

Table 3.2.1.8-5: sPGA（0/1）反応の消失までの期間（047 試験） - FAS 111

Table 3.2.1.8-6: 投与 24 週の PASI 75 レスポンダーでの再発状況（047 試験） - FAS 112

Table 3.2.1.8-7: ss-PGA（0/1）達成率の経時変化：ノンレスポンダー補完法（046 試験） - FAS 114

Table 3.2.1.8-8: PGA-F（0/1）達成率の経時変化：ノンレスポンダー補完法（046 試験） - FAS 114

Table 3.2.1.8-9: pp-PGA（0/1）達成率の経時変化：ノンレスポンダー補完法（046 試験） - FAS 115

Table 3.2.1.8-10: DLQI（0/1）達成率の経時変化：ノンレスポンダー補完法（046 試験） - FAS 116

Table 3.2.2.1-1: 主要評価項目の結果：ノンレスポンダー補完法（066 試験）- As treated 集団（PP 集団） 116

Table 3.2.2.2-1: PASI 及び sPGA 関連評価項目の結果（066 試験） - As treated 集団（PP 集団） - Observed Cases 117

Table 3.2.2.2-2: その他の評価項目の結果の要約（066 試験） - As treated 集団（PP 集団） - Observed Cases..... 119

Table 3.3.2.1-1: 主要評価項目の結果：ノンレスポンダー補完法（046 試験） - FAS（日本人部分集団及び全体集団） 126

Table 3.3.2.1-2: 主な副次評価項目：ノンレスポンダー補完法（046 試験） - FAS（日本人部分集団及び全体集団） 126

Table 3.3.2.2-1: 投与 12 週の PASI 75 達成率及び sPGA（0/1）達成率（011 試験）- Efficacy Analysis Population（日本人部分集団及び全体集団） 128

Table 6-1: 主要評価項目の結果：ノンレスポンダー補完法（066 試験）- As treated 集団..... 139

Table 6-2: 投与 52 週の PASI 75 達成率、PASI 90 達成率、PASI 100 達成率（066 試験） - As treated 集団 140

Table 6-3: 投与 52 週の sPGA（0/1）達成率及び sPGA（0）達成率（066 試験） - As treated 集団 141

Table 6-4: 投与 52 週に PSSD スコアが 0 を達成した被験者の割合（066 試験） - As treated 集団 142

Table 6-5: 投与 52 週の PSSD スコアのベースラインからの変化量（066 試験） - As treated 集団 143

Table 6-6: 投与 52 週の DLQI 関連評価項目の結果（066 試験） - As treated 集団..... 145

Table 6-7: 投与 52 週の ss-PGA（0/1）達成率（066 試験） - As treated 集団 146

List Of Figures

Figure 1.1.1-1: 試験デザイン（046 試験）.....21
Figure 1.1.1-2: 試験デザイン（047 試験）.....21
Figure 3.1.1.1-1: 被験者の内訳（046 試験）.....40
Figure 3.1.1.1-2: 被験者の内訳（047 試験）.....44
Figure 3.1.1.1-3: 被験者の内訳（統合解析）.....47
Figure 3.2.1.4-1: PASI 75 達成率、PASI 90 達成率及び PASI 100 達成率の投与 24 週までの経時変化：ノンレスポンダー補完法（046 試験及び 047 試験）：FAS.....73
Figure 3.2.1.4-2: PASI スコアのベースラインからの変化率（平均値 ± SE）の推移：mBOCF 法（046 試験） - FAS.....76
Figure 3.2.1.4-3: PASI スコアのベースラインからの変化率（平均値 ± SE）の推移：mBOCF 法（047 試験） - FAS.....76
Figure 3.2.1.5-1: sPGA（0/1）達成率及び sPGA（0）達成率の投与 24 週までの経時変化：ノンレスポンダー補完法（046 試験及び 047 試験）：FAS.....80
Figure 3.2.1.8-1: PASI 75 達成率の投与 52 週までの経時変化：ノンレスポンダー補完法（046 試験） - FAS.....104
Figure 3.2.1.8-2: アプレミラスト群の PASI 50 レスポンダー別 PASI 75 達成率の投与 52 週までの経時変化：ノンレスポンダー補完法（046 試験） - FAS.....104
Figure 3.2.1.8-3: sPGA（0/1）達成率の投与 52 週までの経時変化：ノンレスポンダー補完法（046 試験） - FAS.....105
Figure 3.2.1.8-4: アプレミラスト群の PASI 50 レスポンダー別 sPGA（0/1）達成率の投与 52 週までの経時変化：ノンレスポンダー補完法（046 試験） - FAS.....105
Figure 3.2.1.8-5: デュークラバシチニブ群の PASI 75 達成率、PASI 90 達成率及び PASI 100 達成率の投与 52 週までの経時変化：ノンレスポンダー補完法（046 試験） - FAS.....106
Figure 3.2.1.8-6: デュークラバシチニブ群の sPGA（0/1）達成率及び sPGA（0）達成率の投与 52 週までの経時変化：ノンレスポンダー補完法（046 試験） - FAS.....106
Figure 3.2.1.8-7: 投与 24 週の PASI 75 レスポンダーでの PASI 75 達成率の投与 52 週までの経時変化：ノンレスポンダー補完法（047 試験） - FAS.....109

Figure 3.2.1.8-8: 投与 24 週の PASI 75 及び sPGA（0/1）レスポンダーでの sPGA（0/1）達成率の投与 52 週までの経時変化：ノンレスポンダー補完法（047 試験） - FAS 111

Figure 3.2.1.8-9: Kaplan Meier Plot：投与 24 週の PASI 75 レスポンダーでの再発までの期間（047 試験） - FAS 112

Figure 3.2.2.2-1: PASI 75 達成率の投与 52 週までの経時変化（066 試験）：As treated 集団 - Observed Cases 118

Figure 3.2.2.2-2: sPGA（0/1）達成率の投与 52 週までの経時変化（066 試験）：As treated 集団 - Observed Cases 118

Figure 3.3.1-1: 部分集団解析：投与 16 週の PASI 75 達成率のデュークラバシチニブ及びプラセボの群間差（統合解析）：ノンレスポンダー補完法 - FAS 121

Figure 3.3.1-2: 部分集団解析：投与 16 週の sPGA（0/1）達成率のデュークラバシチニブ及びプラセボの群間差（統合解析）：ノンレスポンダー補完法 - FAS 123

Figure 4.2.2-1: デュークラバシチニブの Cavgss に対する投与 16 週及び投与 24 週の PASI 75 達成率及び sPGA（0/1）達成率のモデル予測 135

用語及び略号一覧

略号	英語	日本語
ΔΔQTcF	placebo-corrected change from baseline QTcF	プラセボ補正後の QTcF 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
eC-SSRS	electronic Columbia-Suicide Severity Rating Scale	-

略号	英語	日本語
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過速度
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
Emax	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
ET50	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
Fu	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
IC50	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
IFNα	interferon alpha	インターフェロン アルファ

略号	英語	日本語
IFNγ	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	-
ISE	Integrated Summary of Efficacy	-
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
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

略号	英語	日本語
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	≥ 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	≥ 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	≥ 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
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

略号	英語	日本語
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	spinous cell carcinoma/squamous cell carcinoma of skin	皮膚有棘細胞癌
SCC	squamous cell carcinoma	扁平上皮癌
SD	standard deviation	標準偏差
[redacted]	[redacted]	[redacted]
SE	standard error	標準誤差
SF-36	36-item Short Form Health Survey	-
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

略号	英語	日本語
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
TH	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
Tmax	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	-
Vss	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 背景及び概観

本概要では、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示した。デュークラバシチニブの臨床的有効性の評価には、局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした国際共同第 3 相比較試験である IM011-046 試験（046 試験）及び海外第 3 相比較試験である IM011-047 試験（047 試験）、並びに局面型皮疹を有する乾癬患者（関節症性乾癬患者を含む）、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ある IM011-066 試験（066 試験）を用いた。また、国際共同第 2 相用量設定試験の IM011-011 試験（011 試験）及び国際共同長期継続試験の IM011-075 試験（075 試験）の結果も本概要に含めた。これらの試験のうち、日本人乾癬患者でのデュークラバシチニブの有効性の評価は、046 試験、066 試験及び 011 試験で行った。なお、075 試験は、046 試験、047 試験、066 試験及び IM011-065 試験（中国、韓国及び台湾で実施中の第 3 相比較試験）完了後にデュークラバシチニブを継続投与する長期オープンラベル試験であるが、本概要では 046 試験及び 047 試験を完了した被験者のデータのみを含めた（データカットオフ時点：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。

デュークラバシチニブによる乾癬に対する有効性を検討した臨床試験の一覧を Table 1-1 に示す。

Table 1-1: デュークラバシチニブの臨床的有効性を評価した臨床試験の一覧

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：** DEUC vs プラセボ 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 DEUC vs アプレミラスト 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：** DEUC vs プラセボ 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 DEUC vs アプレミラスト 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 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[redacted]年[redacted]月[redacted]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（1:1:1:1:1:1:1 = 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: M5.3.5.1-1 011 CSR、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

1.1 試験デザイン

本項では、評価資料である第 3 相試験（046 試験、047 試験及び 066 試験）の主な試験デザインを示す。その他の試験デザインの要約は M2.7.6 及び各試験の CSR を参照のこと。

1.1.1 第 3 相比較試験：IM011-046 試験及び IM011-047 試験

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。

主な選択基準として、6 ヵ月以上にわたり安定した局面型皮疹を有する乾癬と診断された 18 歳以上の男女で、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組み入れることとした。生物学的製剤又は全身療法による治療歴を有する者を組み入れることが可能であったが、試験開始前の一定期間内及び試験期間中のこれらの治療は禁止された。また、局面型皮疹を有する乾癬以外の乾癬（滴状乾癬、反対型乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症又は薬剤性乾癬）がある患者は除外した。その他の除外基準として、活動性の急性又は慢性感染症（帯状疱疹の現病歴、重度の単純ヘルペス感染症又は重度の帯状疱疹の既往歴、B 型肝炎ウイルス又は C 型肝炎ウイルスの徴候又は検査陽性、ヒト免疫不全ウイルス検査陽性、活動性結核、IFNγ 遊離試験陽性と判定された潜在性結核感染を含む）、過去 5 年以内のがん（ただし、切除され治療済みの皮膚基底細胞癌、扁平上皮癌又は子宮頚部上皮内癌は除く）、コントロール不良の重大な精神神経疾患、又は自殺念慮若しくは自殺行動の既往歴などを規定し、これらの基準のいずれかに該当する患者は除外した。046 試験及び 047 試験の除外基準の一覧は各試験実施計画書に示した（M5.3.5.1-2 046 CSR, Appendix 1.1 及び M5.3.5.1-3 047 CSR, Appendix 1.1）。

046 試験及び 047 試験共に、スクリーニング検査により適格とされた被験者を、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た。ランダム化は、地理的地域（046 試験では米国、日本、中国又はその他、047 試験では米国又はその他）、生物学的製剤の治療歴（有／無）及び体重（90 kg 未満又は 90 kg 以上）によって層別化した。いずれの試験も、投与 16 週にプラセボ群の被験者は盲検下でデュークラバシチニブ 6 mg QD に切り替えられたが、デュークラバシチニブ群又はアプレミラスト群の被験者は各投与レジメンを投与 24 週まで継続した。投与 24 週以降は 046 試験及び 047 試験で異なり、投与 24 週の効果反応を PASI に基づき評価し、以下に示す方法で治験薬を投与した。PASI は疾患重症度の客観的評価であると考えられ、スコアには身体病変の範囲が含まれ、変化に敏感であることから、投与 24 週の効果評価の閾値として PASI 反応を選択した。

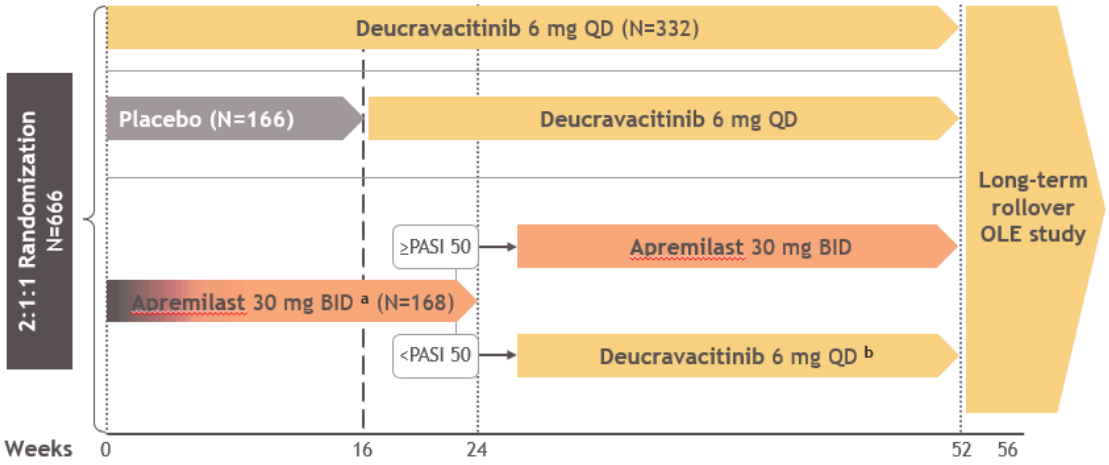
- 046 試験：
  - アプレミラスト群：投与 24 週の PASI 50 反応を効果評価の閾値とし、被験者が PASI 50 を達成した場合はアプレミラストの投与を継続し、PASI 50 を達成しなかった場合はデュークラバシチニブに切り替えることとした。すなわち、投与 24 週に PASI 50 を達成した被験者は盲検下でアプレミラストの投与を投与 52 週まで継続し、PASI 50 を達成しなかった被験者は盲検下でデュークラバシチニブ 6 mg QD に切り替えられた。
  - デュークラバシチニブ群及びプラセボ群（投与 16 週にデュークラバシチニブに切り替え以降）：投与 52 週までデュークラバシチニブの投与を継続した。
- 047 試験：
  投与 24 週から投与 52 週は再ランダム化による治療中止及び維持投与期とした。効果の維持及び持続性、並びに再発又は効果消失までの期間を評価するため、被験者の投与 24 週の PASI 75 反応によって以下のように管理した。
  - デュークラバシチニブ群：投与 24 週に PASI 75 を達成しなかった被験者は、デュークラバシチニブ 6 mg QD を投与 52 週まで継続した。PASI 75 を達成した被験者は、効果の維持及び持続性を評価するため、デュークラバシチニブ 6 mg QD 又はプラセボのいずれかの投与群に 1:1 の比率で再ランダム化された。
  - アプレミラスト群：投与 24 週に PASI 75 を達成しなかった被験者は、盲検下でデュークラバシチニブ 6 mg QD に切り替えられ、投与 52 週まで投与した。PASI 75 を達成した被験者は、盲検下でプラセボに切り替えられた。
  - プラセボ群：投与 16 週に盲検下でデュークラバシチニブ 6 mg QD に切り替えられ、投与 52 週まで継続した。

  デュークラバシチニブ群及びアプレミラスト群でプラセボに切り替えられた被験者において、再発（ベースラインから投与 24 週までの PASI 改善率が 50%以上消失と定義）が認められた場合、盲検下でデュークラバシチニブ 6 mg QD に切り替えられ、投与 52 週まで投与することとした。しかし IRT システム制御の障害により、再発が認められた被験者はデュークラバシチニブに切り替えられず、プラセボの投与を投与 52 週まで継続した（3.2.1.8.4 項の再投与参照）。

治験期間中、光線療法、経口又は注射型コルチコステロイド、及び強力な局所コルチコステロイドの使用は禁止された。投与 24 週に sPGA スコアが 3 以上又は ss-PGA スコアが 3 以上の被験者は、それぞれ制限された外用治療薬（強力なコルチコステロイド、3%超サリチル酸、尿素、α又はβヒドロキシ酸、アントラリン、カルシポトリオール、ビタミン D 誘導体、レチノイド、タザロテン）又はシャンプー（コルチコステロイド、コールタール、3%超サリチル酸又はビタミン D3 アナログを含有する医療用シャンプー）による治療が医師の判断により許可された。

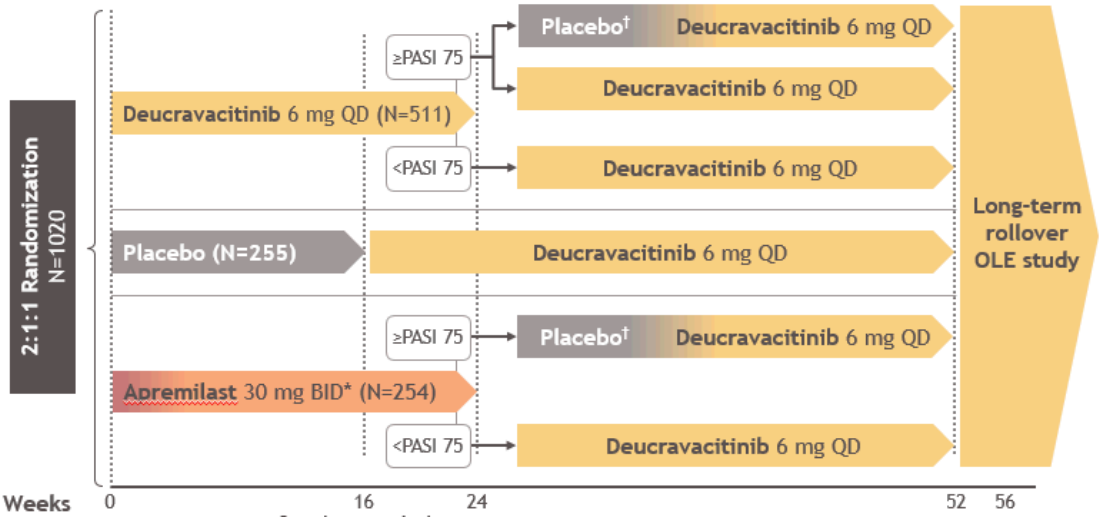
046 試験及び 047 試験のデザインの概要をそれぞれ Figure 1.1.1-1 及び Figure 1.1.1-2 に示す。

Figure 1.1.1-1: **試験デザイン（046 試験）**



a Apremilast was titrated from 10 mg QD to 30 mg BID over the first 5 days of dosing as per the approved label.
b Subjects in the apremilast arm who did not achieve 50% improvement in the PASI score at Week 24 were switched in a blinded fashion to deucravacitinib
Abbreviations: OLE - open-label extension study
Source: M5.3.5.1-2 046 CSR, Figure 3.1-1

Figure 1.1.1-2: **試験デザイン（047 試験）**



* Apremilast was titrated from 10 mg QD to 30 mg BID over the first 5 days of dosing as per the approved label.
† Upon relapse (at least a 50% loss of Week 24 PASI percent improvement from baseline), subjects were to be switched to deucravacitinib 6 mg QD.
Abbreviations: OLE - open-label extension study
Source: M5.3.5.1-3 047 CSR, Figure 3.1-1

1.1.2 第 3 相オープンラベル試験：IM011-066 試験

066 試験は、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。スクリーニング検査により適格とされた被験者に、デュークラバシチニブ 6 mg QD を 52 週間投与することとした。

066 試験では、以下の患者を組み入れることとした。

- 局面型皮疹を有する乾癬：6 ヵ月以上にわたり安定した局面型皮疹を有する乾癬と診断された 20 歳以上の男女で、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：JDA 基準により膿疱性乾癬の既往がある、又は膿疱性乾癬と新たに診断された 20 歳以上の男女で、体表面積の 10%以上の膿疱を伴う紅斑病変部を有し、JDA 重症度指標総スコア 14 未満、2 週間以上にわたって安定した治療レジメンを受けている者。
- 乾癬性紅皮症：乾癬性紅皮症の既往がある、又は乾癬性紅皮症と新たに診断された 20 歳以上の男女で、局面型皮疹を有する乾癬の既往があり、BSA の 80%以上の病変を有し、光線療法又は全身療法が適応となる者。

066 試験では、投与 16 週の sPGA（0/1）達成率及び PASI 75 達成率を主要評価項目とした。また、膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症におけるデュークラバシチニブの有効性を評価するため、GIS 及び JDA 総スコア（膿疱性乾癬のみ）のベースラインからの変化量を評価項目に含めた。

1.2 用量選択及び対照薬

1.2.1 デュークラバシチニブの用量選択

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】）。デュークラバシチニブ 6 mg QD の用量選択の詳細については、4 項に示す。

1.2.2 対照薬の選択の根拠

第 3 相比較試験の 046 試験及び 047 試験ではいずれも、プラセボ及び実薬対照の試験デザインとした。デュークラバシチニブの有効性及び安全性評価でのバイアスを最小限に抑えるためにプラセボ対照とし、また、アプレミラストは中等症から重症の乾癬に対する経口薬として多くの地域で広く使用されていることから（Dattola, 2017、Mayba, 2017）、実薬対照として選択した。アプレミラストは添付文書に従い、10 mg QD から開始し、5 日間で維持用量 30 mg BID まで漸増することとした。

1.3 有効性評価項目

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、頭皮、爪又は掌蹠に病変を有する被験者については、乾癬病変の各部位特異的な有効性評価を行った。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各試験の CSR に示した。主な有効性評価項目の内容を以下に説明する。

1.3.1 有効性評価項目の定義

1) 医師による静的総合評価（sPGA）

sPGA は、ある評価時点（ベースライン時の状態を考慮せず）における医師による乾癬病変の重症度評価であり、無症状（0）、ほぼ無症状（1）、軽度（2）、中等度（3）、重度（4）で評価する（Feldman, 2005）。紅斑、鱗屑及び硬結について 0 から 4 で評価し、スコアの合計を平均化し、最も近い整数に四捨五入して最終的な sPGA スコアを算出する。

ベースラインから 2 ポイント以上の改善が認められた被験者における sPGA スコアが 0 又は 1［sPGA（0/1）］を達成した被験者の割合を sPGA（0/1）達成率と定義した。第 3 相試験では主要評価項目の 1 つとして、デュークラバシチニブ 6 mg QD とプラセボとの比較に対し、投与 16 週の sPGA（0/1）達成率を評価した。また、治験担当医師により病変が消失したと判断された sPGA（0）達成率についても評価した。

2) Psoriasis Area and Severity Index（PASI）

PASI は、医師による重症度の定量的評価で、sPGA スコアと一貫する。乾癬皮膚病変について紅斑／発赤、浸潤／肥厚、落屑／鱗屑の重症度を 0（無症状）から 4（極めて重度）で評価し、病変部位（頭部、腕、体幹から鼠径部、脚から殿部上部）と各部位の病変面積を 0（なし）から 6（90%～100%）で重み付けする（Fredriksson, 1978）。PASI スコアは 0 から 72 の範囲となり、PASI スコアが大きいほどより重度の疾患であることを示す。PASI 50 は、PASI スコアがベースラインから 50%以上改善したことを示し、PASI 75、PASI 90、PASI 100 も同様に定義される。

一般的に、PASI スコアの 50%の減少は、臨床的に意義のある改善を示す最小変化とみなされる（Carlin, 2004）。乾癬の生物学的製剤の臨床効果判定は PASI 75 を評価することがスタンダードであることから、第 3 相試験では主要評価項目の 1 つとして、デュークラバシチニブ 6 mg QD とプラセボとの比較に対し、投与 16 週の PASI 75 を達成した被験者の割合（PASI 75 達成率）を評価した。

3) scalp specific Physician's Global Assessment（ss-PGA）

頭皮に病変を有する被験者に対し、頭皮病変の重症度を ss-PGA で評価した。頭皮病変を紅斑、肥厚、鱗屑の臨床徴候（Kragballe, 2013）から評価し、総合スコアを 0（無症状）から 4（重度）で選択する。

第 3 相試験では、ベースラインの ss-PGA スコアが 3 以上であった被験者を対象に、ss-PGA スコアが 2 ポイント以上改善し 0 又は 1 を達成した被験者の割合［ss-PGA（0/1）達成率］を評価した。

4) Psoriasis Scalp Severity Index（PSSI）

頭皮に病変を有する被験者に対し、頭皮病変の重症度を PSSI で評価した。頭皮病変の重症度を紅斑、硬結及び落屑について 0（無症状）から 4（最も重度）で評価する。各スコアを合計し、頭皮病変の面積を表す整数［0（10%未満）～6（90%～100%）］で乗じて算出する（Thaçi, 2001）。PSSI スコアは 0 から 72 の範囲となり、PSSI スコアが大きいほどより重度の疾患であることを示す。

PSSI 90 は、PSSI スコアがベースラインから 90%以上改善したことを示す。第 3 相試験では、ベースラインの ss-PGA スコアが 3 以上であった被験者を対象に、PSSI 90 を達成した被験者の割合（PSSI 90 達成率）を評価した。

5) Physician's Global Assessment-Fingernails（PGA-F）

爪病変を有する被験者に対し、爪の全体的な状態を PGA-F で評価した。爪床及び爪母の徴候を 0（無症状）から 4（重度）でスコア付けし、爪床又は爪母のスコアのうち、より高いスコアを総スコアとする。

第 3 相試験では、ベースラインの PGA-F スコアが 3 以上であった被験者を対象に、PGA-F スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し 0 又は 1 を達成した被験者の割合［PGA-F（0/1）達成率］を評価した。

6) Palmoplantar PGA（pp-PGA）

掌蹠（手指、足指の表面を含む）に活動性病変を有する被験者に対し、掌蹠病変の重症度を pp-PGA で評価した。掌蹠病変を全体的な重症度に基づいて、0（無症状）から 4（重度）で評価する（Bissonnette, 2016）。

第 3 相試験では、ベースラインの pp-PGA スコアが 3 以上であった被験者を対象に、pp-PGA スコアが 2 ポイント以上改善し 0 又は 1 を達成した被験者の割合［pp-PGA（0/1）達成率］を評価した。

7) Palmoplantar PASI（pp-PASI）

掌蹠（手指、足指の表面を含む）に活動性病変を有する被験者に対し、掌蹠病変の重症度を pp-PASI で評価した。pp-PASI は PASI 評価法を改変したもので、4 つの部位（右手掌、左手掌、右足底、左足底）を評価する。掌蹠表面積の合計に対し、各手掌は 20%、各足底は 30%を占める。各部位について、紅斑、硬結及び鱗屑の重症度を 0（無症状）から 4（極めて重度）で評価し、病変部位と各

部位の病変面積率（0～6 のスケール）で乗算する。pp-PASI スコアは 0 から 72 の範囲となり、pp-PASI スコアが大きいほどより重度の疾患であることを示す。

第 3 相試験では、ベースラインの pp-PGA スコアが 3 以上であった被験者を対象に、pp-PASI スコアのベースラインからの変化量を測定した。

8) Global Improvement Score（GIS）（066 試験のみ）

066 試験の膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症が認められた被験者に対し GIS を評価した。GIS は全身症状の変化を医師が評価し、被験者のベースラインの症状と比較して（1）寛解、（2）改善、（3）不変、（4）悪化に分類される。

9) 日本皮膚科学会（JDA）重症度基準（066 試験のみ）

066 試験の膿疱性乾癬が認められた被験者に対し重症度を評価した。皮膚症状の評価（0～9）と全身症状・検査所見の評価（0～8）で総スコア（0～17）を算出する。重症度は、総スコアにより軽症（0～6）、中等症（7～10）、重症（11～17）に分類される（照井, 2015）。

<u>患者報告アウトカム</u>

10) Psoriasis Symptoms and Signs Diary（PSSD）

PSSD は、局面型皮疹を有する乾癬に多くみられる症状や徴候の重症度を評価する、11 項目の患者報告アウトカムである（Feldman, 2016、Mathias, 2016）。PSSD は、医療機関で乾癬患者の症状及び徴候を評価するうえで信頼性が高く有効であることが実証されており、臨床試験での治療効果の評価において優れた精神測定学的特性を有する（Armstrong, 2019）。

PSSD は、5 つの症状（かゆみ、痛み、刺痛感、灼熱感、皮膚のつっぱり感）及び 6 つの徴候（皮膚乾燥、ひび割れ、鱗屑、脱落又は剥離、発赤、出血）の重症度を 0（症状なし）から 10（想像しうる最悪の症状）のスケールで評価する。第 3 相試験では、評価期間が長い場合に生じる想起バイアスを回避するために、過去 24 時間を評価する PSSD-24h を用いた。各質問に対するスコアを毎日 PSSD に収集し、11 項目の各質問について過去 7 日間の平均スコアを来院時 PSSD スコアとして使用した。5 つの症状の平均スコア及び 6 つの徴候の平均スコアをそれぞれ 10 倍し、症状スコア及び徴候スコアとする。いずれのスコアも 0 から 100 の範囲となり、スコアが大きいほどより重度の疾患であることを示す。PSSD 総スコアは、症状スコア及び徴候スコアの平均値であり、0 から 100 の範囲となる。

第 3 相試験では、ベースラインの PSSD 症状スコアが 1 以上の被験者を対象に、PSSD 症状スコアが 0 を達成した被験者の割合を評価した。

11) Dermatology Life Quality Index（DLQI）

DLQI は、被験者報告による QOL に関する指標である。過去 1 週間の症状及び感覚、日常活動、余暇、仕事、学校、対人関係、治療に関する 10 の質問で構成され、各質問のスコアは 0（全くない）から 3（非常に）である。合計スコアは、0（QOL に悪影響なし）から 30（最大限の悪影響）である。DLQI 合計スコアの解釈は、0～1 = 被験者の生活に全く影響しない、2～5 = 小さな影響、6～10 = 中等度の影響、11～20 = 大きな影響、21～30 = 非常に大きな影響である（Hongbo, 2005）。

第 3 相試験では、ベースラインの DLQI スコアが 2 以上であった被験者を対象に、DLQI が 0 又は 1 を達成した被験者の割合［DLQI（0/1）達成率］を評価した。DLQI が 0 又は 1 を達成することは、乾癬による QOL への悪影響が認められないことを意味する。

12) 36-Item Short-Form Health Survey v2（SF-36）

被験者報告による SF-36 は、患者調査、医療政策の評価における健康状況の指標として、また臨床診療及び臨床研究のアウトカム指標として使用するようデザインされた（Ware, 1992）。この質問票は、8 つの健康項目である（1）身体機能（入浴や着替えなど身体活動の制限）、（2）社会生活機能（身体的又は心理的な理由による社会活動の制限）、（3）日常役割機能（身体）（身体的な理由による日常活動の制限）、（4）体の痛み、（5）心の健康（精神的苦痛と幸福感）、（6）日常役割機能（精神）（心理的な理由による日常活動の制限）、（7）活力（精力と疲労）、（8）全体的健康感を評価する。各領域のスコアは 0 から 100 で、スコアが高いほど良い状態を示す。8 つの健康項目はそれぞれ重み付され、身体的側面及び精神的側面を表す 2 つのコンポーネント・サマリースコア（PCS 及び MCS）を算出する。

13) Euro Quality of Life Five Dimensions Questionnaire: 3-Level Version（EQ-5D-3L）

被験者報告による EQ-5D-3L は、健康状態を表す簡便な尺度である。人口調査、サーベイランスイニシアチブや臨床診療において広く使用されており、医療技術の経済的評価に重要な役割を果たしている（Brooks,1996）。質問票と VAS で構成される。5 つの健康項目（移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動、痛み／不快感、不安／ふさぎ込み）において項目ごとに 3 段階（1 = 問題なし、2 = いくらか／中程度に問題あり、3 = 非常に問題あり）で評価を行い、合計 243 とおりの健康状態の効用値を示す。効用値は、時間得失法を用いて一般集団から測定する。さらに、EQ-5D-3L VAS を用いて、回答者は現在の健康状態を「想像できる最高のもの」から「想像できる最悪のもの」までの 101 段階で評価することができる。本概要には EQ-5D-3L VAS の結果のみ示す。EQ-5D-3L は、局面型皮疹を有する乾癬患者において高い妥当性、信頼性及び反応性を示している（Yang, 2015）。

1.3.2 有効性評価項目の一覧

本概要で結果を示した第 3 相比較試験（046 試験及び 047 試験）及び第 3 相オープンラベル試験（066 試験）の有効性評価項目を以下に示す。各試験で評価した全ての有効性評価項目は、各試験の解析

計画書を参照のこと（M5.3.5.1-2 046 CSR, Appendix 1.11A、M5.3.5.1-3 047 CSR, Appendix 1.11 及び M5.3.5.2-1 066 CSR, Appendix 1.11）。

1.3.2.1 第 3 相比較試験：IM011-046 試験及び IM011-047 試験

主要評価項目：デュークラバシチニブとプラセボの比較

- 投与 16 週の sPGA（0/1）達成率及び PASI 75 達成率

主な副次評価項目：デュークラバシチニブとプラセボの比較

- 投与 16 週の PASI 90 達成率、PASI 100 達成率、sPGA（0）達成率、ss-PGA（0/1）達成率、PSSD 症状スコアが 0 を達成した被験者の割合、DLQI（0/1）達成率、PGA-F（0/1）達成率
- 投与 24 週に PASI 75 を達成した被験者での再発までの期間（ベースラインから投与 24 週までの PASI 改善率が 50%以上消失することを再発と定義）をデュークラバシチニブに再ランダム化された被験者とプラセボに再ランダム化された被験者で比較（047 試験のみ）

主な副次評価項目：デュークラバシチニブとアプレミラストの比較

- 投与 16 週の PASI 75 達成率、PASI 90 達成率、sPGA（0/1）達成率、sPGA（0）達成率、ss-PGA（0/1）達成率、PSSD 症状スコアが 0 を達成した被験者の割合、PSSD 症状スコアのベースラインからの変化量（047 試験のみ）
- 投与 24 週の PASI 75 達成率、PASI 90 達成率、sPGA（0/1）達成率
- 投与 24 週及び投与 52 週の両時点での PASI 75 達成率、PASI 90 達成率、sPGA（0/1）達成率（046 試験のみ）

以下の副次評価項目についても本概要に結果を示す。

- 投与 52 週までの効果の維持
  - 投与 24 週に PASI 75（PASI 90/PASI 100）を達成した被験者（レスポンダー）のうち、投与 52 週に PASI 75（PASI 90/PASI 100）を維持した被験者の割合
  - 投与 24 週に sPGA（0/1）を達成した被験者（レスポンダー）のうち、投与 52 週に sPGA（0/1）を維持した被験者の割合
- 投与 52 週までの効果の持続性（047 試験のみ）
  - 投与 24 週に PASI 75 を達成した被験者での PASI 75 反応が最初に消失するまでの期間
  - 投与 24 週に sPGA（0/1）及び PASI 75 を達成した被験者での sPGA（0/1）反応が最初に消失するまでの期間
  - プラセボに再ランダム化された被験者におけるリバウンド（PASI スコアがベースライン PASI スコアの 125%を超える、又は治療中止後 2 ヵ月以内に新たな膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症若しくはより炎症性の乾癬の発現と定義）までの期間

その他の評価項目

- 投与 16 週及び投与 24 週の PSSI 90 達成率、pp-PGA（0/1）達成率、投与 24 週の ss-PGA（0/1）達成率
- 投与 16 週及び投与 24 週の PASI、pp-PASI、DLQI、SF-36 PCS スコア及び MCS スコア、EQ-5D-3L VAS スコアのベースラインからの変化量

1.3.2.2 第 3 相オープンラベル試験：IM011-066 試験

主要評価項目

- 投与 16 週の sPGA（0/1）達成率及び PASI 75 達成率

その他の評価項目

- 投与 52 週までの PASI 75 達成率、PASI 90 達成率、PASI 100 達成率、sPGA（0/1）達成率、sPGA（0）達成率、PSSD 症状スコアが 0 を達成した被験者の割合、DLQI（0/1）達成率
- GPP 又は EP 集団における投与 52 週までの GIS のベースラインからの変化量
- GPP 集団における投与 52 週までの JDA 総スコアのベースラインからの変化量

1.4 統計解析

デュークラバシチニブの有効性を評価した第 3 相比較試験（046 試験、047 試験、両試験の統合解析）及び第 3 相オープンラベル試験（066 試験）の解析計画を以下に要約する。解析計画の詳細は解析計画書を参照のこと（M5.3.5.1-2 046 CSR, Appendix 1.11A、M5.3.5.1-3 047 CSR, Appendix 1.11、M5.3.5.3-4 Global ISE, Appendix 1 及び M5.3.5.2-1 066 CSR, Appendix 1.11）。

1.4.1 第 3 相比較試験：IM011-046 試験及び IM011-047 試験

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。

両試験の 2 つの主要評価項目は同一であった。主な副次評価項目についても両試験でほぼ同様であり、047 試験のみ再発までの期間をプラセボと比較し、046 試験のみ投与 24 週及び投与 52 週の両時点の PASI 75 達成率、PASI 90 達成率、sPGA（0/1）達成率をアプレミラストと比較した（Table 1.4.1.1-1）。評価項目の解析手法を以下に示す。

1.4.1.1 主要評価項目及び主な副次評価項目の階層的検定手順

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。

Table 1.4.1.1-1: 主な副次評価項目の階層的検定順序（046 試験及び 047 試験）

Study IM011046	
Comparisons to Placebo (α = 0.025)	**Comparisons to Apremilast (α = 0.025)**
1. PASI 90 at Week 16	1. sPGA 0/1 at Week 16
2. ss-PGA 0/1 at Week 16	2. PASI 75 at Week 16
3. sPGA 0 at Week 16	3. PASI 90 at Week 16
4. PASI 100 at Week 16	4. sPGA 0/1 at Week 24
5. PSSD Symptom Score of 0 at Week 16	5. PASI 75 at Week 24
6.* DLQI 0/1 at Week 16	6. PASI 90 at Week 24
7. PGA-F 0/1 at Week 16	7. Change from baseline in PSSD Symptom Score at Week 16
	8. ss-PGA 0/1 at Week 16
	9. sPGA 0/1 at Week 52 and at Week 24
	10. PASI 75 at Week 52 and at Week 24
	11. PASI 90 at Week 52 and at Week 24
	12. sPGA 0 at Week 16
	13. PSSD Symptom Score of 0 at Week 16

Study IM011047	
Comparisons to Placebo (α = 0.025)	**Comparisons to Apremilast (α = 0.025)**
1. PASI 90 at Week 16	1. sPGA 0/1 at Week 16
2. ss-PGA 0/1 at Week 16	2. PASI 75 at Week 16
3. sPGA 0 at Week 16	3. PASI 90 at Week 16
4. PASI 100 at Week 16	4. sPGA 0/1 at Week 24
5. PSSD Symptom Score of 0 at Week 16	5. PASI 75 at Week 24
6.* DLQI 0/1 at Week 16	6. PASI 90 at Week 24
7.* Time-to-relapse until Week 52 for Week 24 DEUC PASI 75 responders	7. Change from baseline in PSSD Symptom Score at Week 16
8. PGA-F 0/1 at Week 16	8. ss-PGA 0/1 at Week 16
	9. sPGA 0 at Week 16
	10. PSSD Symptom Score of 0 at Week 16

* For ex-US submissions
Source: M5.3.5.1-2 046 CSR, Appendix 1.11A Table 1 and Table 2、M5.3.5.1-3 047 CSR, Appendix 1.11 Table 1 and Table 2

1.4.1.2 解析手法

<u>主要有効性評価項目</u>

両試験の主要評価項目の解析には、ランダム化層別因子を用いた層別化 CMH 検定を用いた。オッズ比（プラセボに対するデュークラバシチニブのオッズ比）及びその両側 95% CI とともに p 値を算出した。また、デュークラバシチニブ群とプラセボ群を比較し、Mantel-Haenszel 法を用いて投与群間差及びその 95% CI を算出した。主要評価項目の主要解析にはノンレスポンダー補完法を適用し、以下の基準に該当した被験者ノンレスポンダーとみなした。

- 投与 16 週より前に治験薬投与又は試験を中止した被験者
- 何らかの理由で投与 16 週のデータが欠測した被験者

<u>その他の二値変数の有効性評価項目</u>

両試験の二値変数には、sPGA（0/1）達成率、PASI 75 達成率、PASI 90 達成率、PASI 100 達成率、sPGA（0）達成率、ss-PGA（0/1）達成率、PSSI 90 達成率、PSSD 症状／徴候／総スコア 0 達成率、DLQI（0/1）達成率、PGA-F（0/1）達成率が含まれる。二値変数の有効性評価項目の解析は、上述した主要評価項目と同じ方法を用いた。全ての評価時点の二値変数の主要解析にはノンレスポンダー補完法を適用し、以下の基準に該当した被験者ノンレスポンダーとみなした。

- 比較時点より前に治験薬投与又は試験を中止した被験者
- 何らかの理由で比較時点のデータが欠測した被験者

さらに、046 試験で評価した投与 24 週及び投与 52 週の両時点の PASI 75 達成率、PASI 90 達成率、sPGA（0/1）達成率については、二値変数の有効性評価項目であり、投与 24 週及び投与 52 週のいずれもレスポンダーとみなされた場合にレスポンダーと判定した。これらの評価項目の主要解析では以下の基準のいずれかを満たした被験者に対してノンレスポンダー補完法を適用した。

- 治験薬投与又は試験を中止した被験者
- 何らかの理由で投与 24 週又は投与 52 週のデータが欠測した被験者
- 投与開始時にアプレミラストにランダム化され、投与 24 週に PASI 50 を達成しなかったためデュークラバシチニブに切り替えられた被験者

<u>連続変数の有効性評価項目</u>

両試験の連続変数の評価項目には、PSSD 症状／徴候／総スコア、PASI スコア、DLQI スコア、PSSI スコア、pp-PASI スコア、SF-36 PCS スコア、SF-36 MCS スコア、EQ-5D-3L VAS スコアのベースラインからの変化量／変化率が含まれる。連続変数の有効性評価項目の各時点における比較には、共分散分析モデルを用いた。共分散分析モデルには、投与群及びランダム化層別因子を固定効果、ベースライン値を共変量として含めた。デュークラバシチニブ群とプラセボ群又はアプレミラスト群との群間差（最小2乗平均に基づく）及びその両側95% CIを算出した。欠測値は以下に示すmBOCF法により補完した。ベースライン値が欠測の被験者はベースラインからの変化量の解析からは除外した。

- 比較時点より前に効果不十分又は有害事象のために治験薬の投与を中止した被験者は、ベースライン値を繰り越した。
- 他の理由で比較時点より前に治験薬投与を中止した被験者、又は比較時点で欠測値があった被験者は、最後の有効な測定値を繰り越した（該当する場合、ベースライン値を含む）。

<u>**Time to Event 解析（047 試験のみ）**</u>

Kaplan-Meier 法（積極限法）を用いて、治療中止及び維持投与期の Time to Event 解析の生存曲線を推定した。治療中止及び維持投与期に再ランダム化された被験者におけるデュークラバシチニブとプラセボの投与群間比較は、層別因子を用いて層別化したログランク検定を用いて実施した。

投与 24 週に PASI 75 を達成し、デュークラバシチニブ又はプラセボに再ランダム化された被験者を本解析に含めた。PASI 75 反応は投与 24 週から投与 52 週の間の各来院時に評価し、この期間のいずれかの来院時に反応が消失した被験者（ノンレスポンダー）は「イベント」を発現したとみなした。この期間中に治験薬投与又は試験を中止した被験者、若しくは欠測値があった被験者及び投与 52 週までに解析イベントが発現しなかった被験者は、最終評価時点で打ち切りとみなした。

1.4.1.3 統合解析

第 3 相比較試験の 046 試験及び 047 試験は、適格性基準が同一で対象集団が類似しており、投与 24 週までほぼ同様の試験デザインであったことから、両試験の投与開始後最初の 24 週間の有効性データを併合し、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デュークラバシチニブの有効性を統合解析することとした。

統合解析は FAS を解析対象集団とし、各試験でランダム化された全ての被験者を含めた。両試験の統合データを用いて主要評価項目及び以下の副次評価項目について、投与 16 週のデータは 3 投与群（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）で要約し、投与 24 週のデータは 2 投与群（デュークラバシチニブ群及びアプレミラスト群）の要約を示した。

- sPGA（0/1）達成率、sPGA（0）達成率
- PASI 75 達成率、PASI 90 達成率、PASI 100 達成率、PASI スコアのベースラインからの変化率
- ss-PGA（0/1）達成率
- PSSD 症状スコアが 0 を達成した被験者の割合、PSSD 症状／徴候／総スコアのベースラインからの変化量
- DLQI（0/1）達成率、DLQI スコアのベースラインからの変化量
- PGA-F（0/1）達成率
- pp-PGA（0/1）達成率
- pp-PASI スコアのベースラインからの変化量
- EQ-5D-3L VAS スコアのベースラインからの変化量

有効性の統合解析に用いた統計手法は、個々の試験で用いたものと同一であった。投与群間差及びオッズ比の推定値を 95% CI とともに示す。統計学的検定では多重性の調整は行わず、投与群間の比較における名目上の p 値を示す。

1.4.1.4 部分集団解析

046 試験及び 047 試験では、主要評価項目である投与 16 週の PASI 75 達成率及び sPGA（0/1）達成率について部分集団解析を行った。また、被験者数を増やし投与群間差のより精度の高い値を得ることを目的として、046 試験及び 047 試験の統合データを用いた部分集団解析を実施した。統合解析では、人口統計学的特性（年齢、性別、人種、地理的地域、体重など）、ベースラインの疾患特性（sPGA スコア、PASI スコア、BSA、罹病期間、頭皮病変など）、前治療（全身治療薬、生物学的製剤、光線療法など）に基づき部分集団解析した。試験で層別した CMH 検定を用いてオッズ比（プラセボに対するデュークラバシチニブのオッズ比及びアプレミラストに対するデュークラバシチニブのオッズ比）及びその両側 95% CI を算出した。さらに、投与群間差及びその 95% CI を示した。デュークラバシチニブとプラセボ又はアプレミラストを比較した投与 16 週の部分集団解析結果のフ

ォレストプロットを示した。部分集団解析の詳細は統合解析の解析計画書に示した（M5.3.5.3-4 Global ISE, Appendix 1）。

046 試験では、日本人集団と全体集団の有効性結果の一貫性の確認のため、2 つの主要評価項目について日本人集団から得られた結果を示した。046 試験の日本人集団の有効性結果は 3.3.2.1 項に示す。

1.4.2 第 3 相オープンラベル試験：IM011-066 試験

066 試験の有効性解析には以下の解析対象集団を用いた。

- As-treated 集団：登録され、少なくとも 1 回以上の治験薬投与を受けた全被験者。
- PP 集団：局面型皮疹を有する乾癬を有する As-treated 集団の部分集団。
- GPP 集団：膿疱性乾癬を有する As-treated 集団の部分集団。
- EP 集団：乾癬性紅皮症を有する As-treated 集団の部分集団。

066 試験は単群試験のため、群間比較のための統計学的検定は実施しなかった。二値変数は度数及び割合を用いて要約した。連続変数は、特に明記しない限り、被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値を用いて要約した。有効性評価項目は、評価された全ての時点において、PP 集団、GPP 集団及び EP 集団で要約した。本概要では、PP 集団の結果を 3.2.2 項に、GPP 集団及び EP 集団の結果を 3.3.3 項に示す。

1.5 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。申請者は、この公衆衛生上の緊急事態に対応し、進行中の全ての臨床試験に適用できるガイダンスを作成した。このガイダンスには、患者及び職員の安全性、治験来院のリモートでの実施、患者向け治験資材、ICH/GCP の遵守、臨床試験のリスク管理、COVID-19 に関連する治験実施計画書の逸脱、及び治験期間中に COVID-19 を発現した患者の安全性報告などを含めた。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 及び M5.3.5.2-2 075 Interim CSR）。

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「来院なし」の影響はごくわずかであった。「来院なし」とは、対面で実施しなかった来院及びリモートで実施した来院のいずれもを指し、評価が行われず有効性データが欠測となった。

- 046 試験では、投与 24 週に来院しなかった被験者はおらず、投与 52 週に来院しなかった被験者は 1 例であった。

- 047 試験では、投与 24 週に来院しなかった被験者は 10 例（このうち 2 例は投与 24 週以前に投与を中止した）、早期中止の来院を行わなかった被験者は 7 例、投与 52 週に来院しなかった被験者はいなかった。

米国 FDA ガイダンスに基づき、046 試験及び 047 試験の解析計画書では、主要解析として、治療中止及び維持投与期（投与 24 週から投与 52 週）の有効性評価項目の要約から、COVID-19 により有効性評価を行わなかった被験者を除外することとした。また、COVID-19 による来院なしとされた時点の主な副次評価項目についても、感度分析を実施した。これらの感度分析では、主たる解析と比較して臨床的に意味のある差は認められなかった。

066 試験では、COVID-19 により「来院なし」となった被験者は認められなかった。

2 個々の試験結果の要約

局面型皮疹を有する乾癬患者を対象に、デュークラバシチニブの有効性を評価した第 2 相及び第 3 相試験の結果の要約を以下に示す。主な有効性評価対象試験である 046 試験、047 試験及び 066 試験は、結果の要約を以下に示し、詳細は 3 項に示す。

2.1 国際共同第 3 相比較試験：IM011-046 試験

046 試験は、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、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る。本試験では、被験者 666 例を 2:1:1 の比でデュークラバシチニブ 6 mg QD 群（332 例）、プラセボ群（166 例）又はアプレミラスト群（168 例）のいずれかにランダム化し、プラセボ群 1 例を除く全ての被験者に治験薬が投与された。全体で 535 例の被験者が試験を完了し、うち 517 例が長期継続試験である 075 試験に移行した。ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は投与群間でおおむね均衡していた。本試験には日本人被験者 66 例が含まれており、日本人被験者から得られた結果は 3.3.2.1 項に示す。

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、いずれもデュークラバシチニブ群はプラセボ群に比べ統計学的に有意に高く（いずれも $p < 0.0001$）、デュークラバシチニブ 6 mg QD のプラセボに対する優越性が検証された（Table 3.2.1.1-1）。

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。プラセボ群及びアプレミラスト群に対する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（Table 3.2.1.2-1）。

中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者において、デュークラバシチニブは、複数の有効性評価項目でプラセボ及びアプレミラストに対し優越性を示し、安全性及び忍容性は良好であった。

2.2 海外第 3 相比較試験：IM011-047 試験

047 試験は、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、再ランダム化による治療中止及び維持投与期を有する、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る。本試験では、被験者 1020 例を 2:1:1 の比でデュークラバシチニブ 6 mg QD 群（511 例）、プラセボ群（255 例）又はアプレミラスト群（254 例）のいずれかにランダム化し、デュークラバシチニブ群及びプラセボ群各 1 例を除く全ての被験者に治験薬が投与された。全体で 751 例の被験者が試験を完了し、うち 703 例が長期継続試験である 075 試験に移行した。ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は投与群間でおおむね均衡していた。

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、いずれもデュークラバシチニブ群はプラセボ群に比べ統計学的に有意に高く（いずれも $p < 0.0001$）、デュークラバシチニブ 6 mg QD のプラセボに対する優越性が検証された（Table 3.2.1.1-1）。

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。プラセボ群及び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（Table 3.2.1.2-2）。

中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者において、デュークラバシチニブは、複数の有効性評価項目でプラセボ及びアプレミラストに対し優越性を示し、安全性及び忍容性は良好であった。

2.3 国内第 3 相オープンラベル試験：IM011-066 試験

066 試験は、中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者、膿疱性乾癬患者又は乾癬性紅皮症患者を対象とした、単一群、オープンラベル試験である。本試験では、被験者 83 例が登録され、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）。全体で 68 例（91.9%）の被験者が投与を完了し、66 例（89.2%）が長期継続試験である 075 試験に移行した。投与された被験者は、1 例を除き全て日本人であった。被験者の多くは男性（77.0%）で、平均年齢は 48.6 歳（範囲：23～71 歳）であり、ほとんどの被験者（91.9%）が 65 歳未満であった。平均体重は 70.65 kg、平均 BMI は 25.16 kg/m^2 であった。ベースライン特性は集団間でおおむね類似していた。

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、デュークラバシチニブの投与により臨床的に意味のある改善が認められ、被験者全体での sPGA（0/1）達成率は 75.7%（56/74 例）、PASI 75 達成率は 71.6%（53/74 例）であった。さらに、臨床指標及び患者報告アウトカムに関する複数の評価項目において、デュークラバシチニブの 52 週間の投与期間にわたり、

臨床的に意味のある改善が認められた。集団別の各評価項目の詳細な結果は、3.2.2 項（PP 集団）及び 3.3.3 項（GPP 集団及び EP 集団）に示す。

中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者、膿疱性乾癬患者又は乾癬性紅皮症患者において、デュークラバシチニブ 6 mg QD の 52 週間投与の忍容性及び安全性は良好であった。

2.4 国際共同第 3 相長期継続試験：IM011-075 試験

075 試験は、中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象に、デュークラバシチニブの長期投与時の安全性及び有効性の評価を目的としたオープンラベル試験である。先行試験として 046 試験、047 試験、066 試験及び 065 試験を完了した被験者が 075 試験に登録された。本概要には先行試験として 046 試験又は 047 試験のいずれかを完了し、075 試験に移行した被験者データのみを含めた（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。先行試験の終了時来院の評価を 075 試験のベースラインとした。本試験は継続中であり、予定試験期間は約 5 年である。

先行試験である 046 試験及び 047 試験から 1221 例（うち日本人 55 例）の被験者が本試験に登録され、デュークラバシチニブ 6 mg QD を投与された。データカットオフ時点で、1099 例（90.0%）の被験者が試験を継続中で、被験者は先行試験後に更に最長 240 週間デュークラバシチニブを投与されることとした。075 試験の全ての被験者の曝露期間の平均値は、358.3 日（51 週間）であった。先行試験の最終投与時にデュークラバシチニブを投与され 075 試験で継続投与された被験者 944 例において、投与 60 週まで有効性が維持されており、投与 60 週の PASI 75 達成率は 73.6%及び sPGA（0/1）達成率は 55.1%であった（075 試験開始時ではそれぞれ 70.8%及び 56.0%）。本試験の結果は 5 項に示す。

先行試験である 046 試験及び 047 試験を完了し、長期継続試験である 075 試験でデュークラバシチニブ 6 mg QD を投与された被験者において、デュークラバシチニブの有効性は維持されていた。

2.5 国際共同第 2 相試験：IM011-011 試験

011 試験は、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、プラセボ対照、ランダム化、並行群間比較、二重盲検、用量設定試験である。本試験では、計 267 例の被験者がデュークラバシチニブ 3 mg QOD 群（44 例）、3 mg QD 群（44 例）、3 mg BID 群（45 例）、6 mg BID 群（45 例）、12 mg QD 群（44 例）又はプラセボ群（45 例）のいずれかにランダム化され治験薬を投与された。全体で 224 例（83.9%）が 12 週間の治験薬投与期間を完了し、43 例（16.1%）が投与を中止した。主な中止理由は、被験者の希望（4.1%）、有害事象（3.7%）、効果不十分（3.7%）であった。効果不十分のため中止した被験者は、デュークラバシチニブの最低用量とした 3 mg QOD 群及びプラセボ群が多かった。

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は、女性の割合がデュークラバシチニブ 3 mg BID 群（42.2%）でその他の投与群（17.8%～31.8%）に比べ高かったが、投与群間でおおむね均衡していた。投与された被験者全体で、白人（84.3%）及び男性（72.7%）が多く、平均年齢は 44.6 歳（範囲：19～69 歳）であった。罹患期間の中央値は 15.0 年（範囲：1～61 年）、生物学的製剤の治療歴を有する被験者は 41.2%であった。本試験には日本人被験者 22 例（8.2%）が含まれており、日本人被験者から得られた結果は 3.3.2.2 項に示す。

主要評価項目とした投与 12 週の PASI 75 達成率は、デュークラバシチニブ 3 mg QOD 群を除き、全てのデュークラバシチニブ投与群でプラセボ群に比べ高かった（名目上の p 値：3 mg QOD 群で 0.4873、3 mg QD 群で 0.0003、3 mg BID 群、6 mg BID 群及び 12 mg QD 群で< 0.0001、Table 3.3.2.2-1）。

主要及び副次評価項目の PASI 75 達成率、sPGA（0/1）達成率、PASI 90 達成率及び PASI 50 達成率は、デュークラバシチニブ 3 mg BID 以上の投与群で最大効果が認められた。PASI 100 達成率、sPGA（0）達成率、DLQI（0/1）達成率については、デュークラバシチニブ 6 mg BID 又は 12 mg QD の投与群で最大効果が認められた（【M2.7.6、5.1.12.2 項】参照）。

中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者において、デュークラバシチニブの有効性が 3 mg QD より高用量で示され、複数の有効性評価項目でデュークラバシチニブの用量反応性が認められた。また、デュークラバシチニブいずれの用量もおおむね安全で、忍容性は良好であった。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、局面型皮疹を有する乾癬患者を対象にデュークラバシチニブ 6 mg QD の有効性を評価した第 3 相比較試験（046 試験、047 試験及び両試験の統合解析）と第 3 相オープンラベル試験（066 試験）の結果を主に示す。066 試験の膿疱性乾癬患者又は乾癬性紅皮症患者での有効性の結果は 3.3 項に示す。

3.1 試験対象集団

3.1.1 第 3 相比較試験：IM011-046 試験及び IM011-047 試験

3.1.1.1 被験者の内訳

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あったが、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（1.1.1 項）。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示す。さらに、統合解析での投与 24 週までの被験者の内訳を以下に示す。

3.1.1.1.1 IM011-046 試験

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（M5.3.5.1-2 046 CSR, Table S.2.3.1）。

プラセボ対照期間（投与 0～16 週）

ランダム化され治験薬を投与された 665 例のうち、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 307/332 例（92.5%）、プラセボ群 145/165 例（87.9%）、アプレミラスト群 145/168 例（86.3%）であった。主な中止理由は、有害事象（デュークラバシチニブ群 1.5%、プラセボ群 4.2%、アプレミラスト群 6.0%）、その他（2.4%、3.0%、1.8%）及び追跡不能（2.1%、1.2%、2.4%）であった（M5.3.5.1-2 046 CSR, Table S.2.3.2）。中止理由の「その他」には、被験者の個人的又は仕事上の理由、効果不十分又は治験薬に対する不満、適格性基準が含まれた。

投与 16～24 週

投与 16 週から投与 24 週にデュークラバシチニブを投与された被験者は 452 例（デュークラバシチニブ群 307 例及びプラセボからの切り替え 145 例）、アプレミラストを投与された被験者は 145 例であった。このうち、投与 24 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 442 例（97.8%）、アプレミラスト群 141 例（97.2%）であった。主な中止理由は、追跡不能（デュークラバシチニブ投与被験者 0%、アプレミラスト群 1.4%）、有害事象（0.2%、0.7%）及び被験者の希望（0.4%、0.7%）であった（M5.3.5.1-2 046 CSR, Table S.2.3.3）。

投与 24～52 週

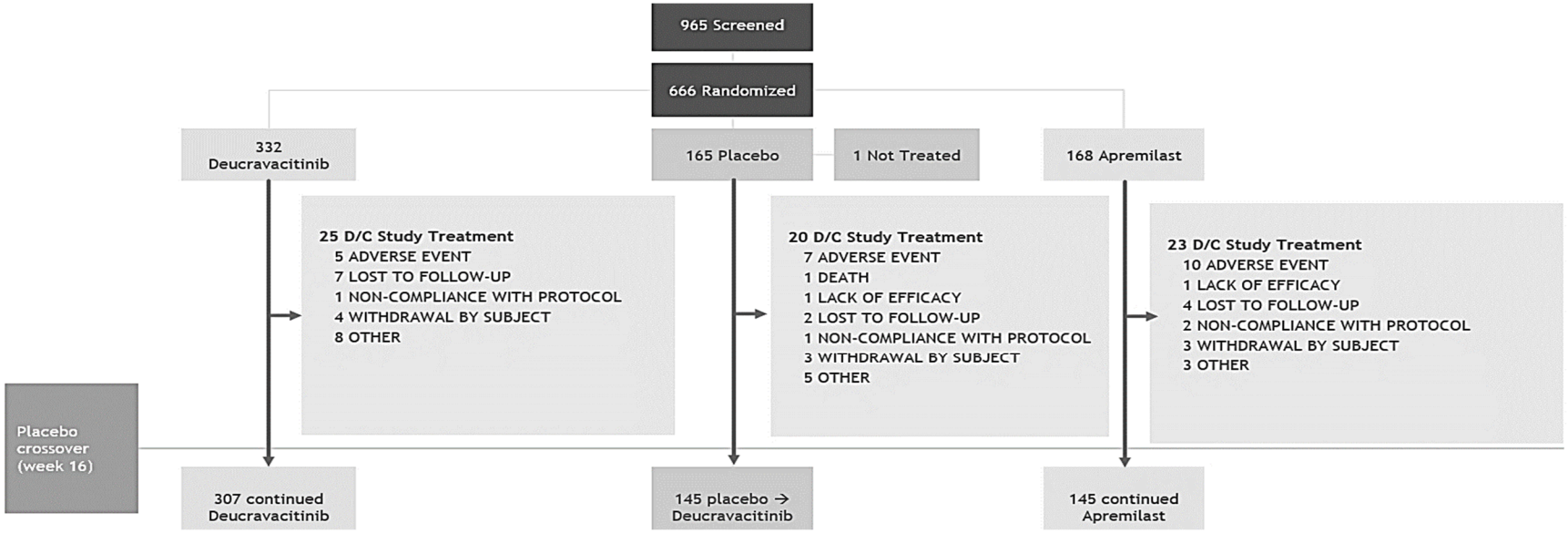
投与 24 週から投与 52 週にデュークラバシチニブを投与された被験者は 496 例で、その内訳はデュークラバシチニブ群 302 例、投与 16 週にプラセボから切り替えられた 140 例、投与 24 週に PASI 50 を達成しなかったためアプレミラストから切り替えられた 54 例であった。投与 24 週に PASI 50 を達成したアプレミラスト群 87 例は、アプレミラストの投与を継続した。投与 52 週までの期間を完了した被験者は、デュークラバシチニブ投与被験者 444 例（89.5%）、アプレミラスト群 83 例（95.4%）であった。主な中止理由は、その他（デュークラバシチニブ投与被験者 3.8%、アプレミラスト群 2.3%）、有害事象（1.6%、1.1%）及び追跡不能（1.0%、1.1%）であった（M5.3.5.1-2 046 CSR, Table S.2.3.4）。

試験期間全体（投与 0～52 週）

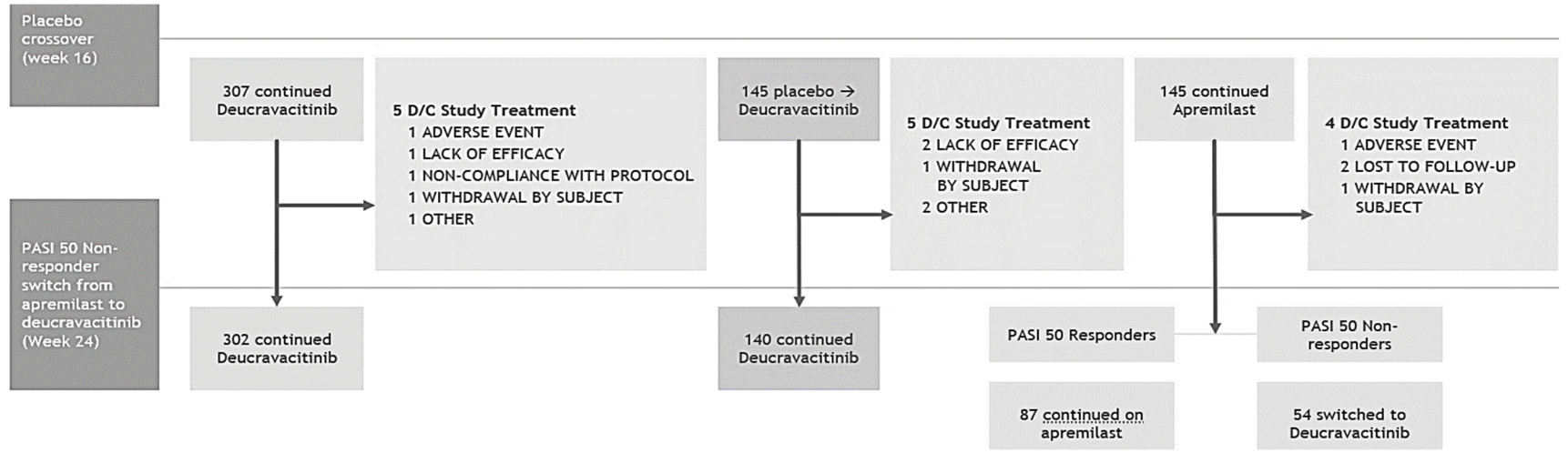
ランダム化された 666 例のうち、全体で 535 例（80.3%）の被験者が試験を完了し、517 例（77.6%）が長期継続試験（075 試験）に移行した。試験中止の主な理由は、被験者の希望が 62 例（9.3%）、有害事象が 27 例（4.1%）、追跡不能が 21 例（3.2%）であった（M5.3.5.1-2 046 CSR, Table S.2.4）。

Figure 3.1.1.1-1: 被験者の内訳（046 試験）

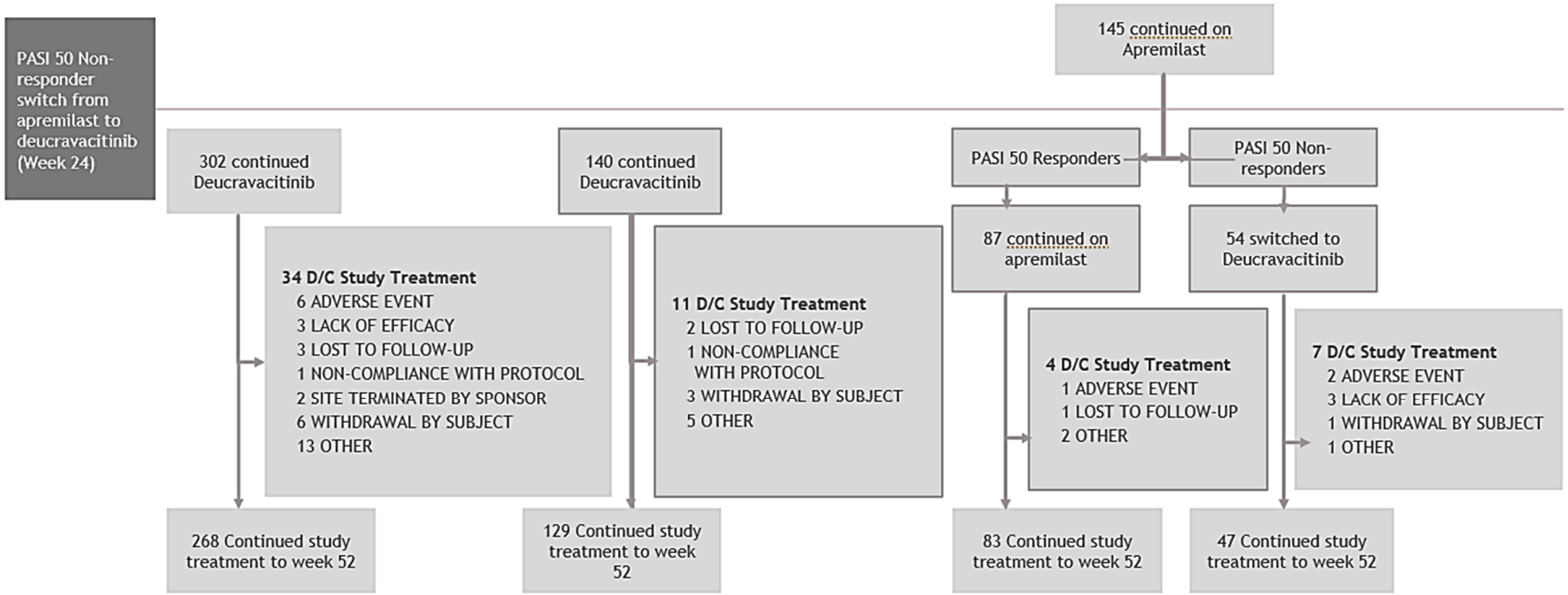
Week 0-16



Week 16-24



Week 24-52



D/C - discontinued.
Source: M5.3.5.1-2 046 CSR Figure 5.1-1, Figure 5.1-2, Figure 5.1-3

3.1.1.1.2 IM011-047 試験

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（M5.3.5.1-3 047 CSR, Table S.2.3.1）。

プラセボ対照期間（投与 0～16 週）

ランダム化され治験薬を投与された 1018 例のうち、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 456/510 例（89.4%）、プラセボ群 212/254 例（83.5%）、アプレミラスト群 217/254 例（85.4%）であった。主な中止理由は、被験者による希望（デュークラバシチニブ群 2.7%、プラセボ群 3.5%、アプレミラスト群 3.5%）、有害事象（2.2%、2.8%、4.7%）及びその他（2.5%、3.5%、2.8%）であった（M5.3.5.1-3 047 CSR, Table S.2.3.2）。中止理由の「その他」には、被験者の個人的又は仕事上の理由、効果不十分又は治験薬に対する不満、COVID-19 に関連した理由が含まれた。

投与 16～24 週

投与 16 週から投与 24 週にデュークラバシチニブを投与された被験者は 667 例（デュークラバシチニブ群 455 例及びプラセボからの切り替え 212 例）、アプレミラストを投与された被験者は 217 例であった。このうち、投与 24 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 642 例（96.3%）、アプレミラスト群 208 例（95.9%）であった。主な中止理由は、有害事象（デュークラバシチニブ投与被験者 1.0%、アプレミラスト群 0.9%）、その他（0.3%、1.4%）及び効果不十分（1.2%、0.5%）であった（M5.3.5.1-3 047 CSR, Table S.2.3.3）。

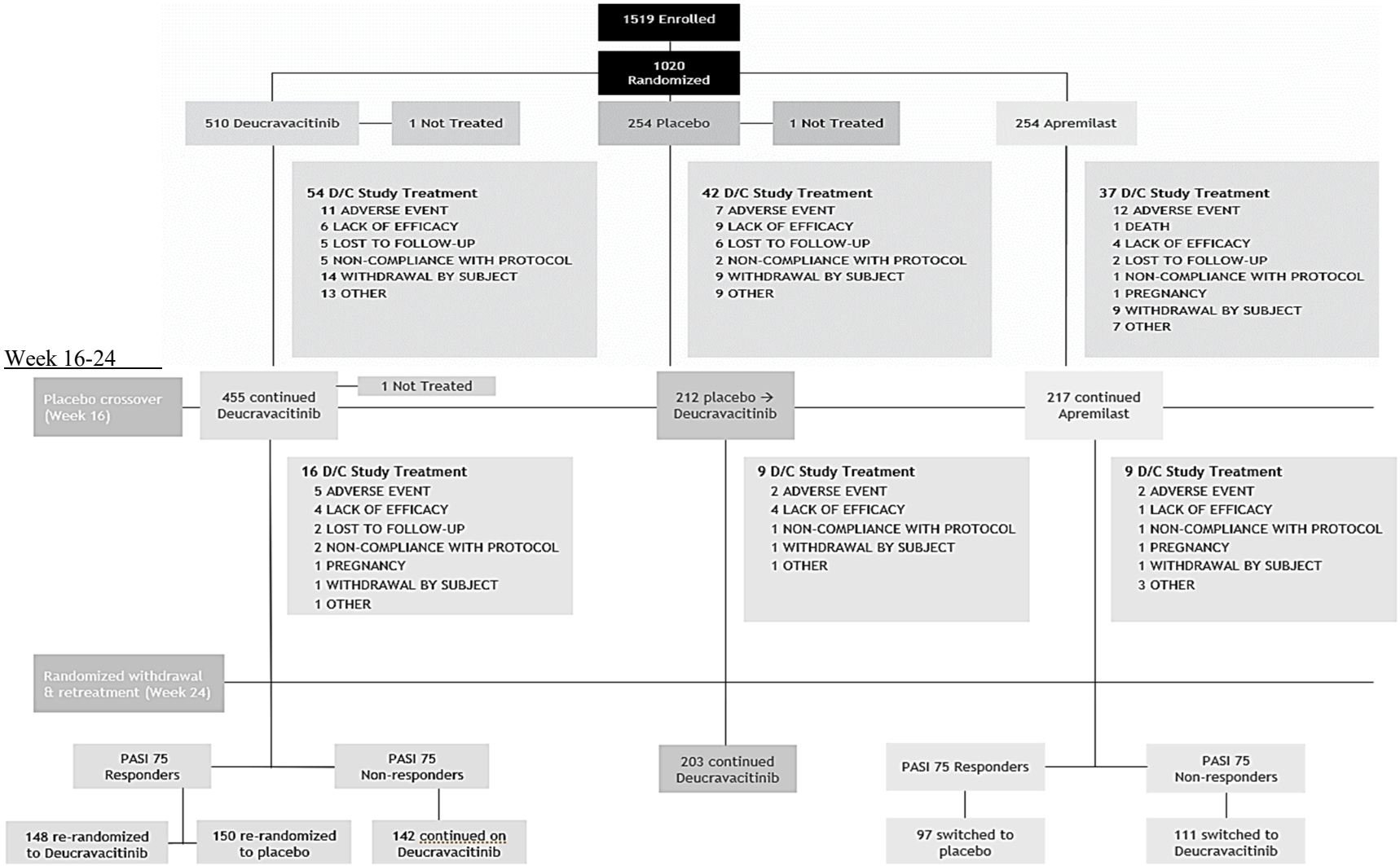
治療中止及び維持投与期（投与 24～52 週）

投与 24 週から投与 52 週にデュークラバシチニブを投与された被験者は 604 例で、その内訳はデュークラバシチニブ群 290 例、投与 16 週にプラセボから切り替えられた 203 例、投与 24 週に PASI 75 を達成しなかったためアプレミラストから切り替えられた 111 例であった。プラセボを投与された被験者は 247 例で、その内訳は、投与 24 週に再ランダム化されデュークラバシチニブから切り替えられた 150 例、投与 24 週に PASI 75 を達成したためアプレミラストから切り替えられた 97 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 535 例（88.6%）、プラセボ投与被験者 214 例（86.6%）であった。主な中止理由は、その他（デュークラバシチニブ投与被験者 4.6%、プラセボ投与被験者 2.8%）、有害事象（2.3%、2.8%）及び効果不十分（1.3%、3.2%）であった（M5.3.5.1-3 047 CSR, Table S.2.3.7）。

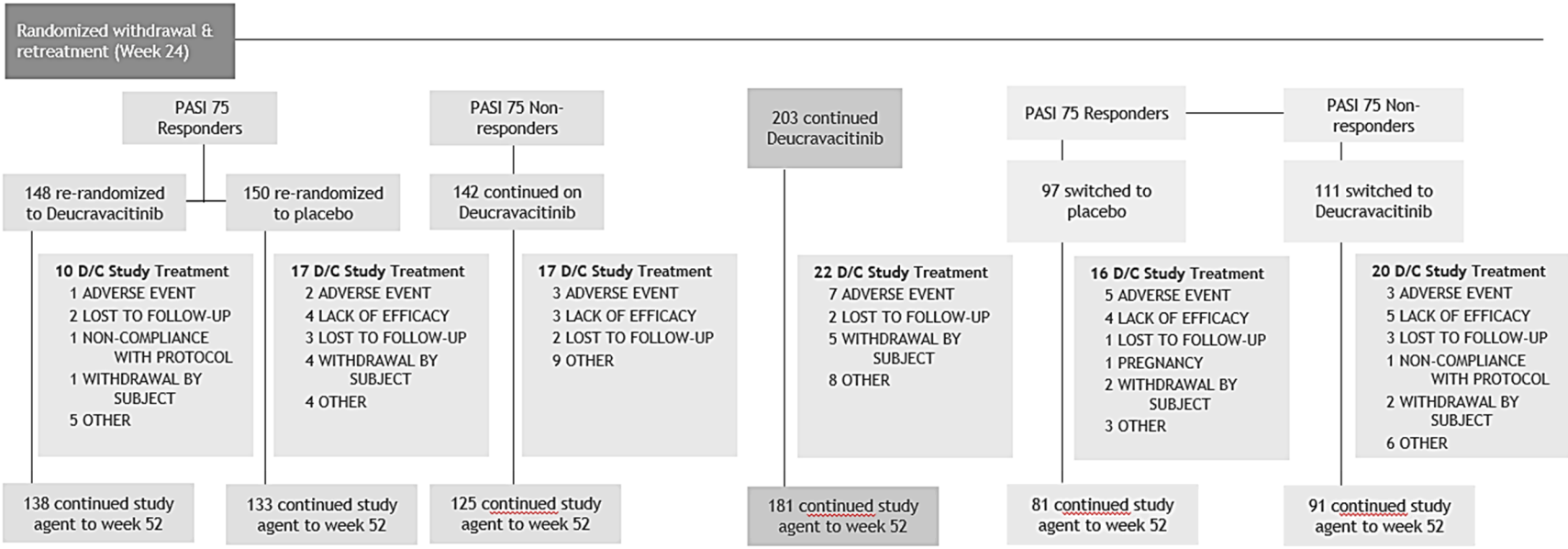
試験期間全体（投与 0～52 週）

ランダム化された 1020 例のうち、全体で 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（M5.3.5.1-3 047 CSR, Table S.2.4）。

Figure 3.1.1.1-2: 被験者の内訳（047 試験）



Week 24-52



PASI 75 =75% or greater improvement in Psoriasis Area and Severity Index score from baseline.

Note: 1 subject in the DEUC group completed the Week 0-16 treatment period and did not receive study treatment after Week 16
D/C - discontinued.
Source: M5.3.5.1-3 047 CSR Figure 5.1-1, Figure 5.1-2, Figure 5.1-3

3.1.1.1.3 統合解析

046 試験及び 047 試験は投与 24 週まで同じ試験デザインであり、これらの試験の統合解析での被験者の内訳は 2 試験間及び各試験内の投与群間で同様であった。統合解析での投与 24 週までの被験者の内訳図を Figure 3.1.1.1-3 に示す。

両試験で計 1686 例の被験者がランダム化され、デュークラバシチニブ群 843 例、プラセボ群 421 例、アプレミラスト群 422 例が有効性解析対象として FAS に含まれた。このうち、デュークラバシチニブ群の 1 例（047 試験）は同意撤回のため、プラセボ群の 2 例（両試験で各 1 例）は誤ってランダム化されたため、投与前に試験を中止した（M5.3.5.3-4 Global ISE, Appendix 3 Table S.1.1）。

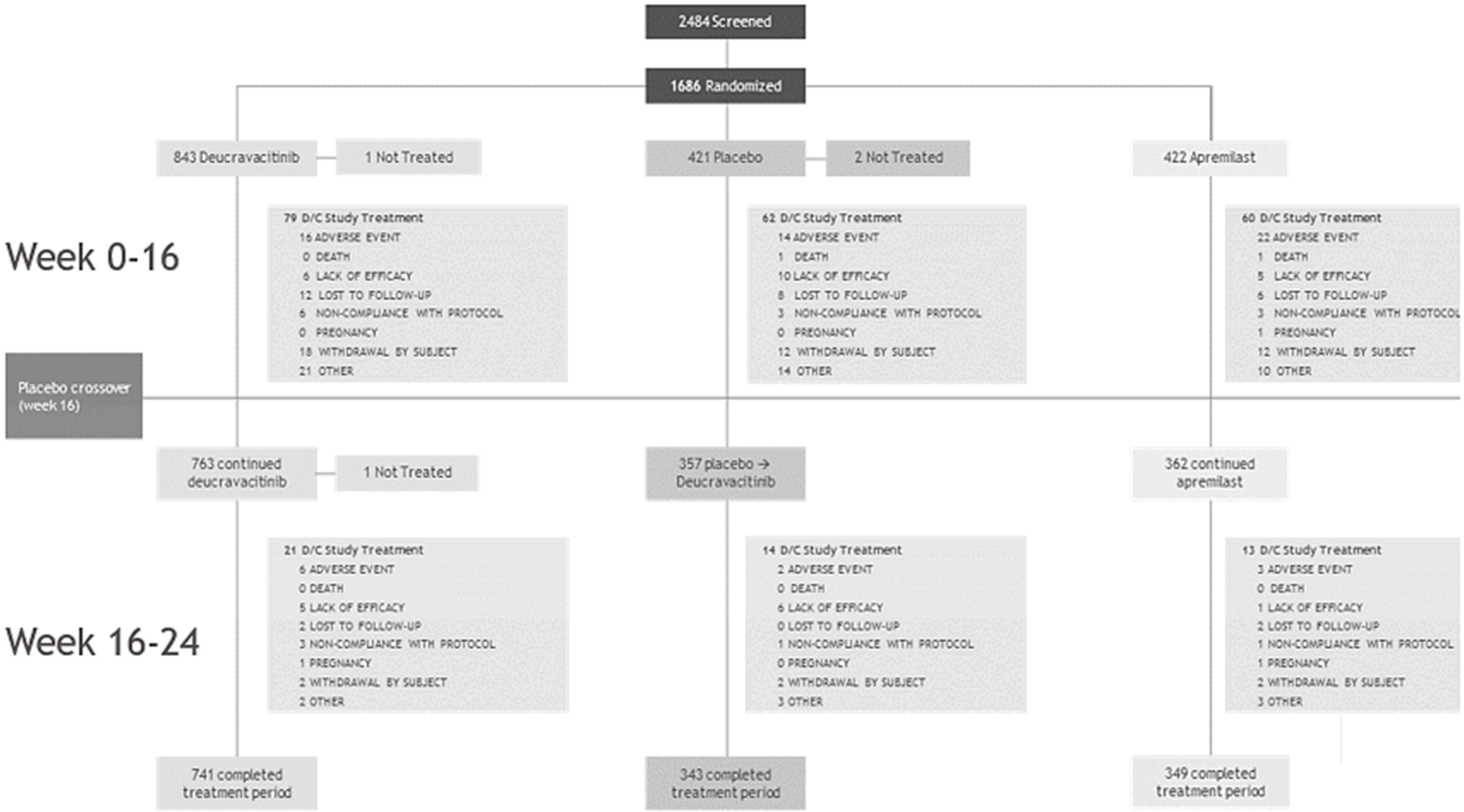
プラセボ対照期間（投与 0～16 週）

ランダム化され治験薬を投与された 1683 例のうち、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 90.5%（763/843 例）、プラセボ群 84.8%（357/421 例）、アプレミラスト群 85.8%（362/422 例）であった。主な中止理由は、有害事象（デュークラバシチニブ群 1.9%、プラセボ群 3.3%、アプレミラスト群 5.2%）、その他（2.5%、3.3%、2.4%）及び被験者による希望（2.1%、2.9%、2.8%）であった。効果不十分により中止した被験者の割合はプラセボ群で最も高く、デュークラバシチニブ群で最も低かった（0.7%、2.4%、1.2%）（M5.3.5.3-4 Global ISE, Appendix 3 Table S.1.1）。

投与 16～24 週

投与 16～24 週の期間に移行した被験者のうち、投与 24 週までの期間を完了した被験者の割合は、デュークラバシチニブ群で 97.2%（741/762 例）、プラセボ群（投与 16 週にデュークラバシチニブ投与に切り替え）で 96.1%（343/357 例）、アプレミラスト群で 96.4%（349/362 例）であった。主な中止理由は、効果不十分（デュークラバシチニブ群 0.7%、プラセボ群 1.7%、アプレミラスト群 0.3%）、有害事象（0.8%、0.6%、0.8%）、その他（0.3%、0.8%、0.8%）及び被験者による希望（0.3%、0.6%、0.6%）であった（M5.3.5.3-4 Global ISE, Appendix 3 Table S.1.3）。

Figure 3.1.1.1-3: 被験者の内訳（統合解析）



D/C - discontinuation
Source: M5.3.5.1-2 046 CSR Table S.2.2、M5.3.5.1-3 047 CSR, Table S.2.2; M5.3.5.3-4 Global ISE, Appendix 3 Table S.1.1, Table S.1.2, Table S.1.3

3.1.1.2 ベースラインの人口統計学的特性、疾患特性及び前治療

046 試験及び 047 試験の対象集団は、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。

3.1.1.2.1 人口統計学的特性

046 試験及び 047 試験のベースラインの人口統計学的特性は、試験間及び各試験の投与群間でおおむね類似していた（Table 3.1.1.2-1）。2 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/m^2 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。

被験者の組入れ地域は、046 試験では、米国が 218 例（32.7%）、EU が 211 例（31.7%）、その他が 237 例（35.6%）（うち日本 66 例）であった（M5.3.5.3-4 Global ISE, Appendix 3 Table S.2.1.3）。047 試験では、EU が 526 例（51.6%）、米国が 322 例（31.6%）、その他が 172 例（16.9%）であった（M5.3.5.3-4 Global ISE, Appendix 3 Table S.2.1.4）。

Table 3.1.1.2-1: ベースラインの人口統計学的特性（046 試験、047 試験及び統合解析） - FAS

	IM011046			IM011047			Pooled IM011046 and IM011047			
	DEUC (N = 332)	Placebo (N = 166)	APR (N = 168)	DEUC (N = 511)	Placebo (N = 255)	APR (N = 254)	DEUC (N=843)	Placebo (N=421)	APR (N=422)	Total (N = 1686)
Age (years)										
Mean	45.9	47.9	44.7	46.9	47.3	46.4	46.5	47.5	45.7	46.6
Median	45	48	43	46	47	46	46	47	45	46
Min, Max	18, 80	19, 81	20, 77	18, 84	18, 83	18, 79	18, 84	18, 83	18, 79	18, 84
< 65, n (%)	306 (92.2)	141 (84.9)	158 (94.0)	457 (89.4)	229 (89.8)	226 (89.0)	763 (90.5)	370 (87.9)	384 (91.0)	1517 (90.0)
≥ 65, n (%)	26 (7.8)	25 (15.1)	10 (6.0)	54 (10.6)	26 (10.2)	28 (11.0)	80 (9.5)	51 (12.1)	38 (9.0)	169 (10.0)
≥ 75, n (%)	6 (1.8)	3 (1.8)	1 (0.6)	7 (1.4)	3 (1.2)	3 (1.2)	13 (1.5)	6 (1.4)	4 (0.9)	23 (1.4)
Sex, n (%)										
Male	230 (69.3)	113 (68.1)	110 (65.5)	336 (65.8)	181 (71.0)	157 (61.8)	566 (67.1)	294 (69.8)	267 (63.3)	1127 (66.8)
Female	102 (30.7)	53 (31.9)	58 (34.5)	175 (34.2)	74 (29.0)	97 (38.2)	277 (32.9)	127 (30.2)	155 (36.7)	559 (33.2)
Race, n (%)										
White	267 (80.4)	128 (77.1)	139 (82.7)	474 (92.8)	232 (91.0)	229 (90.2)	741 (87.9)	360 (85.5)	368 (87.2)	1469 (87.1)
Black/AA	2 (0.6)	3 (1.8)	1 (0.6)	8 (1.6)	9 (3.5)	9 (3.5)	10 (1.2)	12 (2.9)	10 (2.4)	32 (1.9)
Asian	59 (17.8)	34 (20.5)	28 (16.7)	24 (4.7)	8 (3.1)	12 (4.7)	83 (9.8)	42 (10.0)	40 (9.5)	165 (9.8)
Other	4 (1.2)	1 (0.6)	0	5 (1.0)	6 (2.4)	4 (1.6)	9 (1.1)	7 (1.7)	4 (0.9)	20 (1.2)
Baseline Weight (kg)										
Mean	87.90	89.13	87.52	92.26	91.53	93.47	90.55	90.58	91.10	90.69
Median	85.4	85.8	86.0	90.7	91.2	90.9	89.0	88.6	89.1	89.0
Min, Max	36.0, 173.0	46.3, 181.6	45.5, 187.3	40.0, 180.0	48.3, 160.0	49.7, 173.3	36.0, 180.0	46.3, 181.6	45.5, 187.3	36.0, 187.3

	IM011046			IM011047			Pooled IM011046 and IM011047			
	DEUC (N = 332)	**Placebo (N = 166)**	**APR (N = 168)**	**DEUC (N = 511)**	**Placebo (N = 255)**	**APR (N = 254)**	**DEUC (N=843)**	**Placebo (N=421)**	**APR (N=422)**	**Total (N = 1686)**
Baseline BMI (kg/m^2)										
Mean	29.77	30.24	29.64	31.00	30.39	31.56	30.52	30.33	30.80	30.54
Median	28.8	28.7	28.5	30.2	29.5	30.4	29.7	29.4	29.7	29.6
Min, Max	15.0, 68.6	17.3, 61.3	18.7, 59.3	16.9, 61.6	17.9, 55.3	17.0, 58.8	15.0, 68.6	17.3, 61.3	17.0, 59.3	15.0, 68.6

AA - African American; APR - apremilast; DEUC - deucravacitinib
Source: M5.3.5.1-2 046 CSR Table 5.3.1-1, Appendix 3.1; M5.3.5.1-3 047 CSR Table 5.3.1-1, Appendix 3.1; M5.3.5.3-4 Global ISE, Appendix 3 Table S.3.1

3.1.1.2.2 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（Table 3.1.1.2-2）。2 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。罹病期間の中央値は 046 試験全体（14.5 年）に比べて 047 試験全体（17.6 年）でやや長かった（M5.3.5.1-2 046 CSR, Table 5.3.2-1、M5.3.5.1-3 047 CSR, Table 5.3.2-1）。2 試験全体でほとんどの被験者（79.8%）のベースラインの sPGA スコアは 3 で、約 20%の被験者は sPGA スコアが 4 であった。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%であったことから、疾患が重度であることが示唆された。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（M5.3.5.3-4 Global ISE, Appendix 3 Table S.3.2）。

Table 3.1.1.2-2: ベースラインの疾患特性（046 試験、047 試験及び統合解析） - FAS

	IM011046			IM011047			Pooled IM011046 and IM011047			
	DEUC (N=332)	Placebo (N=166)	APR (N=168)	DEUC (N=511)	Placebo (N=255)	APR (N=254)	DEUC (N=843)	Placebo (N=421)	APR (N=422)	Total (N=1686)
Age at Disease Onset (years)										
Mean	29.6	31.5	27.8	28.2	28.4	28.4	28.8	29.6	28.1	28.8
Median	27	30	26	26	26	25	26	28	26	26
Duration of Disease, n (%)										
Mean	17.10	17.30	17.74	19.56	19.93	18.94	18.59	18.89	18.46	18.63
Median	13.4	14.7	16.3	17.6	18.2	16.0	16.2	16.5	16.3	16.3
sPGA Score, n (%)										
2[a]	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
3	257 (77.4)	128 (77.1)	139 (82.7)	408 (79.8)	217 (85.1)	196 (77.2)	665 (78.9)	345 (81.9)	335 (79.4)	1345 (79.8)
4	75 (22.6)	37 (22.3)	29 (17.3)	103 (20.2)	38 (14.9)	58 (22.8)	178 (21.1)	75 (17.8)	87 (20.6)	340 (20.2)
PASI Score										
Mean	21.76	20.67	21.43	20.73	21.09	21.63	21.14	20.92	21.55	21.19
Median	19.5	17.8	19.1	18.5	18.2	19.2	18.9	18.0	19.2	18.7
> 20, n (%)	155 (46.7)	64 (38.6)	70 (41.7)	213 (41.7)	103 (40.4)	111 (43.7)	368 (43.7)	167 (39.7)	181 (42.9)	716 (42.5)
BSA Involvement										
Mean	26.6	25.3	26.6	26.3	25.3	28.3	26.4	25.3	27.6	26.4
Median	21	18	20	20	20	22	21	20	21	20
10-20, n (%)	162 (48.8)	94 (56.6)	87 (51.8)	259 (50.7)	132 (51.8)	113 (44.5)	421 (49.9)	226 (53.7)	200 (47.4)	847 (50.2)
> 20, n (%)	170 (51.2)	72 (43.4)	81 (48.2)	252 (49.3)	123 (48.2)	141 (55.5)	422 (50.1)	195 (46.3)	222 (52.6)	839 (49.8)

	IM011046			IM011047			Pooled IM011046 and IM011047			
	DEUC (N=332)	Placebo (N=166)	APR (N=168)	DEUC (N=511)	Placebo (N=255)	APR (N=254)	DEUC (N=843)	Placebo (N=421)	APR (N=422)	Total (N=1686)
Psoriasis Location, n (%)										
Scalp	288 (86.7)	152 (91.6)	152 (90.5)	434 (84.9)	221 (86.7)	223 (87.8)	722 (85.6)	373 (88.6)	375 (88.9)	1470 (87.2)
Fingernail	125 (37.7)	70 (42.2)	60 (35.7)	226 (44.2)	111 (43.5)	117 (46.1)	351 (41.6)	181 (43.0)	177 (41.9)	709 (42.1)
Palmoplantar	40 (12.0)	21 (12.7)	31 (18.5)	84 (16.4)	43 (16.9)	57 (22.4)	124 (14.7)	64 (15.2)	88 (20.9)	276 (16.4)

a 1 subject in IM011046 had an sPGA score of 2 and a PASI score < 12; these were relevant protocol deviations. This subject was randomized and not treated.
APR - apremilast; DEUC - deucravacitinib
Source: M5.3.5.1-2 046 CSR Table 5.3.2-1; M5.3.5.1-3 047 CSR Table 5.3.2-1; M5.3.5.3-4 Global ISE, Appendix 3 Table S.3.2

3.1.1.2.3 前治療

046 試験及び 047 試験で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（Table 3.1.1.2-3）。2 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（M5.3.5.3-4 Global ISE, Appendix 3 Table S.4.12）。光線療法歴を有する被験者は 40.0%であった。

全身治療薬の治療歴のない被験者の割合は 046 試験（37.2%）に比べて 047 試験（45.8%）でやや高く、生物学的製剤の治療歴を有する被験者の割合は 047 試験（59.1%）に比べて 046 試験（62.0%）で高かった（M5.3.5.1-2 046 CSR, Table 5.3.2-1、M5.3.5.1-3 047 CSR, Table 5.3.2-1）。この違いは、046 試験及び 047 試験の実施地域の分布の差異によるものと考えられる。

Table 3.1.1.2-3: **乾癬に対する前治療（046 試験、047 試験及び統合解析） - FAS**

	Number (%) of Subjects									
	IM011046			IM011047			Pooled IM011046 and IM011047			
	DEUC (N=332)	Placebo (N=166)	APR (N=168)	DEUC (N=511)	Placebo (N=255)	APR (N=254)	DEUC (N=843)	Placebo (N=421)	APR (N=422)	Total (N=1686)
Naive to Prior Systemic Treatment[a]	132 (39.8)	57 (34.3)	59 (35.1)	237 (46.4)	116 (45.5)	114 (44.9)	369 (43.8)	173 (41.1)	173 (41.0)	715 (42.4)
Prior Systemic Treatment Use[a]	200 (60.2)	109 (65.7)	109 (64.9)	274 (53.6)	139 (54.5)	140 (55.1)	474 (56.2)	248 (58.9)	249 (59.0)	971 (57.6)
Prior Systemic Biologic Use[b]	130 (39.2)	63 (38.0)	66 (39.3)	165 (32.3)	83 (32.5)	79 (31.1)	295 (35.0)	146 (34.7)	145 (34.4)	586 (34.8)
Prior Phototherapy Use	118 (35.5)	57 (34.3)	64 (38.1)	228 (44.6)	105 (41.2)	102 (40.2)	346 (41.0)	162 (38.5)	166 (39.3)	674 (40.0)

a Prior systemic treatment use includes subjects who had ever received biologic and/or non-biologic (systemic conventional) therapies for psoriasis, psoriatic arthritis, and other inflammatory diseases.

b Prior biologic treatment use includes subjects who had ever received a biologic. Subjects could have also received a non-biologic.

APR - apremilast; DEUC- deucravacitinib

Source: M5.3.5.1-2 046 CSR Table 5.3.2-1; M5.3.5.1-3 047 CSR Table 5.3.2-1; M5.3.5.3-4 Global ISE, Appendix 3 Table S.3.2

3.1.2 第 3 相オープンラベル試験：IM011-066 試験

3.1.2.1 被験者の内訳

066 試験の被験者の内訳を 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。

Table 3.1.2.1-1: 被験者の内訳（066 試験） - As treated 集団

Status (%)	Plaque Psoriasis N = 63	Generalized Pustular Psoriasis N = 3	Erythrodermic Psoriasis N = 8	Total N = 74
COMPLETED THE TREATMENT	59 (93.7)	3 (100)	6 (75.0)	68 (91.9)
NOT COMPLETED THE TREATMENT	4 (6.3)	0	2 (25.0)	6 (8.1)
REASON FOR NOT COMPLETING THE TREATMENT				
ADVERSE EVENT	2 (3.2)	0	2 (25.0)	4 (5.4)
DEATH	0	0	0	0
LOST TO FOLLOW-UP	0	0	0	0
LACK OF EFFICACY	1 (1.6)	0	0	1 (1.4)
NON-COMPLIANCE WITH PROTOCOL	0	0	0	0
PREGNANCY	0	0	0	0
SITE TERMINATED BY SPONSOR	0	0	0	0
STUDY TERMINATED BY SPONSOR	0	0	0	0
WITHDRAWAL BY SUBJECT	1 (1.6)	0	0	1 (1.4)
OTHER	0	0	0	0
COMPLETING THE STUDY	60 (95.2)	3 (100)	6 (75.0)	69 (93.2)
COMPLETED SAFETY FOLLOW-UP	2 (3.2)	1 (33.3)	0	3 (4.1)
ROLLED OVER INTO LONG-TERM EXTENSION STUDY	58 (92.1)	2 (66.7)	6 (75.0)	66 (89.2)
NOT COMPLETING THE STUDY	3 (4.8)	0	2 (25.0)	5 (6.8)
REASON FOR NOT COMPLETING THE STUDY				
ADVERSE EVENT	0	0	2 (25.0)	2 (2.7)
DEATH	0	0	0	0
LOST TO FOLLOW-UP	0	0	0	0
NON-COMPLIANCE WITH PROTOCOL	0	0	0	0
SITE TERMINATED BY SPONSOR	0	0	0	0
STUDY TERMINATED BY SPONSOR	0	0	0	0
WITHDRAWAL BY SUBJECT	2 (3.2)	0	0	2 (2.7)
OTHER	1 (1.6)	0	0	1 (1.4)

Treatment status is from end of treatment case report form page.
Source: M5.3.5.2-1 066 CSR Table S.2.3 (end of treatment-phase), Table S.2.4 (end of study)

3.1.2.2 ベースラインの人口統計学的特性、疾患特性及び前治療

3.1.2.2.1 人口統計学的特性

ベースラインの人口統計学的特性は、集団間でおおむね類似していた（Table 3.1.2.2-1）。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、ほとんどの被験者（91.9%）が 65 歳未満で、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/m^2 であった。

Table 3.1.2.2-1:　　ベースラインの人口統計学的特性（066 試験） - As treated 集団

	Plaque Psoriasis N = 63	Generalized Pustular Psoriasis N = 3	Erythrodermic Psoriasis N = 8	Total N = 74
AGE (YEARS)				
N	63	3	8	74
MEAN	49.1	43.3	46.5	48.6
MEDIAN	50	45	46	48
MIN , MAX	23 , 71	25 , 60	42 , 59	23 , 71
AGE CATEGORIZATION (%)				
< 65	57 (90.5)	3 (100)	8 (100)	68 (91.9)
>= 65	6 (9.5)	0	0	6 (8.1)
BASELINE WEIGHT (KG)				
N	63	3	8	74
MEAN	69.54	72.35	78.78	70.65
MEDIAN	68.8	69.8	79.3	69.8
MIN , MAX	36.1 , 112.4	67.0 , 80.3	53.0 , 100.3	36.1 , 112.4
WEIGHT CATEGORIZATION (%)				
< 90 KG	57 (90.5)	3 (100)	6 (75.0)	66 (89.2)
>= 90 KG	6 (9.5)	0	2 (25.0)	8 (10.8)
BASELINE BMI (KG/M^2)				
N	63	3	8	74
MEAN	24.87	27.72	26.53	25.16
MEDIAN	24.1	27.6	26.9	24.9
MIN , MAX	12.5 , 36.9	22.8 , 32.8	18.7 , 34.8	12.5 , 36.9
SEX (%)				
MALE	48 (76.2)	1 (33.3)	8 (100)	57 (77.0)
FEMALE	15 (23.8)	2 (66.7)	0	17 (23.0)
RACE (%)				
ASIAN - JAPANESE	62 (98.4)	3 (100)	8 (100)	73 (98.6)
ASIAN - NON-JAPANESE	1 (1.6)	0	0	1 (1.4)

BMI=Body Mass Index
Source: M5.3.5.2-1 066 CSR Table 5.3.1-1

3.1.2.2.2 疾患特性及び前治療

ベースラインの疾患特性は、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、集団間でおおむね類似していた（Table 3.1.2.2-2）。被験者全体での発症年齢の平均値は 33.9 歳（範囲：7～66 歳）で、罹病期間の平均値は 15.51 年（範囲：0.2～43.8 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、PASI スコアが 20 を超える被験者の割合は 43.2%であった。PASI スコアの平均値は、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、BSA が 20%を超える被験者の割合は 63.5%であった。BSA の平均値についても、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。乾癬に関する既往歴として、ほとんどの被験者（95.9%）は頭皮病変の既往を有し、爪病変の既往を有する被験者は 63.5%、掌蹠病変の既往を有する被験者は 27.0%であった（M5.3.5.2-1 066 CSR Table S.3.4）。

Table 3.1.2.2-2:　　ベースラインの疾患特性（066 試験） - As treated 集団

Status (%)	Plaque Psoriasis N = 63	Generalized Pustular Psoriasis N = 3	Erythrodermic Psoriasis N = 8	Total N = 74
AGE AT DISEASE ONSET (YEARS)				
N	63	3	8	74
MEAN	34.5	34.3	28.8	33.9
MEDIAN	33	37	26	33
MIN , MAX	7, 66	25, 41	20, 49	7, 66
AGE AT DISEASE ONSET CATEGORIZATION (%)				
< 18	7 (11.1)	0	0	7 (9.5)
18-39	34 (54.0)	2 (66.7)	7 (87.5)	43 (58.1)
>= 40	22 (34.9)	1 (33.3)	1 (12.5)	24 (32.4)
DURATION OF DISEASE (YEARS)				
N	63	3	8	74
MEAN	15.38	9.97	18.60	15.51
MEDIAN	15.1	5.4	19.0	15.5
MIN , MAX	0.6, 43.8	0.2, 24.3	10.3, 26.3	0.2, 43.8
DURATION OF DISEASE CATEGORIZATION (%)				
< 10 YEARS	23 (36.5)	2 (66.7)	0	25 (33.8)
>= 10 YEARS	40 (63.5)	1 (33.3)	8 (100)	49 (66.2)
sPGA SCORE (%)				
0=CLEAR	0	0	0	0
1=ALMOST CLEAR	0	1 (33.3)	0	1 (1.4)
2=MILD	0	0	0	0
3=MODERATE	56 (88.9)	2 (66.7)	7 (87.5)	65 (87.8)
4=SEVERE	7 (11.1)	0	1 (12.5)	8 (10.8)
BASELINE PASI SCORE				
N	63	3	8	74
MEAN	21.07	20.80	44.85	23.63
MEDIAN	18.4	27.0	44.3	18.7
MIN , MAX	12.3, 51.9	6.6, 28.8	32.3, 64.2	6.6, 64.2
PASI SCORE CATEGORIZATION (%)				
<= 20	41 (65.1)	1 (33.3)	0	42 (56.8)
> 20	22 (34.9)	2 (66.7)	8 (100)	32 (43.2)

Status (%)	Plaque Psoriasis N = 63	Generalized Pustular Psoriasis N = 3	Erythrodermic Psoriasis N = 8	Total N = 74
BASELINE BSA INVOLVEMENT				
N	63	3	8	74
MEAN	30.3	37.0	86.8	36.7
MEDIAN	24	41	86	28
MIN , MAX	10, 90	20, 50	80, 96	10, 96
BSA INVOLVEMENT CATEGORIZATION (%)				
10-20	26 (41.3)	1 (33.3)	0	27 (36.5)
> 20	37 (58.7)	2 (66.7)	8 (100)	47 (63.5)
PRIOR SYSTEMIC TREATMENT USE (%)				
YES	45 (71.4)	3 (100)	6 (75.0)	54 (73.0)
BIOLOGIC(1)	10 (22.2)	1 (33.3)	2 (33.3)	13 (24.1)
NON-BIOLOGIC(1)	35 (77.8)	2 (66.7)	4 (66.7)	41 (75.9)
NO	18 (28.6)	0	2 (25.0)	20 (27.0)
PRIOR PHOTOTHERAPY USE (%)				
YES	27 (42.9)	0	4 (50.0)	31 (41.9)
NO	36 (57.1)	3 (100)	4 (50.0)	43 (58.1)
PSORIATIC ARTHRITIS AT SCREENING (%)				
YES	3 (4.8)	0	0	3 (4.1)
NO	60 (95.2)	3 (100)	8 (100)	71 (95.9)
PRIOR HISTORY OF PSORIATIC ARTHRITIS (%)				
YES	9 (14.3)	0	3 (37.5)	12 (16.2)
NO	54 (85.7)	3 (100)	5 (62.5)	62 (83.8)

Prior systemic treatment use is for psoriasis, psoriatic arthritis, and other inflammatory diseases.
(1) Denominator based on the number of subjects reporting Yes for prior systemic treatment use. Subjects are counted only once for a treatment type but may be counted within both biologic and non-biologic rows.
Source: M5.3.5.2-1 066 CSR Table S.3.2

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1 第 3 相比較試験：IM011-046 試験及び IM011-047 試験

046 試験及び 047 試験の主要評価項目及び主な副次評価項目（階層的検定手順）の試験ごとの結果を 3.2.1.1 項及び 3.2.1.2 項に示す。

046 試験及び 047 試験の個々の試験結果及び統合解析結果について、臨床的に関連のある有効性評価項目は統計学的な階層順位にかかわらず包括して要約した（3.2.1.3 項）。各評価項目について、デュークラバシチニブの有効性の結果は、プラセボ対照期間（投与開始～投与 16 週まで）及びアプレミラスト対照期間（投与開始～投与 24 週まで）の試験期間別に示した。各試験及び統合解析の PASI に関連する評価項目の結果を 3.2.1.4 項に、sPGA に関連する評価項目の結果を 3.2.1.5 項に、治療困難な部位別（頭皮、爪及び掌蹠）評価項目の結果を 3.2.1.6 項に、患者報告アウトカムの結果を 3.2.1.7 項に示す。さらに、治療中止及び維持投与期（投与 24 週～52 週まで）として、046 試験の維持投与によるデータ、並びに 047 試験の維持投与及び持続性のデータを 3.2.1.8 項に示す。

なお、本項で「統計学的に有意」とは、046 試験及び 047 試験で副次評価項目について事前に規定した階層的検定手順に従い、多重性を調整した投与群間比較の p 値が 0.025 以下であることを示す。「名目上の有意」とは、第一種の過誤がコントロールされていなかった（すなわち、階層的検定手順に含まれない）又は事後解析であったために、多重性の調整がなされなかった投与群間比較の p 値が 0.05 以下であることを意味する。この点を明確にするため、本文中では、名目上の有意な p 値には「名目上の」を p 値の前に付記し、統計学的に有意であることを示す多重性を調整した p 値は、p 値のみを示す。また、表中では、統計学的に有意な p 値を太字で示し、名目上の有意な p 値を斜体で示すことで区別する。

3.2.1.1 主要評価項目（IM011-046 試験及び IM011-047 試験）

第 3 相比較試験では、主要評価項目として投与 16 週の sPGA（0/1）達成率及び PASI 75 達成率についてデュークラバシチニブとプラセボを比較した。046 試験及び 047 試験の有効性主要評価項目の結果を Table 3.2.1.1-1 に示す。

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（両試験とも $p < 0.0001$）。2 つの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。

Table 3.2.1.1-1: **主要評価項目の結果：ノンレスポンダー補完法（046 試験及び 047 試験）- FAS**

	Number (%) of Subjects					
	IM011046			IM011047		
	DEUC (N = 332)	Placebo (N = 166)	p-value	DEUC (N = 511)	Placebo (N = 255)	p-value
PASI 75 at Week 16	194 (58.4)	21 (12.7)	**< 0.0001**	271 (53.0)	24 (9.4)	**< 0.0001**
sPGA 0/1 at Week 16	178 (53.6)	12 (7.2)	**< 0.0001**	253 (49.5)	22 (8.6)	**< 0.0001**

p-value was obtained using a stratified Cochran-Mantel-Haenszel test.
Statistically significant p-values are designated using boldface type.
DEUC - deucravacitinib
Source: M5.3.5.1-2 046 CSR Table 7.1-1; M5.3.5.1-3 047 CSR Table 7.1-1

投与 16 週の sPGA（0/1）達成率及び PASI 75 達成率のデュークラバシチニブ及びプラセボとの比較について、感度解析（多重代入法及び Tipping point analysis）及び補助的解析（Per protocol 解析）を行った。これらの感度解析の結果は主要解析の結果と一貫しており、デュークラバシチニブの有効性の結果の頑健性が示された（【M5.3.5.1-2 046 CSR, 7.2 項】及び【M5.3.5.1-3 047 CSR, 7.2 項】参照）。

3.2.1.2 主な副次評価項目（IM011-046 試験及び IM011-047 試験）

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。046 試験及び 047 試験の主な副次評価項目の結果の要約を Table 3.2.1.2-1 及び Table 3.2.1.2-2 に示す。

両試験のいずれも、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 3.2.1.2-1: 階層的検定手順による主な副次評価項目の結果（046 試験） - FAS

DEUC compared with Placebo at Week 16 (2-sided alpha = 0.025)					DEUC compared with Apremilast at Week 16, 24, and 52 (2-sided alpha = 0.025)				
Rank	**Endpoint**	**DEUC N = 332**	**Placebo N = 166**	**P-value**	**Rank**	**Endpoint**	**DEUC N = 332**	**APR N = 168**	**P-value**
1	PASI 90	35.5%	4.2%	**< 0.0001**	1	sPGA 0/1 at Week 16	53.6%	32.1%	**< 0.0001**
2	ss-PGA 0/1	70.3%	17.4%	**< 0.0001**	2	PASI 75 at Week 16	58.4%	35.1%	**< 0.0001**
3	sPGA 0	17.5%	0.6%	**< 0.0001**	3	PASI 90 at Week 16	35.5%	19.6%	**0.0002**
4	PASI 100	14.2%	0.6%	**< 0.0001**	4	sPGA 0/1 at Week 24	58.7%	31.0%	**< 0.0001**
5	PSSD Symptom Score 0	7.9%	0.7%	**0.0013**	5	PASI 75 at Week 24	69.3%	38.1%	**< 0.0001**
6 *	DLQI 0/1	41.0%	10.6%	**< 0.0001**	6	PASI 90 at Week 24	42.2%	22.0%	**< 0.0001**
7	PGA-F 0/1	20.9%	8.8%	0.1049	7	CFB in PSSD Symptom Score at Week 16 (adjusted mean)	-26.7	-17.8	**< 0.0001**
					8	ss-PGA 0/1 at Week 16	70.3%	39.1%	**< 0.0001**
					9	sPGA 0/1 at Week 52 and at Week 24	45.5%	22.2%	**< 0.0001**
					10	PASI 75 at Week 52 and at Week 24	56.3%	30.5%	**< 0.0001**
					11	PASI 90 at Week 52 and at Week 24	31.0%	15.6%	**0.0002**
					12	sPGA 0 at Week 16	17.5%	4.8%	**< 0.0001**
					13	PSSD Symptom Score 0 at Week 16	7.9%	4.4%	0.1702

* Endpoint in the Ex-US hierarchy only
APR - apremilast; CFB - change from baseline; DEUC - deucravacitinib
Statistically significant p-values are designated using boldface type.
Source: M5.3.5.1-2 046 CSR Table 7.1-2, Table S.5.21

Table 3.2.1.2-2: 階層的検定手順による主な副次評価項目の結果（047 試験） - FAS

DEUC compared with Placebo (2-sided alpha=0.025)					DEUC compared with Apremilast (2-sided alpha=0.025)				
Rank	**Endpoint**	**DEUC N = 511**	**Placebo N = 255**	**p-value**	**Rank**	**Endpoint**	**DEUC N = 511**	**Apremilast N = 254**	**p-value**
1	PASI 90 at Week 16	27.0%	2.7%	**< 0.0001**	1	sPGA 0/1 at Week 16	49.5%	33.9%	**< 0.0001**
2	ss-PGA 0/1 at Week 16	59.7%	17.3%	**< 0.0001**	2	PASI 75 at Week 16	53.0%	39.8%	**0.0004**
3	sPGA 0 at Week 16	15.7%	1.2%	**< 0.0001**	3	PASI 90 at Week 16	27.0%	18.1%	**0.0046**
4	PASI 100 at Week 16	10.2%	1.2%	**< 0.0001**	4	sPGA 0/1 at Week 24	49.8%	29.5%	**< 0.0001**
5	PSSD Symptom Score 0 at Week 16	7.5%	1.3%	**0.0005**	5	PASI 75 at Week 24	58.7%	37.8%	**< 0.0001**
6*	DLQI 0/1 at Week 16	37.6%	9.8%	**< 0.0001**	6	PASI 90 at Week 24	32.5%	19.7%	**0.0001**
7*	Time to Relapse until Week 52 in Week 24 PASI 75 responders[a]	--[a]	-[a]	**< 0.0001**	7	CFB in PSSD Symptom Score at Week 16 (adjusted mean)	-28.3	-21.1	**< 0.0001**
8	PGA-F 0/1 at Week 16	20.3%	7.9%	0.0621	8	ss-PGA 0/1 at Week 16	59.7%	36.7%	**< 0.0001**
					9	sPGA 0 at Week 16	15.7%	6.3%	**0.0002**
					10	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.
APR - apremilast; CFB - change from baseline; DEUC - deucravacitinib
Statistically significant p-values are designated using boldface type.
Sources: M5.3.5.1-3 047 CSR Table 7.1-2, Table S.5.21

3.2.1.3 有効性評価項目の要約（IM011-046 試験、IM011-047 試験及び統合解析）

第 3 相比較試験で検討した有効性評価項目について、関連のある項目ごとに 046 試験、047 試験及び統合解析の結果の要約を Table 3.2.1.3-1 に示す。

046 試験及び 047 試験共に、主要評価項目である投与 16 週の sPGA（0/1）達成率及び PASI 75 達成率においてプラセボに対するデュークラバシチニブの優越性が示され、デュークラバシチニブの頑健な有効性が示された。さらに、疾患活動性のより厳格な指標、疾病負荷の臨床的に意味のある改善、及び QOL 指標を含む副次評価項目において、両試験でプラセボ及びアプレミラストに比べてデュークラバシチニブの高い有効性が示された。また、被験者数が少なく、治療困難な部位（頭皮、爪及び掌蹠病変）に関する評価項目についても、両試験の統合解析によりプラセボに対しデュークラバシチニブの高い治療効果が示された。

Table 3.2.1.3-1: **第 3 相比較試験の有効性評価項目の結果の要約（046 試験、047 試験及び統合解析） - FAS**

	IM011046			IM011047			Pooled IM011046 and IM011047		
	DEUC	**Placebo (p-value)**	**Apremilast (p-value)**	**DEUC**	**Placebo (p-value)**	**Apremilast (p-value)**	**DEUC**	**Placebo (p-value)**	**Apremilast (p-value)**
sPGA									
sPGA 0/1 at Week 16	53.6%	7.2% **(< 0.0001)**	32.1% **(< 0.0001)**	49.5%	8.6% **(< 0.0001)**	33.9% **(< 0.0001)**	51.1%	8.1% *(< 0.0001)*	33.2% *(< 0.0001)*
sPGA 0 at Week 16	17.5%	0.6% **(< 0.0001)**	4.8% **(< 0.0001)**	15.7%	1.2% **(< 0.0001)**	6.3% **(0.0002)**	16.4%	1.0% *(< 0.0001)*	5.7% *(< 0.0001)*
sPGA 0/1 at Week 24	58.7%	--	31.0% **(< 0.0001)**	49.8%	--	29.5% **(< 0.0001)**	53.3%	--	30.1% *(< 0.0001)*
sPGA 0 at Week 24	20.2%	--	10.1% *(0.0044)*	17.1%	--	7.9% *(0.0004)*	18.3%	--	8.8% *(< 0.0001)*
sPGA 0/1 at Week 52 and 24	45.5%	--	22.2% **(< 0.0001)**	--	--	--	--	--	--
PASI									
PASI 75 at Week 16	58.4%	12.7% **(< 0.0001)**	35.1% **(< 0.0001)**	53.0%	9.4% **(< 0.0001)**	39.8% **(0.0004)**	55.2%	10.7% *(< 0.0001)*	37.9% *(< 0.0001)*
PASI 90 at Week 16	35.5%	4.2% **(< 0.0001)**	19.6% **(0.0002)**	27.0%	2.7% **(< 0.0001)**	18.1% **(0.0046)**	30.4%	3.3% *(< 0.0001)*	18.7% *(< 0.0001)*
PASI 100 at Week 16	14.2%	0.6% **(< 0.0001)**	3.0% *(< 0.0001)*	10.2%	1.2% **(< 0.0001)**	4.3% *(0.0051)*	11.7%	1.0% *(< 0.0001)*	3.8% *(< 0.0001)*
PASI 75 at Week 24	69.3%	--	38.1% **(< 0.0001)**	58.7%	--	37.8% **(< 0.0001)**	62.9%	--	37.9% *(< 0.0001)*
PASI 90 at Week 24	42.2%	--	22.0% **(< 0.0001)**	32.5%	--	19.7% **(0.0001)**	36.4%	--	20.6% *(< 0.0001)*
PASI 100 at Week 24	17.5%	--	6.5% *(0.0007)*	13.1%	--	6.7% *(0.0066)*	14.8%	--	6.6% *(< 0.0001)*
PASI 75 at Week 52 and 24	56.3%	--	30.5% **(< 0.0001)**	--	--	--	--	--	--
PASI 90 at Week 52 and 24	31.0%	--	15.6% **(0.0002)**	--	--	--	--	--	--

	IM011046			IM011047			Pooled IM011046 and IM011047		
	DEUC	**Placebo (p-value)**	**Apremilast (p-value)**	**DEUC**	**Placebo (p-value)**	**Apremilast (p-value)**	**DEUC**	**Placebo (p-value)**	**Apremilast (p-value)**
Scalp, Fingernail, and Palmoplantar Psoriasis									
ss-PGA 0/1 at Week 16	70.3%	17.4% **(< 0.0001)**	39.1% **(< 0.0001)**	59.7%	17.3% **(< 0.0001)**	36.7% **(< 0.0001)**	64.0%	17.3% *(< 0.0001)*	37.7% *(< 0.0001)*
PSSI 90 at Week 16	57.9%	11.6% *(< 0.0001)*	26.4% *(< 0.0001)*	45.6%	9.8% *(< 0.0001)*	25.9% *(< 0.0001)*	50.6%	10.5% *(< 0.0001)*	26.1% *(< 0.0001)*
PGA-F 0/1 at Week 16	20.9%	8.8% (0.1049)	35.3% (0.5493)	20.3%	7.9% (0.0621)	27.7% (0.3891)	20.5%	8.3% *(0.0272)*	29.7% (0.1601)
pp-PGA 0/1 at Week 16	55.6%	0 [a]	42.9% (0.1244)	46.2%	23.5% (0.0594)	40.0% (0.7529)	49.1%	16.0% *(0.0052)*	41.2% (0.4329)
Patient-Reported Outcomes									
PSSD Symptom Score of 0 at Week 16	7.9%	0.7% **(0.0013)**	4.4% (0.1702)	7.5%	1.3% **(0.0005)**	4.3% (0.0928)	7.7%	1.0% *(< 0.0001)*	4.4% *(0.0321)*
CFB in PSSD Symptom Score at Week 16[b]	-26.7	-3.6 *(< 0.0001)*	-17.8 **(< 0.0001)**	-28.3	-4.7 *(< 0.0001)*	-21.1 **(< 0.0001)**	-27.2	-3.8 *(< 0.0001)*	-19.3 *(< 0.0001)*
DLQI 0/1 at Week 16	41.0%	10.6% **(< 0.0001)**	28.6% *(0.0088)*	37.6%	9.8% **(< 0.0001)**	23.1% *(< 0.0001)*	38.9%	10.1% *(< 0.0001)*	25.2% *(< 0.0001)*

a The p-value could not be calculated because there were 0 responders in the placebo group. The difference from placebo was 41.5 (95% CI: 6.8, 76.1).
b Adjusted mean
For responder endpoints, p-values were obtained using a stratified Cochran-Mantel-Haenszel test (NRI).
For CFB PSSD endpoints, p-values from an analysis of covariance model (mBOCF).
p-values are DEUC compared with placebo and DEUC compared with apremilast.
Statistically significant p-values are designated using boldface type and nominally significant p-values are designated using italicized type.
Comparison of DEUC to placebo through Week 16, Comparison of DEUC to apremilast through Week 24.
CFB - change from baseline; DEUC - deucravacitinib;
Source: M5.3.5.1-2 046 CSR Table S.5.20.2 (PASI 75), Table S.5.20.3 (PASI 90), Table S.5.20.4 (PASI 100), Table S.5.20.1 (sPGA 0/1), Table S.5.20.5 (sPGA 0), Table S.5.20.10 (ss-PGA 0/1), Table S.5.20.11 (PSSI 90), Table S.5.20.13 (PGA-F 0/1), Table S.5.20.14 (pp PGA 0/1), Table S.5.20.7 (PSSD Symptom Score 0), Table S.5.23.7 (CFB PSSD Symptom Score), Table S.5.20.12 (DLQI 0/1), Table S.5.16.1 (sPGA 0/1 at Week 52 and 24), Table S.5.16.2 (PASI 75 at Week 52 and Week 24), and Table S5.16.3 (PASI 90 at Week 52 and Week 24); M5.3.5.1-3 047 CSR Table S.5.19.2 (PASI 75), Table S.5.19.3 (PASI 90), Table S.5.19.4 (PASI 100), Table S.5.19.1 (sPGA 0/1), Table S.5.19.5 (sPGA 0), Table S.5.19.10 (ss-PGA 0/1), Table S.5.19.11 (PSSI 90), Table S.5.19.13 (PGA-F 0/1), Table S.5.19.14 (pp PGA 0/1), Table S.5.19.7 (PSSD Symptom Score 0), Table S.5.23.7 (CFB PSSD Symptom Score), Table S.5.19.12 (DLQI 0/1); M5.3.5.3-4 Global ISE, Appendix 3 Table S.4.1.1 (sPGA 0/1), Table S.4.1.4 (sPGA 0), Table S.4.1.2 (PASI 75), Table S.4.1.3 (PASI 90), Table S.4.1.7 (PASI 100), Table S.4.1.5 (ss PGA 0/1), Table S.4.1.8 (DLQI 0/1), Table S.4.1.10 (pp-PGA 0/1), Table S.4.1.6 (PSSD Symptom Score 0), Table S.4.1.9 (PGA-F 0/1), Table S.4.1.11 (PSSI 90), Table S.4.9.2 (CFB PSSD Symptom Score).

3.2.1.4 PASI 関連評価項目

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

046 試験、047 試験及び統合解析の投与 16 週及び投与 24 週の PASI 75 達成率、PASI 90 達成率及び PASI 100 達成率の結果を Table 3.2.1.4-1 に示す。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 $p \leq 0.0066$）。

046 試験及び 047 試験の PASI 75 達成率、PASI 90 達成率及び PASI 100 達成率の経時変化を Figure 3.2.1.4-1 に示す。いずれの試験でも、デュークラバシチニブ群の PASI 75 達成率は投与 4 週から、PASI 90 達成率及び PASI 100 達成率は投与 8 週からプラセボ群との差が認められ、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においても、両試験でデュークラバシチニブ群の PASI 75 達成率は投与 8 週から、PASI 90 達成率及び PASI 100 達成率は投与 12 週からアプレミラスト群を上回り、群間差は投与 24 週まで持続した。

統合解析の結果は個々の試験結果と一貫していた。統合解析の PASI 75 達成率、PASI 90 達成率及び PASI 100 達成率は、投与 16 週のプラセボ群との比較、並びに投与 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より高かった（全て名目上の $p < 0.0001$）（Table 3.2.1.4-1）。統合解析の投与 24 週までの PASI 75 達成率の経時変化を【M5.3.5.3-4 Global ISE, Appendix 3 Figure S.4.2.2】に示す。

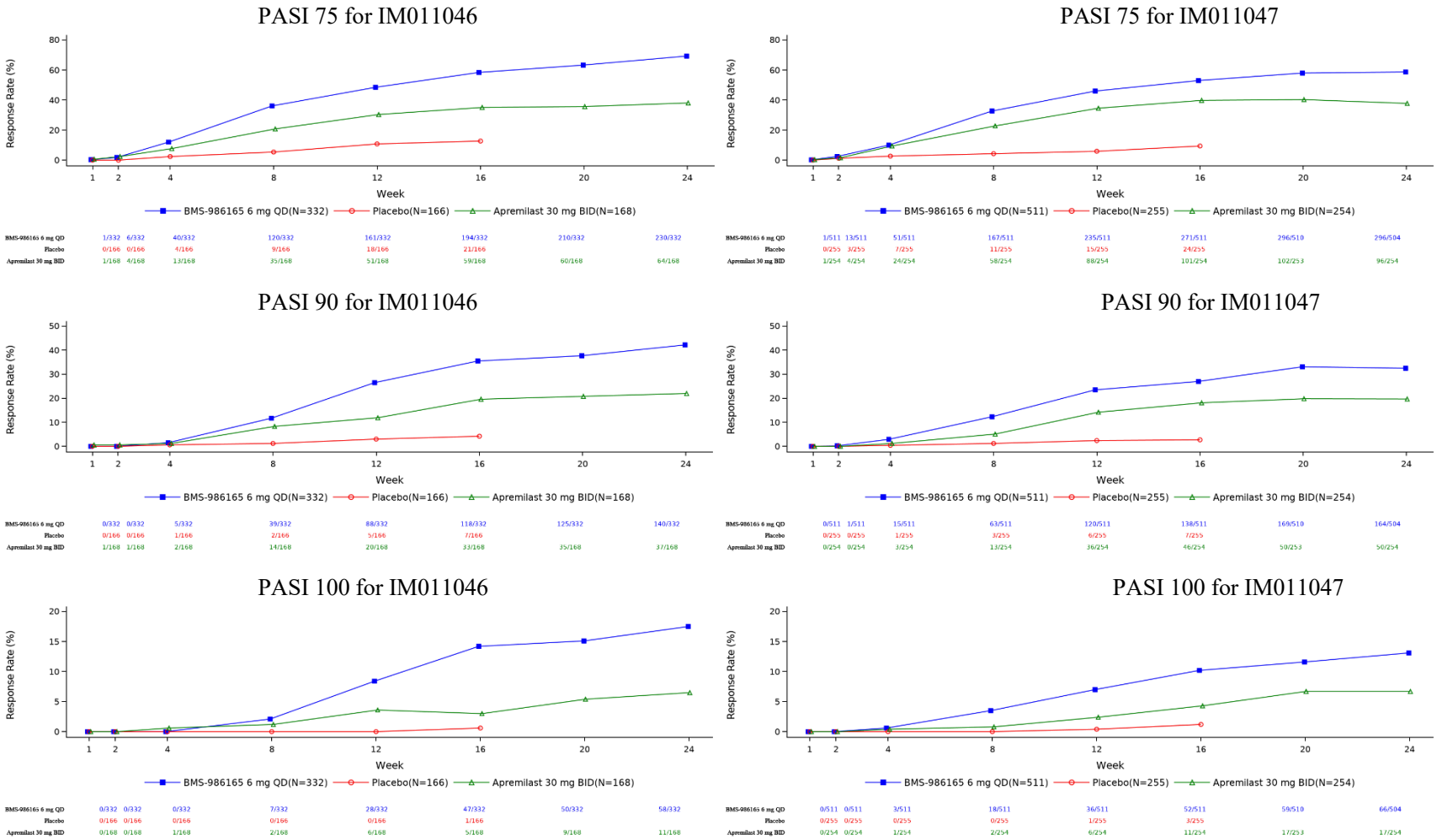
Table 3.2.1.4-1: **投与 16 週及び投与 24 週の PASI 75 達成率、PASI 90 達成率及び PASI 100 達成率：ノンレスポンダー補完法（046 試験、047 試験及び統合解析） - FAS**

	IM011046			IM011047			Pooled IM011046 and IM011047		
	DEUC (N=332)	**PBO (N=166)**	**APR (N=168)**	**DEUC (N=511)**	**PBO (N=255)**	**APR (N=254)**	**DEUC (N=843)**	**PBO (N=421)**	**APR (N=422)**
PASI 75 at W16, n (%)	194 (58.4)	21 (12.7)	59 (35.1)	271 (53.0)	24 (9.4)	101 (39.8)	465 (55.2)	45 (10.7)	160 (37.9)
Difference (95% CI)		46.1 (38.9, 53.2)	23.0 (14.1, 31.8)		43.7 (38.0, 49.3)	13.4 (6.2, 20.7)		44.5 (40.0, 48.9)	17.3 (11.5, 23.0)
Odds Ratio (95% CI)		11.09 (6.49, 18.95)	2.64 (1.78, 3.91)		10.49 (6.65, 16.55)	1.76 (1.29, 2.41)		10.36 (7.38, 14.54)	2.01 (1.58, 2.55)
p-value		**< 0.0001**	**< 0.0001**		**< 0.0001**	**0.0004**		*< 0.0001*	*< 0.0001*
PASI 75 at W24, n (%)	230 (69.3)	--	64 (38.1)	296 (58.7)	--	96 (37.8)	526 (62.9)	--	160 (37.9)
Difference (95% CI)		--	31.0 (22.2, 39.8)		--	21.1 (13.9, 28.3)		--	25.0 (19.3, 30.7)
Odds Ratio (95% CI)		--	3.76 (2.53, 5.60)		--	2.44 (1.78, 3.36)		--	2.78 (2.18, 3.54)
p-value		--	**< 0.0001**		--	**< 0.0001**		--	*< 0.0001*
PASI 90 at W16, n (%)	118 (35.5)	7 (4.2)	33 (19.6)	138 (27.0)	7 (2.7)	46 (18.1)	256 (30.4)	14 (3.3)	79 (18.7)
Difference (95% CI)		31.6 (25.8, 37.5)	15.8 (8.2, 23.5)		24.3 (19.9, 28.7)	9.0 (3.1, 14.9)		27.0 (23.5, 30.6)	11.7 (6.8, 16.5)
Odds Ratio (95% CI)		16.15 (6.91, 37.72)	2.40 (1.51, 3.80)		11.42 (5.45, 23.93)	1.74 (1.18, 2.56)		12.83 (7.37, 22.34)	1.90 (1.43, 2.53)
p-value		**< 0.0001**	**0.0002**		**< 0.0001**	**0.0046**		*< 0.0001*	*< 0.0001*
PASI 90 at W24, n (%)	140 (42.2)	--	37 (22.0)	164 (32.5)	--	50 (19.7)	304 (36.4)	--	87 (20.6)
Difference (95% CI)		--	20.0 (11.9, 28.2)		--	13.0 (6.9, 19.2)		--	15.8 (10.7, 20.8)
Odds Ratio (95% CI)		--	2.63 (1.71, 4.05)		--	2.07 (1.43, 3.01)		--	2.21 (1.68, 2.90)
p-value		--	**< 0.0001**		--	**0.0001**		--	*< 0.0001*

	IM011046			IM011047			Pooled IM011046 and IM011047		
	DEUC (N=332)	**PBO (N=166)**	**APR (N=168)**	**DEUC (N=511)**	**PBO (N=255)**	**APR (N=254)**	**DEUC (N=843)**	**PBO (N=421)**	**APR (N=422)**
PASI 100 at W16, n (%)	47 (14.2)	1 (0.6)	5 (3.0)	52 (10.2)	3 (1.2)	11 (4.3)	99 (11.7)	4 (1.0)	16 (3.8)
Difference (95% CI)		13.7 (9.8, 17.6)	11.3 (6.8, 15.8)		9.0 (6.0, 11.9)	5.9 (2.3, 9.4)		10.8 (8.4, 13.2)	8.0 (5.1, 10.8)
Odds Ratio (95% CI)		31.30 (4.09, 239.36)	5.83 (2.22, 15.27)		9.21 (2.89, 29.40)	2.55 (1.30, 5.00)		13.79 (5.05, 37.65)	3.37 (1.96, 5.79)
p-value		**< 0.0001**	*< 0.0001*		**< 0.0001**	*0.0051*		*< 0.0001*	*< 0.0001*
PASI 100 at W24, n (%)	58 (17.5)	--	11 (6.5)	66 (13.1)	--	17 (6.7)	124 (14.8)	--	28 (6.6)
Difference (95% CI)		--	11.1 (5.6, 16.6)		--	6.5 (2.3, 10.7)		--	8.2 (4.8, 11.6)
Odds Ratio (95% CI)		--	3.17 (1.60, 6.29)		--	2.15 (1.23, 3.76)		--	2.45 (1.60, 3.76)
p-value		--	*0.0007*		--	*0.0066*		--	*< 0.0001*

p-values were obtained using a stratified Cochran-Mantel-Haenszel test.
Statistically significant p-values are designated using boldface type and nominally significant p-values are designated using italicized type.
The difference and odds ratios are expressed as the difference between DEUC and PBO or DEUC and APR.
APR - apremilast; DEUC - deucravacitinib; PBO - placebo; W - Week
Source: M5.3.5.1-2 046 CSR Table S.5.20.2 (PASI 75), Table S.5.20.3 (PASI 90), Table S.5.20.4 (PASI 100); M5.3.5.1-3 047 CSR Table S.5.19.2 (PASI 75), Table S.5.19.3 (PASI 90), Table S.5.19.4 (PASI 100); M5.3.5.3-4 Global ISE, Appendix 3 Table S.4.1.2 (PASI 75), Table S.4.1.3 (PASI 90), Table S.4.1.7 (PASI 100).

Figure 3.2.1.4-1: **PASI 75 達成率、PASI 90 達成率及び PASI 100 達成率の投与 24 週までの経時変化：ノンレスポンダー補完法（046 試験及び 047 試験）：FAS**



BMS-986165 - deucravacitinib

Source: M5.3.5.3-4 Global ISE, Appendix 3 Figure S.5.17.1 (PASI 75), Figure S.5.17.5 (PASI 90), Figure S.5.17.6 (PASI 100), Figure S.5.14.1 (PASI 75), Figure S.5.14.5 (PASI 90), Figure S.5.14.6 (PASI 100).

3.2.1.4.2 PASI スコアのベースラインからの変化率

046 試験、047 試験及び統合解析の PASI スコアのベースラインから投与 16 週及び投与 24 週までの変化率を Table 3.2.1.4-2 に示す。046 試験及び 047 試験のいずれも、ベースラインの PASI スコアの平均値は 3 投与群間で同様であった（Table 3.1.1.2-2）。両試験とも、PASI スコアのベースラインからの変化率（平均値）は、投与 16 週のプラセボ群との比較、並びに投与 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大きく改善した（全て名目上の $p < 0.0001$）。

046 試験及び 047 試験の PASI スコアのベースラインからの変化率（平均値）の経時変化を Figure 3.2.1.4-2 及び Figure 3.2.1.4-3 に示す。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（【M5.3.5.1-2 046 CSR, Table S.5.23.2】、【M5.3.5.1-3 047 CSR, Table S.5.23.2】）。

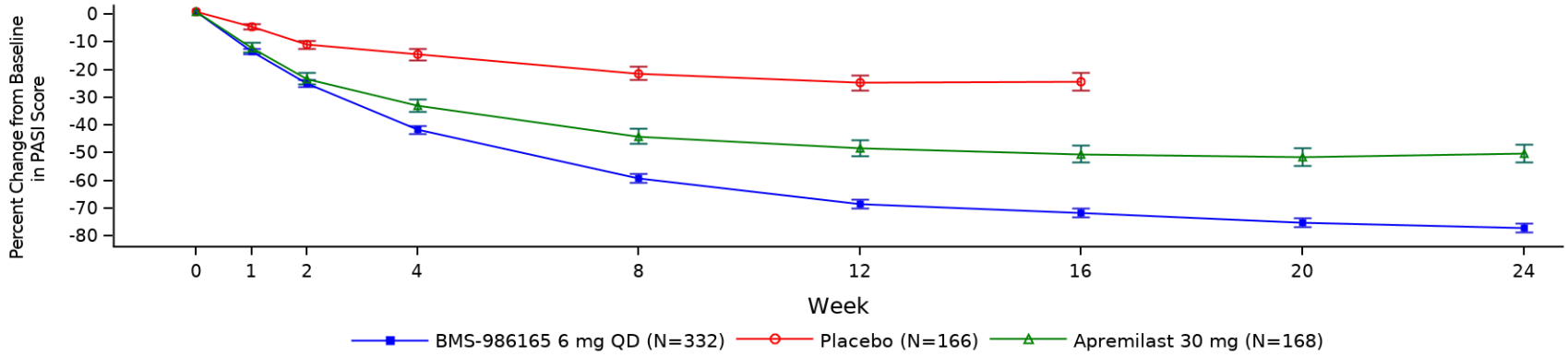
統合解析の結果は、個々の試験結果と一貫していた（Table 3.2.1.4-2）。

Table 3.2.1.4-2: PASI スコアのベースラインからの変化率：共分散分析（mBOCF 法）（046 試験、047 試験及び統合解析） - FAS

	IM011046			IM011047			Pooled IM011046 and IM011047		
	DEUC N=332	**PBO N=166**	**APR N=168**	**DEUC N=511**	**PBO N=255**	**APR N=254**	**DEUC N=843**	**PBO N=421**	**APR N=422**
Baseline, n[a]	**n=332**	**n=166**	**n=168**	**n=511**	**n=255**	**n=254**	**n=843**	**n=421**	**n=422**
Mean PASI at Baseline (SD)	21.8 (8.62)	20.7 (8.03)	21.4 (8.96)	20.7 (7.51)	21.1 (8.97)	21.6 (8.39)	21.1 (7.98)	20.9 (8.61)	21.5 (8.61)
Percent CFB at Week 16, n (%)									
Adjusted Mean CFB (SE) at Week 16	-68.1 (3.05)	-21.0 (3.62)	-47.0 (3.72)	-66.5 (1.69)	-19.5 (2.31)	-51.7 (2.32)	-68.8 (1.78)	-21.8 (2.15)	-51.5 (2.17)
Adjusted Mean Diff (95% CI)		-47.1 (-53.8, -40.5)	-21.1 (-27.7, -14.5)		-47.0 (-52.4, -41.7)	-14.8 (-20.1, -9.4)		-47.0 (-51.2, -42.9)	-17.3 (-21.5, -13.1)
p-value		*< 0.0001*	*< 0.0001*		*< 0.0001*	*< 0.0001*		*< 0.0001*	*< 0.0001*
Percent CFB at Week 24, n (%)									
Adjusted Mean CFB (SE) at Week 24	-78.0 (3.20)	--	-51.5 (3.80)	-68.5 (1.60)	--	-53.3 (2.16)	-74.0 (1.79)	--	-54.2 (2.13)
Adjusted Mean Diff (95% CI)		--	-26.5 (-32.6, -20.4)		--	-15.1 (-20.1, -10.2)		--	-19.8 (-23.7, -16.0)
p-value		--	*< 0.0001*		--	*< 0.0001*		--	*< 0.0001*

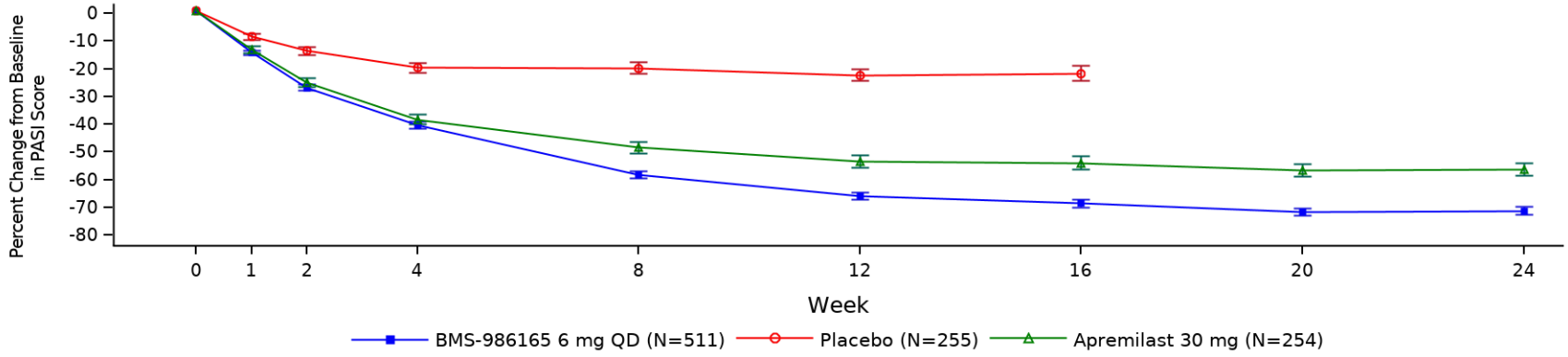
a Number of subjects with a PASI score at baseline and at least 1 score post baseline
Adjusted means, 95% confidence intervals, and p-values from an analysis of covariance model.
The difference is expressed as the difference between DEUC and PBO or DEUC and APR.
Nominally significant p-values are designated using italicized type.
APR - apremilast; CFB - change from baseline; DEUC - deucravacitinib; SD - standard deviation; SE - standard error
Source: M5.3.5.1-2 046 CSR Table S.5.23.2; M5.3.5.1-3 047 CSR Table S.5.23.2; M5.3.5.3-4 Global ISE, Appendix 3 Table S.4.10.1

Figure 3.2.1.4-2: PASI スコアのベースラインからの変化率（平均値 ± SE）の推移：mBOCF 法（046 試験） - FAS



BMS-986165 - deucravacitinib; SE - standard error
Source: M5.3.5.3-4 Global ISE, Appendix 3 Figure S.4.7

Figure 3.2.1.4-3: PASI スコアのベースラインからの変化率（平均値 ± SE）の推移：mBOCF 法（047 試験） - FAS



BMS-986165 - deucravacitinib; SE - standard error
Source: M5.3.5.3-4 Global ISE, Appendix 3 Figure S.4.8

3.2.1.5 sPGA 関連評価項目

046 試験、047 試験及び統合解析の投与 16 週及び投与 24 週の sPGA（0/1）達成率及び sPGA（0）達成率の結果を Table 3.2.1.5-1 に示す。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 $p \leq 0.0044$）。

046 試験及び 047 試験の sPGA（0/1）達成率及び sPGA（0）達成率の経時変化を Figure 3.2.1.5-1 に示す。いずれの試験でも、プラセボ群と比べてデュークラバシチニブ群では、sPGA（0/1）達成率は投与 2 週から、sPGA（0）達成率は投与 8 週から改善が認められ、いずれもデュークラバシチニブ群では投与 16 週まで改善し続けた。アプレミラスト群との比較においても、デュークラバシチニブ群の sPGA（0/1）達成率は、046 試験で投与 4 週から、047 試験で投与 8 週からアプレミラスト群より高かった。sPGA（0）達成率は、046 試験では投与 12 週から、047 試験では投与 8 週からアプレミラスト群よりデュークラバシチニブ群で高く、投与 24 週まで持続した。

統合解析の結果は個々の試験結果と一貫していた。統合解析の sPGA（0/1）達成率及び sPGA（0）達成率は、投与 16 週のプラセボ群との比較、並びに投与 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高かった（全て名目上の $p < 0.0001$）（Table 3.2.1.5-1）。統合解析の投与 24 週までの sPGA（0/1）達成率の経時変化を【M5.3.5.3-4 Global ISE, Appendix 3 Figure S.4.2.1】に示す。

Table 3.2.1.5-1: **投与 16 週及び投与 24 週の sPGA（0/1）達成率及び sPGA（0）達成率：ノンレスポンダー補完法（046 試験、047 試験及び統合解析） - FAS**

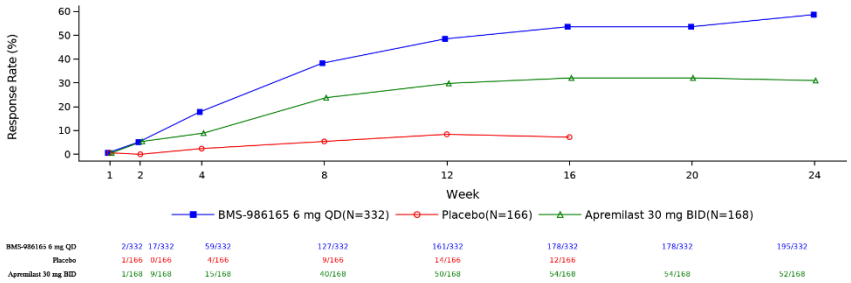
	IM011046			IM011047			Pooled IM011046 and IM011047		
	DEUC (N=332)	**PBO (N=166)**	**APR (N=168)**	**DEUC (N=511)**	**PBO (N=255)**	**APR (N=254)**	**DEUC (N=843)**	**PBO (N=421)**	**APR (N=422)**
sPGA 0/1 at W16, n (%)	178 (53.6)	12 (7.2)	54 (32.1)	253 (49.5)	22 (8.6)	86 (33.9)	431 (51.1)	34 (8.1)	140 (33.2)
Difference (95% CI)		46.7 (40.2, 53.2)	21.4 (12.7, 30.1)		40.9 (35.4, 46.4)	15.8 (8.8, 22.9)		43.1 (38.8, 47.3)	18.0 (12.3, 23.6)
Odds Ratio (95% CI)		18.71 (9.51, 36.81)	2.53 (1.70, 3.78)		10.55 (6.54, 17.00)	2.01 (1.45, 2.78)		11.87 (8.15, 17.28)	2.11 (1.65, 2.69)
p-value		**< 0.0001**	**< 0.0001**		**< 0.0001**	**< 0.0001**		*< 0.0001*	*< 0.0001*
sPGA 0/1 at W24, n (%)	195 (58.7)	--	52 (31.0)	251 (49.8)	--	75 (29.5)	446 (53.3)	--	127 (30.1)
Difference (95% CI)		--	27.5 (18.8, 36.2)		--	20.4 (13.5, 27.4)		--	23.3 (17.7, 28.8)
Odds Ratio (95% CI)		--	3.23 (2.16, 4.83)		--	2.47 (1.78, 3.43)		--	2.66 (2.07, 3.41)
p-value		--	**< 0.0001**		--	**< 0.0001**		--	*< 0.0001*
sPGA 0 at W16, n (%)	58 (17.5)	1 (0.6)	8 (4.8)	80 (15.7)	3 (1.2)	16 (6.3)	138 (16.4)	4 (1.0)	24 (5.7)
Difference (95% CI)		17.1 (12.8, 21.3)	12.9 (7.7, 18.0)		14.5 (11.0, 17.9)	9.4 (5.1, 13.7)		15.4 (12.8, 18.1)	10.7 (7.3, 14.0)
Odds Ratio (95% CI)		39.54 (5.29, 295.75)	4.52 (2.07, 9.84)		14.44 (4.62, 45.11)	2.85 (1.61, 5.03)		20.34 (7.48, 55.34)	3.24 (2.07, 5.09)
p-value		**< 0.0001**	**< 0.0001**		**< 0.0001**	**0.0002**		*< 0.0001*	*< 0.0001*

	IM011046			IM011047			Pooled IM011046 and IM011047		
	DEUC (N=332)	**PBO (N=166)**	**APR (N=168)**	**DEUC (N=511)**	**PBO (N=255)**	**APR (N=254)**	**DEUC (N=843)**	**PBO (N=421)**	**APR (N=422)**
sPGA 0 at W24, n (%)	67 (20.2)	--	17 (10.1)	86 (17.1)	--	20 (7.9)	153 (18.3)	--	37 (8.8)
Difference (95% CI)		--	10.0 (3.8, 16.2)		--	9.3 (4.7, 13.9)		--	9.5 (5.8, 13.3)
Odds Ratio (95% CI)		--	2.28 (1.28, 4.05)		--	2.50 (1.49, 4.21)		--	2.33 (1.60, 3.42)
p-value		--	*0.0044*		--	*0.0004*		--	*< 0.0001*

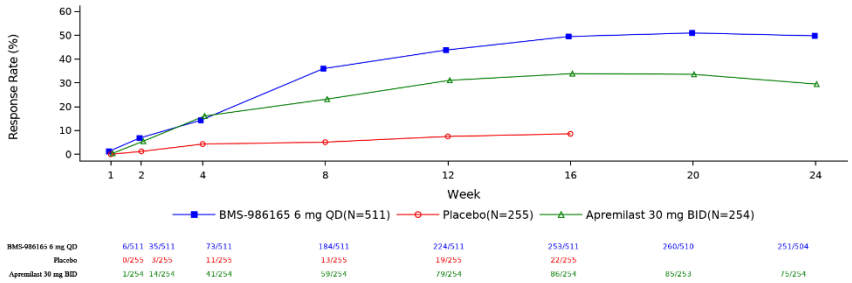
p-values were obtained using a stratified Cochran-Mantel-Haenszel test.
Statistically significant p-values are designated using boldface type and nominally significant p-values are designated using italicized type.
The difference and odds ratios are expressed as the difference between DEUC and placebo or DEUC and apremilast.
APR - apremilast; DEUC - deucravacitinib; PBO - placebo; W - Week
Source: M5.3.5.1-2 046 CSR Table S.5.20.1 (sPGA 0/1), Table S.5.20.5 (sPGA 0); M5.3.5.1-3 047 CSR Table S.5.19.1 (sPGA 0/1), Table S.5.19.5 (sPGA 0); M5.3.5.3-4 Global ISE, Appendix 3Table S.4.1.1 (sPGA 0/1), Table S.4.1.4 (sPGA)

Figure 3.2.1.5-1: **sPGA（0/1）達成率及び sPGA（0）達成率の投与 24 週までの経時変化：ノンレスポンダー補完法（046 試験及び 047 試験）：FAS**

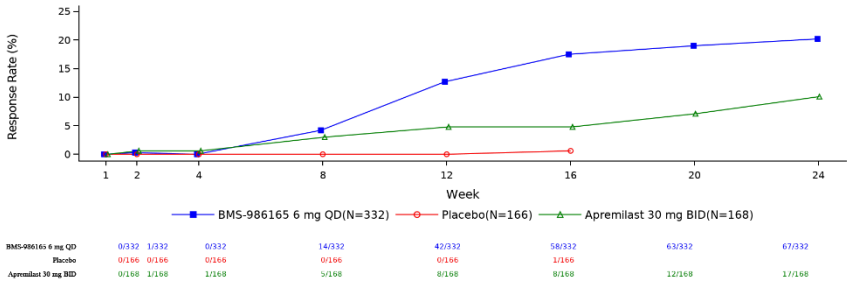
sPGA 0/1 for IM011046



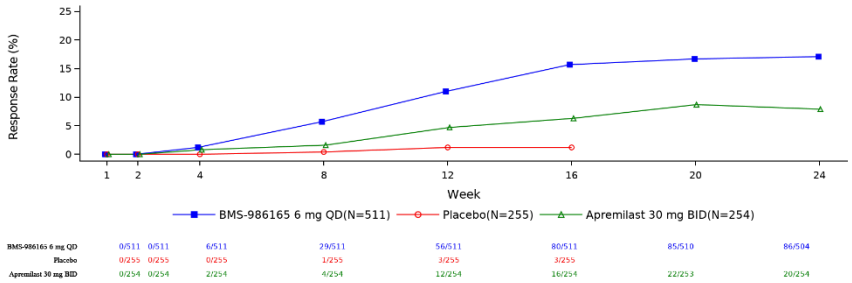
sPGA 0/1 for IM011047



sPGA 0 for IM011046



sPGA 0 for IM011047



BMS-986165 - deucravacitinib
Source: M5.3.5.3-4 Global ISE, Appendix 3 Figure S.5.17.2 (sPGA 0/1), Figure S.5.17.3 (sPGA 0), Figure S.5.14.2 (sPGA 0/1), Figure S.5.14.3 (sPGA 0)

3.2.1.6 部位別の評価

3.2.1.6.1 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、047 試験及び統合解析の投与 16 週及び投与 24 週の ss-PGA（0/1）達成率及び PSSI 90 達成率の結果を Table 3.2.1.6-1 に示す。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。

統合解析の結果は個々の試験結果と一貫していた。統合解析の ss-PGA（0/1）達成率及び PSSI 90 達成率は、投与 16 週のプラセボ群との比較、並びに投与 16 週及び 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高かった（全て名目上の $p < 0.0001$）。

Table 3.2.1.6-1: **頭皮病変に対する有効性：投与 16 週及び投与 24 週の ss-PGA（0/1）達成率及び PSSI 90 達成率：ノンレスポンダー補完法（046 試験、047 試験及び統合解析） - FAS**

	IM011046			IM011047			Pooled IM011046 and IM011047		
	DEUC (N=332)	**PBO (N=166)**	**APR (N=168)**	**DEUC (N=511)**	**PBO (N=255)**	**APR (N=254)**	**DEUC (N=843)**	**PBO (N=421)**	**APR (N=422)**
Baseline, n[a]	**n = 209**	**n = 121**	**n = 110**	**n = 305**	**n = 173**	**n = 166**	**n = 514**	**n = 294**	**n = 276**
ss-PGA 0/1 at W16, n (%)	147 (70.3)	21 (17.4)	43 (39.1)	182 (59.7)	30 (17.3)	61 (36.7)	329 (64.0)	51 (17.3)	104 (37.7)
Difference (95% CI)		52.8 (43.7, 62.0)	29.6 (18.7, 40.6)		42.3 (34.3, 50.3)	23.5 (14.3, 32.6)		46.7 (40.7, 52.7)	26.3 (19.2, 33.3)
Odds Ratio (95% CI)		11.92 (6.69, 21.25)	3.65 (2.21, 6.04)		6.85 (4.34, 10.81)	2.63 (1.77, 3.91)		8.49 (5.97, 12.07)	2.94 (2.17, 3.98)
p-value		**< 0.0001**	**< 0.0001**		**< 0.0001**	**< 0.0001**		*< 0.0001*	*< 0.0001*
ss-PGA 0/1 at W24, n (%)	151 (72.2)	--	47 (42.7)	180 (59.0)	--	69 (41.6)	331 (64.4)	--	116 (42.0)
Difference (95% CI)		--	29.0 (17.8, 40.2)		--	17.6 (8.2, 26.9)		--	22.3 (15.2, 29.4)
Odds Ratio (95% CI)		--	3.38 (2.08, 5.50)		--	2.04 (1.39, 3.01)		--	2.49 (1.85, 3.36)
p-value		--	*< 0.0001*		--	*0.0003*		--	*< 0.0001*
PSSI 90 at W16, n (%)	121 (57.9)	14 (11.6)	29 (26.4)	139 (45.6)	17 (9.8)	43 (25.9)	260 (50.6)	31 (10.5)	72 (26.1)
Difference (95% CI)		46.5 (37.7, 55.4)	31.2 (20.6, 41.9)		36.1 (28.9, 43.4)	20.4 (11.7, 29.1)		40.1 (34.5, 45.6)	24.4 (17.7, 31.2)
Odds Ratio (95% CI)		10.66 (5.65, 20.09)	3.83 (2.29, 6.40)		7.49 (4.34, 12.93)	2.48 (1.63, 3.77)		8.78 (5.82, 13.25)	2.89 (2.10, 3.98)
p-value		*< 0.0001*	*< 0.0001*		*< 0.0001*	*< 0.0001*		*< 0.0001*	*< 0.0001*

	IM011046			IM011047			Pooled IM011046 and IM011047		
	DEUC (N=332)	**PBO (N=166)**	**APR (N=168)**	**DEUC (N=511)**	**PBO (N=255)**	**APR (N=254)**	**DEUC (N=843)**	**PBO (N=421)**	**APR (N=422)**
PSSI 90 at W24, n (%)	128 (61.2)	--	32 (29.1)	147 (48.2)	--	48 (28.9)	275 (53.5)	--	80 (29.0)
Difference (95% CI)		--	32.1 (21.2, 42.9)		--	19.7 (10.8, 28.6)		--	24.4 (17.6, 31.3)
Odds Ratio (95% CI)		--	3.81 (2.31, 6.29)		--	2.35 (1.56, 3.53)		--	2.81 (2.06, 3.84)
p-value		--	*<0.0001*		--	*< 0.0001*		--	*< 0.0001*

a Number of subjects with a baseline ss-PGA score ≥ 3
p-values were obtained using a stratified Cochran-Mantel-Haenszel test.
Statistically significant p-values are designated using boldface type and nominally significant p-values are designated using italicized type.
The difference and odds ratios are expressed as the difference between DEUC and PBO or DEUC and APR.
APR - apremilast; DEUC - deucravacitinib; PBO - placebo; W - Week
Source: M5.3.5.1-2 046 CSR Table S.5.20.11 (PSSI 90), Table S.5.20.10 (ss-PGA 0/1); M5.3.5.1-3 047 CSR Table S.5.19.10 (ss-PGA 0/1), Table S.5.19.11 (PSSI 90); M5.3.5.3-4 Global ISE, Appendix 3 Table S.4.1.5 (ss-PGA 0/1), Table S.4.1.11 (PSSI 90).

3.2.1.6.2 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。

046 試験、047 試験及び統合解析の投与 16 週及び投与 24 週の PGA-F（0/1）達成率の結果を Table 3.2.1.6-2 に示す。046 試験及び 047 試験共に、投与 16 週の PGA-F（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数値的に高かった。デュークラバシチニブ群の PGA-F（0/1）達成率は、投与 24 週でも増加しており、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。

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 週まで増加し続けたが、爪病変の評価項目においてアプレミラスト群との意味のある差は認められなかった。

Table 3.2.1.6-2: **爪病変に対する有効性：投与 16 週及び投与 24 週の PGA-F（0/1）達成率：ノンレスポンダー補完法（046 試験、047 試験及び統合解析） - FAS**

	IM011046			IM011047			Pooled IM011046 and IM011047		
	DEUC (N=332)	**PBO (N=166)**	**APR (N=168)**	**DEUC (N=511)**	**PBO (N=255)**	**APR (N=254)**	**DEUC (N=843)**	**PBO (N=421)**	**APR (N=422)**
Baseline, n[a]	**n = 43**	**n = 34**	**n = 17**	**n = 69**	**n = 38**	**n = 47**	**n = 112**	**n = 72**	**n = 64**
PGA-F 0/1 at W16, n (%)	9 (20.9)	3 (8.8)	6 (35.3)	14 (20.3)	3 (7.9)	13 (27.7)	23 (20.5)	6 (8.3)	19 (29.7)
Difference (95% CI)		14.3 (-2.6, 31.1)	-9.3 (-38.5, 19.9)		15.2 (0.7, 29.7)	-7.1 (-23.4, 9.1)		12.3 (2.4, 22.1)	-9.5 (-23.1, 4.1)
Odds Ratio (95% CI)		2.84 (0.73, 10.96)	0.64 (0.16, 2.57)		3.21 (0.88, 11.79)	0.68 (0.28, 1.62)		2.86 (1.10, 7.45)	0.60 (0.30, 1.22)
p-value		0.1049	0.5493		0.0621	0.3891		*0.0272*	0.1601
PGA-F 0/1 at W24, n (%)	15 (34.9)	--	4 (23.5)	21 (30.4)	--	15 (31.9)	36 (32.1)	--	19 (29.7)
Difference (95% CI)		--	8.6 (-20.2, 37.4)		--	-2.4 (-19.9, 15.1)		--	2.4 (-11.8, 16.6)
Odds Ratio (95% CI)		--	1.50 (0.37, 6.06)		--	0.89 (0.40, 2.00)		--	1.12 (0.57, 2.19)
p-value		--	0.5661		--	0.7881		--	0.7426

a Number of subjects with a baseline PGA-F score ≥ 3
p-values were obtained using a stratified Cochran-Mantel-Haenszel test.
Nominally significant p-values are designated using italicized type.
The difference and odds ratios are expressed as the difference between DEUC and PBO or DEUC and APR.
APR - apremilast; DEUC - deucravacitinib; PBO - placebo; W - Week
Source: M5.3.5.1-2 046 CSR Table S.5.20.13 (PGA-F 0/1); M5.3.5.1-3 047 CSR Table S.5.19.13 (PGA-F 0/1); M5.3.5.3-4 Global ISE, Appendix 3 Table S.4.1.9 (PGA-F 0/1)

3.2.1.6.3 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。

046 試験、047 試験及び統合解析の投与 16 週及び投与 24 週の 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の結果を Table 3.2.1.6-3 に示す。046 試験及び 047 試験共に、投与 16 週の pp-PGA（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数値的に高かった。pp-PASI スコアは、047 試験のデュークラバシチニブ群でプラセボ群より改善した（名目上の $p = 0.0006$）。

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 $p = 0.0004$］。

掌蹠病変の評価項目では、デュークラバシチニブ群とアプレミラスト群の意味のある差は認められなかった。

Table 3.2.1.6-3: **掌蹠病変に対する有効性：投与 16 週及び投与 24 週の pp-PGA（0/1）達成率及び pp-PASI のベースラインからの変化量（046 試験、047 試験及び統合解析） - FAS**

	IM011046			IM011047			Pooled IM011046 and IM011047		
	DEUC (N=332)	**PBO (N=166)**	**APR (N=168)**	**DEUC (N=511)**	**PBO (N=255)**	**APR (N=254)**	**DEUC (N=843)**	**PBO (N=421)**	**APR (N=422)**
pp-PGA Baseline n[a]	**n = 18**	**n = 8**	**n = 14**	**n = 39**	**n = 17**	**n = 20**	**n = 57**	**n = 25**	**n = 34**
pp-PGA 0/1 at W16, n (%)	10 (55.6)	0	6 (42.9)	18 (46.2)	4 (23.5)	8 (40.0)	28 (49.1)	4 (16.0)	14 (41.2)
Difference (95% CI)		41.5 (6.8, 76.1)	25.0 (-5.0, 55.0)		27.3 (1.4, 53.2)	4.4 (-23.7, 32.4)		33.1 (13.5, 52.8)	8.6 (-12.5, 29.7)
Odds Ratio (95% CI)		--[b]	5.00 (0.54, 46.50)		3.85 (0.90, 16.50)	1.20 (0.38, 3.79)		4.84 (1.50, 15.64)	1.42 (0.60, 3.36)
p-value		--[b]	0.1244		0.0594	0.7529		*0.0052*	0.4329
pp-PGA 0/1 at W24, n (%)	12 (66.7)	--	8 (57.1)	20 (51.3)	--	11 (55.0)	32 (56.1)	--	19 (55.9)
Difference (95% CI)		--	5.2 (-16.5, 26.9)		--	-5.3 (-34.5, 24.0)		--	1.2 (-19.9, 22.4)
Odds Ratio (95% CI)		--	2.00 (0.11, 36.31)		--	0.82 (0.27, 2.47)		--	1.05 (0.44, 2.49)
p-value		--	0.6726		--	0.7092		--	0.9103
pp-PASI Baseline n[a]	**n = 18**	**n = 8**	**n = 14**	**n = 39**	**n = 17**	**n = 20**	**n = 57**	**n = 25**	**n = 34**
pp-PASI Baseline Mean (SD)	12.1 (8.70)	17.8 (15.33)	23.9 (20.34)	17.7 (11.44)	17.3 (11.46)	14.9 (8.49)	15.9 (10.90)	17.5 (12.50)	18.6 (15.00)
CFB in pp-PASI									
Adjusted Mean CFB (SE) at W16	-13.9 (2.16)	-10.1 (2.86)	-12.1 (2.23)	-11.8 (1.77)	-0.7 (2.68)	-9.8 (2.50)	-13.3 (1.55)	-4.2 (2.11)	-11.7 (1.85)
Adjusted Mean Difference (95% CI)		-3.8 (-11.4, 3.7)	-1.8 (-7.8, 4.2)		-11.1 (-17.3, -4.9)	-2.0 (-7.8, 3.9)		-9.1 (-14.0, -4.2)	-1.6 (-5.9, 2.8)
p-value		0.3071	0.5355		*0.0006*	0.5063		*0.0004*	0.4814

	IM011046			IM011047			Pooled IM011046 and IM011047		
	DEUC (N=332)	**PBO (N=166)**	**APR (N=168)**	**DEUC (N=511)**	**PBO (N=255)**	**APR (N=254)**	**DEUC (N=843)**	**PBO (N=421)**	**APR (N=422)**
CFB in pp-PASI									
Adjusted Mean CFB (SE) at W24	-12.3 (2.33)	--	-10.4 (2.53)	-10.1 (1.50)	--	-10.7 (2.16)	-10.7 (1.34)	--	-10.8 (1.65)
Adjusted Mean Difference (95% CI)		--	-1.9 (-9.1, 5.3)		--	0.6 (-4.4, 5.5)		--	0.2 (-3.8, 4.1)
p-value		--	0.5889		--	0.8171		--	0.9379

a Number of subjects with a baseline pp-PGA score ≥ 3
b Odds ratios and p-value are not calculated because placebo response rate is 0.
Nominally significant p-values are designated using italicized type.
The difference and odds ratios are expressed as the difference between DEUC and PBO or DEUC and APR.
For pp-PGA 0/1, p-values were obtained using a stratified Cochran-Mantel-Haenszel test (NRI).
For CFB pp-PGA, adjusted means, 95% confidence intervals, and p-values from an analysis of covariance model (mBOCF).
APR - apremilast; CFB - change from baseline; DEUC - deucravacitinib; NRI - non-responder imputation; PBO - placebo; SD - standard deviation; SE - standard error; W - Week
Source: M5.3.5.1-2 046 CSR Table S.5.20.14 (pp-PGA 0/1), Table S.5.23.13 (CFB pp-PASI); M5.3.5.1-3 047 CSR Table S.5.19.14 (pp-PGA 0/1), Table S.5.23.13 (CFB pp-PASI); M5.3.5.3-4 Global ISE, Appendix 3 Table S.4.1.10 (pp-PGA 0/1), Table S.4.9.1 (CFB pp-PASI)

3.2.1.7 患者報告アウトカム

3.2.1.7.1 Psoriasis Symptoms and Signs Diary（PSSD）

PSSD による乾癬の評価は、ベースラインに PSSD の症状スコア、徴候スコア及び総スコアがそれぞれ 1 以上の被験者を対象とし、被験者全体で約 90%の被験者が評価に含まれた。046 試験、047 試験及び統合解析の投与 16 週及び投与 24 週の PSSD 関連評価項目の結果を Table 3.2.1.7-1 に示す。

なお、PSSD の臨床的に意味のある改善の閾値の算出とこれらの閾値を用いた解析結果報告書を、046 試験及び 047 試験の各 CSR に添付した（M5.3.5.1-2 046 CSR, Appendix 9.2、M5.3.5.1-3 047 CSR, Appendix 9.2）。

PSSD 症状スコア

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）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。

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 $p = 0.0005$）。統合解析でも同様に、投与 16 週のプラセボ群と比較してデュークラバシチニブ群で高かった（名目上の $p < 0.0001$）。アプレミラスト群との比較においても、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、両試験ともデュークラバシチニブ群で数値的に高かった。統合解析では PSSD 症状スコアが 0 を達成した被験者の割合は、投与 16 週及び投与 24 週のいずれもデュークラバシチニブ群でアプレミラスト群より高かった（投与 16 週では名目上の $p = 0.0321$、投与 24 週では名目上の $p = 0.0007$）。

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 $p < 0.0001$）。

統合解析の PSSD 症状スコア変化量の平均値の結果は個々の試験結果と一貫し、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大きく改善した（いずれも名目上の $p < 0.0001$）。

PSSD 徴候スコア

デュークラバシチニブの投与により、乾癬に伴う徴候（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。

両試験の 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 $p < 0.0001$）。

統合解析の PSSD 徴候スコアのベースラインからの変化量の平均値の結果は個々の試験結果と一貫し、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大きく改善した（いずれも名目上の $p < 0.0001$）。

046 試験、047 試験及び統合解析で投与 16 週に PSSD 徴候スコアが 0 であった被験者の割合は、デュークラバシチニブ群ではそれぞれ 4.3%、3.9%及び 4.0%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では、047 試験及び統合解析では投与 16 週に PSSD 徴候スコアが 0 であった被験者の割合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、統合解析ではアプレミラスト群（3.8%）と比べてデュークラバシチニブ群（6.7%）で高い割合であった（名目上の $p = 0.0456$）。

PSSD 総スコア

046 試験及び 047 試験のいずれも、PSSD 総スコアは投与 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 $p < 0.0001$）。

統合解析の PSSD 総スコアのベースラインからの変化量の平均値の結果は個々の試験結果と一貫し、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大きく改善した（名目上の $p < 0.0001$）。

046 試験、047 試験及び統合解析で投与 16 週に PSSD 総スコアが 0 であった被験者の割合は、デュークラバシチニブ群ではそれぞれ 3.0%、2.6%及び 2.7%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では、両試験及び統合解析で、投与 16 週及び投与 24 週に PSSD 総スコアが 0 であった被験者の割合について、投与群間に意味のある差異は認められなかった。

Table 3.2.1.7-1: 投与 16 週及び投与 24 週の PSSD 関連評価項目の結果（046 試験、047 試験及び統合解析） - FAS

	IM011046			IM011047			Pooled IM011046 and IM011047		
	DEUC N=332	**PBO N=166**	**APR N=168**	**DEUC N=511**	**PBO N=255**	**APR N=254**	**DEUC N=843**	**PBO N=421**	**APR N=422**
PSSD Symptom Score 0 Baseline, n[a]	**n = 305**	**n = 149**	**n = 158**	**n = 466**	**n = 238**	**n = 232**	**n = 771**	**n = 387**	**n = 390**
PSSD Symptom Score 0 at W16, n (%)	24 (7.9)	1 (0.7)	7 (4.4)	35 (7.5)	3 (1.3)	10 (4.3)	59 (7.7)	4 (1.0)	17 (4.4)
Difference (95% CI)		7.4 (4.1, 10.7)	3.3 (-1.0, 7.7)		6.2 (3.4, 8.9)	3.3 (-0.3, 6.9)		6.6 (4.5, 8.7)	3.3 (0.5, 6.1)
Odds Ratio (95% CI)		13.67 (1.77, 105.50)	1.84 (0.76, 4.42)		6.40 (1.94, 21.15)	1.82 (0.89, 3.71)		7.94 (2.86, 22.05)	1.82 (1.05, 3.16)
p-value		**0.0013**	0.1702		**0.0005**	0.0928		*< 0.0001*	*0.0321*
PSSD Symptom Score 0 at W24, n (%)	30 (9.8)	--	8 (5.1)	51 (10.9)	--	10 (4.3)	81 (10.5)	--	18 (4.6)
Difference (95% CI)		--	4.7 (-0.0, 9.5)		--	6.8 (2.9, 10.7)		--	5.9 (2.9, 8.9)
Odds Ratio (95% CI)		--	2.05 (0.91, 4.62)		--	2.80 (1.39, 5.63)		--	2.42 (1.43, 4.10)
p-value		--	0.0787		--	*0.0026*		--	*0.0007*
PSSD Symptom Score Baseline, n[b]	**n = 306**	**n = 151**	**n = 158**	**n = 466**	**n = 239**	**n = 233**	**n = 772**	**n = 390**	**n = 391**
Mean at Baseline (SD)	51.7 (25.16)	51.4 (26.77)	56.2 (25.21)	52.3 (26.32)	50.1 (24.79)	51.9 (25.37)	52.1 (25.85)	50.6 (25.55)	53.6 (25.37)

	IM011046			IM011047			Pooled IM011046 and IM011047		
	DEUC N=332	**PBO N=166**	**APR N=168**	**DEUC N=511**	**PBO N=255**	**APR N=254**	**DEUC N=843**	**PBO N=421**	**APR N=422**
CFB in PSSD Symptom Score at W16									
Adjusted Mean CFB (SE) at W16	-26.7 (1.78)	-3.6 (2.13)	-17.8 (2.16)	-28.3 (1.05)	-4.7 (1.41)	-21.1 (1.44)	-27.2 (1.14)	-3.8 (1.36)	-19.3 (1.38)
Adjusted Mean Difference (95% CI)		-23.1 (-27.0, -19.1)	-8.8 (-12.8, -4.9)		-23.6 (-26.9, -20.3)	-7.2 (-10.5, -3.9)		-23.4 (-25.9, -20.9)	-7.9 (-10.4, -5.4)
p-value		*< 0.0001*	**< 0.0001**		*< 0.0001*	**< 0.0001**		*< 0.0001*	*< 0.0001*
CFB in PSSD Symptom Score at W24									
Adjusted Mean CFB (SE) at Week 24	-31.9 (2.01)	--	-20.7 (2.37)	-29.1 (1.11)	--	-21.4 (1.51)	-30.5 (1.31)	--	-21.4 (1.55)
Adjusted Mean Difference (95% CI)		--	-11.2 (-15.2, -7.3)		--	-7.6 (-11.0, -4.2)		--	-9.1 (-11.6, -6.5)
p-value		--	*< 0.0001*		--	*< 0.0001*		--	*< 0.0001*
PSSD Sign Score 0 Baseline, n[a]	**n = 305**	**n = 151**	**n = 157**	**n = 466**	**n = 238**	**n = 233**	**n = 771**	**n = 389**	**n = 390**
PSSD Sign Score 0 at W16, n (%)	13 (4.3)	0	3 (1.9)	18 (3.9)	0	11 (4.7)	31 (4.0)	0	14 (3.6)
Difference (95% CI)		4.3 (2.0, 6.5)	2.2 (-1.0, 5.4)		3.8 (2.1, 5.6)	-0.8 (-4.1, 2.4)		4.0 (2.6, 5.4)	0.4 (-1.9, 2.7)
Odds Ratio (95% CI)		--[c]	2.15 (0.61, 7.57)		--[c]	0.82 (0.38, 1.77)		--[c]	1.12 (0.59, 2.14)
p-value		--[c]	0.2146		--[c]	0.6136		--[c]	0.7224

	IM011046			IM011047			Pooled IM011046 and IM011047		
	DEUC N=332	**PBO N=166**	**APR N=168**	**DEUC N=511**	**PBO N=255**	**APR N=254**	**DEUC N=843**	**PBO N=421**	**APR N=422**
PSSD Sign Score 0 at W24, n (%)	22 (7.2)	--	5 (3.2)	30 (6.4)	--	10 (4.3)	52 (6.7)	--	15 (3.8)
Difference (95% CI)		--	3.9 (-0.1, 7.9)		--	2.3 (-1.2, 5.7)		--	2.9 (0.3, 5.5)
Odds Ratio (95% CI)		--	2.30 (0.85, 6.23)		--	1.57 (0.76, 3.26)		--	1.81 (1.00, 3.25)
p-value		--	0.0896		--	0.2186		--	*0.0456*
PSSD Sign Score Baseline, n[b]	**n = 306**	**n = 151**	**n = 158**	**n = 466**	**n = 239**	**n = 233**	**n = 772**	**n = 390**	**n = 391**
Mean at Baseline (SD)	55.3 (21.81)	55.5 (23.12)	58.6 (22.01)	57.7 (22.13)	55.7 (21.19)	57.2 (21.29)	56.7 (22.02)	55.6 (21.93)	57.8 (21.56)
CFB in PSSD Sign Score at W16									
Adjusted Mean CFB (SE) at W16	-28.9 (1.77)	-5.3 (2.12)	-20.0 (2.16)	-31.9 (1.02)	-7.1 (1.36)	-23.8 (1.39)	-30.2 (1.12)	-5.9 (1.33)	-21.8 (1.35)
Adjusted Mean Difference (95% CI)		-23.6 (-27.6, -19.6)	-8.8 (-12.8, -4.9)		-24.8 (-27.9, -21.6)	-8.0 (-11.2, -4.9)		-24.3 (-26.8, -21.9)	-8.4 (-10.8, -5.9)
p-value		*< 0.0001*	*< 0.0001*		*< 0.0001*	*< 0.0001*		*< 0.0001*	*< 0.0001*
CFB in PSSD Sign Score at W24									
Adjusted Mean CFB (SE) at W24	-33.8 (2.02)	--	-22.5 (2.40)	-32.4 (1.10)	--	-24.2 (1.49)	-33.2 (1.31)	--	-23.8 (1.54)
Adjusted Mean Difference (95% CI)		--	-11.3 (-15.2, -7.3)		--	-8.2 (-11.5, -4.8)		--	-9.4 (-12.0, -6.8)
p-value		--	*< 0.0001*		--	*< 0.0001*		--	*< 0.0001*

	IM011046			IM011047			Pooled IM011046 and IM011047		
	DEUC N=332	**PBO N=166**	**APR N=168**	**DEUC N=511**	**PBO N=255**	**APR N=254**	**DEUC N=843**	**PBO N=421**	**APR N=422**
PSSD Total Score 0 Baseline, n[a]	**n = 305**	**n = 151**	**n = 158**	**n = 466**	**n = 238**	**n = 233**	**n = 771**	**n = 389**	**n = 391**
PSSD Total Score 0 at W16, n (%)	9 (3.0)	0	4 (2.5)	12 (2.6)	0	9 (3.9)	21 (2.7)	0	13 (3.3)
Difference (95% CI)		3.0 (1.1, 4.9)	0.3 (-2.8, 3.4)		2.5 (1.1, 4.0)	-1.2 (-4.1, 1.6)		2.7 (1.6, 3.9)	-0.6 (-2.7, 1.5)
Odds Ratio (95% CI)		--[c]	1.13 (0.34, 3.76)		--[c]	0.67 (0.28, 1.61)		--[c]	0.81 (0.40, 1.64)
p-value		--[c]	0.8458		--[c]	0.3640		--[c]	0.5649
PSSD Total Score 0 at W24, n (%)	18 (5.9)	--	5 (3.2)	22 (4.7)	--	8 (3.4)	40 (5.2)	--	13 (3.3)
Difference (95% CI)		--	2.6 (-1.2, 6.4)		--	1.4 (-1.6, 4.5)		--	1.9 (-0.5, 4.2)
Odds Ratio (95% CI)		--	1.88 (0.68, 5.22)		--	1.45 (0.63, 3.30)		--	1.59 (0.84, 3.01)
p-value		--	0.2172		--	0.3758		--	0.1494
PSSD Total Score Baseline, n[b]	**n = 306**	**n = 151**	**n = 158**	**n = 466**	**n = 239**	**n = 233**	**n = 772**	**n = 390**	**n = 391**
Mean at Baseline (SD)	53.5 (22.80)	53.4 (24.35)	57.4 (23.18)	55.0 (23.63)	52.9 (22.31)	54.5 (22.68)	54.4 (23.30)	53.1 (23.09)	55.7 (22.90)
CFB in PSSD Total Score at W16									
Adjusted Mean CFB (SE) at W16	-27.8 (1.74)	-4.4 (2.09)	-18.9 (2.12)	-30.1 (1.02)	-5.9 (1.36)	-22.5 (1.39)	-28.7 (1.11)	-4.8 (1.32)	-20.6 (1.34)
Adjusted Mean Difference (95% CI)		-23.3 (-27.2, -19.4)	-8.8 (-12.7, -5.0)		-24.2 (-27.4, -21.0)	-7.6 (-10.8, -4.4)		-23.9 (-26.3, -21.4)	-8.1 (-10.6, -5.7)
p-value		*< 0.0001*	*< 0.0001*		*< 0.0001*	*< 0.0001*		*< 0.0001*	*< 0.0001*

	IM011046			IM011047			Pooled IM011046 and IM011047		
	DEUC N=332	**PBO N=166**	**APR N=168**	**DEUC N=511**	**PBO N=255**	**APR N=254**	**DEUC N=843**	**PBO N=421**	**APR N=422**
CFB in PSSD Total Score at W24									
Adjusted Mean CFB (SE) at W24	-32.8 (1.98)	--	-21.6 (2.35)	-30.7 (1.09)	--	-22.8 (1.48)	-31.8 (1.29)	--	-22.6 (1.52)
Adjusted Mean Difference (95% CI)		--	-11.2 (-15.1, -7.4)		--	-7.9 (-11.2, -4.6)		--	-9.2 (-11.8, -6.7)
p-value		--	*< 0.0001*		--	*< 0.0001*		--	*< 0.0001*

a PSSD Symptom Scores or PSSD Sign Scores or PSSD Total Scores ≥ 1 at baseline
b Number of subjects with PSSD Symptom Score or PSSD Sign Score or PSSD Total Score evaluated at baseline and with at least 1 score post baseline
c p-value could not be calculated because there are 0 responders in the placebo group.

Statistically significant p-values are designated using boldface type and nominally significant p-values are designated using italicized type.
The difference and odds ratios are expressed as the difference between DEUC and PBO or DEUC and APR.
For PSSD Symptom/Sign/Total Score 0, p-values were obtained using a stratified Cochran-Mantel-Haenszel test (NRI).
For CFB PSSD endpoints, adjusted means, 95% confidence intervals, and p-values from an analysis of covariance model (mBOCF).
APR - apremilast; CFB - change from baseline; DEUC - deucravacitinib; NRI - non-responder imputation; PBO - placebo; SD - standard deviation; SE - standard error; W - Week
Source: M5.3.5.1-2 046 CSR Table S.5.23.7 (CFB Symptom Score), Table S.5.23.8 (CFB Sign Score), Table S.5.23.9 (CFB Total Score) Table S.5.20.7 (Symptom Score 0), Table S.5.20.8 (Sign Score 0), Table S.5.20.9 (Total Score 0); M5.3.5.1-3 047 CSR Table S.5.23.7 (CFB Symptom Score), Table S.5.23.8 (CFB Sign Score), Table S.5.23.9 (CFB Total Score) Table S.5.19.7 (Symptom Score 0), Table S.5.19.8 (Sign Score 0), Table S.5.19.9 (Total Score 0); M5.3.5.3-4 Global ISE, Appendix 3 Table S.4.9.2 (Symptom Score, CFB), Table S.4.9.3 (Sign Score, CFB), Table S.4.9.4 (Total Score, CFB), Table S.4.1.6 (Symptom Score 0) , Table S.4.1.13 (Sign Score 0), Table S.4.1.14 (Total Score 0)

3.2.1.7.2 Dermatology Life Quality Index（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。統合解析の 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（M5.3.5.3-4 Global ISE, Appendix 3 Table S.4.9.5）。046 試験、047 試験及び統合解析の投与 16 週及び投与 24 週の DLQI の結果を Table 3.2.1.7-2 に示す。

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 $p < 0.0001$）。

統合解析の DLQI（0/1）達成率及び DLQI 変化量の平均値の結果は個々の試験結果と一貫し、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大きく改善した（いずれも名目上の $p < 0.0001$）。

Table 3.2.1.7-2: 投与 16 週及び投与 24 週の DLQI 関連評価項目の結果（046 試験、047 試験及び統合解析） - FAS

	IM011046			IM011047			Pooled IM011046 and IM011047		
	DEUC (N=332)	**PBO (N=166)**	**APR (N=168)**	**DEUC (N=511)**	**PBO (N=255)**	**APR (N=254)**	**DEUC (N=843)**	**PBO (N=421)**	**APR (N=422)**
Baseline, n[a]	**n = 322**	**n = 160**	**n = 161**	**n = 495**	**n = 246**	**n = 247**	**n = 817**	**n = 406**	**n = 408**
DLQI 0/1 at W16, n (%)	132 (41.0)	17 (10.6)	46 (28.6)	186 (37.6)	24 (9.8)	57 (23.1)	318 (38.9)	41 (10.1)	103 (25.2)
Difference (95% CI)		30.5 (23.4, 37.6)	12.3 (3.4, 21.1)		27.9 (22.2, 33.7)	14.6 (7.8, 21.3)		28.8 (24.4, 33.3)	13.7 (8.3, 19.1)
Odds Ratio (95% CI)		6.04 (3.46, 10.53)	1.73 (1.15, 2.60)		5.38 (3.42, 8.47)	2.01 (1.42, 2.85)		5.68 (3.99, 8.08)	1.89 (1.45, 2.46)
p-value		**< 0.0001**	*0.0088*		**< 0.0001**	*< 0.0001*		*< 0.0001*	*< 0.0001*
DLQI 0/1 at W24, n (%)	155 (48.1)	--	39 (24.2)	205 (41.4)	--	53 (21.5)	360 (44.1)	--	92 (22.5)
Difference (95% CI)		--	24.3 (15.7, 32.8)		--	20.0 (13.3, 26.7)		--	21.5 (16.2, 26.8)
Odds Ratio (95% CI)		--	2.98 (1.95, 4.57)		--	2.60 (1.83, 3.71)		--	2.71 (2.07, 3.55)
p-value		--	*< 0.0001*		--	*< 0.0001*		--	*< 0.0001*
DLQI Baseline, n[b]	**n = 330**	**n = 163**	**n = 162**	**n = 502**	**n = 253**	**n = 251**	**n = 832**	**n = 416**	**n = 413**
Mean at Baseline (SD)	12.0 (6.68)	11.4 (6.61)	12.4 (6.78)	11.8 (6.53)	11.8 (6.81)	12.5 (6.66)	11.9 (6.59)	11.6 (6.72)	12.5 (6.70)
CFB DLQI at W16									
Adjusted Mean CFB (SE)	-8.5 (0.42)	-3.3 (0.50)	-5.9 (0.51)	-7.6 (0.24)	-3.0 (0.33)	-5.8 (0.33)	-8.1 (0.27)	-3.3 (0.32)	-6.0 (0.33)
Adjusted Mean Difference (95% CI)		-5.2 (-6.1, -4.2)	-2.6 (-3.5, -1.7)		-4.5 (-5.3, -3.8)	-1.7 (-2.5, -1.0)		-4.8 (-5.4, -4.2)	-2.1 (-2.7, -1.5)
p-value		*< 0.0001*	*< 0.0001*		*< 0.0001*	*< 0.0001*		*< 0.0001*	*< 0.0001*

	IM011046			IM011047			Pooled IM011046 and IM011047		
	DEUC (N=332)	**PBO (N=166)**	**APR (N=168)**	**DEUC (N=511)**	**PBO (N=255)**	**APR (N=254)**	**DEUC (N=843)**	**PBO (N=421)**	**APR (N=422)**
CFB DLQI, W24, n (%)									
Adjusted Mean CFB (SE)	-8.6 (0.43)	--	-5.6 (0.52)	-7.5 (0.25)	--	-5.5 (0.34)	-8.1 (0.30)	--	-5.7 (0.35)
Adjust Mean Difference (95% CI)		--	-2.9 (-3.7, -2.1)		--	-2.1 (-2.8, -1.3)		--	-2.4 (-3.0, -1.8)
p-value		--	*< 0.0001*		--	*< 0.0001*		--	*< 0.0001*

a Number of subjects with a DLQI Score ≥ 2 at baseline
b Number of subjects with a DLQI Score evaluated at baseline and with at least 1 score post baseline
Statistically significant p-values are designated using boldface type and nominally significant p-values are designated using italicized type.
The difference and odds ratios are expressed as the difference between DEUC and PBO or DEUC and APR.
For DLQI 0/1, p-values were obtained using a stratified Cochran-Mantel-Haenszel test (NRI).
For CFB DLQI endpoints, adjusted means, 95% confidence intervals, and p-values from an analysis of covariance model (mBOCF)
APR - apremilast; CFB - change from baseline; DEUC - deucravacitinib; NRI - non-responder imputation; PBO - placebo; SD - standard deviation; SE - standard error; W - Week
Source: M5.3.5.1-2 046 CSR Table S.5.20.12, Table S.5.23.10 (CFB); M5.3.5.1-3 047 CSR Table S.5.19.12, Table S.5.23.10 (CFB); M5.3.5.3-4 Global ISE, Appendix 3 Table S.4.1.8, Table S.4.9.5 (CFB)

3.2.1.7.3 36-Item Short Form Health Survey（SF-36）

046 試験及び 047 試験の投与 16 週及び投与 24 週の SF-36 PCS スコア及び MCS スコアのベースラインからの変化量を Table 3.2.1.7-3 に示す。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 $p = 0.0218$）。両試験とも、デュークラバシチニブ群では SF-36 PCS スコア変化量の平均値は、臨床的に重要な最小差の 2.5 を投与 16 週及び投与 24 週に上回ったが（Maruish, 2011）、プラセボ群及びアプレミラスト群の SF-36 PCS スコア変化量の平均値は、臨床的に重要な最小差を達成しなかった。

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。

Table 3.2.1.7-3: **投与 16 週及び投与 24 週の SF-36 PCS スコア及び MCS スコアのベースラインからの変化量：共分散分析（mBOCF 法）（046 試験及び 047 試験） - FAS**

	IM011046			IM011047		
	DEUC (N=332)	**PBO (N=166)**	**APR (N=168)**	**DEUC (N=511)**	**PBO (N=255)**	**APR (N=254)**
Baseline, n[a]	**n = 329**	**n = 161**	**n = 162**	**n = 499**	**n = 253**	**n = 249**
Baseline Mean (SD)	49.7 (7.49)	49.1 (8.34)	48.5 (8.49)	49.1 (8.48)	49.4 (9.45)	49.0 (8.74)
CFB in SF-36 PCS						
Adjusted Mean CFB (SE) **at W16**	2.8 (0.46)	0.8 (0.55)	2.1 (0.57)	2.7 (0.27)	1.1 (0.37)	1.7 (0.37)
Adjusted Mean Difference (95% CI)		2.0 (1.0, 3.1)	0.8 (-0.2, 1.8)		1.6 (0.7, 2.4)	1.0 (0.1, 1.9)
p-value		*< 0.0001*	0.1295		*0.0003*	*0.0218*
Adjusted Mean CFB (SE) **at W24**	3.2 (0.54)	--	1.7 (0.64)	3.1 (0.30)	--	1.8 (0.41)
Adjusted Mean Difference (95% CI)		--	1.6 (0.5, 2.6)		--	1.4 (0.4, 2.3)
p-value		--	*0.0029*		--	*0.0045*
Baseline, n[a]	**n = 329**	**n = 161**	**n = 162**	**n = 499**	**n = 253**	**n = 249**
Baseline Mean (SD)	52.9 (8.90)	53.4 (7.46)	53.2 (8.41)	54.4 (7.63)	54.1 (7.83)	53.5 (8.06)
CFB in SF-36 MCS						
Adjusted Mean CFB (SE) **at W16**	1.8 (0.51)	0.4 (0.60)	0.5 (0.62)	0.4 (0.29)	-0.0 (0.40)	0.7 (0.40)
Adjusted Mean Difference (95% CI)		1.3 (0.2, 2.5)	1.3 (0.2, 2.4)		0.5 (-0.4, 1.4)	-0.3 (-1.2, 0.6)
p-value		*0.0182*	*0.0251*		0.3095	0.5347
Adjusted Mean CFB (SE) **at W24**	2.2 (0.57)	--	0.4 (0.68)	0.4 (0.29)	--	0.8 (0.40)
Adjusted Mean Difference (95% CI)		--	1.7 (0.6, 2.8)		--	-0.4 (-1.3, 0.5)
p-value		--	*0.0024*		--	0.4190

a Number of subjects with SF-36 PCS or MCS Score at baseline and at least 1 score post baseline
Adjusted means, 95% confidence intervals, and p-values from an analysis of covariance model. Nominally significant p-values are designated using italicized type.
The difference is expressed as the difference between DEUC and PBO or DEUC and APR.
APR - apremilast; CFB - change from baseline; DEUC - deucravacitinib; PBO - placebo; SD - standard deviation; SE - standard error; W - Week
Source: M5.3.5.1-2 046 CSR Table S.5.23.16 (MCS), Table S.5.23.17 (PCS); M5.3.5.1-3 047 CSR Table S.5.23.16 (MCS), Table S.5.23.17 (PCS)

3.2.1.7.4 Euro Quality of Life Five Dimensions Questionnaire: 3-Level Version（EQ-5D-3L）

046 試験及び 047 試験の投与 16 週及び投与 24 週の EQ-5D-3L VAS スコアのベースラインからの変化量を Table 3.2.1.7-4 に示す。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 $p = 0.0022$）。

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 $p = 0.1366$）。

統合解析での EQ-5D-3L VAS スコア変化量（平均値）は、投与 16 週のプラセボ群との比較（名目上の $p < 0.0001$）、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（名目上の $p = 0.0059$ 及び $p = 0.0015$）、デュークラバシチニブ群で改善が認められた。

Table 3.2.1.7-4: **投与 16 週及び投与 24 週の EQ-5D-3L VAS スコアのベースラインからの変化量：共分散分析（mBOCF 法）（046 試験、047 試験及び統合解析） - FAS**

	IM011046			IM011047			Pooled IM011046 and IM011047		
	DEUC (N=332)	**PBO (N=166)**	**APR (N=168)**	**DEUC (N=511)**	**PBO (N=255)**	**APR (N=254)**	**DEUC (N=843)**	**PBO (N=421)**	**APR (N=422)**
Baseline, n[a]	**n = 328**	**n = 160**	**n = 161**	**n = 477**	**n = 245**	**n = 242**	**n=805**	**n=405**	**n=403**
Baseline Mean (SD)	71.8 (18.97)	74.9 (17.36)	71.8 (17.81)	74.7 (18.54)	75.3 (18.10)	71.5 (19.65)	73.5 (18.76)	75.1 (17.79)	71.6 (18.92)
Adjusted Mean CFB (SE) at Week 16	7.5 (1.18)	0.9 (1.41)	3.8 (1.45)	4.7 (0.71)	1.2 (0.96)	3.4 (0.96)	5.1 (0.71)	0.3 (0.87)	2.8 (0.87)
Adjusted Mean Difference (95% CI)		6.6 (4.0, 9.2)	3.6 (1.1, 6.2)		3.5 (1.3, 5.7)	1.3 (-0.9, 3.6)		4.8 (3.1, 6.5)	2.4 (0.7, 4.1)
p-value		*< 0.0001*	*0.0059*		*0.0022*	0.2434		*< 0.0001*	*0.0059*
Adjusted Mean CFB (SE) at Week 24	6.2 (1.37)	--	2.1 (1.64)	5.7 (0.68)	--	4.1 (0.92)	4.9 (0.76)	--	2.2 (0.90)
Adjusted Mean Difference (95% CI)		--	4.1 (1.4, 6.7)		--	1.6 (-0.5, 3.7)		--	2.7 (1.0, 4.3)
p-value		--	*0.0028*		--	0.1366		--	*0.0015*

a Number of subjects with an EQ-5D VAS score at baseline and at least 1 score post baseline
Adjusted means, 95% confidence intervals, and p-values from an analysis of covariance model.
Nominally significant p-values are designated using italicized type.
The difference is expressed as the difference between DEUC and PBO or DEUC and APR.
APR - apremilast; CFB - change from baseline; DEUC - deucravacitinib; PBO - placebo; SD - standard deviation, SE - standard error
Source: M5.3.5.1-2 046 CSR Table S.5.23.18; M5.3.5.1-3 047 CSR Table S.5.23.18; M5.3.5.3-4 Global ISE, Appendix 3 Table S.4.10.2 (Week 24, pooled), Table S.4.10.3 (Week 24, IM011046), Table S.4.10.4 (Week 24, IM011047)

3.2.1.8 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ダー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。

3.2.1.8.1 投与 52 週までの有効性

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 達成率及び sPGA（0/1）達成率を評価し、継続投与による有効性の持続が示された。046 試験の PASI 75 達成率及び sPGA（0/1）達成率の投与開始から投与 52 週までの経時変化をそれぞれ Figure 3.2.1.8-1 及び Figure 3.2.1.8-3 に示す。

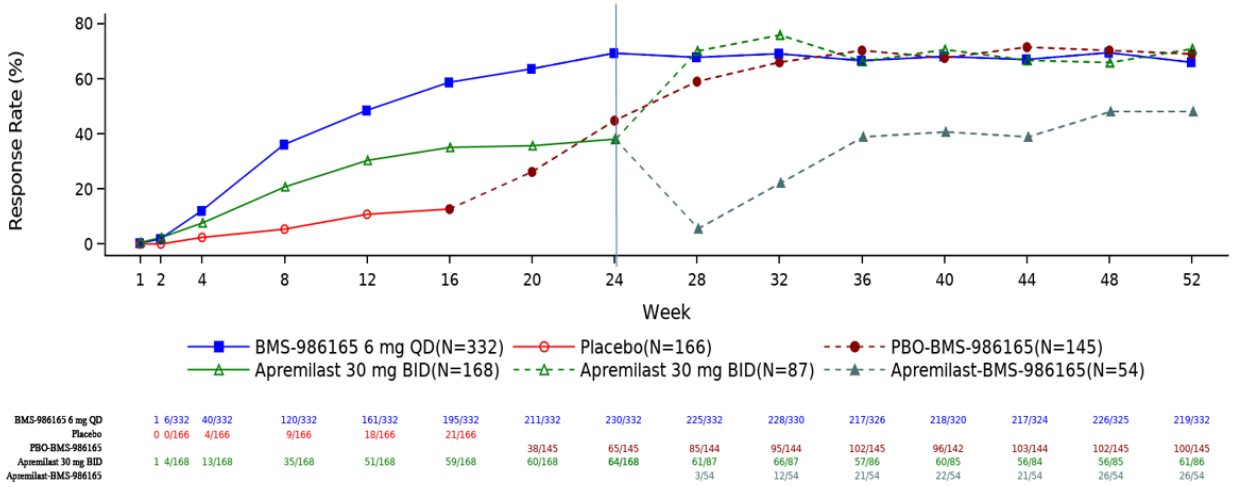
デュークラバシチニブ群の PASI 75 達成率は、投与 16 週に 58.4%、投与 24 週に 69.3%と改善し続け、その後投与 52 週まで維持された（65.1%）。プラセボ群では投与 16 週にプラセボからデュークラバシチニブに切り替えられ、切り替え後 4 週（投与 20 週）の PASI 75 達成率は 26.2%であった。切り替え後 12 週（投与 28 週）の PASI 75 達成率は 59.0%で、デュークラバシチニブ群の投与 16 週の PASI 75 達成率と同程度であった（Table 3.2.1.4-1、M5.3.5.1-2 046 CSR, Table S.5.20.2, Table S.5.22.12）。

sPGA（0/1）達成率も PASI 75 達成率と一貫した結果が得られた。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（Table 3.2.1.5-1、M5.3.5.1-2 046 CSR, Table S.5.22.11）。

046 試験のアプレミラスト群における投与 24 週の PASI 50 レスポンダー別の PASI 75 達成率及び sPGA（0/1）達成率を Figure 3.2.1.8-2 及び Figure 3.2.1.8-4 に示す。投与 24 週に PASI 50 を達成した被験者（87 例）はアプレミラスト投与を継続し、PASI 50 を達成しなかった被験者（54 例）はデュークラバシチニブに切り替えられた。アプレミラストからデュークラバシチニブに切り替えられた被験者では、切り替え後 8 週（投与 32 週）に PASI 75 達成率が改善し（22.2%）、投与 52 週まで改善し続けた（46.3%）（M5.3.5.1-2 046 CSR, Table S.5.22.12）。sPGA（0/1）達成率も同様の結果であり、投与 24 週に PASI 50 を達成せずにアプレミラストからデュークラバシチニブに切り替えられた被験者の 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

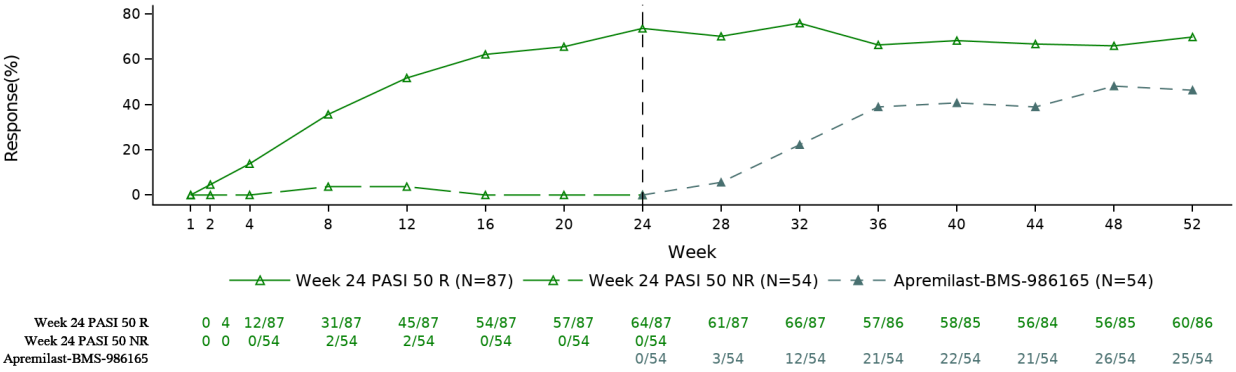
続けた（42.6%）（M5.3.5.1-2 046 CSR, Table S.5.22.11）。アプレミラストの投与を継続した被験者のPASI 75 達成率及び sPGA（0/1）達成率は投与 52 週まで維持された。

Figure 3.2.1.8-1: **PASI 75 達成率の投与 52 週までの経時変化：ノンレスポンダー補完法（046 試験） - FAS**



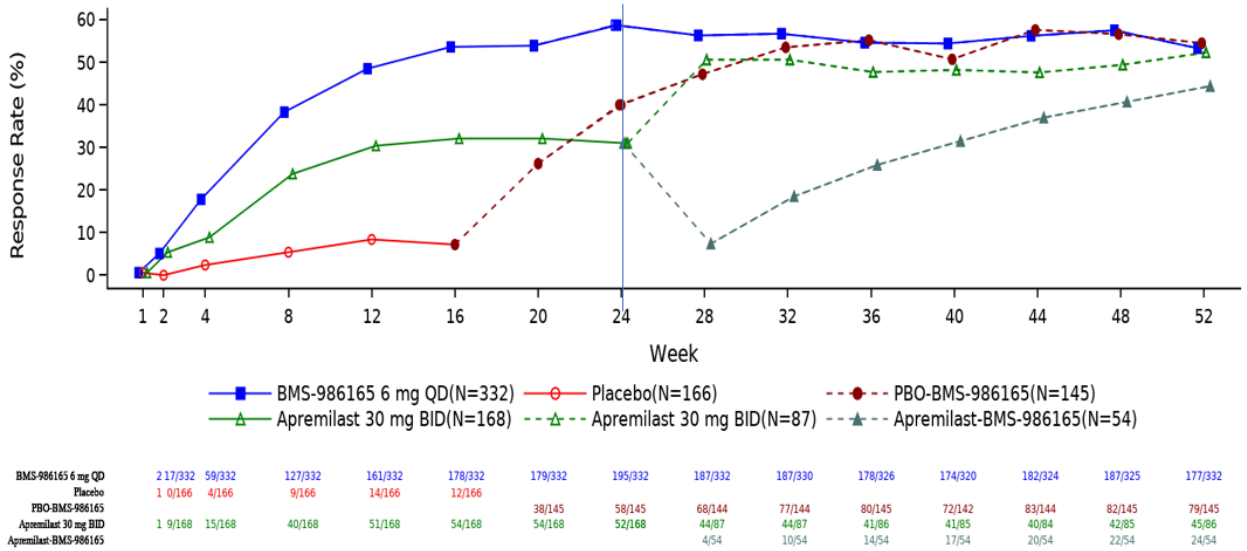
The green closed triangles represent PASI 50 non-responders in the apremilast group at Week 24 who were switched to deucravacitinib, and the green open triangles represent the PASI 50 responders in the apremilast group at Week 24 who continued on apremilast.
BMS-986165 - deucravacitinib
Source: M5.3.5.1-2 046 CSR Figure S.5.13.2

Figure 3.2.1.8-2: **アプレミラスト群の PASI 50 レスポンダー別 PASI 75 達成率の投与 52 週までの経時変化：ノンレスポンダー補完法（046 試験） - FAS**



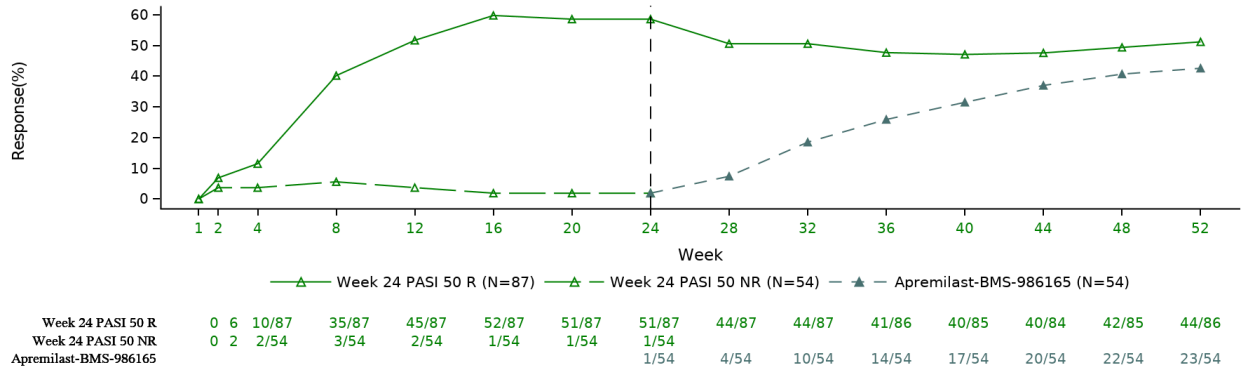
Week 24 PASI 50 responders (R) are defined as subjects who were originally randomized to apremilast and achieved PASI 50 response at Week 24 and continued to receive apremilast through Week 52
Week 24 PASI 50 non-responders (NR) are defined as subjects who were originally randomized to apremilast and did not achieve PASI 50 response at Week 24 and were switched to deucravacitinib 6 mg QD.
BMS-986165 - deucravacitinib
Source: M5.3.5.3-4 Global ISE, Appendix 3 Figure S.4.10.2

Figure 3.2.1.8-3: **sPGA（0/1）達成率の投与 52 週までの経時変化：ノンレスポンダー補完法（046 試験） - FAS**



The green closed triangles represent PASI 50 non-responders in the apremilast group at Week 24 who were switched to deucravacitinib, and the green open triangles represent the PASI 50 responders in the apremilast group at Week 24 who continued on apremilast.
BMS-986165 - deucravacitinib
Source: M5.3.5.1-2 046 CSR Figure S.5.13.1

Figure 3.2.1.8-4: **アプレミラスト群の PASI 50 レスポンダー別 sPGA（0/1）達成率の投与 52 週までの経時変化：ノンレスポンダー補完法（046 試験） - FAS**

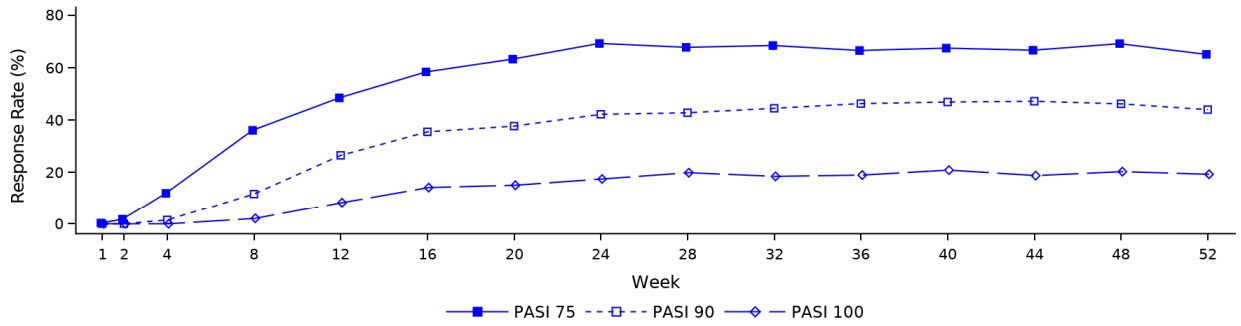


Week 24 PASI 50 responders (R) are defined as subjects who were originally randomized to apremilast and achieved PASI 50 response at Week 24 and continued to receive apremilast through Week 52.
Week 24 PASI 50 non-responders (NR) are defined as subjects who were originally randomized to apremilast and did not achieve PASI 50 response at Week 24 and were switched to deucravacitinib 6 mg QD.
BMS-986165 - deucravacitinib
Source: M5.3.5.3-4 Global ISE, Appendix 3 Figure S.4.10.1

046 試験のデュークラバシチニブ群の PASI 75 達成率、PASI 90 達成率及び PASI 100 達成率の投与開始から投与 52 週まで経時変化を Figure 3.2.1.8-5 に、sPGA（0/1）達成率及び sPGA（0）達成率の投与開始から投与 52 週まで経時変化を Figure 3.2.1.8-6 に示す。

046 試験では、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 達成率は投与 52 週まで維持された（それぞれ 44.0%及び 19.3%）。sPGA（0/1）達成率と同様に、デュークラバシチニブ群の PGA（0）達成率についても、投与 52 週まで維持された（23.5%）（M5.3.5.1-2 046 CSR, Table S.5.22.11, Table S.5.22.12）。

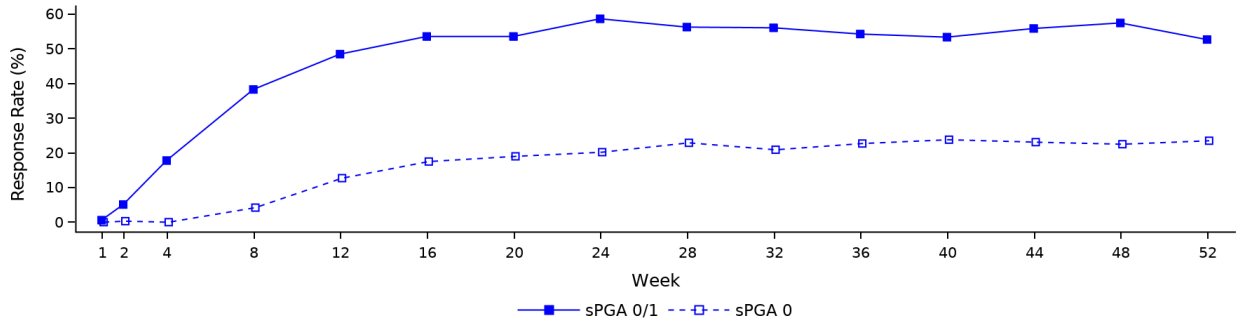
Figure 3.2.1.8-5: **デュークラバシチニブ群の PASI 75 達成率、PASI 90 達成率及び PASI 100 達成率の投与 52 週までの経時変化：ノンレスポンダー補完法（046 試験） - FAS**



PASI 75	40/332	120/332	161/332	194/332	210/332	230/332	225/332	226/330	217/326	216/320	216/324	225/325	216/332
PASI 90	5/332	39/332	88/332	118/332	125/332	140/332	142/332	147/330	151/326	150/320	153/324	150/325	146/332
PASI 100	0/332	7/332	28/332	47/332	50/332	58/332	66/332	61/330	62/326	67/320	61/324	66/325	64/332

Source: M5.3.5.3-4 Global ISE, Appendix 3 Figure S.5.18.1

Figure 3.2.1.8-6: **デュークラバシチニブ群の sPGA（0/1）達成率及び sPGA（0）達成率の投与 52 週までの経時変化：ノンレスポンダー補完法（046 試験） - FAS**



sPGA 0/1	59/332	127/332	161/332	178/332	178/332	195/332	187/332	185/330	177/326	171/320	181/324	187/325	175/332
sPGA 0	0/332	14/332	42/332	58/332	63/332	67/332	76/332	69/330	74/326	76/320	75/324	73/325	78/332

Source: M5.3.5.3-4 Global ISE, Appendix 3 Figure S.4.6

3.2.1.8.2 投与 24 週のレスポンダー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（レスポンダー）における投与 52 週のデュークラバシチニブの効果の維持を評価した。

047 試験

047 試験のデュークラバシチニブ群での投与 24 週のレスポンダーにおける投与 52 週の PASI 達成率及び sPGA（0/1）達成率の維持を Table 3.2.1.8-1 に示す。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。

Table 3.2.1.8-1: 投与 24 週のレスポンダーにおける投与 52 週の PASI 達成率及び sPGA（0/1）達成率：ノンレスポンダー補完法（047 試験） - FAS

Efficacy Endpoint	DEUC-DEUC (Maintenance Group)	DEUC-Placebo (Withdrawal Group)
PASI 75 Responders at Week 52, n (%)	119/148 (80.4)	47/150 (31.3)
PASI 90 Responders at Week 52, n (%)	63/86 (73.3)	17/78 (21.8)
PASI 100 Responders at Week 52, n (%)	22/35 (62.9)	2/31 (6.5)
sPGA 0/1 Responders at Week 52, n (%)	83/118 (70.3)	28/119 (23.5)

Response rate is the number of sPGA 0/1 responders (or PASI 75/90/100 responders) at Week 52, over the corresponding Week 24 responders.
DEUC - deucravacitinib
Source: M5.3.5.3-4 Global ISE, Appendix 3 Table S.5.20.2.8 (PASI 90), Table S.5.20.2.9 (PASI 100); M5.3.5.1-3 047 CSR Table S.5.20.1.2.1 (PASI 75), Table S.4.6.3 (sPGA 0/1)

046 試験

046 試験のデュークラバシチニブ群での投与 24 週のレスポンダーにおける投与 52 週の PASI 達成率及び sPGA（0/1）達成率の維持を Table 3.2.1.8-2 に示す。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持続が示された。

Table 3.2.1.8-2: 投与 24 週のレスポンダーにおける投与 52 週の PASI 達成率及び sPGA（0/1）達成率：ノンレスポンダー補完法（046 試験） - FAS

Efficacy Endpoint	DEUC 6 mg QD
PASI 75 Responders at Week 52, n (%)	187/230 (81.3)
PASI 90 Responders at Week 52, n (%)	103/140 (73.6)
PASI 100 Responders at Week 52, n (%)	36/58 (62.1)
sPGA 0/1 Responders at Week 52, n (%)	151/195 (77.4)

Response rate is the number of sPGA 0/1 responders (or PASI 75/90/100 responders) at Week 52, over the corresponding Week 24 responders.
DEUC - deucravacitinib
Source: M5.3.5.1-2 046 CSR Table S.5.20 (sPGA 0/1), Table S.5.21.1 (PASI 75); M5.3.5.3-4 Global ISE, Appendix 3 Table S.5.21.2 (PASI 90), Table S.5.21.3 (PASI 100)

3.2.1.8.3 投与 24 週及び投与 52 週の両時点での効果の持続

046 試験ではデュークラバシチニブの効果の持続を評価するために、投与 24 週及び投与 52 週の両時点に PASI 75、PASI 90 及び sPGA（0/1）を達成した被験者の割合について、アプレミラストと比較した（Table 3.2.1.8-3）。投与 24 週及び投与 52 週の両時点での PASI 75 達成率、PASI 90 達成率及び sPGA（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統計学的に有意に高く（それぞれ $p < 0.0001$、$p < 0.0001$ 及び $p = 0.0002$）、アプレミラスト群と比べてデュークラバシチニブ群の持続的な有効性が示された。

Table 3.2.1.8-3: 投与 24 週及び投与 52 週の両時点での PASI 75 達成率、PASI 90 達成率及び sPGA（0/1）達成率：ノンレスポンダー補完法（046 試験） - FAS

	DEUC (N=332)	Apremilast (N=168)
PASI 75 at Week 52 and Week 24, n (%)	187/332 (56.3)	51/167 (30.5)
Difference (95% CI)	25.5 (16.9, 34.0)	
Odds Ratio (95% CI)	3.11 (2.06, 4.69)	
p-value	**< 0.0001**	
sPGA 0/1 at Week 52 and Week 24, n (%)	151/332 (45.5)	37/167 (22.2)
Difference (95% CI)	23.0 (14.9, 31.1)	
Odds Ratio (95% CI)	3.03 (1.96, 4.69)	
p-value	**< 0.0001**	
PASI 90 at Week 52 and Week 24, n (%)	103/332 (31.0)	26/167 (15.6)
Difference (95% CI)	15.2 (8.0, 22.4)	
Odds Ratio (95% CI)	2.55 (1.55, 4.19)	
p-value	**0.0002**	

p-values were obtained using a stratified Cochran-Mantel-Haenszel test.
Statistically significant p-values are designated using boldface type.
The difference and odds ratios are expressed as the difference between DEUC and Apremilast.
DEUC - deucravacitinib
Source: M5.3.5.1-2 046 CSR Table S.5.16.1 (sPGA 0/1), Table S.5.16.2 (PASI 75), Table S.5.16.3 (PASI 90)

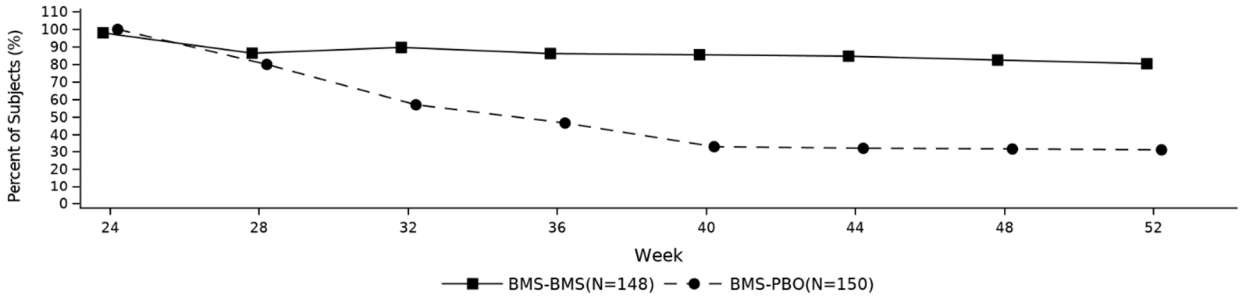
3.2.1.8.4 投与後の効果の持続性

PASI 75 反応の消失

047 試験では、デュークラバシチニブ群で投与 24 週に PASI 75 を達成した被験者は、再ランダム化により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）を投与された。投与 24 週の PASI 75 レスポンダーでの PASI 75 達成率の投与 52 週までの経時変化及び PASI 反応消失までの期間を、それぞれ Figure 3.2.1.8-7 及び Table 3.2.1.8-4 に示す。

投与 24 週の PASI 75 レスポンダーのうち投与 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。デュークラバシチニブの投与中止群での PASI 75 反応の消失は、投与中止（投与 24 週）から約 4 週後の初回評価時に認められた。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。

Figure 3.2.1.8-7: 投与 24 週の PASI 75 レスポンダーでの PASI 75 達成率の投与 52 週までの経時変化：ノンレスポンダー補完法（047 試験） - FAS



Summaries based on Week 24 PASI assessment (per IRT response).
BMS-BMS (ie, DEUC-DEUC) is defined as subjects initially randomized to DEUC who were PASI 75 responders re-randomized to continue DEUC at Week 24 (maintenance group).
BMS-PBO (ie, DEUC-PBO) is defined as subjects initially randomized to DEUC who were PASI 75 responders re-randomized to placebo at Week 24 (withdrawal group).
Source: M5.3.5.3-4 Global ISE, Appendix 3 Figure S.5.11.2.1.2

Table 3.2.1.8-4: PASI 75 反応の消失までの期間（047 試験） - FAS

	DEUC-DEUC (maintenance group) (n= 145)	DEUC-Placebo (withdrawal group) (n=150)
Subjects who Lost PASI 75 Response, n (%)	39 (26.9%)	118 (78.7%)
Median Time (95% CI) to Loss (days)	--[a]	85.0 (62.0, 105.0)
p-value		*p < 0.0001*

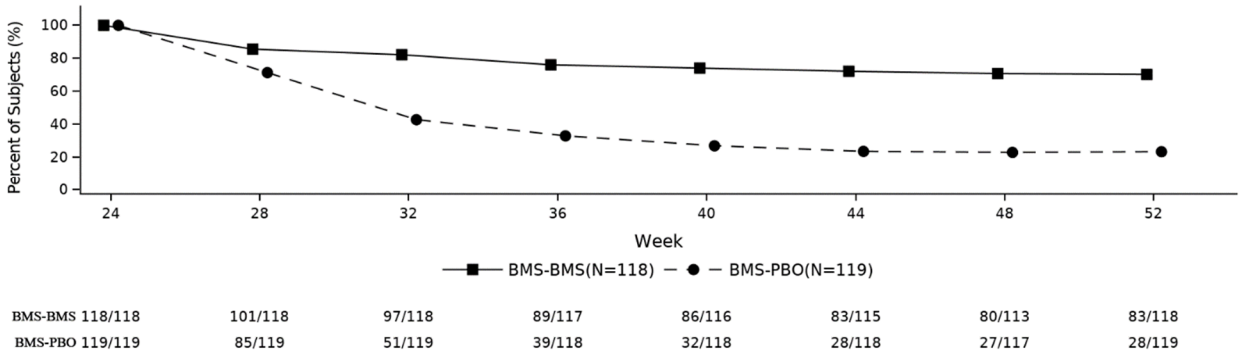
a Median time to loss cannot be calculated as < 50% of subjects had PASI 75 loss through Week 52.
Time to first loss and 95% CI determined by Kaplan-Meier product limit method.
p-value determined from a log-rank test stratified by geographic region, body weight and prior biologic use to compare distribution of time to relapse of Week 24 PASI 75 DEUC responders.
A nominally significant p-value is designated using italicized type.
DEUC - deucravacitinib; PBO - placebo
Source: M5.3.5.1-3 047 CSR Table S.5.24.2.2

sPGA（0/1）反応の消失

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、投与 24 週に sPGA（0/1）も達成した被験者は約 80%であった（M5.3.5.1-3 047 CSR, Table S.5.20.1.1.1）。投与 24 週の PASI 75 及び sPGA（0/1）レスポンダーでの sPGA（0/1）達成率の投与 52 週までの経時変化及び sPGA（0/1）反応消失までの期間を、それぞれ Figure 3.2.1.8-8 及び Table 3.2.1.8-5 に示す。

投与 24 週の PASI 75 及び sPGA（0/1）レスポンダーのうち投与 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。デュークラバシチニブの投与中止群での sPGA（0/1）反応の消失は、投与中止（投与 24 週）から約 4 週後の初回評価時に認められた。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。

Figure 3.2.1.8-8: **投与 24 週の PASI 75 及び sPGA（0/1）レスポンダーでの sPGA（0/1）達成率の投与 52 週までの経時変化：ノンレスポンダー補完法（047 試験） - FAS**



Summaries based on Week 24 sPGA 0/1 assessment (per IRT response).
BMS-BMS (ie, DEUC-DEUC) subjects in the maintenance group
BMS-PBO (ie, DEUC-PBO) subjects in the withdrawal group
Source: Program Source: /gbs/prod/clin/programs/im/011/pso/ebr26-20210324/rpt Program Name: rg-ef-mspga01wk24lp-v01.sas 12AUG2021:13:23:45

Table 3.2.1.8-5: **sPGA（0/1）反応の消失までの期間（047 試験） - FAS**

	DEUC-DEUC (maintenance group) (n= 118)	**DEUC-Placebo (withdrawal group) (n=119)**
Subjects who lost sPGA 0/1 response, n (%)	55 (46.6%)	104 (87.4%)
Median time (95% CI) to loss (days)	--[a]	57.0 (57.0, 79.0)
p-value		*p < 0.0001*

a Median time loss cannot be calculated as < 50% of subjects had sPGA 0/1 loss through Week 52.
Time to first loss and 95% CI determined by Kaplan-Meier product limit method.
p-value determined from a log-rank test stratified by geographic region, body weight and prior biologic use to compare distribution of time to relapse of Week 24 PASI 75 DEUC responders.
Nominally significant p-value is designated using italicized type.
DEUC - deucravacitinib
Source: M5.3.5.1-3 047 CSR Table S.5.24.3.2

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。投与 24 週の PASI 75 レスポンダーでの再発状況及び再発までの期間の Kaplan Meier Plot を、それぞれ Table 3.2.1.8-6 及び Figure 3.2.1.8-9 に示す。

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（$p < 0.0001$）。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

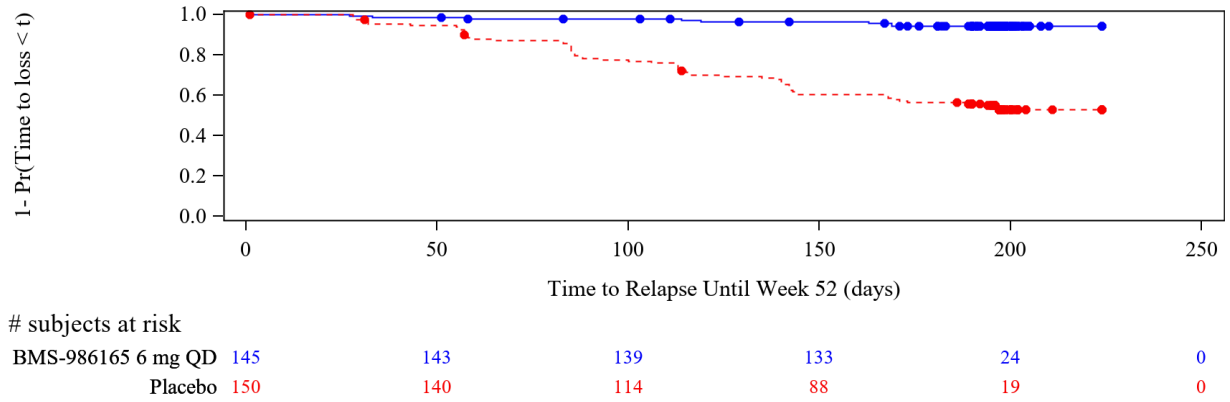
（Table 3.2.1.8-4）、再発した被験者の割合は継続投与群及び投与中止群のいずれも 50%未満であり、再発までの期間の中央値は推定できなかった。投与中止群の再発までの期間の中央値は観察期間である 28 週（196 日）を超えることからも、デュークラバシチニブの効果の持続性が支持される。

Table 3.2.1.8-6: 投与 24 週の PASI 75 レスポンダーでの再発状況（047 試験） - FAS

	Placebo N = 150	DEUC 6 mg QD N = 511
		DEUC 6 mg QD N = 145
STATUS		
RELAPSE AFTER WEEK 24 (%)	68 (45.3)	8 (5.5)
TIME TO RELAPSE AFTER WEEK 24[a]		
PERCENTILE (95% CI)		
MEDIAN	--[b]	--[b]
P VALUE (DEUC 6MG QD COMPARED WITH PLACEBO)	**< 0.0001**[c]	

a Time to relapse and 95% CI was determined by Kaplan-Meier product limit method. Time to relapse was censored at 224 days after Week 24 which includes an additional 28 days beyond the nominal Week 52 visit schedule.
b Median time to relapse cannot be calculated as < 50% of subjects relapsed.
c p-value was determined from a log-rank test stratified by geographic region, body weight and prior biologic use to compare the distribution of time to relapse of Week 24 PASI 75 DEUC responders. The boldface type indicates a statistically significant p-value.
DEUC - deucravacitinib
Source: M5.3.5.1-3 047 CSR Table S.5.24.1.2

Figure 3.2.1.8-9: Kaplan Meier Plot：投与 24 週の PASI 75 レスポンダーでの再発までの期間（047 試験） - FAS



Time to relapse was determined by the Kaplan-Meier product limit method. Time to relapse was censored at 224 days after Week 24 which includes an additional 28 days beyond the nominal Week 52 visit schedule.
Source: M5.3.5.1-3 047 CSR Figure S.5.12.1.2

リバウンド

047 試験でのみリバウンドを評価した。リバウンドは、PASI スコアがベースライン PASI スコアの 125%を超える、又は治療中止後 2 ヵ月以内に新たな膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症若しくはより炎症性の乾癬の発現と定義した。

047 試験では、投与 24 週以降の治療中止及び維持投与期に、デュークラバシチニブの投与中止群の被験者 150 例にリバウンドは認められなかった（M5.3.5.1-3 047 CSR, Table S.5.20.2.5）。

再投与

047 試験では、投与 24 週に PASI 75 を達成しプラセボに再ランダム化された被験者が再発した場合、デュークラバシチニブを投与することで再投与に関する情報を収集する予定であった。1.1.1 項に記載したとおり、予期せぬ IRT システム制御の障害により、再発が認められた被験者はデュークラバシチニブに切り替えられず、再投与を評価することはできなかった。投与中止後の再発が全体で 106 例（ランダム化された全被験者の約 10%）の被験者に認められたが、これらの被験者はデュークラバシチニブに切り替えられず、プラセボを投与 52 週まで投与された。

047 試験でデュークラバシチニブの再投与の評価を行えなかったため、047 試験のデュークラバシチニブの投与中止群で再発が認められ、その後、長期継続試験の 075 試験でデュークラバシチニブを投与された被験者を解析した。これらの被験者（54 例）の PASI 75 達成率及び sPGA（0/1）達成率は、投与 16 週にいずれも 77.8%（42 例）、投与 24 週に 88.9%（48 例）及び 74.1%（40 例）であった（M5.3.5.3-4 Global ISE, Appendix 3 Table S.5.3.1）。

3.2.1.8.5 投与 52 週のその他の評価項目

046 試験でのデュークラバシチニブの 52 週間投与によるその他の有効性評価項目の結果を以下に示す。

部位別の評価

頭皮病変：ss-PGA 達成率

046 試験でベースラインの ss-PGA スコアが 3 以上の被験者において、デュークラバシチニブを 52 週間投与後の ss-PGA（0/1）達成率は 65.6%であり、頭皮病変の改善が認められた。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は、ss-PGA（0/1）反応の改善が切り替え後 4 週（投与 20 週）には認められ、投与 52 週の ss-PGA（0/1）達成率は 69.7%で、デュークラバシチニブ群と同程度であった（Table 3.2.1.8-7）。

Table 3.2.1.8-7: ss-PGA（0/1）達成率の経時変化：ノンレスポンダー補完法（046 試験） - FAS

	Number (%) of Subjects	
	DEUC (N=332)	**PBO-DEUC (N=166)**
Subjects with ss-PGA ≥ 3 at Baseline	**n = 209**	**n = 121**
At Week 16	147 (70.3)	21 (17.4)
Subjects with ss-PGA ≥ 3 at Baseline	**n = 209**	**n = 109**[a]
At Week 24	151 (72.2)	65 (59.6)
At Week 52	137 (65.6)	76 (69.7)

a Includes only those subjects who switched treatment from placebo to DEUC at Week 16.
Groups:
DEUC: received DEUC from Week 0 to Week 52
PBO-DEUC: received placebo from Week 0 to Week 16 and then switched to DEUC
DEUC - deucravacitinib; PBO - placebo
Source: M5.3.5.3-4 Global ISE, Appendix 3 Table S.4.11.4; M5.3.5.1-2 046 CSR Table S.5.20.10

爪病変：PGA-F（0/1）達成率

046 試験でベースラインの PGA-F スコアが 3 以上の被験者において、デュークラバシチニブを 52 週間投与後の PGA-F（0/1）達成率は 46.5%であり、治療困難な爪病変の改善が認められた。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は、PGA-F（0/1）反応の改善が切り替え後 8 週（投与 24 週）には認められ、投与 52 週の PGA-F（0/1）達成率は 51.7%で、デュークラバシチニブ群と同程度であった（Table 3.2.1.8-8）。

Table 3.2.1.8-8: PGA-F（0/1）達成率の経時変化：ノンレスポンダー補完法（046 試験） - FAS

	Number (%) of Subjects	
	DEUC (N=332)	**PBO-DEUC (N=166)**
Subjects with a PGA-F 0/1 Score ≥ 3 at Baseline	**n = 43**	**n = 34**
At Week 16	9 (20.9)	3 (8.8)
Subjects with a PGA-F 0/1 Score ≥ 3 at Baseline	**n = 43**	**n = 29**[a]
At Week 24	15 (34.9)	6 (20.7)
At Week 52	20 (46.5)	15 (51.7)

a Includes only those subjects who switched treatment from placebo to DEUC at Week 16.
Groups:
DEUC: received DEUC from Week 0 to Week 52
PBO-DEUC: received placebo from Week 0 to Week 16 and then switched to DEUC
DEUC - deucravacitinib; PBO - placebo
Source: M5.3.5.3-4 Global ISE, Appendix 3 Table S.4.11.5; M5.3.5.1-2 046 CSR Table S.5.20.13

掌蹠病変：pp-PGA（0/1）達成率

046 試験でベースラインの pp-PGA スコアが 3 以上の被験者において、デュークラバシチニブを 52 週間投与後の pp-PGA（0/1）達成率は 55.6%であり、治療困難な爪病変の改善が認められた。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の数が少なく、これらの被験者での結論は限られたものであった（Table 3.2.1.8-9）。

Table 3.2.1.8-9: pp-PGA（0/1）達成率の経時変化：ノンレスポンダー補完法（046 試験） - FAS

	Number (%) of Subjects	
	DEUC (N=332)	**PBO-DEUC (N=166)**
Subjects with a pp-PGA Score ≥ 3 at Baseline	n = 18	n = 8
At Week 16	10 (55.6)	0
Subjects with a pp-PGA Score ≥ 3 at Baseline	n = 18	n = 7[a]
At Week 24	12 (66.7)	3 (42.9)
At Week 52	10 (55.6)	3 (42.9)

a Includes only those subjects who switched treatment from placebo to DEUC at Week 16.
Groups:
DEUC: received DEUC from Week 0 to Week 52
PBO-DEUC: received placebo from Week 0 to Week 16 and then switched to DEUC
DEUC - deucravacitinib; PBO - placebo
Source: M5.3.5.3-4 Global ISE, Appendix 3 Table S.4.11.6; M5.3.5.1-2 046 CSR Table S.5.20.14

<u>患者報告アウトカム</u>

DLQI（0/1）達成率

046 試験でベースラインの DLQI スコアが 2 以上の被験者者において、デュークラバシチニブを 52 週間投与後の DLQI（0/1）達成率は 43.2%であり、投与 24 週（48.1%）と同程度で一定していた。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は、DLQI（0/1）達成率の増加が切り替え後 4 週（投与 20 週）には認められ、投与 52 週の DLQI（0/1）達成率は 46.1%で、デュークラバシチニブ群と同程度であった（Table 3.2.1.8-10）。

Table 3.2.1.8-10: DLQI（0/1）達成率の経時変化：ノンレスポンダー補完法（046 試験） - FAS

	Number (%) of Subjects	
	DEUC (N=332)	**PBO-DEUC (N=166)**
Subjects with a DLQI Score ≥ 2 at Baseline	**n = 322**	**n = 160**
At Week 16	132 (41.0)	17 (10.6)
Subjects with a DLQI Score ≥ 2 at Baseline	**n = 322**	**n = 141**[a]
At Week 24	155 (48.1)	44 (31.2)
At Week 52	139 (43.2)	65 (46.1)

a Includes only those subjects who switched treatment from placebo to DEUC at Week 16.
Groups:
DEUC: received DEUC from Week 0 to Week 52
PBO-DEUC: received placebo from Week 0 to Week 16 and then switched to DEUC
DEUC - deucravacitinib; PBO - placebo
Source: M5.3.5.3-4 Global ISE, Appendix 3 Table S.4.11.7; M5.3.5.1-2 046 CSR Table S.5.20.12

3.2.2 第 3 相オープンラベル試験：IM011-066 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 3.3.3 項に示す。

3.2.2.1 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 3.2.2.1-1）。

Table 3.2.2.1-1: 主要評価項目の結果：ノンレスポンダー補完法（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: M5.3.5.2-1 066 CSR Table S.5.1.1, Table S.5.1.2

3.2.2.2 その他の評価項目

3.2.2.2.1 PASI 及び sPGA 関連評価項目

066 試験では、PASI スコア及び sPGA スコアに関する指標について、デュークラバシチニブの 52 週間投与による有効性を評価した。066 試験の PASI 75 達成率及び sPGA（0/1）達成率の経時変化を Figure 3.2.2.2-1 及び Figure 3.2.2.2-2 に示す。

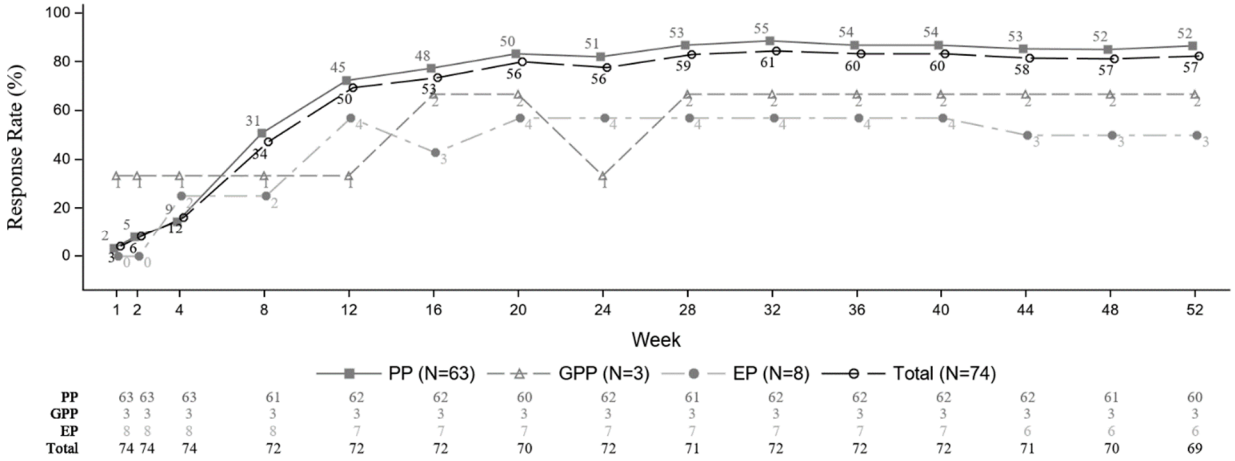
066 試験の PP 集団での PASI 及び sPGA 関連評価項目の投与 16 週、24 週及び 52 週の結果を Table 3.2.2.2-1 に示す。投与 16 週には多くの被験者が PASI 75 及び sPGA（0/1）を達成し、PASI 75 達成率及び sPGA（0/1）達成率は 52 週間の投与期間にわたり維持された。より厳格な指標である PASI 90 達成率、PASI 100 達成率及び sPGA（0）達成率についても、同様の結果が得られた。

Table 3.2.2.2-1: PASI 及び sPGA 関連評価項目の結果（066 試験） - As treated 集団（PP 集団） - Observed Cases

Efficacy Endpoint		Plaque Psoriasis	
		n/N	Response rate (95% CI)
PASI 75	at Week 16	48/62	77.4 (65.0, 87.1)
	at Week 24	51/62	82.3 (70.5, 90.8)
	at Week 52	52/60	86.7 (75.4, 94.1)
PASI 90	at Week 16	29/62	46.8 (34.0, 59.9)
	at Week 24	38/62	61.3 (48.1, 73.4)
	at Week 52	40/60	66.7 (53.3, 78.3)
PASI 100	at Week 16	12/62	19.4 (10.4, 31.4)
	at Week 24	18/62	29.0 (18.2, 41.9)
	at Week 52	19/60	31.7 (20.3, 45.0)
sPGA 0/1	at Week 16	52/62	83.9 (72.3, 92.0)
	at Week 24	53/62	85.5 (74.2, 93.1)
	at Week 52	51/60	85.0 (73.4, 92.9)
sPGA 0	at Week 16	19/62	30.6 (19.6, 43.7)
	at Week 24	21/62	33.9 (22.3, 47.0)
	at Week 52	26/60	43.3 (30.6, 56.8)

The 95% confidence intervals are calculated using Clopper-Pearson method.
Observed cases presented.
Subjects discontinued treatment prematurely may still remain in the study, and data collected after the last dose are still included in this analysis.
Source: M5.3.5.2-1 066 CSR Table S.5.3.2 (PASI 75), Table S.5.3.3 (PASI 90), Table S.5.3.4 (PASI 100), Table S.5.3.1 (sPGA 0/1), Table S.5.3.5 (sPGA 0)

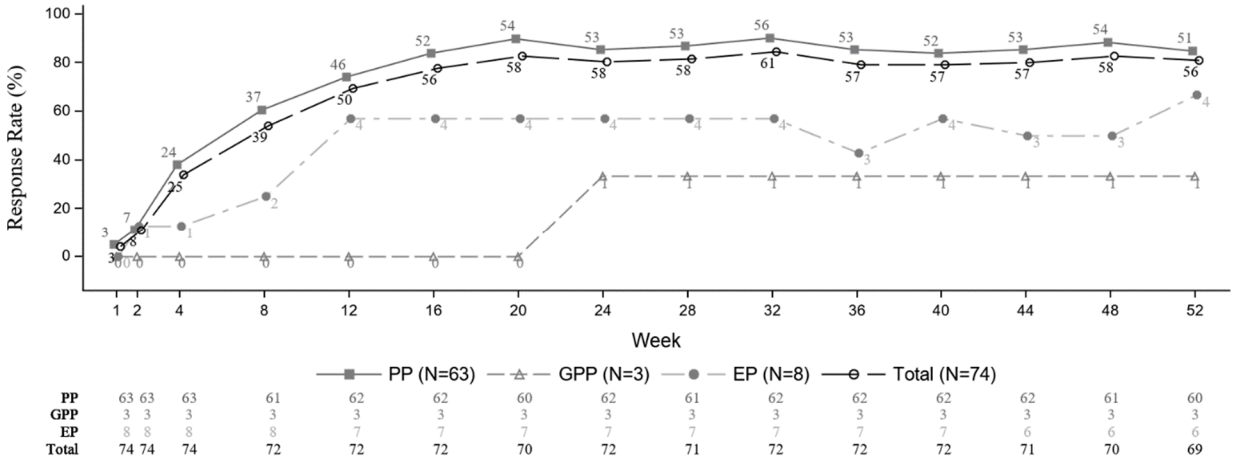
Figure 3.2.2.2-1: PASI 75 達成率の投与 52 週までの経時変化（066 試験）：As treated 集団 - Observed Cases



	1	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
PP	63	63	63	61	62	62	60	62	61	62	62	62	62	61	60
GPP	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
EP	8	8	8	8	7	7	7	7	7	7	7	7	6	6	6
Total	74	74	74	72	72	72	70	72	71	72	72	72	71	70	69

Numbers displayed in the bottom of the figure are the numbers of subjects with data available at each visit.
PP=Plaque Psoriasis; GPP=Generalized Pustular Psoriasis; EP=Erythrodermic Psoriasis.
Source: M5.3.5.2-1 066 CSR Figure S.5.4.2

Figure 3.2.2.2-2: sPGA（0/1）達成率の投与 52 週までの経時変化（066 試験）：As treated 集団 - Observed Cases



	1	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
PP	63	63	63	61	62	62	60	62	61	62	62	62	62	61	60
GPP	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
EP	8	8	8	8	7	7	7	7	7	7	7	7	6	6	6
Total	74	74	74	72	72	72	70	72	71	72	72	72	71	70	69

Numbers displayed in the bottom of the figure are the numbers of subjects with data available at each visit.
PP=Plaque Psoriasis; GPP=Generalized Pustular Psoriasis; EP=Erythrodermic Psoriasis.
Source: M5.3.5.2-1 066 CSR Figure S.5.4.1

3.2.2.2.2 その他の評価項目

PP 集団での投与 52 週の PSSD 症状／徴候／総スコアが 0 を達成した被験者の割合、DLQI（0/1）達成率、ss-PGA（0/1）達成率を Table 3.2.2.2-2 に示す。

患者報告アウトカム

PP 集団では、投与 52 週に PSSD 症状スコアが 0 を達成した被験者の割合は 28.8%であった。また、投与 52 週の PSSD 症状スコアのベースラインから変化量の平均値は、−32.4 と大きく改善した（Table 6-5）。同様に、投与 52 週に PSSD 徴候スコア及び PSSD 総スコアが 0 を達成した被験者の割合はそれぞれ 16.9%及び 13.6%であり、投与 52 週の PSSD 徴候スコア及び PSSD 総スコア変化量の平均値はそれぞれ−38.2 及び−35.3 であった。PSSD 徴候スコア及び PSSD 総スコアについても、52 週間の投与期間にわたり改善が認められた。

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（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、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（M5.3.5.2-1 066 CSR Table S.5.5.10）。

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、改善が認められた（M5.3.5.2-1 066 CSR Table S.5.3.12, Table S.5.3.14）。

Table 3.2.2.2-2: その他の評価項目の結果の要約（066 試験） - As treated 集団（PP 集団） - Observed Cases

Efficacy Endpoint	Plaque Psoriasis	
	n/N	Response rate (95% CI)
PSSD Symptom Score 0 through Week 52	17/59	28.8 (17.8, 42.1)
PSSD Sign Score 0 through Week 52	10/59	16.9 (8.4, 29.0)
PSSD Total Score 0 through Week 52	8/59	13.6 (6.0, 25.0)
DLQI 0/1 through Week 52	39/59	66.1 (52.6, 77.9)
ss-PGA 0/1 through Week 52	28/32	87.5 (71.0, 96.5)

The 95% confidence intervals are calculated using Clopper-Pearson method.
Observed cases presented.
Source: M5.3.5.2-1 066 CSR Table S.5.3.7, Table S.5.3.8, Table S.5.3.9, Table S.5.3.10, Table S.5.3.11

3.3 部分集団における結果の比較

第 3 相比較試験である 046 試験及び 047 試験では、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、疾患特性及び前治療の部分集団別の解析を行った。両試験で、プラセボ及びアプレミラストと比較したときのデュークラバシチニブの有効性は、部分集団間で一貫しており、全体集団で得られた結果と同様であった。046 試験及び 047 試験での部分集団解析の結果は各 CSR に結果を示した（M5.3.5.1-2 046 CSR、M5.3.5.1-3 047 CSR）。

本概要では、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 3.3.1 項に示す。046 試験及び 011 試験での日本人部分集団における有効性は 3.3.2 項に示す。066 試験の EP 集団及び GPP 集団における有効性は 3.3.3 項に示す。

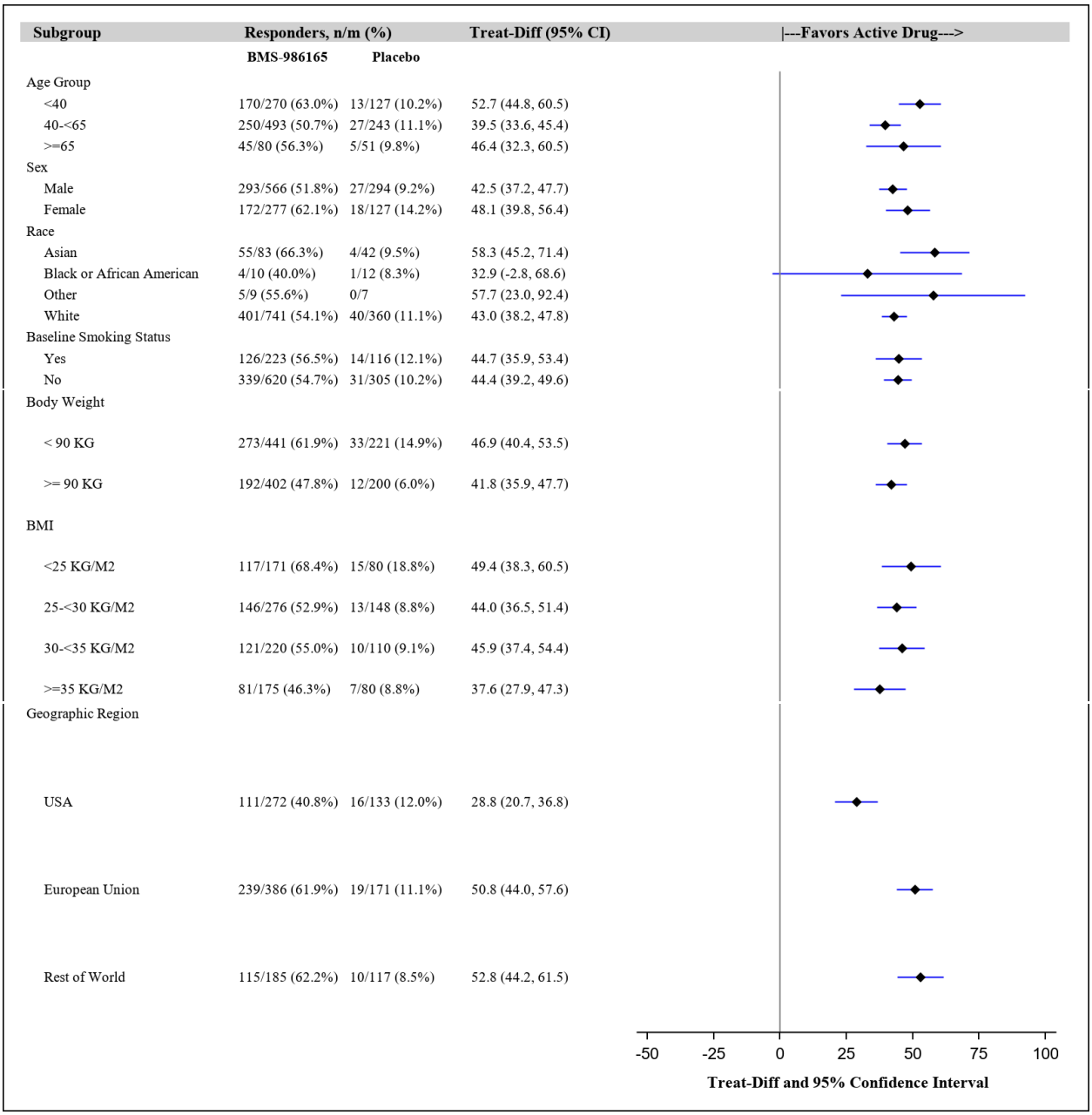
3.3.1 内因性及び外因性要因別の部分集団

046 試験及び 047 試験の統合解析での投与 16 週の PASI 75 達成率及び sPGA（0/1）達成率について、事前に規定した部分集団別にデュークラバシチニブ及びプラセボとの比較のフォレストプロットを Figure 3.3.1-1 及び Figure 3.3.1-2 に示す。投与 16 週の PASI 75 達成率及び sPGA（0/1）達成率のデュークラバシチニブ及びアプレミラストとの比較のフォレストプロットは、【M5.3.5.3-4 Global ISE, Appendix 3 Figure S.4.5.6】及び【Figure S.4.5.2】に示す。

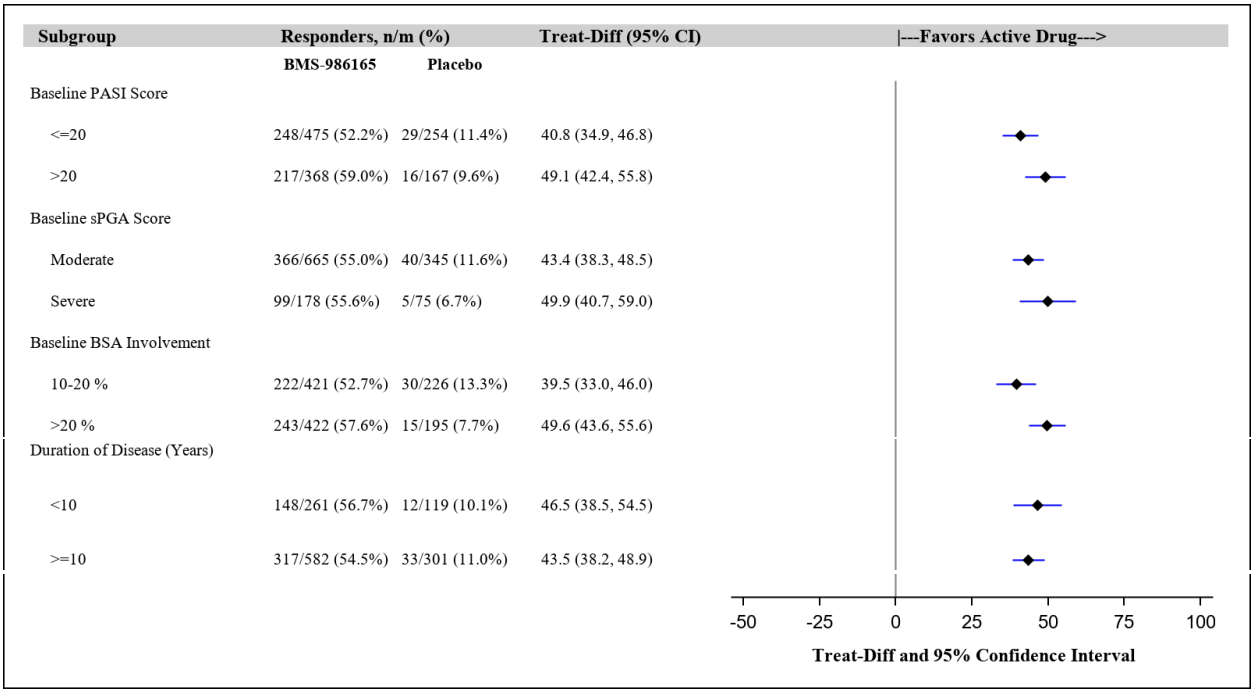
統合解析での投与 16 週の PASI 75 達成率及び sPGA（0/1）達成率について、意味のある結論を得るのに十分な被験者数が解析対象に含まれた全ての部分集団間で一貫して、プラセボと比べデュークラバシチニブの高い有効性が示された。また、アプレミラストとの比較でも同様にデュークラバシチニブの高い有効性が示された。人口統計学的特性、疾患特性又は治療歴といった背景因子にかかわらず、デュークラバシチニブの一貫した有効性が認められ、これら部分集団での結果が全体集団で得られた結果と同様であったことは、デュークラバシチニブの有効性データの頑健性を支持するものである。

Figure 3.3.1-1: 部分集団解析：投与 16 週の PASI 75 達成率のデュークラバシチニブ及びプラセボの群間差（統合解析）：ノンレスポンダー補完法 - FAS

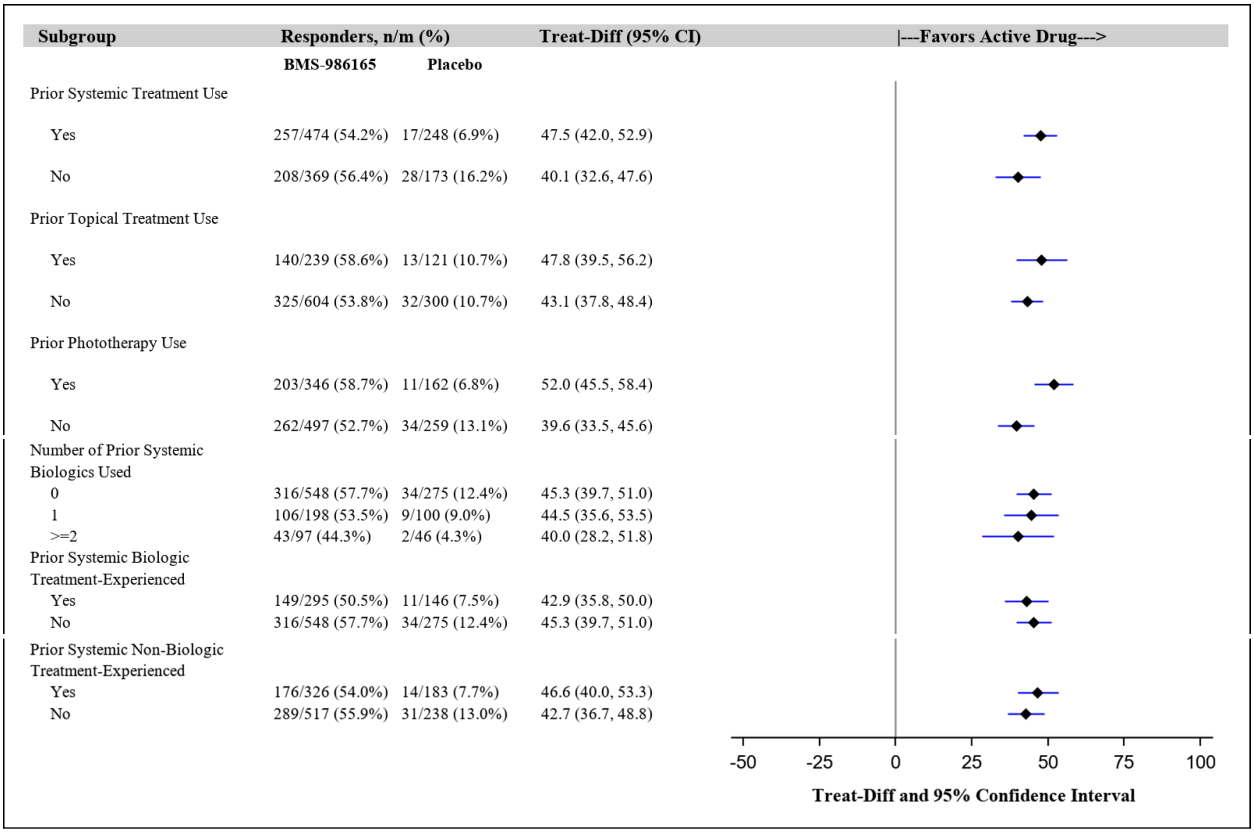
人口統計学的特性別



ベースラインの疾患特性別



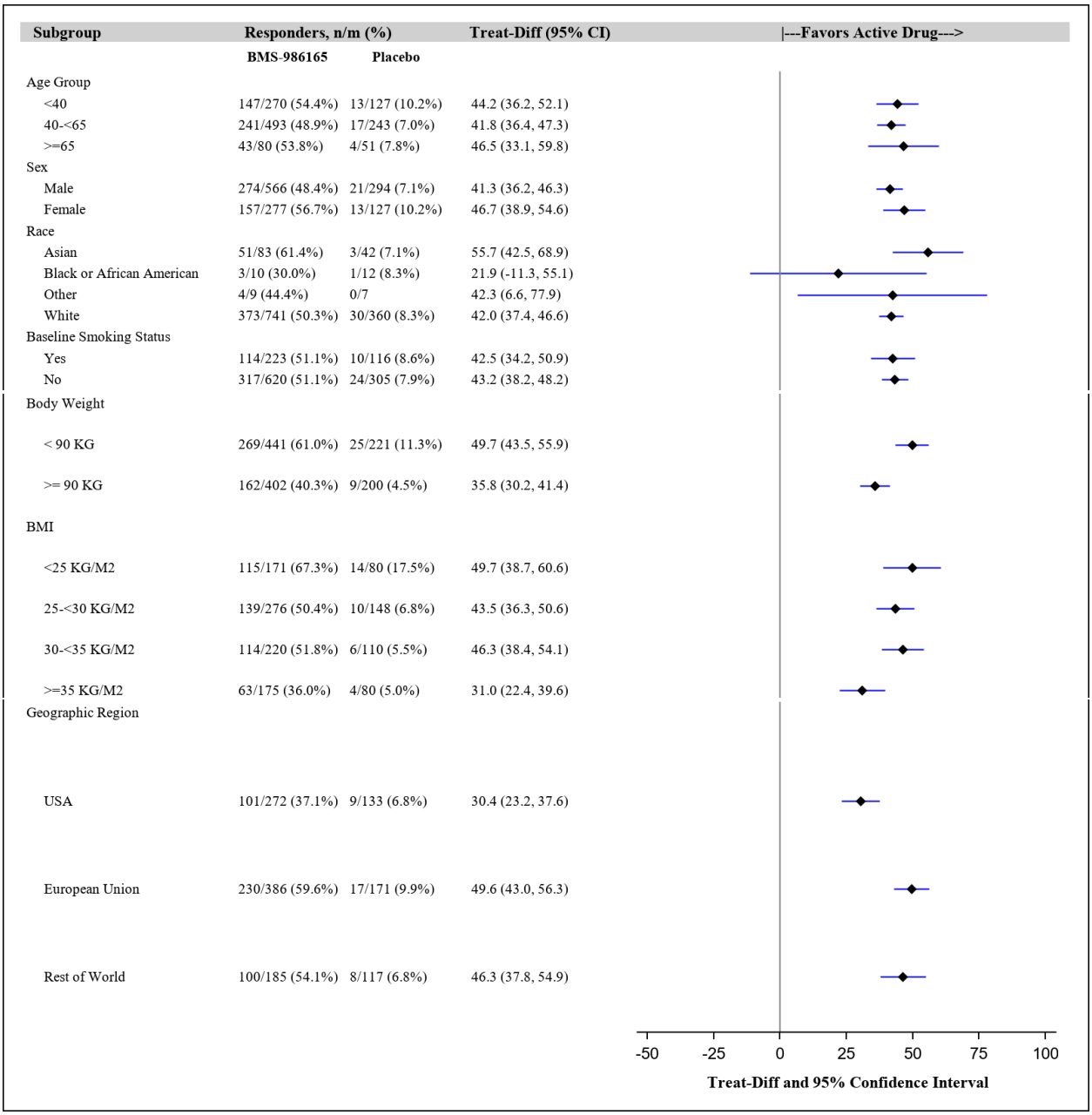
前治療別



Source: M5.3.5.3-4 Global ISE, Appendix 3 Figure S.4.5.7

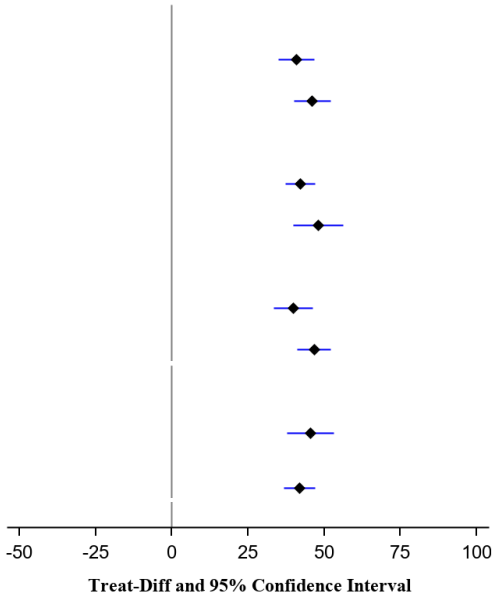
Figure 3.3.1-2: 部分集団解析：投与 16 週の sPGA（0/1）達成率のデュークラバシチニブ及びプラセボの群間差（統合解析）：ノンレスポンダー補完法 - FAS

人口統計学的特性別



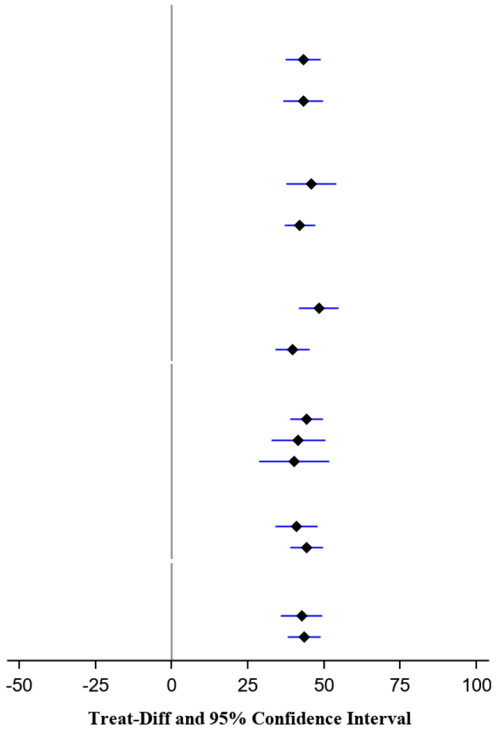
疾患特性別

Subgroup	Responders, n/m (%) BMS-986165	Responders, n/m (%) Placebo	Treat-Diff (95% CI)
Baseline PASI Score			
<=20	243/475 (51.2%)	26/254 (10.2%)	40.9 (35.0, 46.7)
>20	188/368 (51.1%)	8/167 (4.8%)	46.0 (40.0, 52.1)
Baseline sPGA Score			
Moderate	342/665 (51.4%)	32/345 (9.3%)	42.1 (37.3, 47.0)
Severe	89/178 (50.0%)	2/75 (2.7%)	48.1 (39.9, 56.3)
Baseline BSA Involvement			
10-20 %	218/421 (51.8%)	27/226 (11.9%)	39.8 (33.4, 46.2)
>20 %	213/422 (50.5%)	7/195 (3.6%)	46.7 (41.2, 52.1)
Duration of Disease (Years)			
<10	139/261 (53.3%)	9/119 (7.6%)	45.6 (37.9, 53.2)
>=10	292/582 (50.2%)	25/301 (8.3%)	41.8 (36.7, 47.0)



前治療別

Subgroup	Responders, n/m (%) BMS-986165	Responders, n/m (%) Placebo	Treat-Diff (95% CI)
Prior Systemic Treatment Use			
Yes	242/474 (51.1%)	20/248 (8.1%)	43.1 (37.4, 48.7)
No	189/369 (51.2%)	14/173 (8.1%)	43.1 (36.6, 49.6)
Prior Topical Treatment Use			
Yes	133/239 (55.6%)	12/121 (9.9%)	45.7 (37.5, 54.0)
No	298/604 (49.3%)	22/300 (7.3%)	42.0 (37.0, 47.0)
Prior Phototherapy Use			
Yes	190/346 (54.9%)	11/162 (6.8%)	48.2 (41.6, 54.7)
No	241/497 (48.5%)	23/259 (8.9%)	39.6 (34.0, 45.2)
Number of Prior Systemic Biologics Used			
0	290/548 (52.9%)	24/275 (8.7%)	44.2 (38.9, 49.6)
1	98/198 (49.5%)	8/100 (8.0%)	41.5 (32.7, 50.3)
>=2	43/97 (44.3%)	2/46 (4.3%)	40.0 (28.5, 51.5)
Prior Systemic Biologic Treatment-Experienced			
Yes	141/295 (47.8%)	10/146 (6.8%)	40.9 (33.9, 47.9)
No	290/548 (52.9%)	24/275 (8.7%)	44.2 (38.9, 49.6)
Prior Systemic Non-Biologic Treatment-Experienced			
Yes	169/326 (51.8%)	17/183 (9.3%)	42.6 (35.7, 49.4)
No	262/517 (50.7%)	17/238 (7.1%)	43.4 (38.0, 48.8)



Source: M5.3.5.3-4 Global ISE, Appendix 3 Figure S.4.5.3

3.3.2 日本人部分集団での有効性

3.3.2.1 第 3 相比較試験：IM011-046 試験

046 試験の日本人部分集団での内訳を【M5.3.5.1-2 046 J-sub Analysis, Table S.2.3.1-J】及び【Table S.2.4-J】に示す。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をそれぞれ【M5.3.5.1-2 046 J-sub Analysis, Table S.3.1-J】及び【Table S.3.2-J】に示す。日本人部分集団全体での平均年齢は 49.5 歳（範囲：29～81 歳）であり、被験者の 13.6%が 65 歳以上であった。また、全体的に女性（25.8%）に比べて男性（74.2%）の割合が高く、平均体重は 72.47 kg 及び平均 BMI は 25.77 kg/m^2 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、体重を除き、全体集団と類似していた。また、日本人部分集団全体のベースラインの疾患特性では、発症年齢の平均値は 37.0 歳、罹病期間の平均値は 13.40 年、ベースラインの sPGA スコアが 3 の被験者は 84.8%、PASI スコアの平均値は 22.12、BSA の平均値は 28.0 であった。乾癬に対する前治療として、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 62.1%であり、生物学的製剤の治療歴を有する被験者は 43.9%であった。日本人部分集団の発症年齢が全体集団（約 29 歳）と比べてやや高かったものの、ベースラインの疾患特性及び治療歴に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 試験の日本人部分集団及び全体集団における主要評価項目及び主な副次評価項目の結果をそれぞれ Table 3.3.2.1-1 及び Table 3.3.2.1-2 に示す。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に比べてデュークラバシチニブ群で高く、全体集団と一貫した結果であった（Table 3.3.2.1-1）。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（Table 3.3.2.1-2）。

Table 3.3.2.1-1: 主要評価項目の結果：ノンレスポンダー補完法（046 試験） - FAS（日本人部分集団及び全体集団）

	Number (%) of Subjects					
	Japanese			Overall		
	DEUC (N = 32)	Placebo (N = 17)	Difference [95% CI][a]	DEUC (N = 332)	Placebo (N = 166)	Difference [95% CI] p-value[b]
sPGA 0/1 at Week 16, n (%)	24 (75.0)	2 (11.8)	63.6 [43.0, 84.3]	178 (53.6)	12 (7.2)	46.7 [40.2, 53.2] < 0.0001
PASI 75 at Week 16, n (%)	25 (78.1)	2 (11.8)	66.8 [46.8, 86.8]	194 (58.4)	21 (12.7)	46.1 [38.9, 53.2] < 0.0001

a Difference (95% CI) is obtained using a stratified Cochran-Mantel-Haenszel test with a stratification factor for prior biologic use per randomization.
b Difference (95% CI) and p-value are obtained using a stratified Cochran-Mantel-Haenszel test with stratification factors geographic region, body weight and prior biologic use per randomization.
Statistically significant p-values are designated using boldface type.
Source: M5.3.5.1-2 046 J-Sub Analysis Table S.5.1-J (sPGA 0/1), Table S.5.2-J (PASI 75); M5.3.5.1-2 046 CSR Table S.5.1 (sPGA 0/1), Table S.5.2 (PASI 75)

Table 3.3.2.1-2: 主な副次評価項目：ノンレスポンダー補完法（046 試験） - FAS（日本人部分集団及び全体集団）

	Number (%) of Subjects					
	Japanese			Overall		
	DEUC (N = 32)	Apremilast (N = 17)	Difference [95% CI][a]	DEUC (N = 332)	Apremilast (N = 168)	Difference [95% CI] p-value[b]
PASI 75 at Week 16, n (%)	25 (78.1)	4 (23.5)	53.4 [29.7, 77.0]	194 (58.4)	59 (35.1)	23.0 [14.1, 31.8] **< 0.0001**
PASI 75 at Week 24, n (%)	25 (78.1)	5 (29.4)	48.1 [22.3, 73.9]	230 (69.3)	64 (38.1)	31.0 [22.2, 39.8] **< 0.0001**
sPGA 0/1 at Week 16, n (%)	24 (75.0)	6 (35.3)	39.1 [11.8, 66.4]	178 (53.6)	54 (32.1)	21.4 [12.7, 30.1] **< 0.0001**
sPGA 0/1 at Week 24, n (%)	24 (75.0)	5 (29.4)	45.1 [18.8, 71.4]	195 (58.7)	52 (31.0)	27.5 [18.8, 36.2] **< 0.0001**

a Difference (95% CI) is obtained using a stratified Cochran-Mantel-Haenszel test with a stratification factor for prior biologic use per randomization.
b Difference (95% CI) and p-value are obtained using a stratified Cochran-Mantel-Haenszel test with stratification factors geographic region, body weight and prior biologic use per randomization.
Statistically significant p-values are designated using boldface type.
Source: M5.3.5.1-2 046 J-Sub Analysis Table S.5.20.2-J (PASI 75), Table S.5.20.1-J (sPGA 0/1); M5.3.5.1-2 046 CSR Table S.5.20.2 (PASI 75), Table S.5.20.1 (sPGA 0/1)

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（【M5.3.5.1-2 046 J-sub Analysis, Table S.5.20.3-J】、【Table S.5.20.4-J】、【Table S.5.20.5-J】、【Table S.5.20.12-J】）。投与 52 週までの PASI 75 達成率及び sPGA（0/1）達成率の経時推移は【M5.3.5.1-2 046 J-sub Analysis, Figure S.5.11.2.J】及び【Figure S.5.11.4.J】に示した。

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。

3.3.2.2 第 2 相試験：IM011-011 試験

011 試験の日本人部分集団での内訳を【M5.3.5.1-1 011 J-sub Analysis, Table S.2.3-J】に示す。011 試験の日本人部分集団では、計 22 例の被験者がデュークラバシチニブ 3 mg QOD 群（4 例）、3 mg QD 群（3 例）、3 mg BID 群（4 例）、6 mg BID 群（4 例）、12 mg QD 群（3 例）又はプラセボ群（4 例）のいずれかにランダム化され治験薬を投与された。全体で 16 例（72.7%）が 12 週間の治験薬投与期間を完了し、6 例（27.3%）が試験を中止した。主な中止理由は、被験者の希望（3 例）、効果不十分（2 例）、有害事象（1 例）であった。

日本人部分集団でのベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は、投与群間でおおむね均衡しており、全体集団と同様であった。被験者全体で、男性（77.3%）が多く、平均年齢は 51.5 歳（範囲：28～68 歳）であった。罹患期間の中央値は 10.5 年（範囲：1～25 年）、生物学的製剤の治療歴を有する被験者は 36.4%であった（M5.3.5.1-1 011 J-sub Analysis, Table S.3.1-J）。

011 試験の日本人部分集団及び全体集団における投与 12 週の PASI 75 達成率及び sPGA（0/1）達成率を Table 3.3.2.2-1 に示す。主要評価項目とした投与 12 週の PASI 75 達成率は、日本人部分集団でもデュークラバシチニブ 3 mg QOD 群を除き、全てのデュークラバシチニブ投与群でプラセボ群に比べ高かった。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の用量反応性が示唆された。副次評価項目の投与 12 週の sPGA（0/1）達成率は、プラセボ群に比べてデュークラバシチニブ投与群で高く、日本人部分集団と全体集団で同様の結果であった。日本人部分集団で得られた主要及び副次評価項目の結果は、全体集団から得られた結果と概ね類似していたことから、日本人部分集団及び全体集団の一貫性が確認された。

Table 3.3.2.2-1: 投与 12 週の PASI 75 達成率及び sPGA（0/1）達成率（011 試験）-Efficacy Analysis Population（日本人部分集団及び全体集団）

全体集団

Efficacy Endpoints	Placebo N=45	Deucravacitinib 3 mg QOD N=44	Deucravacitinib 3 mg QD N=44	Deucravacitinib 3 mg BID N=45	Deucravacitinib 6 mg BID N=45	Deucravacitinib 12 mg QD N=44
	Response Rate: n/N (%)					
PASI 75 at Week 12	3/45 (6.7)	4/44 (9.1)	17/44 (38.6)	31/45 (68.9)	30/45 (66.7)	33/44 (75.0)
95% CI of difference	--	-10.4, 16.2	13.1, 48.9	44.3, 76.5	42.2, 74.6	50.1, 81.8
vs Placebo	--	p = 0.4873	p = 0.0003	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001
sPGA 0/1	3/45 (6.7)	9/44 (20.5)	17/44 (38.6)	34/45 (75.6)	29/45 (64.4)	33/44 (75.0)
95% CI of difference	--	-0.8, 29.4	13.1, 48.9	51.0, 82.0	40.0, 72.6	50.1, 81.8
vs Placebo	--	p = 0.0543	p = 0.0003	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001

日本人部分集団

Efficacy Endpoints	Placebo N=4	Deucravacitinib 3 mg QOD N=4	Deucravacitinib 3 mg QD N=3	Deucravacitinib 3 mg BID N=4	Deucravacitinib 6 mg BID N=4	Deucravacitinib 12 mg QD N=3
	Response Rate: n/N (%)					
PASI 75 at Week 12	0/4	0/4	2/3 (66.7)	4/4 (100)	3/4 (75.0)	3/3 (100)
95% CI of difference	--	-, -	-16.9, 99.2	26.1, 100.0	-5.3, 99.4	16.9, 100.0
sPGA 0/1	0/4	2/4 (50.0)	2/3 (66.7)	4/4 (100)	3/4 (75.0)	3/3 (100)
95% CI of difference	--	-21.1, 93.2	-16.9, 99.2	26.1, 100.0	-5.3, 99.4	16.9, 100.0

For difference in response between treatment groups, CIs are calculated by exact method if at least one cell count is <5 and asymptotically otherwise.
P-value is from the Fishers Exact if at least one cell count is <5. Otherwise, p-value is from the Chi-Square test.
This table was based on the imputed data.
Not reported was the number of the subjects with missing efficacy measures in each treatment group on that visit and the response was imputed.
Source: M5.3.5.1-1 011 CSR Table S.7.1.1.1 (PASI 75), Table S.7.1.1.5 (PGA 0/1); M5.3.5.1-1 011 J-Sub Analysis Table S.7.1.1.1-j (PASI 75), Table S.7.1.1.5-J (PGA 0/1)

3.3.3 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（1.3.1 項参照）。また、066 試験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）達成率についても、GPP 集団及び EP 集団での結果を以下に示す。

なお、066 試験の全被験者、PP 集団、GPP 集団及び EP 集団での主な有効性評価項目（PASI、sPGA、PSSD、DLQI、ss-PGA）の結果を 6 項に示した。

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 週の間に 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（M5.3.5.2-1 066 CSR, Table S.5.5.21, Appendix 5.17）。

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（M5.3.5.2-1 066 CSR, Table S.5.5.22, Appendix 5.18）。

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（M5.3.5.2-1 066 CSR, Appendix 5.18）。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（M5.3.5.2-1 066 CSR, Appendix 5.18）。

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（ノンレスポンダー補完法）。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（Table 6-2）。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（Table 6-3）。

4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

第 3 相比較試験である 046 試験及び 047 試験の結果から、光線療法又は全身療法が適応となる中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者の治療にデュークラバシチニブ 6 mg QD の経口投与が有効であることが確認された。これらの試験では、プラセボとの比較及び中等症から重症の尋常性乾癬に対して既承認の経口治療薬であるアプレミラストとの比較で、デュークラバシチニブの投与により、尋常性乾癬（頭皮病変を含む）の徴候及び症状の臨床的に意味のある改善、並びに患者報告アウトカム及び QOL 指標の改善が認められた。

日本を含む国際共同治験である第 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、日本人集団で特有の安全性上の懸念も認められていない（【M2.7.4、5.1 項】）。また、PPK 解析の結果、日本人と外国人における 6 mg QD 投与時のデュークラバシチニブの予測曝露量に大きな違いはなかった（【M2.7.2、3.5.1.4 項】）。したがって、国際共同試験で構成される臨床データパッケージから得られた結果に基づくデュークラバシチニブの用量設定根拠は、日本人患者にも適用できると考える。

4.1 臨床試験での用法・用量の設定根拠

本承認申請の推奨用法・用量であるデュークラバシチニブ 6 mg QD 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 相試験及び第 3 相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。

デュークラバシチニブの臨床開発プログラムにおいて、第 1 相試験（002 試験）及び第 2 相試験（011 試験）でデュークラバシチニブの幅広い用量範囲及び用法を検討した。さらに、これらの試験によりデュークラバシチニブの E-R 関係が特徴付けられ、モデルに基づく解析を用いた用量選択を可能とした。

011 試験では、中等症から重症の乾癬患者におけるデュークラバシチニブの用量又は曝露量と PASI 達成率との関係を検討することを目的として、デュークラバシチニブの用法・用量を 3 mg QOD から 12 mg QD と設定した。

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 投与は、プラセボと比べて投与 12 週の PASI 75 達成率が統計学的に有意に高いことが示された。PASI 75

達成率及び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、デュークラバシチニブの最小有効用量として 3 mg QD が、最大有効用量として 12 mg QD が特定された。

011 試験データを用いた E-R モデルでは、デュークラバシチニブの曝露量と PASI 50/75/90/100 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 達成率の予測に最適な曝露の指標であることが確認された。E-R モデルに基づくシミュレーションにより、011 試験で検討していない 6 mg QD での PASI 75 達成率は 3 mg BID と同程度であることが示された。さらに、モデルによる 6 mg QD での PASI 75 達成率はほぼ最大に達すると予測された（【M2.7.2、Figure 3.6.1-1】及び【3.8.1 項】）。

安全性に関しては、デュークラバシチニブの投与量の増加に伴い有害事象の発現者数も増加する傾向が認められたが、ほとんどは上咽頭炎、上気道感染、ざ瘡によるものであった。デュークラバシチニブは全ての用量でおおむね安全で、忍容性は良好であった。

デュークラバシチニブの有効性、安全性及び忍容性プロファイル、並びにデュークラバシチニブの E-R 解析の結果から、BID を上回る QD の投与方法の利便性も考慮し、中等症から重症の尋常性乾癬患者においてデュークラバシチニブ 6 mg QD 投与は最適なベネフィット・リスクが得られると示唆された。したがって、第 3 相試験では、デュークラバシチニブ 6 mg QD 投与を選択した。

4.2 本承認申請における推奨用法・用量の設定根拠

第 3 相比較試験である 046 試験及び 047 試験で、デュークラバシチニブ 6 mg QD の有効性が示され（3.2 項）、また忍容性及び安全性が確認されたことから（M2.7.4、2 項）、中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者に対するデュークラバシチニブの推奨用法・用量は 6 mg QD とした。また、066 試験でも同様に、デュークラバシチニブ 6 mg QD は、中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者での有効性が確認されたとともに、より重症かつ難治性である膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者でも全身及び皮膚症状の改善効果が認められた。

4.2.1 尋常性乾癬に対する臨床的有効性

プラセボ及び実薬（アプレミラスト）対照の第 3 相比較試験である 046 試験及び 047 試験では、主要評価項目及び主な副次評価項目（各検定グループ内の最終順位の副次評価項目を除く全て）について、デュークラバシチニブは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。

いずれの試験でも、sPGA スコアが 3 以上（中等症又は重症）の局面型皮疹を有する乾癬患者において、主要評価項目である投与 16 週の sPGA（0/1）達成率（乾癬病変が無症状又はほぼ無症状）及び PASI 75 達成率は、プラセボと比べてデュークラバシチニブで統計学的に有意に高かった（いずれも $p < 0.0001$）。デュークラバシチニブ群及びプラセボ群の投与 16 週の sPGA（0/1）達成率は、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%であり、投与 16 週の PASI 75 達成率は、046 試験でそれぞれ 58.4%及び 12.7%、047 試験で 53.0%及び 9.4%であった。アプレミラストとの比較でも同様に、両試験でのデュークラバシチニブ群の投与 16 週の sPGA（0/1）達成率及び PASI 75 達成率は統計学的に有意に高かった（いずれも $p \leq 0.0004$）。デュークラバシチニブ群及びアプレミラスト群の投与 16 週の sPGA（0/1）達成率は、046 試験でそれぞれ 53.6%及び 32.1%、047 試験でそれぞれ 49.5%及び 33.9%であり、投与 16 週の PASI 75 達成率は、046 試験でそれぞれ 58.4%及び 35.1%、047 試験で 53.0%及び 39.8%であった。全体として、sPGA（0/1）達成率及び PASI 75 達成率は、デュークラバシチニブの投与により投与 24 週まで経時的に増加した。

PASI 75 達成率及び sPGA（0/1）達成率の部分集団解析では、ベースラインの人口統計学的特性、疾患特性又は治療歴（生物学的製剤又は非生物学的製剤による全身療法を含む）にかかわらず、部分集団間で一貫して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改善効果が認められた（3.3.1 項）。

デュークラバシチニブはまた、疾患活動性に関する他の指標においても改善効果を示し、PASI 90 達成率、PASI 100 達成率及び sPGA（0）達成率により皮膚病変の改善及び消失を示し、乾癬の頭皮、爪及び掌蹠病変といった治療困難な部位でも改善をもたらした（3.2.1.6 項）。また、これらの皮膚病変に対するベネフィットは、PSSD の改善及び DLQI、SF-36 PCS、EQ-5D-3L VAS などの他の患者報告アウトカム指標も改善させた（3.2.1.7 項）。

2 つの第 3 相比較試験では、デュークラバシチニブを投与 52 週まで継続した被験者において、治療効果の維持が示された。両試験とも、投与 24 週に PASI 75 を達成し投与 24 週以降もデュークラバシチニブを継続投与した被験者のほとんど（80%～81%）が投与 52 週にも PASI 75 を達成した（Table 3.2.1.8-1 及び Table 3.2.1.8-2）。国内第 3 相オープンラベル試験においても、デュークラバシチニブの 52 週間投与による治療効果の維持が確認された（3.2.2 項）。この治療効果は、長期継続試験（075 試験）でデュークラバシチニブ 6 mg QD を更に 60 週間継続投与した被験者で維持されていた（5 項）。

047 試験では、投与 24 週の PASI 75 を達成しデュークラバシチニブからプラセボに再ランダム化された被験者（投与中止群）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 78.7%であったが、残りの約 21%は投与 52 週まで PASI 75 を維持した。デュークラバシチニブの投与中止による 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（3.2.1.8.4 項）。

第 3 相比較試験でプラセボ又はアプレミラストにランダム化され、投与 16 週又は投与 24 週にデュークラバシチニブに切り替えた被験者、又は 075 試験に移行しデュークラバシチニブに切り替えられた被験者は、最初にデュークラバシチニブにランダム化された被験者と同様に乾癬の改善が認められた（3.2.1.8.1 項）。

デュークラバシチニブ 6 mg QD の安全性は、第 3 相比較試験の 046 試験及び 047 試験の統合解析である Controlled Safety Pool で評価し、デュークラバシチニブを 1 回以上投与された被験者 1364 例（うち 503 例は 52 週間以上投与された）が含まれた。Controlled Safety Pool の投与 16 週までの有害事象の発現割合は、デュークラバシチニブ群では 55.7%であり、プラセボ群（49.6%）と比べてやや高かったものの、既承認の経口治療薬であるアプレミラスト群（57.6%）と同程度であった。また、デュークラバシチニブ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。さらに、デュークラバシチニブの作用機序及び既承認の乾癬治療薬でのリスクに基づき、感染症、皮膚関連事象、悪性腫瘍、MACE、血栓塞栓症、自殺傾向等を評価した。これらの事象のデュークラバシチニブの発現割合は低く、皮膚関連事象及び感染症を除きプラセボ及びアプレミラストと同程度であった。また、デュークラバシチニブの長期投与により、これらの事象の発現割合が上昇する傾向は認められなかった。以上のことから、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忍容性及び安全性が確認された。また、第 3 相試験 046 試験、047 試験及び 075 試験の統合解析である Phase 3 Safety Pool においても、最大 1519 例（うち 1068 例は 52 週間以上継続して投与された）でのデュークラバシチニブの長期安全性が確認され、Controlled Safety Pool の結果を裏付けるものであった（【M2.7.4、2 項】）。

4.2.2 薬物動態及び曝露-反応解析

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。また、デュークラバシチニブを錠剤として投与したときの PK は、3～36 mg の範囲で線形であり、申請用量の 6 mg QD はこの中に含まれる。日本人での PK パラメータについても、002 試験で得られた日本人での曝露量は外国人と同様の用量比例性を示し（【M2.7.2、2.2.1.4 項】）、011 試験及び 046 試験で得られたデュークラバシチニブの Ctrough の実測値に日本人集団と外国人集団又は全体集団とで差異は認められなかった（【M2.7.2、3.5.1.4 項】）。さらに、011 試験及び第 3 相比較試験（046 試験及び 047 試験）を含むデュークラバシチニブの PPK 解析では、いずれの PK パラメータにおいても人種は有意な共変量ではないことが確認された。

011 試験及び第 3 相比較試験を用いた E-R 解析を実施し、乾癬患者におけるデュークラバシチニブの曝露量と有効性評価項目の sPGA（0/1）達成率及び PASI 75 達成率との関係を明らかにした。E-R 解析の結果、sPGA（0/1）達成率及び PASI 75 達成率は曝露量に依存して増加し、デュークラバシチニブの Cavgss は曝露量の指標として、sPGA モデル及び PASI モデルのいずれにおいても有効性の最良の予測因子であることが示された。デュークラバシチニブ 6 mg QD 投与による投与 16 週及び投与 24 週の PASI 75 達成率及び sPGA（0/1）達成率の予測値は、最大達成率に近い値を示した（Figure 4.2.2-1）。

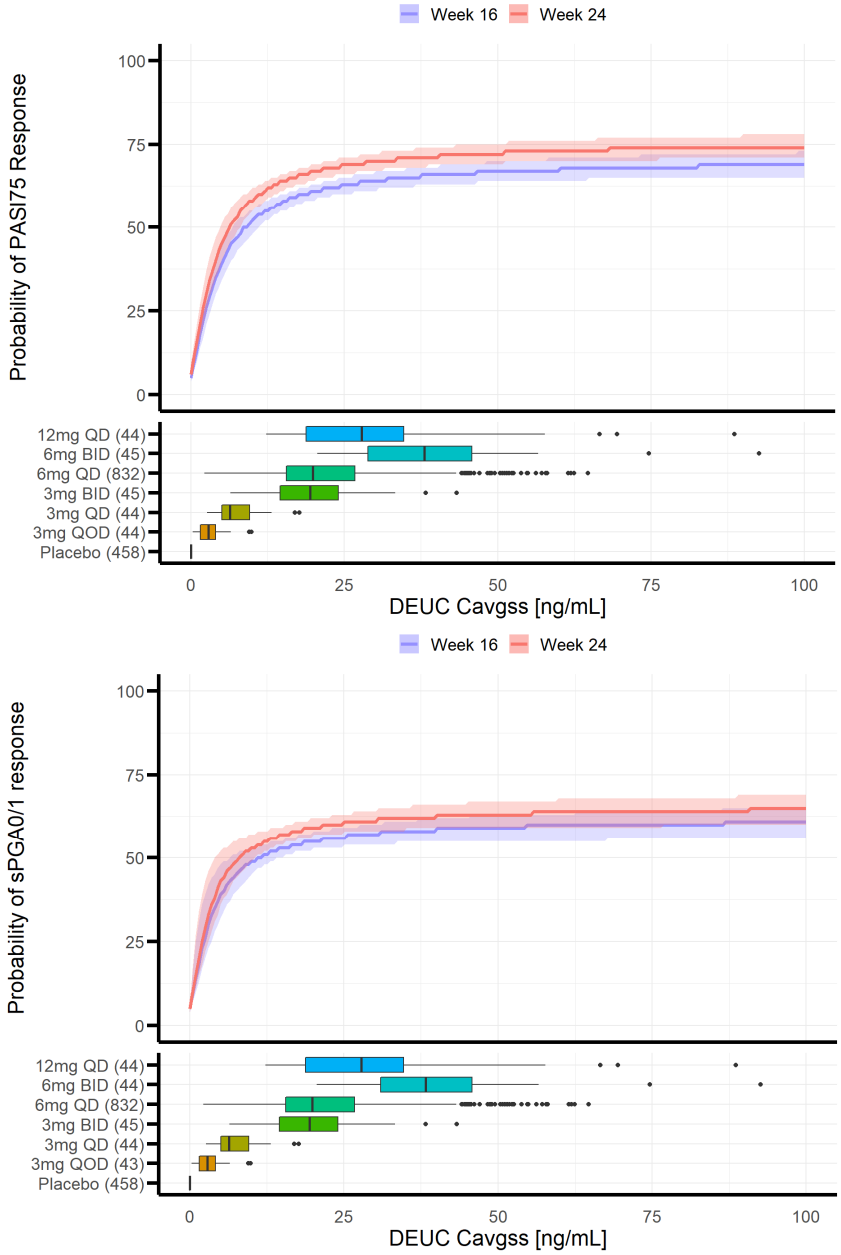
さらにモデル予測を用いて、デュークラバシチニブ 6 mg QD 投与時の PASI 75 達成率及び sPGA（0/1）達成率を共変量ごとに評価した。共変量として、PASI 75 達成率については体重、年齢、性別、ベー

スラインの PASI スコア及び生物学的製剤の使用の有無、sPGA（0/1）達成率については体重及び地域を評価した。デュークラバシチニブ 6 mg QD 投与時の PASI 75 達成率及び sPGA（0/1）達成率の予測値は、評価した共変量内のいずれの部分集団においても、最大達成率に近い値であった。したがって、デュークラバシチニブの 6 mg QD を上回る用量を投与し曝露量を増加しても、有効性の更なる増加は期待できないと考える（【M2.7.2、3.6.2.1 項】）。

安全性に関する E-R 解析の結果から、デュークラバシチニブの曝露量と安全性事象（重篤な感染症、帯状疱疹感染、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。感染症および寄生虫症全体でなだらかな E-R 関係の傾向が認められたが、これは臨床的に意味のあるものではないと考えられた（【M2.7.2、3.6.2.2 項】）。

以上の臨床試験における安全性及び有効性データとともに薬物動態及び E-R 解析結果から、尋常性乾癬に対するデュークラバシチニブの推奨用法・用量は 6 mg QD であることが示唆される。なお、重度肝機能障害被験者のデュークラバシチニブの非結合形曝露量［AUC(INF)］は、肝機能正常被験者と比較して高い（131%）ことが示されており、重度肝機能障害患者へのデュークラバシチニブの投与は推奨されない。重度肝機能障害を除き、デュークラバシチニブの内因性要因及び外因性要因による用量調節は不要である（【M2.7.2、3.7 項】）。

Figure 4.2.2-1: **デュークラバシチニブの Cavgss に対する投与 16 週及び投与 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 PASI 75 or sPGA 0/1 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. The values in parentheses represent the number of subjects.
Source: M2.7.2 Figure 3.6.2.1-2, Figure 3.6.2.1-5

4.2.3 膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症

国内第 3 相オープンラベル試験で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 6 mg QD の有効性を評価し、いずれの疾患に対しても、デュークラバシチニブの 52 週間の投与により、

GIS での評価による皮膚症状の改善が確認された。膿疱性乾癬に対する有効性として JDA 総スコアも評価し、52 週間の投与期間中に改善が認められた。また、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者での PASI 75 達成率及び sPGA（0/1）達成率においても、デュークラバシチニブによる改善効果が確認された。

膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者での安全性に関しても、尋常性乾癬患者と同様にデュークラバシチニブ 6 mg QD の安全性及び忍容性が確認され、これらの患者に特異的な安全性上の懸念は認められなかった。

検討した被験者数に限りがあるものの、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症といった疾患活動性の高い病型においても、デュークラバシチニブ 6 mg QD の有効性及び安全性が確認された。

4.2.4 結論

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、デュークラバシチニブ 6 mg QD は、第 2 相 011 試験データを用いた E-R 解析により最大効果に達すると予測され、その予測は第 3 相比較試験の結果で支持された。有効性及び安全性に関する E-R 解析の結果は、日本人及び外国人を含む第 3 相比較試験から得られたデュークラバシチニブ 6 mg QD の有効性及び安全性の結果を裏付けるものである。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 による乾癬病変の改善効果が認められ、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者での有効性及び安全性も確認された。

以上のデータから、中等症から重症の尋常性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症の治療薬として、デュークラバシチニブ 6 mg QD の用法・用量が推奨される。

5 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。

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。

046 試験では、52 週間投与によるデュークラバシチニブの有効性を評価し、継続投与による有効性の持続が示された（Table 3.2.1.8-2）。

- 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投与 52 週の PASI 75 達成率は、81.3%であった。同様に、投与 24 週に PASI 90 又は PASI 100 を達成した被験者での投与 52 週の PASI 90 達成率及び PASI 100 達成率は、それぞれ 73.6%及び 62.1%であった。
- デュークラバシチニブ群で投与 24 週に sPGA（0/1）を達成した被験者での投与 52 週の sPGA（0/1）達成率は、77.4%であった。
- PASI 及び sPGA による評価に加え、52 週間投与による乾癬の治療困難な病変部位と患者報告アウトカムについても評価した。投与 24 週に認められた各病変部位（頭皮、爪、掌蹠）の改善、及び DLQI 等の患者報告アウトカム指標の改善は、デュークラバシチニブの 52 週間の投与期間を通じて持続した（3.2.1.8.5 項）。

047 試験では、デュークラバシチニブ群の被験者は、投与 24 週に PASI 75 を達成した場合、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を評価した（Table 3.2.1.8-1）。

- 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投与 52 週の PASI 75 達成率は、デュークラバシチニブに再ランダム化された被験者では 80.4%（119/148 例）であったのに対し、プラセボに再ランダム化された被験者では 31.3%（47/150 例）であった。
- デュークラバシチニブ群で投与 24 週に PASI 90 を達成した被験者での投与 52 週の PASI 90 達成率は、デュークラバシチニブに再ランダム化された被験者では 73.3%（63/86 例）であったのに対し、プラセボに再ランダム化された被験者では 21.8%（17/78 例）であった。
- デュークラバシチニブ群で投与 24 週に PASI 100 を達成した被験者での投与 52 週の PASI 100 達成率は、デュークラバシチニブに再ランダム化された被験者では 62.9%（22/35 例）であったのに対し、プラセボに再ランダム化された被験者では 6.5%（2/31 例）であった。
- デュークラバシチニブ群で投与 24 週に sPGA（0/1）を達成した被験者での投与 52 週の sPGA（0/1）達成率は、デュークラバシチニブに再ランダム化された被験者では 70.3%（83/118 例）であったのに対し、プラセボに再ランダム化された被験者では 23.5%（28/119 例）であった。

066 試験では、中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者を対象に、デュークラバシチニブを 52 週間投与したときの有効性を評価した。

- PP 集団での投与 16 週の PASI 75 達成率及び sPGA（0/1）達成率はそれぞれ 76.2%及び 82.5%であり、デュークラバシチニブの有効性が確認された。また、投与 52 週の PASI 75 達成率及び

sPGA（0/1）達成率はそれぞれ 86.7%及び 85.0%であり、52 週間の投与による有効性の持続が確認された。また、066 試験の PP 集団で得られた PASI 75 達成率及び sPGA（0/1）達成率から、第 3 相比較試験である 046 試験及び 047 試験と同様にデュークラバシチニブの有効性が認められた。

- 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確認された。

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。

- PASI 75 達成率：075 試験の投与開始時に 70.8%（668/944 例）、投与 60 週に 73.6%（131/178 例）
- sPGA（0/1）達成率：075 試験の投与開始時に 56.0%（529/944 例）、投与 60 週に 55.1%（98/178 例）

第 3 相試験において、治験薬の投与中止後及びランダム化による治療中止期間中に、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（M2.7.4、5.8 項）。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。

デュークラバシチニブの 52 週間の投与を完了した被験者の割合は高く、046 試験で 80.7%、047 試験で 77.5%であった。075 試験のデータカットオフ時点で、本試験に登録され、デュークラバシチニブ 6 mg QD を投与された 1221 例の大部分の被験者（90.0%）が投与を継続中であった。デュークラバシチニブの有効性の消失による中止はまれであった。

以上の試験結果から、デュークラバシチニブ 6 mg QD を最長約 2 年間投与した被験者において、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指標に基づき、デュークラバシチニブの有効性の持続が示された。

6 付録

Table 6-1: 主要評価項目の結果：ノンレスポンダー補完法（066 試験）- As treated 集団

	Plaque Psoriasis N = 63	Generalized Pustular Psoriasis N = 3	Erythrodermic Psoriasis N = 8	Total N = 74
PASI 75 Response at Week 16: (Primary Analysis)				
TOTAL NUMBER OF SUBJECTS	63	3	8	74
RESPONDERS (%)	48 (76.2)	2 (66.7)	3 (37.5)	53 (71.6)
RESPONSE RATE (95% CI)	76.2 (63.8, 86.0)	66.7 (9.4, 99.2)	37.5 (8.5, 75.5)	71.6 (59.9, 81.5)
sPGA 0/1 Response at Week 16: (Primary Analysis)				
TOTAL NUMBER OF SUBJECTS	63	3	8	74
RESPONDERS (%)	52 (82.5)	0	4 (50.0)	56 (75.7)
RESPONSE RATE (95% CI)	82.5 (70.9, 90.9)	0.0 (0.0, 70.8)	50.0 (15.7, 84.3)	75.7 (64.3, 84.9)

The 95% confidence intervals are calculated using Clopper-Pearson method.
Source: M5.3.5.2-1 066 CSR Table S.5.1.1 (sPGA 0/1), Table S.5.1.2 (PASI 75)

Table 6-2: 投与 52 週の PASI 75 達成率、PASI 90 達成率、PASI 100 達成率（066 試験） - As treated 集団

	Plaque Psoriasis N = 63	Generalized Pustular Psoriasis N = 3	Erythrodermic Psoriasis N = 8	Total N = 74
PASI 75 Response at WEEK 52				
TOTAL NUMBER OF SUBJECTS OBSERVED AT WEEK 52	60	3	6	69
RESPONDERS (%)	52 (86.7)	2 (66.7)	3 (50.0)	57 (82.6)
RESPONSE RATE (95% CI)	86.7 (75.4, 94.1)	66.7 (9.4, 99.2)	50.0 (11.8, 88.2)	82.6 (71.6, 90.7)
PASI 90 Response at WEEK 52				
TOTAL NUMBER OF SUBJECTS OBSERVED AT WEEK 52	60	3	6	69
RESPONDERS (%)	40 (66.7)	1 (33.3)	1 (16.7)	42 (60.9)
RESPONSE RATE (95% CI)	66.7 (53.3, 78.3)	33.3 (0.8, 90.6)	16.7 (0.4, 64.1)	60.9 (48.4, 72.4)
PASI 100 Response at WEEK 52				
TOTAL NUMBER OF SUBJECTS OBSERVED AT WEEK 52	60	3	6	69
RESPONDERS (%)	19 (31.7)	1 (33.3)	1 (16.7)	21 (30.4)
RESPONSE RATE (95% CI)	31.7 (20.3, 45.0)	33.3 (0.8, 90.6)	16.7 (0.4, 64.1)	30.4 (19.9, 42.7)

The 95% confidence intervals are calculated using Clopper-Pearson method.
Observed cases presented.
Subjects discontinued treatment prematurely may still remain in the study, and data collected after the last dose are still included in this analysis.
Source: M5.3.5.2-1 066 CSR Table S.5.3.2 (PASI 75), Table S.5.3.3 (PASI 90), Table S.5.3.4 (PASI 100)

Table 6-3: 投与 52 週の sPGA（0/1）達成率及び sPGA（0）達成率（066 試験） - As treated 集団

	Plaque Psoriasis N = 63	Generalized Pustular Psoriasis N = 3	Erythrodermic Psoriasis N = 8	Total N = 74
sPGA 0/1 Response at WEEK 52				
TOTAL NUMBER OF SUBJECTS OBSERVED AT WEEK 52	60	3	6	69
RESPONDERS (%)	51 (85.0)	1 (33.3)	4 (66.7)	56 (81.2)
RESPONSE RATE (95% CI)	85.0 (73.4, 92.9)	33.3 (0.8, 90.6)	66.7 (22.3, 95.7)	81.2 (69.9, 89.6)
sPGA 0 Response at WEEK 52				
TOTAL NUMBER OF SUBJECTS OBSERVED AT WEEK 52	60	3	6	69
RESPONDERS (%)	26 (43.3)	1 (33.3)	1 (16.7)	28 (40.6)
RESPONSE RATE (95% CI)	43.3 (30.6, 56.8)	33.3 (0.8, 90.6)	16.7 (0.4, 64.1)	40.6 (28.9, 53.1)

The 95% confidence intervals are calculated using Clopper-Pearson method.
Observed cases presented.
Subjects discontinued treatment prematurely may still remain in the study, and data collected after the last dose are still included in this analysis.
Source: M5.3.5.2-1 066 CSR Table S.5.3.1 (sPGA 0/1), Table S.5.3.5 (sPGA 0)

Table 6-4: 投与 52 週に PSSD スコアが 0 を達成した被験者の割合（066 試験） - As treated 集団

	Plaque Psoriasis N = 63	Generalized Pustular Psoriasis N = 3	Erythrodermic Psoriasis N = 8	Total N = 74
PSSD Symptom Score 0 Response at WEEK 52				
TOTAL NUMBER OF SUBJECTS OBSERVED AT WEEK 52	59	2	6	67
RESPONDERS (%)	17 (28.8)	0	0	17 (25.4)
RESPONSE RATE (95% CI)	28.8 (17.8, 42.1)	0.0 (0.0, 84.2)	0.0 (0.0, 45.9)	25.4 (15.5, 37.5)
PSSD Sign Score 0 Response at WEEK 52				
TOTAL NUMBER OF SUBJECTS OBSERVED AT WEEK 52	59	2	6	67
RESPONDERS (%)	10 (16.9)	0	0	10 (14.9)
RESPONSE RATE (95% CI)	16.9 (8.4, 29.0)	0.0 (0.0, 84.2)	0.0 (0.0, 45.9)	14.9 (7.4, 25.7)
PSSD Total Score 0 Response at WEEK 52				
TOTAL NUMBER OF SUBJECTS OBSERVED AT WEEK 52	59	2	6	67
RESPONDERS (%)	8 (13.6)	0	0	8 (11.9)
RESPONSE RATE (95% CI)	13.6 (6.0, 25.0)	0.0 (0.0, 84.2)	0.0 (0.0, 45.9)	11.9 (5.3, 22.2)

The 95% confidence intervals are calculated using Clopper-Pearson method.
Observed cases presented.
Source: M5.3.5.2-1 066 CSR Table S.5.3.7, Table S.5.3.8, Table S.5.3.9

Table 6-5: 投与 52 週の PSSD スコアのベースラインからの変化量（066 試験） - As treated 集団

Timepoint Statistic	Plaque Psoriasis N = 63	Generalized Pustular Psoriasis N = 3	Erythrodermic Psoriasis N = 8	Total N = 74
Change from Baseline in PSSD Symptom Score				
BASELINE				
N	62	3	8	73
MEAN (SD)	39.8 (23.60)	46.6 (4.00)	35.7 (25.97)	39.6 (23.27)
MEDIAN	35.1	44.9	29.3	34.4
MIN, MAX	6.0, 90.3	43.7, 51.1	12.5, 97.1	6.0, 97.1
WEEK 52				
N	59	2	6	67
MEAN (SD)	8.6 (11.36)	31.6 (2.22)	10.5 (8.32)	9.5 (11.59)
MEDIAN	4.0	31.6	8.3	4.3
MIN, MAX	0.0, 46.9	30.0, 33.1	2.0, 24.3	0.0, 46.9
CHANGE FROM BASELINE AT WEEK 52				
N	59	2	6	67
MEAN (SD)	-32.4 (24.07)	-16.4 (6.67)	-27.3 (35.17)	-31.4 (24.75)
MEDIAN	-26.4	-16.4	-16.2	-26.3
MIN, MAX	-82.9, 22.9	-21.1, -11.7	-95.1, -2.0	-95.1, 22.9
95% CONFIDENCE INTERVAL FOR MEAN	(-38.6, -26.1)	(-76.3, 43.5)	(-64.2, 9.6)	(-37.5, -25.4)
Change from Baseline in PSSD Sign Score				
BASELINE				
N	62	3	8	73
MEAN (SD)	48.0 (19.54)	57.3 (20.31)	47.1 (18.96)	48.3 (19.33)
MEDIAN	47.6	51.9	42.6	47.6
MIN, MAX	11.9, 85.7	40.2, 79.8	26.7, 88.1	11.9, 88.1
WEEK 52				
N	59	2	6	67
MEAN (SD)	10.1 (12.13)	43.0 (11.28)	19.1 (15.33)	11.9 (13.63)
MEDIAN	6.4	43.0	15.1	6.7
MIN, MAX	0.0, 55.0	35.0, 51.0	3.3, 48.6	0.0, 55.0
CHANGE FROM BASELINE AT WEEK 52				
N	59	2	6	67
MEAN (SD)	-38.2 (20.05)	-22.9 (8.42)	-31.4 (28.72)	-37.1 (20.66)
MEDIAN	-35.2	-22.9	-26.0	-33.3
MIN, MAX	-82.4, 7.4	-28.8, -16.9	-84.8, -6.2	-84.8, 7.4
95% CONFIDENCE INTERVAL FOR MEAN	(-43.4, -33.0)	(-98.5, 52.8)	(-61.6, -1.3)	(-42.2, -32.1)

Timepoint Statistic	Plaque Psoriasis N = 63	Generalized Pustular Psoriasis N = 3	Erythrodermic Psoriasis N = 8	Total N = 74
Change from Baseline in PSSD Total Score				
BASELINE				
N	62	3	8	73
MEAN (SD)	43.9 (20.80)	51.9 (10.17)	41.4 (21.89)	43.9 (20.48)
MEDIAN	40.8	51.5	36.0	40.8
MIN, MAX	9.1, 87.4	42.0, 62.3	24.1, 92.6	9.1, 92.6
WEEK 52				
N	59	2	6	67
MEAN (SD)	9.3 (11.55)	37.3 (6.75)	14.8 (11.57)	10.7 (12.35)
MEDIAN	4.9	37.3	11.4	5.3
MIN, MAX	0.0, 50.9	32.5, 42.1	2.7, 36.4	0.0, 50.9
CHANGE FROM BASELINE AT WEEK 52				
N	59	2	6	67
MEAN (SD)	-35.3 (21.43)	-19.6 (0.88)	-29.4 (31.78)	-34.3 (22.13)
MEDIAN	-32.0	-19.6	-21.1	-28.5
MIN, MAX	-82.6, 15.1	-20.3, -19.0	-90.0, -4.1	-90.0, 15.1
95% CONFIDENCE INTERVAL FOR MEAN	(-40.9, -29.7)	(-27.5, -11.8)	(-62.7, 4.0)	(-39.7, -28.9)

The 95% confidence intervals are calculated using a normal approximation method.
Source: M5.3.5.2-1 066 CSR Table S.5.5.7, Table S.5.5.8, Table S.5.5.9

Table 6-6: 投与 52 週の DLQI 関連評価項目の結果（066 試験） - As treated 集団

	Plaque Psoriasis N = 63	Generalized Pustular Psoriasis N = 3	Erythrodermic Psoriasis N = 8	Total N = 74
DLQI 0/1 Response at WEEK 52				
TOTAL NUMBER OF SUBJECTS OBSERVED AT WEEK 52	59	3	6	68
RESPONDERS (%)	39 (66.1)	2 (66.7)	4 (66.7)	45 (66.2)
RESPONSE RATE (95% CI)*	66.1 (52.6, 77.9)	66.7 (9.4, 99.2)	66.7 (22.3, 95.7)	66.2 (53.7, 77.2)
Change from Baseline in DLQI Score				
BASELINE				
N	63	3	8	74
MEAN (SD)	9.1 (4.47)	9.7 (6.43)	7.5 (5.56)	9.0 (4.62)
MEDIAN	9.0	7.0	5.0	8.0
MIN, MAX	1.0, 20.0	5.0, 17.0	3.0, 16.0	1.0, 20.0
WEEK 52				
N	60	3	6	69
MEAN (SD)	1.7 (2.20)	1.3 (1.53)	1.2 (1.17)	1.6 (2.09)
MEDIAN	1.0	1.0	1.0	1.0
MIN, MAX	0.0, 11.0	0.0, 3.0	0.0, 3.0	0.0, 11.0
CHANGE FROM BASELINE AT WEEK 52				
N	60	3	6	69
MEAN (SD)	-7.6 (4.52)	-8.3 (7.51)	-7.8 (5.67)	-7.6 (4.67)
MEDIAN	-6.0	-4.0	-8.0	-6.0
MIN, MAX	-19.0, 1.0	-17.0, -4.0	-15.0, -1.0	-19.0, 1.0
95% CONFIDENCE INTERVAL FOR MEAN	(-8.8, -6.4)	(-27.0, 10.3)	(-13.8, -1.9)	(-8.8, -6.5)

*: The 95% confidence intervals are calculated using Clopper-Pearson method.
Source: M5.3.5.2-1 066 CSR Table S.5.3.11, Table S.5.5.11

Table 6-7: 投与 52 週の ss-PGA（0/1）達成率（066 試験） - As treated 集団

	Plaque Psoriasis N = 63	Generalized Pustular Psoriasis N = 3	Erythrodermic Psoriasis N = 8	Total N = 74
TOTAL NUMBER OF SUBJECTS OBSERVED AT WEEK 52	32	2	4	38
RESPONDERS (%)	28 (87.5)	1 (50.0)	3 (75.0)	32 (84.2)
RESPONSE RATE (95% CI)	87.5 (71.0, 96.5)	50.0 (1.3, 98.7)	75.0 (19.4, 99.4)	84.2 (68.7, 94.0)

The 95% confidence intervals are calculated using Clopper-Pearson method.
Observed cases presented.
Source: M5.3.5.2-1 066 CSR Table S.5.3.10

7 参考文献

Armstrong A, Puig L, Langley R, et al. Validation of psychometric properties and development of response criteria for the Psoriasis Symptoms and Signs Diary (PSSD): results from a phase 3 clinical trial. J Dermatolog Treat. 2019; 30:27-34.

Bissonnette R, Pariser DM, Wasel NR, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase-4 inhibitor, in the treatment of palmoplantar psoriasis: Results of a pooled analysis from phase II PSOR- 005 and phase III Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis (ESTEEM) clinical trials in patients with moderate to severe psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2016; 75:99-105.

Brooks R. EuroQol: the current state of play. HealthPolicy. 1996; 37:53-72.

Carlin CS, Feldman SR, Krueger JG, et al. A 50% reduction in the Psoriasis Area and Severity Index (PASI 50) is a clinically significant endpoint in the assessment of psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2004; 50:859-66.

Dattola A, Del Duca E, Saraceno R, et al. Safety evaluation of apremilast for the treatment of psoriasis. Expert Opin Drug Saf. 2017; 16: 381-5.

Feldman SR, Krueger GG. Psoriasis assessment tools in clinical trials. Ann Rheum Dis. 2005; 64:ii65-8.

Feldman SR, Mathias SD, Schenkel B, et al. Development of a patient-reported outcome questionnaire for use in adults with moderate-to-severe plaque psoriasis: The Psoriasis Symptoms and Signs Diary. Journal of Dermatology & Dermatologic Surgery. 2016; 20:19-26.

Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis-oral therapy with a new retinoid. Dermatologica. 1978; 157(4):238-44.

Hongbo Y, Thomas CL, Harrison MA, et al. Translating the science of quality of life into practice: What do dermatology life quality index scores mean? J Invest Dermatol. 2005; 125:659-64.

Kragballe K, Menter A, Lebwohl M, et al. Long-term management of scalp psoriasis: perspectives from the international psoriasis council. J Dermatolog Treat. 2013; 24:188-92.

Maruish, ME. (Ed.). User's manual for the SF-36v2 Health Survey (3rd ed.). Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated; 2011.

Mathias SD, Feldman SR, Crosby RD, et al. Measurement properties of a patient-reported outcome measure assessing psoriasis severity: The psoriasis symptoms and signs diary. J Dermatolog Treat. 2016; 27(4):322-7.

Mayba JN, Gooderham MJ. Real-world experience with apremilast in treating psoriasis. J Cutan Med Surg. 2017; 21:145-51.

照井 正, 秋山真志, 池田志斈ほか: 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: 2211-57.

Thaçi D, Daiber W, Boehncke WH, et al. Calcipotriol solution for the treatment of scalp psoriasis: evaluation of efficacy, safety and acceptance in 3,396 patients. Dermatology. 2001; 203(2):153-6.

Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Med Care. 1992;30:473-83.

Yang Y, Brazier J, Longworth L. EQ-5D in skin conditions: an assessment of validity and responsiveness. Eur J Health Econ. 2015; 16:927-39.

Table of Contents

1 医薬品への曝露 15
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 15
1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験 15
1.1.2 安全性の評価方法 16
1.1.2.1 解析対象集団及び解析対象期間 16
1.1.3 有害事象 21
1.1.3.1 Logical Group に分類した有害事象 22
1.1.3.2 特に注目した有害事象（AESI） 22
1.1.4 臨床検査値 26
1.1.5 バイタルサイン及び心電図 26
1.2 全般的な曝露状況 26
1.2.1 COVID-19 の影響 28
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 28
1.3.1 人口統計学的特性 28
1.3.2 疾患特性 28
1.3.3 既往歴 29
1.3.4 併用薬 29
2 有害事象 30
2.1 有害事象の解析 30
2.1.1 比較的よく見られる有害事象 34
2.1.1.1 主な有害事象 34
2.1.1.2 Logical Group に分類した有害事象 41
2.1.1.3 重症度別の有害事象 43
2.1.1.4 発現時期別の有害事象 44
2.1.2 死亡 44
2.1.3 その他の重篤な有害事象 50
2.1.4 その他の重要な有害事象 57
2.1.4.1 投与中止に至った有害事象 57
2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 64
2.1.5.1 感染症 64
2.1.5.2 皮膚関連事象 80
2.1.5.3 悪性腫瘍 83
2.1.5.4 MACE 及び血栓塞栓症 96
2.1.5.5 うつ病及び SIB 110
2.2 個別有害事象の文章による説明 118
3 臨床検査値の評価 118
3.1 血液学的検査 118

3.1.1 ベースラインからの平均変化量 118
3.1.2 グレード別の臨床検査値異常 118
3.1.3 有害事象として報告された臨床的に意味のある異常 119
3.2 血液生化学検査 119
3.2.1 肝機能検査 120
3.2.1.1 ベースラインからの平均変化量 120
3.2.1.2 ALT、AST、ビリルビン増加 120
3.2.1.3 有害事象として報告された臨床的に意味のある異常 120
3.2.2 腎機能検査 121
3.2.2.1 ベースラインからの平均変化量 121
3.2.2.2 グレード別の臨床検査値異常 121
3.2.2.3 有害事象として報告された臨床的に意味のある異常 121
3.2.3 CPK 上昇 122
3.2.3.1 ベースラインからの平均変化量 122
3.2.3.2 グレード別の臨床検査値異常 122
3.2.3.3 有害事象として報告された臨床的に意味のある異常 123
3.2.4 脂質検査 124
3.2.4.1 コレステロール 125
3.2.4.2 トリグリセリド 125
3.2.5 その他の血液生化学臨床検査値 126
3.3 その他の臨床検査 127
3.3.1 免疫グロブリン 127
3.3.2 C 反応性蛋白 127
3.3.3 HbA1c 127
3.3.4 尿検査 127
4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 128
4.1 心電図 128
4.2 バイタルサイン及び体重 128
5 特別な患者集団及び状況下における安全性 129
5.1 日本人乾癬被験者における安全性 129
5.1.1 046 試験日本人部分集団 129
5.1.2 日本人安全性統合解析 135
5.1.3 011 試験日本人部分集団 136
5.2 膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者における安全性 139
5.3 内因性要因及び外因性要因 140
5.3.1 年齢 140
5.3.2 性別 141
5.3.3 体重 141
5.3.4 特別な患者集団 142

5.3.4.1 腎機能障害 142
5.3.4.2 肝機能障害 143
5.3.5 治療歴の有無 143
5.3.5.1 全身療法治療歴 143
5.3.5.2 生物学的製剤治療歴 144
5.3.5.3 光線療法治療歴 144
5.3.5.4 局所療法治療歴 145
5.3.6 その他の内因性及び外因性要因別の安全性結果 145
5.4 薬物相互作用 145
5.5 妊娠及び授乳時の使用 145
5.6 過量投与 147
5.7 薬物乱用 147
5.8 離脱症状及び反跳現象 147
5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 147
6 市販後データ 148
7 参考文献 157

List Of Tables

Table 1.1.1-1: 臨床的安全性を評価した試験 15

Table 1.1.2.1-1: Controlled Safety Pool の解析対象集団：As treated 集団（IM011-046 試験及び IM011-047 試験） 17

Table 1.1.2.1-2: Controlled Safety Pool の解析対象集団：継続投与集団（IM011-046 試験及び IM011-047 試験） 19

Table 1.1.2.1-3: Phase 3 Safety Pool の解析対象集団（IM011-046 試験、IM0110-47 試験及び IM011-075 試験） 20

Table 1.1.2.1-4: 日本人安全性統合解析の解析対象集団 21

Table 1.2-1: 治験薬の曝露状況（Controlled Safety Pool 及び Phase 3 Safety Pool、デュークラバシチニブ） 27

Table 2.1-1: 安全性の要約（Controlled Safety Pool、投与 0 週～16 週、As treated 集団） 30

Table 2.1-2: 安全性の要約（Controlled Safety Pool、投与 0 週～24 週、As treated 集団） 31

Table 2.1-3: 安全性の要約（Controlled Safety Pool、投与 0 週～24 週、継続投与集団） 32

Table 2.1-4: 安全性の要約（Controlled Safety Pool、投与 0 週～52 週、As treated 集団） 32

Table 2.1-5: 安全性の要約（Controlled Safety Pool、投与 0 週～52 週、継続投与集団） 33

Table 2.1-6: 安全性の要約（Controlled Safety Pool、投与 0 週～52 週、As treated 集団及び Phase 3 Safety Pool） 34

Table 2.1.1-1: いずれかの群で 2%以上に認められた SOC 別の有害事象（Controlled Safety Pool、投与 0 週～16 週、As treated 集団） 36

Table 2.1.1-2: いずれかの群で 2%以上の被験者に認められた PT 別の有害事象（Controlled Safety Pool、投与 0 週～16 週、As treated 集団） 37

Table 2.1.1-3: いずれかの群で 2%以上の被験者に認められた PT 別の有害事象（Controlled Safety Pool、投与 0 週～52 週、As treated 集団） 40

Table 2.1.1.2-1: Logical Group に分類した有害事象（Controlled Safety Pool、投与 0 週～16 週、As treated 集団） 41

Table 2.1.2-1: 試験中に認められた死亡［IM011-046 試験、IM011-047 試験、IM011-075 試験（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日カットオフ）］ 46
Table 2.1.3-1: SOC 別の重篤な有害事象（Controlled Safety Pool、投与 0 週～16 週、As treated 集団） 51
Table 2.1.3-2: PT 別の重篤な有害事象（Controlled Safety Pool、投与 0 週～16 週、As treated 集団） 52
Table 2.1.3-3: いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象（Controlled Safety Pool、投与 0 週～52 週、As treated 集団） 56
Table 2.1.4.1-1: 投与中止に至った有害事象（Controlled Safety Pool、投与 0 週～16 週、As treated 集団） 58
Table 2.1.4.1-2: PT 別の投与中止に至った有害事象（Controlled Safety Pool、投与 0 週～52 週、As treated 集団） 62
Table 2.1.5.1-1: いずれかの投与群で 1%以上の被験者に認められた感染症の有害事象（Controlled Safety Pool、投与 0 週～16 週、As treated 集団） 65
Table 2.1.5.1-2: 重篤な感染症（Controlled Safety Pool、投与 0 週～16 週、As treated 集団） 66
Table 2.1.5.1-3: 投与中止に至った感染症（Controlled Safety Pool、投与 0 週～16 週、As treated 集団） 67
Table 2.1.5.1-4: いずれかの群で 1%以上の被験者に認められた感染症（Controlled Safety Pool、投与 0 週～52 週、As treated 集団） 69
Table 2.1.5.1-5: 特に注目した感染症（Controlled Safety Pool、投与 0 週～16 週、As treated 集団） 73
Table 2.1.5.1-6: 特に注目した感染症（Controlled Safety Pool、投与 0 週～52 週、As treated 集団） 74
Table 2.1.5.1-7: 帯状疱疹を発現した被験者（Phase 3 Safety Pool） 75
Table 2.1.5.2-1: 特に注目した皮膚関連事象（Controlled Safety Pool、投与 0 週～16 週、As treated 集団） 81
Table 2.1.5.3-1: 悪性腫瘍（Controlled Safety Pool、投与 0 週～16 週、As treated 集団） 84
Table 2.1.5.3-2: 悪性腫瘍（Controlled Safety Pool、投与 0 週～52 週、As treated 集団） 86
Table 2.1.5.3-3: 悪性腫瘍（Phase 3 Safety Pool） 87
Table 2.1.5.3-4: 悪性腫瘍（リンパ腫以外）が認められた被験者の一覧（Phase 3 Safety Pool） 89

Table 2.1.5.3-5: デュークラバシチニブの試験で認められたリンパ腫（Phase 3 Safety Pool 及び 066 試験） 94
Table 2.1.5.4-1: 判定された MACE 及び Extended MACE（Controlled Safety Pool 及び Phase 3 Safety Pool） 97
Table 2.1.5.4-2: MACE 又は Extended MACE と判定された被験者の一覧（Phase 3 Safety Pool） 98
Table 2.1.5.4-3: VTE（Controlled Safety Pool、投与 0 週～52 週、As treated 集団） 108
Table 2.1.5.4-4: 末梢動脈疾患（Controlled Safety Pool、投与 0 週～52 週、As treated 集団） 108
Table 2.1.5.5-1: SOC「精神障害」（Controlled Safety Pool、投与 0 週～16 週、As treated 集団） 112
Table 2.1.5.5-2: SOC「精神障害」（Controlled Safety Pool、投与 0 週～52 週、As treated 集団） 115
Table 2.1.5.5-3: 「うつ病」の有害事象（Controlled Safety Pool 及び Phase 3 Safety Pool） 116
Table 3.2.3.2-1: グレード別の CPK 上昇（Controlled Safety Pool、As treated 集団） 123
Table 3.2.3.3-1: 血中 CPK 増加の有害事象（Controlled Safety Pool、投与 0 週～16 週、As treated 集団） 123
Table 3.2.3.3-2: 血中 CPK 増加の有害事象（Controlled Safety Pool、投与 0 週～52 週、As treated 集団） 124
Table 5.1.1-1: 安全性の要約（IM011-046 試験、日本人部分集団、投与 0 週～16 週） 130
Table 5.1.1-2: 全ての有害事象（IM011-046 試験、日本人部分集団、投与 0 週～16 週） 131
Table 5.1.1-3: 安全性の要約（IM011-046 試験、日本人部分集団、投与 0 週～52 週） 133
Table 5.1.2-1: 安全性の要約（日本人安全性統合解析集団、投与 0 週～52 週） 135
Table 5.1.3-1: 安全性の要約（IM011-011 試験、日本人部分集団） 138
Table 5.2-1: 安全性の要約（066 試験） 139

List Of Appendices

APPENDIX 1 Logical group に分類した有害事象を含む有害事象グループの定義..... 149
APPENDIX 2 全ての有害事象（IM011-046 試験、日本人部分集団、投与 0 週～52 週）..... 153

用語及び略号一覧

略号	英語	日本語
ΔΔQTcF	placebo-corrected change from baseline QTcF	プラセボ補正後の QTcF 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
BB	broad band	-
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

略号	英語	日本語
CES	carboxylesterase	カルボキシルエステラーゼ
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	-
EAIR	exposure-adjusted incidence rate	曝露期間で調整した有害事象の発現率
EBV	Epstein-Barr virus	Epstein-Barr ウイルス

略号	英語	日本語
ECG	electrocardiogram	心電図
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
Emax	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
ET50	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
Fu	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
IC50	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

略号	英語	日本語
IFNAR	interferon-α/β receptor	I 型インターフェロン受容体
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
NB	narrow band	-
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	≥ 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	≥ 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	≥ 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	-

略号	英語	日本語
P-gp	permeability glycoprotein	P 糖蛋白
PHQ-8	Patient Health Questionnaire Depression Scale	-
PID	patient identifier	-
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
[redacted]	[redacted]	[redacted]

略号	英語	日本語
SE	standard error	標準誤差
SF-36	36-item Short Form Health Survey	-
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
TH	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
Tmax	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
UVA	ultraviolet A	紫外線 A
UVB	ultraviolet B	紫外線 B
VAS	visual analog scale	-
Vss	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 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験

本概要では、中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対する安全性を示した。デュークラバシチニブの臨床的安全性の評価には、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 相試験である IM011-046 試験（046 試験）及び海外第 3 相試験である 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である IM011-066 試験（066 試験）及び国際共同第 2 相試験である IM011-011 試験（011 試験）、参考資料として国際共同長期継続試験である IM011-075 試験（075 試験）の結果を用いた。なお、075 試験は 046 試験、047 試験、066 試験を含む第 3 相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[redacted]年[redacted]月[redacted]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。

臨床的安全性の評価に用いた試験を Table 1.1.1-1 に示す。各試験の試験デザイン及び概要は【M2.7.3、1.1 項】に示した。

Table 1.1.1-1: 臨床的安全性を評価した試験

試験の種類 試験番号	対象	試験デザイン	用法・用量	安全性解析 対象者数
IM011-046 国際共同第 3 相 （評価資料）	中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬	52 週間 ランダム化 二重盲検 プラセボ及び実薬対照	• DEUC 6 mg QD • プラセボ • アプレミラスト 30 mg BID	治験薬投与例 665 例 （日本人 66 例）
IM011-047 海外第 3 相 （評価資料）	中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬	52 週間 ランダム化 二重盲検 プラセボ及び実薬対照	• プラセボ • DEUC 6 mg QD • アプレミラスト 30 mg BID[a]	治験薬投与例 1018 例
IM011-066 国内第 3 相 （評価資料）	中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬 GPP EP	52 週間 単群 オープンラベル	• DEUC 6 mg QD	デュークラバシチニブ投与例 74 例 中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬 63 例 GPP 3 例 EP 8 例

試験の種類 試験番号	対象	試験デザイン	用法・用量	安全性解析 対象者数
IM011-011 国際共同第 2 相 （評価資料）	中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬	12 週間 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照	• プラセボ • DEUC 3 mg Q2D • DEUC 3 mg QD • DEUC 3 mg BID • DEUC 6 mg BID • DEUC 12 mg QD	プラセボ群 45 例 DEUC 3 mg Q2D 群 44 例 DEUC 3 mg QD 群 44 例 DEUC 3 mg BID 群 45 例 DEUC 6 mg BID 群 45 例 DEUC 12 mg QD 群 44 例 デュークラバシチニブ群計 222 例 （日本人 24 例）
IM011-075 国際共同第 3 相 （参考資料） データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（継続中）	中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬	複数年 単群 オープンラベル	• DEUC 6 mg QD	デュークラバシチニブ群 1221 例 （046 試験又は 047 試験から移行した被験者のみ）

[a] アプレミラストの用量は添付文書の規定どおり、Day 1～5 で漸増し（Day 1：朝 10 mg、Day 2：朝夕 10 mg、Day 3：朝 10 mg 及び夕 20 mg、Day 4：朝夕 20 mg 、Day 5：朝 20 mg 及び夕 30 mg）、Day 6 以降は 30 mg BID とした。

なお、本概要には、1.1.2.1.1 項に示す統合解析結果を中心に記載し、個々の試験（046 試験、047 試験、066 試験、011 試験及び 075 試験）の結果は、各試験の M2.7.6 及び CSR に示した。

1.1.2 安全性の評価方法

1.1.2.1 解析対象集団及び解析対象期間

1.1.2.1.1 統合解析

本概要では、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い、その結果を中心に記載した。安全性統合解析は、治験薬を 1 回以上投与された被験者（As treated 集団）のデータを用いた。

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 6mg QD が投与された試験であり、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。被験者の内訳の詳細は、【M2.7.3、3.1.1.1 項】の 046 試験及び 047 試験での被験者の内訳を参照のこと。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 週の安全性データは、以下に示す 2 つの集団で解析した。安全性の評価は主に As treated 集団の解析で行い、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
  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。投与 0 週～24 週及び投与 0 週～52 週の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。Controlled Safety Pool の As treated 集団の詳細を Table 1.1.2.1-1 に示す。As treated 集団の投与 16 週～24 週及び投与 24 週～52 週のデータを含めた全ての結果は M5.3.5.3-5 Global ISS に含めた。
- 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で解析した。Controlled Safety Pool の継続投与集団の詳細を Table 1.1.2.1-2 に示す。

Table 1.1.2.1-1: Controlled Safety Pool の解析対象集団：As treated 集団（IM011-046 試験及び IM011-047 試験）

統合解析対象集団：Controlled Safety Pool	**試験番号： IM011-046 IM011-047**
被験者集団	**対象データ**
投与 0 週～16 週（プラセボ対照期間）	
デュークラバシチニブ群（N = 842） • 046 試験又は 047 試験で投与 0 週にデュークラバシチニブ群に割り付けられデュークラバシチニブを 1 回以上投与された被験者	投与 0 週～16 週
プラセボ群（N = 419） • 046 試験又は 047 試験で投与 0 週にプラセボ群に割り付けられプラセボを 1 回以上投与された被験者	投与 0 週～16 週
アプレミラスト群（N = 422） • 046 試験又は 047 試験で投与 0 週にアプレミラスト群に割り付けられアプレミラストを 1 回以上投与された被験者	投与 0 週～16 週

統合解析対象集団：Controlled Safety Pool	**試験番号： IM011-046 IM011-047**
投与 0 週～24 週（アプレミラスト対照期間）	
デュークラバシチニブ群（N = 1199） • 046 試験又は 047 試験で投与 0 週にデュークラバシチニブ群に割り付けられデュークラバシチニブを 1 回以上投与された被験者	投与 0 週～24 週
• 046 試験又は 047 試験で投与 0 週にプラセボ群に割り付けられ、投与 16 週にデュークラバシチニブに切り替えた被験者	投与 16 週～24 週
プラセボ群（N = 419） • 046 試験又は 047 試験で投与 0 週にプラセボ群に割り付けられプラセボを 1 回以上投与された被験者	投与 0 週～16 週
アプレミラスト群（N = 422） • 046 試験又は 047 試験で投与 0 週にアプレミラスト群に割り付けられアプレミラストを 1 回以上投与された被験者	投与 0 週～24 週
投与 0 週～52 週（デュークラバシチニブ曝露期間）	
デュークラバシチニブ群（N = 1364） • 046 試験又は 047 試験で投与 0 週にデュークラバシチニブ群に割り付けられデュークラバシチニブを 1 回以上投与された被験者	投与 0 週～52 週
• 046 試験又は 047 試験で投与 0 週にプラセボ群に割り付けられ、投与 16 週にデュークラバシチニブに切り替えた被験者	投与 16 週～52 週
• 046 試験又は 047 試験で投与 0 週にアプレミラスト群に割り付けられ、投与 24 週以降にデュークラバシチニブに切り替えた被験者	投与 24 週～52 週
プラセボ群（N = 666） • 046 試験又は 047 試験で投与 0 週にプラセボ群に割り付けられプラセボを 1 回以上投与された被験者	投与 0 週～16 週
• 047 試験で投与 0 週にデュークラバシチニブ群又はアプレミラスト群に割り付けられ、投与 24 週にプラセボに切り替えた被験者 [a]	投与 24 週～52 週
アプレミラスト群（N = 422） • 046 試験又は 047 試験で投与 0 週にアプレミラスト群に割り付けられアプレミラストを 1 回以上投与された被験者	投与 0 週～52 週

[a] 047 試験でプラセボに再ランダム化された被験者は、再発（投与 24 週の PASI 改善率が 50%以上低下）が認められた場合デュークラバシチニブに切り替えることとしていたが、システム不具合によりデュークラバシチニブに切り替えられず、プラセボの投与を継続した（詳細は 047 試験 CSR の 4 項を参照）。

Table 1.1.2.1-2: Controlled Safety Pool の解析対象集団：継続投与集団（IM011-046 試験及び IM011-047 試験）

被験者集団	対象データ
投与 0 週～24 週（アプレミラスト対照期間）	
デュークラバシチニブ群（継続投与例）（N = 842） • 046 試験又は 047 試験で投与 0 週にデュークラバシチニブ群に割り付けられデュークラバシチニブを 1 回以上投与された被験者 （投与 16 週にプラセボから切り替えた被験者を除く）	投与 0 週～24 週
アプレミラスト群（継続投与例）（N = 422） • 046 試験又は 047 試験で投与 0 週にアプレミラスト群に割り付けられアプレミラストを 1 回以上投与された被験者	投与 0 週～24 週
投与 0 週～52 週（デュークラバシチニブ曝露期間）	
デュークラバシチニブ群（継続投与例）（N = 692） • 046 試験又は 047 試験で投与 0 週にデュークラバシチニブ群に割り付けられデュークラバシチニブを 1 回以上投与された被験者 （投与 16 週にプラセボから切り替えた被験者及び投与 24 週以降にアプレミラストから切り替えた被験者を除く）	投与 0 週～52 週
アプレミラスト群（継続投与例）（N = 160） • 046 試験又は 047 試験で投与 0 週にアプレミラスト群に割り付けられアプレミラストを 1 回以上投与された被験者 （投与 24 週以降にデュークラバシチニブ又はプラセボに切り替えた被験者を除く）	投与 0 週～52 週

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

046 試験及び 047 試験、並びにオープンラベル長期延長試験 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[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 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[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までの期間とした。

Phase 3 Safety Pool の解析対象集団の詳細を Table 1.1.2.1-3 に示す。

Table 1.1.2.1-3: Phase 3 Safety Pool の解析対象集団（IM011-046 試験、IM0110-47 試験及び IM011-075 試験）

統合解析対象集団：Phase 3 Safety Pool （N = 1519）	**試験番号：IM011-046、IM0110-47、IM011-075**
被験者集団	**対象データ**
デュークラバシチニブ群（N = 1519） • 046 試験、047 試験及び 075 試験でデュークラバシチニブを 1 回以上投与された被験者	046 試験又は 047 試験の投与 0 週から 075 試験のデータカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）まで

本概要では、Controlled Safety Pool の結果を中心に安全性を評価した。Controlled Safety Pool では、投与 0 週～16 週でデュークラバシチニブとプラセボ及びアプレミラストを比較し、投与 0 週～24 週及び投与 0 週～52 週では主にデュークラバシチニブとアプレミラストを比較した。本概要では、Controlled Safety Pool の投与 0 週～16 週及び投与 0 週～52 週の結果を中心に記載し、投与 0 週～24 週は簡潔に要約した。Phase 3 Safety Pool については、安全性の概要（2.1 項）に全体の安全性結果を示したうえで、死亡及び AESI のうち発現頻度の低い事象など、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 及び Phase 3 Safety Pool の全ての解析結果は、M5.3.5.3-5 Global ISS に示した。

3) 日本人安全性統合解析

被験者数を増やすことで日本人の中等症から重症の局面型皮疹を有する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（日本の施設から登録された被験者と定義した）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、日本人安全性統合解析）を行った。日本人安全性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。日本人安全性統合解析では、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（As treated 集団）の投与 0 週～52 週の安全性データを提示した。日本人安全性統合解析の解析対象集団の詳細を Table 1.1.2.1-4 に示す。

Table 1.1.2.1-4:　日本人安全性統合解析の解析対象集団

統合解析対象集団：日本人安全性統合解析	試験番号： IM011-046、IM011-066
被験者集団	**対象データ**
デュークラバシチニブ群（N = 119）[a] • 046 試験及び 066 試験でデュークラバシチニブを 1 回以上投与された日本人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）。	投与 0 週～52 週

[a] 066 試験の中国出身の被験者 1 例が含まれた。

なお、本概要では、日本人安全性統合解析の結果は安全性の要約を 5.1.2 項に記載した。全ての解析結果は、M5.3.5.3-6 J-Safety Pool に含めた。

1.1.2.1.2　日本人部分集団解析

日本人の中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬被験者での安全性を全体集団と比較するため、046 試験又は 011 試験で治験薬を投与された日本人被験者を対象にそれぞれ部分集団解析を行い、その結果を本概要の 5.1 項に示した。

1.1.2.1.3　膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者における安全性

膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者での安全性は、国内第 3 相試験である 066 試験に登録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）の安全性データを用いて評価し、結果を 5.2 項に記載した。

1.1.3　有害事象

試験中に認められた有害事象、死亡、重篤な有害事象、及び投与中止に至った有害事象を評価した。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）に発現した事象を含めた。有害事象の重症度は、いずれの試験でも、軽度、中等度又は高度の 3 つに分類し（011 試験では「非常に高度」を加えた 4 分類を使用した）、同一の被験者に同一の事象が複数回発現した場合は、最も高い重症度で集計した。有害事象と治験薬の因果関係は「関連あり」又は「関連なし」の 2 段階で判定し、治験責任医師等によって治験薬と「関連あり」と判断された事象を「治験薬と関連のある有害事象」として集計した。なお、046 試験及び 047 試験で治験薬を切り替えた被験者に発現した事象に関しては、当該事象の発現時点で投与されていた治験薬との関連性を評価した。

いずれの試験でも、有害事象は MedDRA を用いてコード化した。各試験で用いた MedDRA のバージョンは、011 試験で 20.1、046 試験で 23.0、047 試験、075 試験及び 066 試験で 23.1 であった。安全

性統合解析では、Controlled Safety Pool、Phase 3 Safety Pool 及び日本人安全性統合解析のいずれも MedDRA バージョン 23.1 を使用した。

有害事象の発現頻度は、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。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。また、有害事象を発現時期別に詳細に検討するため、投与 0 週～52 週の期間で 4 週ごとに有害事象を集計し、2.1.1.4 項で検討した。発現時期別の有害事象の解析では、被験者に同一の事象が複数の時期に発現した場合、発現した期間ごとに 1 例として集計した。

さらに、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、Logical Group に分類した有害事象及び AESI 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 5.3 項に示した。

Logical Group に分類した有害事象及び AESI の詳細を以下に示す。

1.1.3.1 Logical Group に分類した有害事象

MedDRA PT を用いた安全性評価では、医学的に類似した症状や徴候が異なる PT として別々に報告され、包括的な発現頻度の評価が困難になる場合もあることから、報告された事象を医学的な判断に基づき、以下の 7 つの Logical Group に分類し、デュークラバシチニブの安全性シグナルを検討した。各 Logical Group に分類した有害事象の定義は APPENDIX 1 に示す。Logical Group に分類した有害事象の結果は 2.1.1.2 項に記載した。

- 上気道感染
- ざ瘡様皮疹
- 口腔内潰瘍
- 単純ヘルペス感染
- 帯状疱疹感染
- カンジダ感染
- 白癬感染

1.1.3.2 特に注目した有害事象（AESI）

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。AESI の各項目を以下に示す。各試験で定義した AESI の PT リストは、各試験の CSR に記載した（M5.3.5.1-2 046 CSR, Appendix 1.13、M5.3.5.1-3 047 CSR, Appendix 1.13、M5.3.5.2-2 075 Interim CSR, Appendix 1.13、M5.3.5.2-1 066 CSR, Appendix 1.13 参照）。AESI の結果は 2.1.5 項に記載した。なお、CPK 上昇は臨床検査値異常として 3.2.3 項に記載した。

1.1.3.2.1 感染症

デュークラバシチニブは、作用機序として、特定の感染に対する免疫監視に重要な役割を果たすサイトカインのシグナル伝達を媒介する TYK2 を阻害する。承認済みの乾癬治療薬のうち、IL-23 阻害剤及び IL-17 阻害剤でも上気道感染、上咽頭炎及びインフルエンザのほか、帯状疱疹などのヘルペス感染、並びに白癬及びカンジダなどの真菌感染のリスク上昇が報告されている。

デュークラバシチニブの第 3 相試験（046 試験、047 試験、066 試験及び 075 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の PT は、事前に規定した cSMQ で定義した。

特に注目した感染症に該当する全ての事象は、独立した Infection Adjudication Committee が盲検下でレビューし、インフルエンザ、ヘルペス感染（帯状疱疹及び単純ヘルペス）、日和見感染症（真菌性、細菌性、ウイルス性、寄生虫性、又はその他）及び結核（肺感染又は肺外感染）の診断を判定及び確認した。

なお、第 3 相試験の選択基準には、活動性の細菌、真菌、ウイルス、マイコバクテリアによる感染がない、重度の帯状疱疹及び単純ヘルペス感染がない、B 型、C 型肝炎、HIV のスクリーニング検査で陰性である、結核が認められない、ニューモシスチス肺炎、ヒストプラスマ症又はコクシジオイデス症などの日和見感染症の既往歴がないことを含めた。

本概要では、2.1.5.1 項で SOC「感染症および寄生虫症」に該当する有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象を記載した上で、特に注目した感染症を評価し、デュークラバシチニブによる感染症のリスクを包括的に検討した。また、Logical Group に分類した有害事象（1.1.3.1 項参照）のうち、カンジダ感染及び白癬感染の詳細を 2.1.5.1.3 項「その他の感染症」に記載した。さらに、感染症のリスクをより詳細に検討するため、以下に示す治験薬投与後の ALC 又は ANC の下限値ごとに感染症及び重篤な感染症の発現頻度を比較する部分集団解析を行った。

- 治験薬投与後の ALC 下限値が 0.2×10^9/L 未満の被験者 vs.0.2×10^9/L 以上の被験者
- 治験薬投与後の ALC 下限値が 0.5×10^9/L 未満の被験者 vs.0.5×10^9/L 以上の被験者
- 治験薬投与後の ANC 下限値が 0.5×10^9/L 未満の被験者 vs.0.5×10^9/L 以上の被験者
- 治験薬投与後の ANC 下限値が 1.0×10^9/L 未満の被験者 vs.1.0×10^9/L 以上の被験者

なお、COVID-19 の世界的なパンデミックにより、046 試験、047 試験及び 075 試験で報告された COVID-19 に関連する有害事象を 2.1.5.1.4 項に簡単に要約した。COVID-19 に関連する有害事象の集

計には、SMQ「COVID-19」を使用した（APPENDIX 1 参照）。COVID-19 パンデミックの試験全体への影響は、各試験の CSR に記載した。

1.1.3.2.2 皮膚関連事象

デュークラバシチニブの第 1 相及び第 2 相臨床試験では、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。ざ瘡や毛包炎などの皮膚事象は、コルチコステロイド、シクロスポリン、TNF 阻害剤（インフリキシマブ及びアダリムマブ）及びリサンキズマブなどの免疫抑制剤でも同様に報告されている。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、実際の臨床試験で皮膚の有害事象の発現頻度が高かったことから、第 3 相試験では皮膚関連事象を AESI に設定した。皮膚関連事象は、SOC「皮膚および皮下組織障害」に属するざ瘡、発疹、皮膚炎および湿疹、蕁麻疹、そう痒症、水疱形成、酒さ、表皮剥脱及び特定の物質による皮膚炎に関連する PT に、毛包炎（PT）を加えた cSMQ を事前に定義し、集計した。

本概要では、2.1.5.2 項で、皮膚関連事象に該当する有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象を検討した。

1.1.3.2.3 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（Vaengebjerg, 2020）、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（Chiesa, 2016）。

TYK2 阻害と悪性腫瘍のリスク増加を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。悪性腫瘍は、事前に規定した PT リスト（SOC「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」に含まれる PT の一部である、SMQ「悪性腫瘍（Malignant tumors）」）を用いて集計し、集計した結果を「非黒色腫皮膚癌」、「固形癌」及び「血液癌」に分類し、評価した（APPENDIX 1 参照）。

なお、第 3 相試験では、現在若しくは過去 5 年以内の癌（固形臓器の癌又は骨髄異形成症候群等の血液癌）又はリンパ増殖性疾患の病歴のある患者（切除され治療された、再発の徴候がない皮膚基底細胞癌、扁平上皮癌、又は子宮頸部上皮内癌は除く）を除外した。

本概要では、Controlled Safety Pool の投与 0 週～16 週及び投与 0 週～52 週の悪性腫瘍の結果を中心に検討し、より長期の Phase 3 Safety Pool の結果及び 066 試験の結果を含めて包括的に評価した。

1.1.3.2.4 MACE 及び血栓塞栓症

乾癬は MACE のリスク因子であり、一般的な CV リスク因子よりもイベント発生リスクが高い可能性がある（Mehta, 2011、Hu, 2017）。また、乾癬患者は、喫煙、アルコール過剰摂取、肥満、高血圧、脂質異常症、インスリン抵抗性（メタボリックシンドロームの一般的な基礎因子）のなどの CV 事象のリスク因子の有病率が高いことが示されている（Naldi, 2005、Sommer, 2006、Tanmay, 2013）。

さらに、乾癬は VTE のリスク因子の一つである（Hillary, 2021）。JAK1/JAK2 阻害による血栓塞栓性事象も報告されている。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、まれに血栓塞栓症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）。

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（046 試験、047 試験、066 試験及び 075 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、死因を問わない全ての死亡及び重篤な有害事象として報告された CV 関連の PT を評価し、以下に該当するか判定した。

- 致死的な事象：心筋梗塞（非 ST 上昇又は ST 上昇）、脳卒中（虚血性又は出血性）、心不全、肺塞栓症、心血管出血、心血管処置、その他の心血管死
- 非致死的な事象：心筋梗塞（非ST上昇又はST上昇）、脳卒中（虚血性又は出血性）、心不全、肺塞栓症、入院を要する不安定狭心症、虚血を伴わない不整脈、一過性脳虚血発作、冠動脈血行再建、その他の CV 事象

CV Adjudicate Comittee は、死亡や事象が CV に関連しない又は情報が不十分で判定できないと判断できることとしていた。

CV Adjudicate Comittee の上記の判定に基づき、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と定義］
- Extended MACE（MACE＋入院を要する不安定狭心症と定義）

本概要の 2.1.5.4 項では、MACE を中心として重篤な CV 事象を検討し、血栓塞栓症（VTE 及び末梢動脈疾患）も併せて評価した。血栓塞栓症の定義は APPENDIX 1 に記載した。

1.1.3.2.5 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、デュークラバシチニブの第 3 相試験では 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、事前に規定された下記の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。

- 自殺／自傷（SMQ）
- PT「過量投与」
- PT「偶発的過量投与」
- 死因を問わない全ての死亡

上記の SIB Adjudication Committee の判定による事象に加え、第 3 相試験では、うつ病及び自殺傾向をそれぞれ PHQ-8 及び eC-SSRS を用いて、ベースライン時及びそれ以降定期的に評価した。

本概要では、2.1.5.5 項で SOC「精神障害」に該当する有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象、有害事象として報告されたうつ病（定義は APPENDIX 1 参照）、並びに SIB Adjudication Committee で判定された SIB を評価した。eC-SSRS 及び PHQ-8 の結果は、各試験の CSR に示した。

1.1.4 臨床検査値

治験薬との関連性に関わらず、臨床的に重要な血液学的及び血液生化学検査等の臨床検査の結果を記述した。臨床検査値は、NCI CTCAE 第 5 版を用いてグレードを分類した。

本概要では、デュークラバシチニブの TYK2 選択性を確認するため、JAK1～3 の既知のバイオマーカーとなる検査値を特に評価し、血液学的検査値（ヘモグロビン、リンパ球数、好中球数及び血小板数を含む）、血液生化学検査値（ALT，AST、ビリルビン、クレアチニン及び GFR を含む）、脂質検査値（トリグリセリド、コレステロールを含む）を主に検討した。また、第 2 相臨床試験 011 試験での所見に基づき、有害事象として報告されているか否かによらず、CPK の上昇（ULN×2.5 以上）を 3.2.3 項で評価した。また、肝機能検査値に関連する有害事象（定義は APPENDIX 1 参照）を 3.2.1.3 項で評価した。

1.1.5 バイタルサイン及び心電図

治験薬との関連性に関わらず、臨床的に重要なバイタルサイン及び心電図の異常を評価した。

1.2 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 1.2-1 に示す。

Controlled Safety Pool

投与 0 週～16 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群で 842 例、プラセボ群 419 例及びアプレミラスト群 422 例で、曝露期間の中央値はいずれの投与群でも 112.0 日であった。16 週間以上治験薬を投与された被験者の割合は、それぞれ 90.7%（764/842 例）、83.8%（351/419 例）及び 85.5%（361/422 例）であった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.4.1.1）。

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、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（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.4.1.3）。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。

Controlled Safety Pool の投与 0 週～24 週、並びに 046 試験及び 047 試験の個々の試験の曝露状況は以下に示す。

- Controlled Safety Pool の投与 0 週～24 週（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.4.1.2）
- 046 試験（M5.3.5.1-2 046 CSR Table S.4.1.3.2）
- 047 試験（M5.3.5.1-3 047 CSR Table S.4.1.3.3）

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。（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.4.1.4）

Table 1.2-1: 治験薬の曝露状況（Controlled Safety Pool 及び Phase 3 Safety Pool、デュークラバシチニブ）

	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: M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.4.1.3 and Table S.4.1.4

[a] as of data cut-off date [redacted]-[redacted]-20[redacted]

1.2.1 COVID-19 の影響

046 試験及び 047 試験、075 試験及び 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。試験の実施段階はそれぞれ異なるが、いずれの試験でも COVID-19 パンデミックの影響により、来院できなかった又は来院をリモートで実施した被験者がいた。被験者が来院しなかった場合、安全性評価及び治験薬は投与しなかった。被験者が来院をリモートで実施した場合、安全性評価（有害事象データの収集及び治験実施医療機関での臨床検査）を実施し、治験薬を処方した。

046 試験で少なくとも 1 回来院しなかった被験者は 25 例で、来院しなかった回数は最大 2 回であった。047 試験で少なくとも 1 回来院しなかった被験者は 45 例で、来院しなかった回数は最大 5 回であった。安全性解析計画は解析計画書に規定の通りであり、COVID-19 の影響による変更はなかった。

COVID-19 の各試験の実施への影響は、各試験の CSR に示した。Controlled Safety Pool 及び Phase 3 Safety Pool で認められた COVID-19 関連事象の詳細は 2.1.5.1.4 項に示した。

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

Controlled Safety Pool 及び Phase 3 Safety Pool 解析対象集団におけるベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性を以下に示す。

1.3.1 人口統計学的特性

Controlled Safety Pool

Controlled Safety Pool の人口統計学的特性は、投与群間で大きな違いはなかった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.2.1.1）。

- 年齢の平均値は 46.6 歳（SD：13.41）であり、被験者の半数以上が 40～64 歳であった。65 歳以上の被験者の割合は 10.0%であった。
- 被験者の多くが男性（66.8%）及び白人（87.2%）であった。
- 体重の平均値は 90.71 kg（SD：21.719）であった。BMI の平均値は 30.54 kg/m^2（SD：6.885）であった。

Phase 3 Safety Pool

Phase 3 Safety Pool の人口統計学的特性は、年齢、性別、人種、体重及び BMI 含め、Controlled Safety Pool と同様であった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.2.1.2）。

1.3.2 疾患特性

Controlled Safety Pool

Controlled Safety Pool の疾患特性は、投与群間で大きな違いはなかった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.2.2.1）。

- 乾癬発症年齢の平均値は 28.8 歳（SD：14.92）で、罹患期間の平均値は 18.65 年（SD：12.614）であった。
- ベースラインの PASI スコアの平均値は 21.19（SD：8.297）であった。ベースラインの PASI スコアが 20 超であった被験者の割合は 42.5%、BSA が 20%超であった被験者は 49.7%、sPGA スコアが 4 以上であった被験者は 20.2%であった。
- 乾癬及び関節症性乾癬に対する全身療法治療歴を有していた被験者の割合は 57.5%であった。このうち生物学的製剤治療歴を有していた被験者の割合は 34.8%、光線療法治療歴を有していた被験者の割合は 40.2%であった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.4.4.1）。

Phase 3 Safety Pool

Phase 3 Safety Pool の疾患特性は、乾癬に対する治療歴を含め、Controlled Safety Pool と同様であった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.2.2.2 及び Table S. 4.4.2）。

1.3.3 既往歴

Controlled Safety Pool

主な既往歴は SOC 別に「代謝および栄養障害」（39.9%）、「外科および内科処置」（34.7%）及び「血管障害」（33.8%）であった。被験者の 10%以上に認められた既往歴は肥満（11.3%）、高脂血症（10.4%）、2 型糖尿病（10.3%）及び高血圧（31.3%）であった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.3.1.1）。

被験者の多くが頭皮（89.6%）及び爪（44.5%）に乾癬の既往を有していた。関節症性乾癬の既往歴のある被験者は 18.4%であった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.3.2.1）。

全般的な治療歴の要約は M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S. 4.2.1 に示した。

Phase 3 Safety Pool

Phase 3 Safety Pool の既往歴は、Controlled Safety Pool と同様であった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.3.1.2 及び Table S. 3.2.2）。全般的な治療歴の要約は M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S. 4.2.2 に示した。

1.3.4 併用薬

Controlled Safety Pool 及び Phase 3 Safety Pool の統合解析に併用薬は含めなかった。046 試験、047 試験及び 075 試験の個々の試験で使用された併用薬は、それぞれの CSR の各 Table（それぞれ M5.3.5.1-2 046 CSR, Table S.4.3.3、M5.3.5.1-3 047 CSR, Table 6.5-1、M5.3.5.2-2 075 Interim CSR, Table 6.5-1）に記載した。いずれの試験でも大部分（80%以上）の被験者が何らかの治療薬を併用していた。主な併用薬はアセトアミノフェン、イブプロフェン、アセチルサリチル酸、メトホルミン、リシノプリル及びアトルバスタチンなどで、試験間で類似しており、被験者の主な併存疾患（高血圧、糖尿病及び高脂血症など）と一貫していた。

2 有害事象

2.1 有害事象の解析

本項では、Controlled Safety Pool を中心に記載した（1.1.2.1.1 項参照）。Phase 3 Safety Pool の全ての結果は、M5.3.5.3-5 Global ISS に示した。

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 2.1-1 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。投与 0 週～16 週の期間で各群 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（死亡に関しては本概要 2.1.2 項参照）。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。

投与 0 週～16 週での曝露期間で調整し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で 305.7、プラセボ群で 263.2、アプレミラスト群で 341.3 であった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.4.1）。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、プラセボ群及びアプレミラスト群でそれぞれ 6.0、9.9 及び 4.0、投与中止に至った有害事象の発現率（100 人年あたり）は、それぞれ 8.0、13.2、及び 17.9 であった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.8.1.1 及び Table S.5.10.1）。

Table 2.1-1: 安全性の要約（Controlled Safety Pool、投与 0 週～16 週、As treated 集団）

	BMS-986165 6 mg QD N = 842		Placebo N = 419		Apremilast N = 422	
Adverse Event Category (%)	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.
Incidence rate per 100 person-years of exposure (IR/100 P-Y): 100*365.25*(total number of subjects with the AE)/total exposure time for the selected AE under each treatment.
MedDRA: 23.1.
Includes data from IM011046 and IM011047.
Source: M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix 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～24 週

Controlled Safety Pool の投与 0 週～24 週の安全性の要約を Table 2.1-2 に示す。

投与 0 週～24 週のデュークラバシチニブ群で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 281.3、アプレミラスト群で 305.4 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 6.9 であり、アプレミラスト群（4.5）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 6.2 であり、アプレミラスト群（14.1）と比べて低かった。

投与 0 週～16 週と比較して、投与 0 週～24 週で新たな死亡はなかった。デュークラバシチニブの有害事象の発現率（100 人年あたり）は、投与 0 週～24 週（281.3）で投与 0 週～16 週（305.7）と比べて低かった。重篤な有害事象の発現率（100 人年あたり）は投与 0 週～24 週（6.9）で投与 0 週～16 週（6.0）と比べて同程度であり、投与中止に至った有害事象は投与 0 週～24 週（6.2）で投与 0 週～16 週（8.0）と比べて低かった。

Table 2.1-2: 安全性の要約（Controlled Safety Pool、投与 0 週～24 週、As treated 集団）

Adverse Event Category (%)	BMS-986165 6 mg QD N = 1199 n (%)	BMS-986165 6 mg QD N = 1199 IR/100 P-Y	Placebo N = 419 n (%)	Placebo N = 419 IR/100 P-Y	Apremilast N = 422 n (%)	Apremilast N = 422 IR/100 P-Y
AEs	680 (56.7)	281.3	208 (49.6)	263.2	281 (66.6)	305.4
RELATED AEs	219 (18.3)	60.4	65 (15.5)	59.9	123 (29.1)	86.6
SEVERE AEs	25 (2.1)	NA	11 (2.6)	NA	14 (3.3)	NA
SAEs	29 (2.4)	6.9	12 (2.9)	9.9	8 (1.9)	4.5
DISCONTINUED TREATMENT DUE TO AEs	26 (2.2)	6.2	16 (3.8)	13.2	25 (5.9)	14.1
DEATHS	1 (0.1)	0.2	1 (0.2)	0.8	1 (0.2)	0.6

Includes events with a start date between first dose and the Week 24 visit date.
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*365.25*(total number of subjects with the AE)/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: The Apremilast-controlled Period (Treatment Duration Week 0-24):
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.
Placebo: Includes subjects randomized to placebo at Week 0 who received at least one dose of placebo during Week 0-16.
Apremilast: Includes subjects randomized to apremilast at Week 0 who received at least 1 dose of apremilast during Week 0-24.
Source: M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.2.1 (Safety Summary Week 0-24 Controlled Safety Pool) and Table S.5.7.2 (AE by Severity Week 0-24 Controlled Safety Pool).

また、投与 0 週～24 週の継続投与集団の安全性の要約を Table 2.1-3 に示す。発現率（100 人年あたり）及び全体的な傾向は、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～24 週の解析結果と同様であった。

Table 2.1-3: 安全性の要約（Controlled Safety Pool、投与 0 週～24 週、継続投与集団）

Adverse Event Category (%)	BMS-986165 6 mg QD N = 842 n (%)	BMS-986165 6 mg QD N = 842 IR/ 100 P-Y	Apremilast N = 422 n (%)	Apremilast N = 422 IR/ 100 P-Y
AEs	552 (65.6)	278.9	281 (66.6)	305.4
RELATED AEs	184 (21.9)	59.2	123 (29.1)	86.6
SAEs	25 (3.0)	6.9	8 (1.9)	4.5
RELATED SAEs	3 (0.4)	0.8	3 (0.7)	1.7
DISCONTINUED TREATMENT DUE TO AEs	24 (2.9)	6.6	25 (5.9)	14.1
DEATHS	1 (0.1)	0.3	1 (0.2)	0.6

Includes events with a start date between first dose and the Week 24 visit date.
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*365.25*(total number of subjects with the AE)/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 24 were excluded.
Source: M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.2.4

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 2.1-4 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～24 週と比較して、デュークラバシチニブ群で新たな死亡 1 例（肝細胞癌）が報告され（詳細は 2.1.2 項参照）計 2 例となった。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 2.1-4: 安全性の要約（Controlled Safety Pool、投与 0 週～52 週、As treated 集団）

Adverse Event Category (%)	BMS-986165 6 mg QD N = 1364 n (%)	BMS-986165 6 mg QD N = 1364 IR/ 100 P-Y	Placebo N = 666 n (%)	Placebo N = 666 IR/ 100 P-Y	Apremilast N = 422 n (%)	Apremilast N = 422 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*365.25*(total number of subjects with the AE)/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: M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix 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 週の継続投与集団の安全性の要約を Table 2.1-5 に示す。

投与 0 週～52 週の継続投与集団のデュークラバシチニブ群において、有害事象の発現状況の全体的な傾向は、治験薬を切り替えた被験者を含めた As treated 集団のデュークラバシチニブ群の結果と同様であった。投与 0 週～52 週の継続投与集団において、有害事象及び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とアプレミラスト群で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群でアプレミラスト群と比べて低かった。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 234.1 であり、投与 0 週～16 週のプラセボ群（263.2）と同程度であった（Table 2.1-1）。

Table 2.1-5: 安全性の要約（Controlled Safety Pool、投与 0 週～52 週、継続投与集団）

	BMS-986165 6 mg QD N = 692		Apremilast N = 160	
Adverse Event Category (%)	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)	5.4	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.
Incidence rate per 100 person-years of exposure (IR/100 P-Y): 100*365.25*(total number of subjects with the AE)/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: M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.2.5

Phase 3 Safety Pool

Phase 3 Safety Pool の安全性の要約を Table 2.1-6 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。COVID-19 の詳細は、2.1.5.1.4 項に示した。

Table 2.1-6: 安全性の要約（Controlled Safety Pool、投与 0 週～52 週、As treated 集団及び Phase 3 Safety Pool）

	Controlled Safety Pool (Week 0-52)		Phase 3 Safety Pool	
	BMS-986165 6 mg QD N = 1364		BMS-986165 6 mg QD N = 1519	
Adverse Event Category (%)	n (%)	IR/ 100 P-Y	n (%)	IR/ 100 P-Y
AEs	995 (72.9)	229.2	1188 (78.2)	162.1
RELATED AEs	304 (22.3)	37.1	370 (24.4)	21.1
SEVERE AEs	49 (3.6)	NA	114 (7.5)	NA
SAEs	55 (4.0)	5.7	130 (8.6)	6.2
DISCONTINUED TREATMENT DUE TO AEs	43 (3.2)	4.4	66 (4.3)	3.0
DEATHS	2 (0.1)	0.2	8 (0.5)	0.4

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*365.25*(total number of subjects with the AE)/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

Controlled Safety Pool: Includes events with a start date between first dose and +30 days post last dose date or upon rollover into IM011075.
Includes data from IM011046 and IM011047.
Source: M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.2.2 and Table S.5.7.3

Phase 3 Safety Pool: Includes events with start date between first dose and +30 days post last dose (discontinued subjects) or through safety cutoff.
Includes subjects who were assigned to BMS-986165 in IM011046, IM011047, o[redacted]11[redacted]5.
Includes data from IM011046, IM011047, and IM011075 (Safety Cutoff Date = [redacted]).
Source: M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.2.3 and Table S.5.7.4

2.1.1 比較的よく見られる有害事象

2.1.1.1 主な有害事象

Controlled Safety Pool

投与 0 週～16 週

投与 0 週～16 週に Controlled Safety Pool のいずれかの群で 2%以上の被験者に認められた SOC 別の有害事象を Table 2.1.1-1 に、いずれかの群で 2%以上の被験者に認められた PT 別の有害事象を Table 2.1.1-2 に示す。いずれかの群で 1%以上の被験者に認められた有害事象は M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.5.3、いずれかの群で 5%以上の被験者に認められた有害事象は M5.3.5.3-5 Global

ISS, Appendix Table S.5.5.1、治験薬と関連のある有害事象は M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.3.12 に示す。

デュークラバシチニブ群でよく見られた（5%以上）SOC 別の有害事象は「感染症および寄生虫症」（29.1%）、「胃腸障害」（12.0%）、「皮膚および皮下組織障害」（8.9%）、「筋骨格系および結合組織障害」（7.8%）、「神経系障害」（7.2%）及び「臨床検査」（6.2%）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、「感染症および寄生虫症」（デュークラバシチニブ群：29.1%、プラセボ群：21.5%、アプレミラスト群：22.0%、以下同順）及び「皮膚および皮下組織障害」（8.9%、5.3%、5.9%）であった。発現割合がデュークラバシチニブ群及びプラセボ群で同程度で、アプレミラスト群で高かったのは、「胃腸障害」（12.0%、13.1%、25.8%）、「筋骨格系および結合組織障害」（7.8%、7.6%、10.2%）及び「神経系障害」（7.2%、6.2%、14.7%）であった。発現割合がデュークラバシチニブ群とプラセボ群で同程度で、アプレミラスト群で低かったのは、「臨床検査」（6.2%、6.9%、1.9%）であった。

デュークラバシチニブ群でよく見られた（2%以上）PT 別の有害事象は、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 3.2.3 項に示した。発現割合がいずれの群でも同程度であったのは、上咽頭炎（9.0%、8.6%、8.8%）及び関節痛（2.3%、1.9%、2.8%）であった。デュークラバシチニブ群及びプラセボ群で同程度でアプレミラスト群で発現割合が高かったのは、頭痛（4.5%、4.5%、10.7%）と下痢（4.4%、6.0%、11.8%）であった。

なお、046 試験、047 試験及び 075 試験の試験ごとの有害事象の発現率（100 人年あたり）はそれぞれ以下に含めた。

- 046 試験（投与 0 週～16 週）：M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.4.39
- 047 試験（投与 0 週～16 週）：M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.4.40
- 075 試験［投与 0 週～075 試験カットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）］：M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.4.41

Table 2.1.1-1: **いずれかの群で 2%以上に認められた SOC 別の有害事象（Controlled Safety Pool、投与 0 週～16 週、As treated 集団）**

System Organ Class	BMS-986165 6 mg QD N = 842			Placebo N = 419			Apremilast N = 422		
	n(%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	n(%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	n(%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	469(55.7)	153.4	305.7	208(49.6)	79.0	263.2	243(57.6)	71.2	341.3
感染症および寄生虫症	245(29.1)	211.2	116.0	90(21.5)	107.6	83.7	93(22.0)	109.7	84.8
胃腸障害	101(12.0)	230.4	43.8	55(13.1)	111.3	49.4	109(25.8)	100.6	108.3
皮膚および皮下組織障害	75(8.9)	236.4	31.7	22(5.3)	118.7	18.5	25(5.9)	120.5	20.8
筋骨格系および結合組織障害	66(7.8)	241.3	27.3	32(7.6)	117.8	27.2	43(10.2)	117.1	36.7
神経系障害	61(7.2)	239.2	25.5	26(6.2)	117.5	22.1	62(14.7)	112.3	55.2
臨床検査	52(6.2)	240.8	21.6	29(6.9)	116.5	24.9	8(1.9)	123.8	6.5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	34(4.0)	246.6	13.8	16(3.8)	119.8	13.4	11(2.6)	123.2	8.9
一般・全身障害および投与部位の状態	33(3.9)	246.0	13.4	14(3.3)	119.8	11.7	13(3.1)	122.7	10.6
代謝および栄養障害	29(3.4)	246.1	11.8	21(5.0)	119.1	17.6	16(3.8)	121.9	13.1
傷害、中毒および処置合併症	27(3.2)	248.2	10.9	14(3.3)	120.3	11.6	19(4.5)	121.8	15.6
精神障害	23(2.7)	247.8	9.3	10(2.4)	121.1	8.3	12(2.8)	123.1	9.7
血管障害	19(2.3)	248.4	7.6	3(0.7)	122.2	2.5	13(3.1)	123.2	10.6

Includes events with a start date between first dose and the Week 16 visit date.
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*365.25*(total number of subjects with the AE)/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.
Source: M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.4.1

Table 2.1.1-2: **いずれかの群で 2%以上の被験者に認められた PT 別の有害事象（Controlled Safety Pool、投与 0 週～16 週、As treated 集団）**

	BMS-986165 6 mg QD N = 842		Placebo N = 419		Apremilast N = 422	
Preferred Term	n(%)	IR/ 100 P-Y	n(%)	IR/ 100 P-Y	n(%)	IR/ 100 P-Y
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	469(55.7)	305.7	208(49.6)	263.2	243(57.6)	341.3
上咽頭炎	76(9.0)	31.7	36(8.6)	30.6	37(8.8)	31.1
上気道感染	46(5.5)	18.8	17(4.1)	14.0	17(4.0)	13.9
頭痛	38(4.5)	15.6	19(4.5)	16.0	45(10.7)	39.1
下痢	37(4.4)	15.2	25(6.0)	21.3	50(11.8)	43.9
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	23(2.7)	9.3	5(1.2)	4.1	3(0.7)	2.4
関節痛	19(2.3)	7.6	8(1.9)	6.6	12(2.8)	9.7
高血圧	15(1.8)	6.0	1(0.2)	0.8	11(2.6)	8.9
乾癬	12(1.4)	4.8	14(3.3)	11.6	9(2.1)	7.3
悪心	14(1.7)	5.6	7(1.7)	5.8	42(10.0)	36.4
背部痛	10(1.2)	4.0	5(1.2)	4.1	11(2.6)	8.9
鼻炎	7(0.8)	2.8	5(1.2)	4.1	10(2.4)	8.1

Includes events with a start date between first dose and the Week 16 visit date.
MedDRA: 23.1. Includes data from IM011046 and IM011047.
Incidence rate per 100 person-years of exposure (IR/100 P-Y): 100*365.25*(total number of subjects with the AE)/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.
Source: M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.4.1 and Table S.5.5.2

投与 0 週～24 週

Controlled Safety Pool で投与 0 週～24 週に認められた有害事象を M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.4.2 に、治験薬と関連のある有害事象を M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.4.36 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 20.0 以上）SOC 別の有害事象のうち、「感染症および寄生虫症」の発現率（100 人年あたり）はデュークラバシチニブ群及びアプレミラスト群でそれぞれ 110.6 及び 84.4（以下同順）、「胃腸障害」は 35.1 及び 85.1、「皮膚および皮下組織障害」は 27.4 及び 18.1、「筋骨格系および結合組織障害」は 23.0 及び 32.0、「神経系障害」は 22.8 及び 44.7、「臨床検査」は 20.7 及び 11.9 であった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.4.2）。

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 別の有害事象のうち、デュークラバシチニブ群でアプレミラスト群より発現率（100 人年あたり）が高かった有害事象は、上咽頭炎（デュークラバシチニブ群：32.9、アプレミラスト群：28.0、以下同順）、上気道感染（17.5 及び 14.3）、血中 CPK 増加（6.5 及び 3.4）、毛包炎（4.8 及び 1.1）、咽頭炎（4.3 及び 2.2）及びざ瘡（4.1 及び 0）であった。デュークラバシチニブ群よりアプレミラスト群で発現率が高かった有害事象は、頭痛（13.8 及び 30.5）、下痢（12.5 及び 33.2）、関節痛（6.7 及び 7.9）、高血圧（5.3 及び 7.9）及び悪心（4.1 及び 28.5）であった。

「胃腸障害」の発現率（100 人年あたり）はデュークラバシチニブ群及びアプレミラスト群のいずれの群でも投与 0 週～24 週（35.1 及び 85.1）で、投与 0 週～16 週（43.8 及び 108.3）よりも低かった（Table 2.1.1-1）。これを除き、デュークラバシチニブ群及びアプレミラスト群でよく見られた有害事象の発現頻度及び傾向は、投与 0 週～24 週と投与 0 週～16 週でおおむね同様であった。

また、投与 0 週～24 週の継続投与集団で認められた有害事象を【M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.3.13.1】に示す。発現率（100 人年あたり）及び全体的な傾向は、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～24 週の解析結果と同様であった。

投与 0 週～52 週

Controlled Safety Pool で投与 0 週～52 週に認められた有害事象を M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.4.3 に、いずれかの群で 2%以上の被験者に認められた PT 別の有害事象を Table 2.1.1-3 に示す。治験薬と関連のある有害事象は M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.4.37 に示した。

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 20.0 以上）SOC 別の有害事象のうち、「感染症および寄生虫症」の発現率（100 人年あたり）はデュークラバシチニブ群及びアプレミラスト群でそれぞれ 95.4 及び 77.0（以下同順）、「胃腸障害」は 23.4 及び 71.0、「皮膚および皮下組織障害」は 20.7 及び 16.4 であった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.4.3）。

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～24 週と比較して、投与 0 週～52 週でデュークラバシチニブ群でよく見られた SOC 別の有害事象の発現率（100 人年あたり）は全体的に低かった。PT 別でも主な有害事象の発現率（100 人年あたり）は、ほとんどの事象で投与 0 週～16 週及び投与 0 週～24 週に比べ、投与 0 週～52 週で低かった。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 週の継続投与集団で認められた有害事象を【M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.3.13.2】に示す。発現率（100 人年あたり）及び全体的な傾向は、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。

Table 2.1.1-3: いずれかの群で 2%以上の被験者に認められた PT 別の有害事象（Controlled Safety Pool、投与 0 週～52 週、As treated 集団）

	BMS-986165 6 mg QD N = 1364			Placebo N = 666			Apremilast N = 422		
Preferred Term	n(%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	n(%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	n(%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	995(72.9)	434.1	229.2	347(52.1)	159.6	217.4	299(70.9)	106.4	281.1
上咽頭炎	229(16.8)	875.9	26.1	54(8.1)	237.7	22.7	54(12.8)	208.1	25.9
上気道感染	124(9.1)	924.0	13.4	33(5.0)	243.7	13.5	27(6.4)	218.3	12.4
頭痛	80(5.9)	944.2	8.5	21(3.2)	245.4	8.6	53(12.6)	204.0	26.0
下痢	69(5.1)	948.6	7.3	28(4.2)	243.3	11.5	54(12.8)	203.9	26.5
関節痛	55(4.0)	963.5	5.7	21(3.2)	245.7	8.5	17(4.0)	221.9	7.7
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	45(3.3)	963.9	4.7	11(1.7)	246.4	4.5	8(1.9)	223.8	3.6
咽頭炎	41(3.0)	968.0	4.2	4(0.6)	248.9	1.6	5(1.2)	224.4	2.2
高血圧	39(2.9)	965.6	4.0	5(0.8)	249.2	2.0	16(3.8)	221.0	7.2
ウイルス性上気道感染	30(2.2)	972.1	3.1	6(0.9)	249.0	2.4	3(0.7)	225.7	1.3
乾癬	29(2.1)	973.5	3.0	31(4.7)	242.5	12.8	10(2.4)	222.7	4.5
尿路感染	29(2.1)	975.6	3.0	8(1.2)	247.5	3.2	4(0.9)	225.2	1.8
ざ瘡	28(2.1)	970.6	2.9	1(0.2)	250.0	0.4	0		
口腔ヘルペス	28(2.1)	972.5	2.9	2(0.3)	249.6	0.8	2(0.5)	225.5	0.9
気管支炎	27(2.0)	974.9	2.8	4(0.6)	249.1	1.6	5(1.2)	224.9	2.2
毛包炎	27(2.0)	973.4	2.8	0			2(0.5)	225.9	0.9
背部痛	27(2.0)	973.0	2.8	8(1.2)	248.5	3.2	17(4.0)	221.8	7.7
鼻炎	26(1.9)	975.0	2.7	5(0.8)	249.3	2.0	11(2.6)	222.1	5.0
悪心	20(1.5)	972.9	2.1	10(1.5)	247.2	4.0	47(11.1)	205.4	22.9
嘔吐	18(1.3)	978.5	1.8	7(1.1)	248.0	2.8	9(2.1)	223.7	4.0
筋肉痛	13(1.0)	980.4	1.3	3(0.5)	249.9	1.2	11(2.6)	222.4	4.9

Includes events with a start date between first dose and +30 days post last dose date or upon rollover into IM011075.
Incidence rate per 100 person-years of exposure (IR/100 P-Y): 100*365.25*(total number of subjects with the AE)/total exposure time for the selected AE under each treatment.
MedDRA: 23.1. Includes data from IM011046 and IM011047.
Note: Exposure in p-y is presented in the table only for those PTs where there is at least one event.
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: M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.4.3 and Table S.5.5.1.2

2.1.1.2 Logical Group に分類した有害事象

医学的なレビューを基に報告された事象を 7 つの Logical Group（上気道感染、ざ瘡様皮疹、口腔内潰瘍、単純ヘルペス感染、帯状疱疹感染、カンジダ感染、白癬感染）に分類し、デュークラバシチニブの安全性シグナルを検討した。各 Logical Group の定義は、1.1.3.1 項を参照のこと。

本項では、Controlled Safety Pool の投与 0 週～16 週の結果を示し、それ以外の結果は、M5.3.5.3-5 Global ISS に含めた。

Controlled Safety Pool

投与 0 週～16 週

Controlled Safety Pool の投与 0 週～16 週で認められた Logical Group に分類した有害事象を Table 2.1.1.2-1 に示す。

「上気道感染」の発現割合は、デュークラバシチニブ群（18.9%）、プラセボ群（14.8%）、アプレミラスト群（16.6%）であった。「ざ瘡様皮疹」、「口腔内潰瘍」及び「単純ヘルペス感染」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。発現例数は少ないものの、「帯状疱疹」及び「カンジダ感染」はデュークラバシチニブ群とプラセボ群で発現割合が同程度であり、「白癬感染」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も低かった。全体として、Logical Group に分類した有害事象の多くは発現した被験者が少なく、投与群間の比較の解釈は困難であった。

Table 2.1.1.2-1: Logical Group に分類した有害事象（Controlled Safety Pool、投与 0 週～16 週、As treated 集団）

Logical Grouping[a] Preferred Term	DEUC N = 842 n (%)	Placebo N = 419 n (%)	Apremilast N = 422 n (%)
Upper respiratory infections[b]	**159 (18.9)**	**62 (14.8)**	**70 (16.6)**
上咽頭炎	76 (9.0)	36 (8.6)	37 (8.8)
上気道感染	46 (5.5)	17 (4.1)	17 (4.0)
咽頭炎	10 (1.2)	0	2 (0.5)
ウイルス性上気道感染	10 (1.2)	5 (1.2)	2 (0.5)
副鼻腔炎	9 (1.1)	2 (0.5)	6 (1.4)
鼻炎	7 (0.8)	5 (1.2)	10 (2.4)
扁桃炎	3 (0.4)	0	0
急性副鼻腔炎	1 (0.1)	0	0
喉頭炎	1 (0.1)	0	1 (0.2)
扁桃周囲膿瘍	1 (0.1)	0	0
鼻気管炎	1 (0.1)	0	0
気管炎	1 (0.1)	0	0
Acneiform rash	**30 (3.6)**	**1 (0.2)**	**4 (0.9)**
ざ瘡	10 (1.2)	1 (0.2)	0
発疹	8 (1.0)	0	1 (0.2)
酒さ	8 (1.0)	0	2 (0.5)
ざ瘡様皮膚炎	2 (0.2)	0	0
膿疱	1 (0.1)	0	0
膿疱性皮疹	1 (0.1)	0	0
丘疹	0	0	1 (0.2)

Logical Grouping[a] Preferred Term	DEUC N = 842 n (%)	Placebo N = 419 n (%)	Apremilast N = 422 n (%)
Oral ulcers	**16 (1.9)**	**0**	**0**
アフタ性潰瘍	11 (1.3)	0	0
口腔内潰瘍形成	2 (0.2)	0	0
舌潰瘍	2 (0.2)	0	0
口内炎	1 (0.1)	0	0
Herpes simplex infection	**17 (2.0)**	**1 (0.2)**	**2 (0.5)**
口腔ヘルペス	11 (1.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
単純ヘルペス	4 (0.5)	0	1 (0.2)
陰部ヘルペス	1 (0.1)	0	0
ヘルペスウイルス感染	1 (0.1)	0	0
Herpes zoster infection	**2 (0.2)**	**1 (0.2)**	**0**
帯状疱疹	2 (0.2)	1 (0.2)	0
Candida infection	**1 (0.1)**	**1 (0.2)**	**0**
口腔カンジダ症	1 (0.1)	0	0
外陰部腟カンジダ症	0	1 (0.2)	0
Tinea infection	**1 (0.1)**	**3 (0.7)**	**2 (0.5)**
足部白癬	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.2)
白癬感染	0	1 (0.2)	0
癜風	0	1 (0.2)	1 (0.2)

[a] Adverse events that were potentially descriptive of similar medical events were grouped to avoid splitting of terms and ensure that incidence was adequately reflected.
[b] Includes upper respiratory tract infections + viral upper respiratory tract infections.
Note: N is the total number of subjects in the treatment group. n is the total number of subjects with the specific adverse event. Subjects were counted at most once per logical grouping or preferred term.
Source: M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.6.5.1, Table S.6.10.4, Table S.6.10.1, Table S.6.10.3, and Table S.6.10.2

ざ瘡様皮疹、単純ヘルペス感染、カンジダ感染及び白癬感染以外の Logical Group に分類した有害事象の Controlled Safety Pool の投与 0 週～24 週の結果を【M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.6.6.1】、投与 0 週～52 週の結果を【M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.6.6.2】、Phase 3 Safety Pool の結果を【M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.6.6.3】に示す。

Logical Group に分類した有害事象のうち、投与 0 週～24 週、投与 0 週～52 週及び Phase 3 Safety Pool でのざ瘡様皮疹、単純ヘルペス感染、カンジダ感染及び白癬感染を M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix の以下の表に示した。単純ヘルペス感染及び白癬感染は、詳細を 2.1.5.1.3 項「その他の感染症」に記載した。

ざ瘡様皮疹

- 投与 0 週～24 週：Table S.6.11.10
- 投与 0 週～52 週：Table S.6.11.11
- Phase 3 Safety Pool：Table S.6.11.12

カンジダ感染

- 投与 0 週～24 週： Table S.6.11.1
- 投与 0 週～52 週：Table S.6.11.2
- Phase 3 Safety Pool：Table S.6.11.3

単純ヘルペス感染

- 投与 0 週～24 週：Table S.6.11.7
- 投与 0 週～52 週：Table S.6.11.8
- Phase 3 Safety Pool：Table S.6.11.9

白癬感染

- 投与 0 週～24 週：Table S.6.11.4
- 投与 0 週～52 週：Table S.6.11.5
- Phase 3 Safety Pool：Table S.6.11.6:

全体として、投与 16 週を超えた期間での Logical Group に分類した有害事象の発現率は、投与 0 週～16 週と同様又は低下する傾向が認められた。長期のデュークラバシチニブ投与により、Logical Group に分類した有害事象の発現率が上昇する傾向は示されなかった。

2.1.1.3 重症度別の有害事象

Controlled Safety Pool

投与 0 週～16 週

Controlled Safety Pool で投与 0 週～16 週に認められた重症度別の有害事象を【M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.7.1】に示す。

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あった。高度の有害事象の発現割合は低く、デュークラバシチニブ群で 1.8%（15/842 例）、プラセボ群 2.6%（11/419 例）、アプレミラスト群 2.1%（9/422 例）であった。高度の有害事象は、プラセボ群で認められた乾癬（2/419 例、0.5%）を除き、いずれの事象も 1 例のみであった。

投与 0 週～24 週

Controlled Safety Pool で投与 0 週～24 週に認められた重症度別の有害事象を【M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.7.2】に示す。

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あった。高度の有害事象の発現割合は低く、デュークラバシチニブ群で 2.1%（25/1199 例）、アプレミラスト群で 3.3%（14/422 例）であった。高度の有害事象は、アプレミラスト群で認められた乾癬（2/422 例、0.5%）を除き、いずれの事象も 1 例のみであった。

投与 0 週～52 週

Controlled Safety Pool で投与 0 週～52 週に認められた重症度別の有害事象を【M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.7.3】に示す。

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、高度の有害事象の発現割合は低かった。高度の有害事象の発現割合は、デュークラバシチニブ群で 3.6%（49/1364 例）、アプレミラスト群で 3.6%（15/422 例）で同程度であった。2 例以上に認められた高度の有害事象は、デュークラバシチニブ群で乾癬（2/1364 例、0.1%）、不安（2/1364 例、0.1%）及び急性腎障害（2/1364 例、0.1%）、アプレミラスト群で乾癬（2/422 例、0.5%）であった。デュークラバシチニブ群に認められた急性腎障害の詳細は 3.2.2.3 項に示す。

全体として、有害事象の重症度はいずれの期間でもほどんとが軽度又は中等度であり、よく見られた有害事象のうち重症度が高度の事象はほとんど認められなかった。長期のデュークラバシチニブ投与により、高度の有害事象の発現割合が上昇する傾向は認められなかった。

2.1.1.4 発現時期別の有害事象

本項では、Controlled Safety Pool の投与 0 週～52 週で認められた有害事象を発現時期別に検討した。Controlled Safety Pool の投与 0 週～52 週で 1%以上の被験者に認められた有害事象を 4 週間ごとに【M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.6.3】に示した。Phase 3 Safety Pool の発現時期別の有害事象は M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.6.4 に示した。

いずれの群でも、有害事象の発現割合は投与 0 週～4 週で最も高かった。デュークラバシチニブ群では投与 0 週～4 週で 20.7%（283/1364 例）、投与 4 週～8 週で 12.4%（164/1323 例）及び投与 8 週～12 週で 12.9%（167/1323 例）であり、その後経時的に減少する傾向を示し、投与 48 週～52 週で 5.7%（30/527 例）であった。プラセボ群（投与 0 週～16 週）及びアプレミラスト群でも同様の傾向が認められた。

デュークラバシチニブ群の投与 0 週～4 週でよく見られた有害事象は、上咽頭炎（3.2%）、頭痛（2.5%）、下痢（2.1%）及び上気道感染（1.7%）であった。長期投与に伴い、頭痛及び下痢の発現割合は最初の 4 週以降低下したが、上咽頭炎及び上気道感染の発現割合は 24 週までおおむね同程度であった。

長期投与に伴い、特定の有害事象の発現割合の上昇又は新たな有害事象の発現などの特筆すべき傾向は認められなかった。長期の蓄積毒性を示唆する有害事象は認められなかった。

2.1.2 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[redacted]年[redacted]月[redacted]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、1 例は大動脈瘤破裂による死亡であった。

Controlled Safety Pool 及び Phase 3 Safety Pool で死亡した被験者の一覧を Table 2.1.2-1 に示す。COVID-19 関連で死亡した Phase 3 Safety Pool の 1 例を除き、いずれも治験薬との関連は否定された。

安全性を検討した試験のうち、試験期間中に死亡した被験者の試験ごとの一覧は、以下のとおり、各試験の CSR にそれぞれ示した。066 試験及び 011 試験では死亡は認められなかった。

- 046 試験：【M5.3.5.1-2 046 CSR, Appendix 6.2】
- 047 試験：【M5.3.5.1-3 047 CSR, Appendix 6.2】
- 075 試験：【M5.3.5.2-2 075 Interim CSR, Appendix 6.2】

Table 2.1.2-1: **試験中に認められた死亡［IM011-046 試験、IM011-047 試験、IM011-075 試験（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日カットオフ）］**

PID	Age/ Sex/ Race	Treatment Sequence	Cause of Death/ Study Day/ Relatedness	Relevant Medical History	Other relevant AEs
Controlled Safety Pool（046 試験又は 047 試験で死亡した被験者）					
IM011047-0063-00091	75/F/W	**DEUC** (W0-16)	心不全及び敗血症/ D13/ Not related	Hypertension, hypothyroidism, obesity, anxiety, rheumatoid arthritis, cardiac pacemaker, prior cerebrovascular accident	NA
IM011046-0060-00344	57/F/W	**Placebo** (W0-16)	高血圧性心疾患/ D23/ Not related	Obesity, sleep apnea, ADHD on lisdexamfetamine	NA
IM011047-0079-00100	76/M/W	**Apremilast** (W0-16)	肺癌及び胃腸出血/ D138/ Not related	Type 2 diabetes mellitus, hypertension, hyperlipidemia, GERD, former smoker	SAEs：胃腸管動静脈奇形/ (D135)、胃腸出血 (D135)、虚血性脳卒中 (D135)
IM011047-0110-01477	54/M/A	**DEUC** (W0-52)	肝細胞癌/ D298/ Not related	Hepatitis C (treated), Type 2 diabetes mellitus, Latent TB (treated), prior biologic therapy, no family history of malignancy, no use of alcohol or NSAIDs within 3 months before the event	AE：腹部膨満/ 腹痛/ 下痢/ 鼓腸/ 血便排泄/ 直腸出血/ 着色尿 (D208)、腹水 (D218)、膵腫瘤 (D224)
Phase 3 Safety Pool（075 試験で死亡した被験者）					
IM011075-0043-00063 (IM011047-0027-00125)	58/M/W	DEUC (W0-52) **DEUC** (075)	COVID-19/ D157 (~515 days on DEUC)/ Not related	Obesity	NA
IM011075-0094-01111 (IM011047-0097-01283)	84/M/W	DEUC (W0-52) **DEUC** (075)	COVID-19 肺炎/ D111 (~476 days on DEUC)/ Related	Renal agenesis, high cholesterol, coronary artery disease, angina, hypertension, GERD, basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, low platelet count, and pulmonary fibrosis	扁平上皮癌が 2 事象 (D191 in 047, D43 in 075)
IM011075-0011-00187 (IM011047-0160-00277)	61/M/W	DEUC (W0-52) **DEUC** (075)	COVID-19/ D274 (~639 days on DEUC)/ Not related	type 2 diabetes, hypertension, hypercholesterolemia	NA

PID	Age/ Sex/ Race	Treatment Sequence	Cause of Death/ Study Day/ Relatedness	Relevant Medical History	Other relevant AEs
IM011075-0171-00885 (IM011046-0140-00955)	58/M/W	Placebo (W0-16); DEUC (W16-52); **DEUC** (075)	大動脈瘤破裂 /D221/not related	Smoker, hypertension, obesity, sinus tachycardia	呼吸障害、AST 増加、 慢性膵炎、 慢性胆嚢炎、肝臓血管腫、上咽頭炎
IM011075-0132-00616 (IM011047-0047-00681)	64/F/A	Apremilast (W0-24); DEUC (W24-52); **DEUC** (075)	COVID-19 による合併症/D203/not related	Diabetes, asthma, sleep apnea, hypertension, S/P breast cancer, non-smoker, obese (BMI-30)	075: none 047: 高血糖及び腎機能障害 (D 92-117)、神経根痛 (D150)
IM011075-0125-01037 (IM011047-0142-01172)	60/M/W	Apremilast (W0-24); Placebo (W24-52); **DEUC** (075)	COVID-19/D186 /not related	Gout, hypertension.	2 型糖尿病 (D43)

Bolded treatment is treatment at time of event
Sex; F = Female, M = Male: Race; A = Asian, W = White, NA = not applicable
For IM011075 events, the parent study PID is provided in parentheses.
Source: Refer to Appendix 6.2 and Table S.600 (Safety Narratives) of the M5.3.5.1-2 046 CSR, M5.3.5.1-3 047 CSR, and M5.3.5.2-2 075 Interim CSR.

Controlled Safety Pool 及び Phase 3 Safety Pool で死亡した被験者の詳細（患者番号の後の括弧内は死因）を以下に示す。

Controlled Safety Pool

投与 0 週～16 週

- IM011047-0063-00091（心不全及び敗血症）
  047 試験の 75 歳白人女性。死亡時点での投与群はデュークラバシチニブ群であった。既往歴に甲状腺機能低下症、脳血管発作、併存疾患に高血圧、ペースメーカー装着、関節リウマチ、肥満及び不安があり、併用禁止薬（レフルノミド）の使用により Day 4 にデュークラバシチニブの投与を中止した。Day 8 に早期中止のため来院し、その時点で有害事象及びバイタルサインの変化は報告されなかった。Day 12、被験者は蘇生処置を伴う心停止の発作を複数回発現して入院し、翌日（Day 13）、死亡したと家族より報告された。死因は、心不全及び敗血症であった。検死は行われず、病院の医療記録は入手できなかった。治験担当医師により、本死亡は治験薬と関連なしと判断された。
- IM011046-0060-00344（高血圧性心疾患）
  046 試験の 57 歳白人女性。死亡時点での投与群はプラセボ群であった。併存疾患に肥満（BMI 39）、閉塞性睡眠時無呼吸症候群及び ADHD（リスデキサンフェタミン投与）があり、Day 23 に家族により自宅のベッドで死亡しているところを発見された。死因は高血圧性心疾患であった。治験担当医師により、本死亡は治験薬と関連なしと判断された。
- IM011047-0079-00100（肺癌及び胃腸出血）
  047 試験の 76 歳白人男性。死亡時点での投与群はアプレミラスト群であった。併存疾患として 2 型糖尿病、高血圧、高脂血症、胃食道逆流性疾患及び喫煙歴があった。被験者は倦怠感、疲労、息切れ、喘鳴、体重減少を報告し、Day 107 に失神寸前の状態で入院した。Day 109 に肝転移を伴う非小細胞肺腺癌と診断された。治験薬の最終投与日は Day 105 であった。Day 135、消化管出血及び失神により入院、その後ホスピスに転院し、Day 138 に死亡した。死因は肺癌及び消化管出血であった。治験担当医師により、本死亡は治験薬と関連なしと判断された。

投与 0 週～52 週

- IM011047-0110-01477（肝細胞癌）
  047 試験の 54 歳アジア人男性。死亡時点での投与群はデュークラバシチニブ群であった。既往歴として、C 型肝炎（治療済み）、2 型糖尿病及び結核（治療済み）があった。Day 212 に腹部及び骨盤の CT スキャンで不均一な減弱（heterogeneous attenuation）を伴う結節性肝輪郭が示され、肝硬変と考えられた。消化管の有害事象により Day 220 に実施された MRI で、肝臓の悪性新生物と考えられる 5 cm の腫瘤が認められた。Day 238、αフェトプロテイン値は上昇し、膵周囲リンパ節生検により低分化型肝細胞癌が確認された。Day 275 に免疫療法が開始されたが、被験者の状態が急速に悪化したため Day 288 に中止された。Day 298 に被験者は肝細胞癌により死亡した。治験担当医師により、本死亡は治験薬と関連なしと判断された。

Phase 3 Safety Pool

- IM011075-0043-00063（COVID-19）
  075 試験の 58 歳白人男性。併存疾患として肥満があった。Day 150、COVID-19 と診断され、アジスロマイシンによる治療を開始し、同日デュークラバシチニブの投与を中止した。Day 156、COVID-19 の確定診断がなされた。Day 157、被験者は入院することなく自宅で死亡した。剖検の実施の有無は不明である。死因は COVID-19 であった。治験担当医師により、本死亡は治験薬と関連なしと判断された。
- IM011075-0094-01111 （COVID-19 肺炎）
  075 試験の 84 歳白人男性。併存疾患として、先天性腎無形成、コレステロール高値、冠動脈疾患、狭心症、高血圧、胃食道逆流性疾患、基底細胞癌、扁平上皮癌、血小板数低値及び肺線維症があった。Day 90、治験薬の投与を中止した。Day 91、COVID-19（検査陽性）と診断され、呼吸器及び全身症状が認められた。Day 96、息切れ（酸素飽和度 85%）及び急性低酸素血症性呼吸不全のため入院した。Day 99～104、胸部 X 線にて肺所見の悪化が認められた。Day 111、被験者は退院し、同日自宅で死亡した。死因は COVID-19 肺炎であった。治験担当医師により、本死亡は治験薬と関連ありと判断された。
- IM011075-0011-00187（COVID-19）
  075 試験の 61 歳白人男性。併存疾患として、2 型糖尿病、高血圧及び高コレステロール血症があった。Day 263、COVID-19（検査陽性：発熱、低酸素症）と診断され、挿管を要する症状の悪化のため入院した。Day 270、透析を要する腎不全が発現し、Day 274、治験薬の投与を中止した。Day 274、被験者は COVID-19 により死亡した。治験担当医師により、本死亡は治験薬と関連なしと判断された。
- IM011075-0171-00885（大動脈瘤破裂）
  075 試験の 58 歳白人男性。併存疾患として、高血圧、肥満、洞性頻脈があり、喫煙者であった。Day 221、被験者は自宅で死亡しているところを発見された。剖検が実施され、報告書は入手できなかったが、死亡診断書には心嚢血腫、胸部大動脈瘤の破裂と記載されていた。治験担当医師により、本死亡は治験薬と関連なしと判断された。
- IM011075-0132-00616（COVID-19 による合併症）
  075 試験の 64 歳アジア人女性。既往歴に乳癌があり、併存疾患として、糖尿病、喘息、睡眠時無呼吸、高血圧、肥満（BMI-30）があり、非喫煙者であった。被験者は投与 36 週に来院せず、治験実施医療機関は何度も連絡したが連絡が取れなかった。治験実施医療機関のスタッフは、新聞の死亡記事から被験者の死亡を確認した。死亡記事によると、PCR 検査陽性で、COVID-19 による合併症により自宅で突然死した（Day 203）。これ以上の情報は得られていない。治験担当医師により、本死亡は治験薬と関連なしと判断された。
- IM011075-0125-01037（COVID-19）
  075 試験の 60 白人男性。併存疾患として、痛風及び高血圧があった。息切れが 2～3 日間、高熱が 10 日間続いたため、被験者は病院に紹介された。Day 173、COVID-19 検査陽性であり、Day 178 から Day 185 まで入院した。入院中、息切れが増強し、酸素飽和度は 70～75%、その後 80～85%であった。酸素飽和度が 78～80%であったため挿管された。被験者は、複数の抗生物質、

コルチコステロイド、プロトンポンプ阻害薬、ヘパリン、カルシウムチャネル遮断薬、カリウム製剤、回復期血漿、IL 阻害薬並びに低流量及び高流量酸素投与などの複数の治療を受けたが大きな効果は得られなかった。Day 186、被験者は COVID-19 により死亡した。治験担当医師により、本死亡は治験薬と関連なしと判断された。

2.1.3 その他の重篤な有害事象

Controlled Safety Pool

投与 0 週～16 週

Controlled Safety Pool で投与 0 週～16 週に認められた SOC 別の重篤な有害事象を Table 2.1.3-1 に、PT 別の重篤な有害事象を Table 2.1.3-2 に示す。

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%（15/842 例）、プラセボ群で 2.9%（12/419 例）、アプレミラスト群で 1.2%（5/422 例）といずれの群でも低く、投与群で大きな違いはなかった。最もよく見られた重篤な有害事象は、SOC 別に「感染症および寄生虫症」であり、発現割合は投与群間で同程度であった。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。デュークラバシチニブ群で報告されたアナフィラキシー反応の 1 例は蜂に刺されたことによるアレルギー反応（昆虫アレルギー）であり、てんかん重積状態の 1 例はメタンフェタミン摂取によるものであった。SOC「腎および尿路障害」の 2 例は腹圧性尿失禁及び尿管結石症の各 1 例であり、いずれも投与中止には至らなかった。

Table 2.1.3-1: SOC 別の重篤な有害事象（Controlled Safety Pool、投与 0 週～16 週、As treated 集団）

System Organ Class	BMS-986165 6 mg QD N = 842			Placebo N = 419			Apremilast N = 422		
	n(%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	n(%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	n(%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	15(1.8)	250.6	6.0	12(2.9)	121.0	9.9	5(1.2)	124.8	4.0
感染症および寄生虫症	5(0.6)	251.7	2.0	2(0.5)	122.8	1.6	2(0.5)	125.1	1.6
心臓障害	3(0.4)	251.8	1.2	3(0.7)	122.5	2.4	1(0.2)	125.3	0.8
腎および尿路障害	2(0.2)	251.8	0.8	0			0		
胃腸障害	1(0.1)	252.0	0.4	1(0.2)	123.0	0.8	2(0.5)	125.2	1.6
免疫系障害	1(0.1)	252.0	0.4	0			0		
傷害、中毒および処置合併症	1(0.1)	252.0	0.4	2(0.5)	122.8	1.6	0		
代謝および栄養障害	1(0.1)	252.0	0.4	0			0		
神経系障害	1(0.1)	252.0	0.4	0			1(0.2)	125.4	0.8
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(0.1)	252.1	0.4	1(0.2)	122.8	0.8	0		
血管障害	1(0.1)	252.0	0.4	1(0.2)	123.0	0.8	0		
先天性、家族性および遺伝性障害	0			0			1(0.2)	125.4	0.8
一般・全身障害および投与部位の状態	0			2(0.5)	122.7	1.6	0		
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0			0			1(0.2)	125.3	0.8
精神障害	0			1(0.2)	122.9	0.8	0		
皮膚および皮下組織障害	0			1(0.2)	122.8	0.8	0		

Includes events with a start date between first dose and the Week 16 visit date.
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*365.25*(total number of subjects with the AE)/total exposure time for the selected AE under each treatment.
MedDRA: 23.1. Includes data from IM011046 and IM011047
Note: Exposure in p-y is presented in the table only for those PTs where there is at least one event.
Source: M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.8.1.1

Table 2.1.3-2: PT 別の重篤な有害事象（Controlled Safety Pool、投与 0 週～16 週、As treated 集団）

Preferred Term [n(%) m][a]	BMS-986165 6 mg QD N = 842		Placebo N = 419		Apremilast N = 422	
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	15(1.8)	18	12(2.9)	17	5(1.2)	8
心筋梗塞	1(0.1)	1	0		1(0.2)	1
胃腸出血	1(0.1)	1	0		1(0.2)	1
憩室炎	1(0.1)	1	1(0.2)	1	0	
腎盂腎炎	1(0.1)	1	0		0	
敗血症	1(0.1)	1	0		0	
レンサ球菌性菌血症	1(0.1)	1	0		0	
上気道感染	1(0.1)	1	0		0	
心停止	1(0.1)	1	0		0	
心不全	1(0.1)	1	0		0	
心室性頻脈	1(0.1)	1	0		0	
腹圧性尿失禁	1(0.1)	1	0		0	
尿管結石症	1(0.1)	1	0		0	
アナフィラキシー反応	1(0.1)	1	0		0	
各種物質毒性	1(0.1)	1	0		0	
脱水	1(0.1)	1	0		0	
てんかん重積状態	1(0.1)	1	0		0	
器質化肺炎	1(0.1)	1	0		0	
悪性高血圧	1(0.1)	1	0		0	
蜂巣炎	0		1(0.2)	1	1(0.2)	1
限局性感染	0		0		1(0.2)	1
上腹部痛	0		0		1(0.2)	1
虚血性脳卒中	0		0		1(0.2)	1
胃腸管動静脈奇形	0		0		1(0.2)	1
肺腺癌	0		0		1(0.2)	1
急性心筋梗塞	0		1(0.2)	1	0	
不安定狭心症	0		1(0.2)	1	0	
高血圧性心疾患	0		1(0.2)	1	0	
腸管皮膚瘻	0		1(0.2)	1	0	
腹腔内液貯留	0		1(0.2)	1	0	
小腸穿孔	0		1(0.2)	1	0	
転位骨折	0		1(0.2)	1	0	
手骨折	0		1(0.2)	1	0	
腱損傷	0		1(0.2)	1	0	
慢性閉塞性肺疾患	0		1(0.2)	1	0	
末梢動脈閉塞	0		1(0.2)	1	0	
ヘルニア穿孔	0		1(0.2)	1	0	
嵌頓ヘルニア	0		1(0.2)	1	0	

Preferred Term [n(%) m][a]	BMS-986165 6 mg QD N = 842	Placebo N = 419		Apremilast N = 422
大うつ病	0	1(0.2)	1	0
乾癬	0	1(0.2)	1	0

Includes events with a start date between first dose and the Week 16 visit date.
AEs are sorted in descending order for percentage in the BMS-986165 treatment group and then alphabetically.
[a] n = number of subjects; m = number of events
MedDRA: 23.1. Includes data from IM011046 and IM011047.
Source: M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.8.1

投与 0 週～24 週

Controlled Safety Pool で投与 0 週～24 週に認められた重篤な有害事象を M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.9.1 に示す。

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 6.9、アプレミラスト群で 4.5 であった。デュークラバシチニブ群において、いずれの重篤な有害事象も 1 例［発現率（100 人年あたり）0.2 以下］のみに認められた。

また、投与 0 週～24 週の継続投与集団で認められた重篤な有害事象を M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.9.34 に示す。継続投与集団のデュークラバシチニブ群での重篤な有害事象の発現率（100 人年あたり）は 6.9 であり、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～24 週のデュークラバシチニブ群の解析結果と同程度であった。重篤な有害事象の発現傾向も同様であった。

投与 0 週～16 週と比べて、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

Controlled Safety Pool で投与 0 週～52 週にいずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象を Table 2.1.3-3 に、全ての重篤な有害事象を M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.9.2 に示す。

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［3/1364 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 2/1364 例、発現率（100 人年あたり）：各 0.2］であった。アプレミラスト群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、虚血性脳卒中（2/422 例、0.9）であった（2.1.5.4 項参照）。

また、投与 0 週～52 週の継続投与集団で認められた重篤な有害事象を【M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.9.35】に示す。継続投与集団のデュークラバシチニブ群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、アプレミラスト群（6.7）よりも低かった。投与 0 週～52 週で、重篤な有害事象の発現率（100 人年あたり）は、継続投与集団のデュークラバシチニブ群と治験薬を切り替えた被験者を含めた As treated 集団のデュークラバシチニブ群で同程度であり、重篤な有害事象の発現傾向も同様であった。

全体として、投与 0 週～24 週と比べて、投与 0 週～52 週で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。

Controlled Safety Pool（046試験及び047試験）で認められた重篤な有害事象の一覧を【M5.3.5.1-2 046 CSR, Appendix 6.3】及び【M5.3.5.1-3 047 CSR, Appendix 6.3】に示す。その他の試験ごとの重篤な有害事象が認められた被験者の一覧も、以下のとおり、各試験の CSR にそれぞれ示した。

- 066 試験：【M5.3.5.2-1 066 CSR, Appendix 6.3】
- 011 試験：【M5.3.5.1-1 011 CSR, Appendix 8.1.4】
- 075 試験：【M5.3.5.2-2 075 Interim CSR, Appendix 6.3】

Table 2.1.3-3: **いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象（Controlled Safety Pool、投与 0 週～52 週、As treated 集団）**

	BMS-986165 6 mg QD N = 1364			Placebo N = 666			Apremilast N = 422		
Preferred Term	n(%)	P-Y	IR/100 P-Y	n(%)	P-Y	IR/100 P-Y	n(%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	55(4.0)	969.1	5.7	14(2.1)	247.5	5.7	9(2.1)	224.3	4.0
肺炎	3(0.2)	985.4	0.3	0			0		
急性腎障害	2(0.1)	986.4	0.2	0			0		
心房細動	2(0.1)	986.1	0.2	0			0		
急性胆嚢炎	2(0.1)	986.0	0.2	0			0		
COVID－19	2(0.1)	986.2	0.2	0			0		
心膜炎	2(0.1)	986.5	0.2	0			0		
虚血性脳卒中	0			0			2(0.5)	225.8	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*365.25*(total number of subjects with the AE)/total exposure time for the selected AE under each treatment.
AEs are sorted in descending order for percentage in the BMS-986165 treatment group and then alphabetically.
MedDRA: 23.1; Includes data from IM011046 and IM011047.
Note: Exposure in p-y is presented in the table only for those PTs where there is at least one event.
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.
Note: Exposure in p-y is presented in the table only for those PTs where there is at least one event.
Source: M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.9.2

2.1.4 その他の重要な有害事象

2.1.4.1 投与中止に至った有害事象

Controlled Safety Pool

投与 0 週～16 週

Controlled Safety Pool で投与 0 週～16 週に認められた投与中止に至った有害事象を Table 2.1.4.1-1 に示す。

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 例のみに認められた。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。デュークラバシチニブ群で認められた糸球体濾過率減少の詳細を以下に示す。

糸球体濾過率減少による投与中止は、046 試験及び 047 試験の治験実施計画書で規定した、再検査で eGFR が 45 mL/min 未満の場合、治験薬投与を中止するという中止基準によるものであった。両試験の実薬対照薬であるアプレミラストは、添付文書で、クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満の重度の腎障害患者に対し 30 mg BID から 30 mg QD への減量が規定されている。046 試験及び 047 試験は、二重盲検試験であり、アプレミラストの用量調整はできないことから、治験実施計画書では、被験者はベースライン時に eGFR が 45 mL/min 以上であり、治験薬投与期間中に 7 日以内に行った再検査で eGFR が 45 mL/min 未満である場合は治験薬の投与を中止することと規定した。この中止基準により試験を中止した被験者のほとんどは、ベースライン時に eGFR が 50 mL/min に満たない程度であり、試験来院時の再検査で 45 mL/min 未満となった被験者であった。腎機能への影響に関する詳細は、3.2.2 項に示した。

Table 2.1.4.1-1: 投与中止に至った有害事象（Controlled Safety Pool、投与 0 週～16 週、As treated 集団）

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 842			Placebo N = 419			Apremilast N = 422		
	n(%)	P-Y	IR/100 P-Y	n(%)	P-Y	IR/100 P-Y	n(%)	P-Y	IR/100 P-Y
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	20(2.4)	249.5	8.0	16(3.8)	121.1	13.2	22(5.2)	122.8	17.9
臨床検査	5(0.6)	251.2	2.0	2(0.5)	122.8	1.6	1(0.2)	125.3	0.8
糸球体濾過率減少	4(0.5)	251.3	1.6	1(0.2)	122.9	0.8	0		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(0.1)	252.0	0.4	0			1(0.2)	125.3	0.8
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0			0			1(0.2)	125.3	0.8
肝機能検査異常	0			1(0.2)	123.0	0.8	0		
精神障害	5(0.6)	251.5	2.0	2(0.5)	122.8	1.6	4(0.9)	124.8	3.2
不眠症	2(0.2)	251.8	0.8	0			1(0.2)	125.1	0.8
抑うつ気分	1(0.1)	252.0	0.4	0			0		
気分変化	1(0.1)	252.0	0.4	0			0		
パニック発作	1(0.1)	252.0	0.4	0			0		
不安	0			0			3(0.7)	125.0	2.4
うつ病	0			1(0.2)	123.0	0.8	0		
大うつ病	0			1(0.2)	122.9	0.8	0		
自殺念慮	0			0			1(0.2)	125.3	0.8
胃腸障害	3(0.4)	251.7	1.2	2(0.5)	122.9	1.6	13(3.1)	124.1	10.5
下痢	2(0.2)	251.8	0.8	1(0.2)	123.0	0.8	6(1.4)	124.7	4.8
腹痛	1(0.1)	252.0	0.4	0			2(0.5)	125.2	1.6
嘔吐	1(0.1)	252.0	0.4	0			2(0.5)	125.2	1.6
腹部不快感	0			0			1(0.2)	125.3	0.8
上腹部痛	0			0			1(0.2)	125.3	0.8
便秘	0			1(0.2)	123.0	0.8	0		
鼓腸	0			0			1(0.2)	125.3	0.8
消化器痛	0			0			1(0.2)	125.2	0.8
胃食道逆流性疾患	0			0			1(0.2)	125.3	0.8
口唇腫脹	0			0			1(0.2)	125.3	0.8
悪心	0			0			4(0.9)	125.0	3.2
一般・全身障害および投与部位の状態	3(0.4)	251.8	1.2	1(0.2)	123.0	0.8	1(0.2)	125.2	0.8
疲労	2(0.2)	251.9	0.8	0			1(0.2)	125.2	0.8
胸痛	1(0.1)	252.0	0.4	0			0		
ヘルニア穿孔	0			1(0.2)	123.0	0.8	0		

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 842			Placebo N = 419			Apremilast N = 422		
	n(%)	P-Y	IR/100 P-Y	n(%)	P-Y	IR/100 P-Y	n(%)	P-Y	IR/100 P-Y
感染症および寄生虫症	2(0.2)	251.8	0.8	2(0.5)	122.9	1.6	1(0.2)	125.3	0.8
毛包炎	1(0.1)	251.9	0.4	0			0		
肺炎	1(0.1)	252.0	0.4	0			0		
蜂巣炎	0			1(0.2)	123.0	0.8	1(0.2)	125.3	0.8
胃腸炎	0			1(0.2)	123.0	0.8	0		
皮膚および皮下組織障害	2(0.2)	251.9	0.8	5(1.2)	122.3	4.1	2(0.5)	125.2	1.6
乾癬	1(0.1)	252.0	0.4	4(1.0)	122.6	3.3	1(0.2)	125.3	0.8
酒さ	1(0.1)	252.0	0.4	0			0		
紅斑	0			1(0.2)	122.8	0.8	0		
発疹	0			0			1(0.2)	125.3	0.8
血液およびリンパ系障害	1(0.1)	252.0	0.4	0			0		
リンパ球減少症	1(0.1)	252.0	0.4	0			0		
心臓障害	1(0.1)	252.0	0.4	0			1(0.2)	125.3	0.8
心筋梗塞	1(0.1)	252.0	0.4	0			1(0.2)	125.3	0.8
冠動脈硬化症	0			0			1(0.2)	125.3	0.8
冠動脈疾患	0			0			1(0.2)	125.3	0.8
肝胆道系障害	1(0.1)	252.0	0.4	0			0		
肝機能異常	1(0.1)	252.0	0.4	0			0		
免疫系障害	1(0.1)	252.0	0.4	1(0.2)	122.9	0.8	0		
過敏症	1(0.1)	252.0	0.4	1(0.2)	122.9	0.8	0		
筋骨格系および結合組織障害	1(0.1)	252.0	0.4	1(0.2)	122.9	0.8	3(0.7)	124.9	2.4
筋肉痛	1(0.1)	252.0	0.4	0			2(0.5)	125.0	1.6
筋痙縮	0			0			1(0.2)	125.3	0.8
乾癬性関節症	0			1(0.2)	122.9	0.8	0		
代謝および栄養障害	0			1(0.2)	123.0	0.8	0		
食欲減退	0			1(0.2)	123.0	0.8	0		

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 842			Placebo N = 419			Apremilast N = 422		
	n(%)	P-Y	IR/100 P-Y	n(%)	P-Y	IR/100 P-Y	n(%)	P-Y	IR/100 P-Y
神経系障害	0			2(0.5)	122.8	1.6	5(1.2)	124.8	4.0
頭痛	0			2(0.5)	122.8	1.6	3(0.7)	125.1	2.4
嗜眠	0			0			1(0.2)	125.2	0.8
振戦	0			0			1(0.2)	125.2	0.8
血管障害	0			0			1(0.2)	125.3	0.8
高血圧	0			0			1(0.2)	125.3	0.8

Includes events with a start date between first dose and the Week 16 visit date.
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*365.25*(total number of subjects with the AE)/total exposure time for the selected AE under each treatment.
AEs are sorted in descending order for percentage in the BMS-986165 treatment group and then alphabetically.
MedDRA: 23.1; Includes data from IM011046 and IM011047
Note: Exposure in p-y is presented in the table only for those PTs where there is at least one event.
Source: M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.10.1

投与 0 週～24 週

Controlled Safety Pool で投与 0 週～24 週に認められた投与中止に至った有害事象を M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.11.1 に示す。

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 6.2、アプレミラスト群で 14.1 で、デュークラバシチニブ群の方が低かった。デュークラバシチニブ群では、ほとんどの投与中止に至った有害事象は 1 例［発現率（100 人年あたり）0.2 以下］のみに認められた。

また、投与 0 週～24 週の継続投与集団で認められた投与中止に至った有害事象を M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.11.4 に示す。継続投与集団のデュークラバシチニブ群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 6.6 であり、アプレミラスト群（14.1）よりも低かった。投与 0 週～24 週で、継続投与集団のデュークラバシチニブ群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、治験薬を切り替えた被験者を含めた As treated 集団のデュークラバシチニブ群と同程度であり、発現傾向も同様であった。

投与 0 週～16 週と比べて、投与中止に至った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

Controlled Safety Pool で投与 0 週～52 週に認められた PT 別の投与中止に至った有害事象を Table 2.1.4.1-2 に示す。

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、プラセボ群で 9.3、アプレミラスト群で 11.6 で、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［発現率（100 人年あたり）0.1］のみの発現であった。

また、投与 0 週～52 週の継続投与集団で認められた投与中止に至った有害事象を【M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.11.5】に示す。継続投与集団のデュークラバシチニブ群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、アプレミラスト群（25.2）よりも低かった。投与 0 週～52 週で、継続投与集団のデュークラバシチニブ群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、治験薬を切り替えた被験者を含めた As treated 集団のデュークラバシチニブ群と同程度であり、発現傾向も同様であった。

全体として、投与 0 週～24 週と比べて、投与 0 週～52 週で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。

Table 2.1.4.1-2: PT 別の投与中止に至った有害事象（Controlled Safety Pool、投与 0 週～52 週、As treated 集団）

	BMS-986165 6 mg QD N = 1364			Placebo N = 666			Apremilast N = 422		
Preferred Term	n(%)	P-Y	IR/100 P-Y	n(%)	P-Y	IR/100 P-Y	n(%)	P-Y	IR/100 P-Y
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	43(3.2)	980.8	4.4	23(3.5)	247.1	9.3	26(6.2)	223.4	11.6
糸球体濾過率減少	5(0.4)	985.7	0.5	1(0.2)	249.9	0.4	0		
発疹	3(0.2)	986.4	0.3	0			1(0.2)	226.3	0.4
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2(0.1)	985.9	0.2	0			1(0.2)	226.4	0.4
COVID－19	2(0.1)	986.5	0.2	0			0		
下痢	2(0.1)	986.4	0.2	1(0.2)	249.9	0.4	6(1.4)	225.8	2.7
疲労	2(0.1)	986.3	0.2	0			1(0.2)	226.3	0.4
不眠症	2(0.1)	986.4	0.2	0			1(0.2)	226.2	0.4
乾癬	2(0.1)	986.3	0.2	8(1.2)	249.0	3.2	2(0.5)	226.3	0.9
嘔吐	2(0.1)	986.5	0.2	0			2(0.5)	226.3	0.9
腹部不快感	1(0.1)	986.6	0.1	0			1(0.2)	226.4	0.4
腹痛	1(0.1)	986.6	0.1	0			3(0.7)	226.1	1.3
自然流産	1(0.1)	986.7	0.1	0			0		
感情不安定	1(0.1)	986.6	0.1	0			0		
冠動脈硬化症	1(0.1)	986.6	0.1	0			1(0.2)	226.3	0.4
血中免疫グロブリンＥ増加	1(0.1)	986.6	0.1	0			0		
乳癌	1(0.1)	986.6	0.1	0			0		
胸痛	1(0.1)	986.6	0.1	0			0		
抑うつ気分	1(0.1)	986.4	0.1	0			0		
うつ病	1(0.1)	986.6	0.1	2(0.3)	249.8	0.8	0		
毛包炎	1(0.1)	986.2	0.1	0			0		
肝機能異常	1(0.1)	986.6	0.1	0			0		
肝炎	1(0.1)	986.6	0.1	0			0		
肝細胞癌	1(0.1)	986.6	0.1	0			0		
ホジキン病	1(0.1)	986.6	0.1	0			0		
過敏症	1(0.1)	986.6	0.1	1(0.2)	249.9	0.4	0		
リンパ節症	1(0.1)	986.6	0.1	0			0		
リンパ球減少症	1(0.1)	986.6	0.1	0			0		
気分変化	1(0.1)	986.6	0.1	0			0		
筋肉痛	1(0.1)	986.6	0.1	0			2(0.5)	226.1	0.9
心筋梗塞	1(0.1)	986.6	0.1	0			1(0.2)	226.3	0.4
悪心	1(0.1)	986.6	0.1	0			5(1.2)	225.9	2.2
膵腫瘤	1(0.1)	986.6	0.1	0			0		
パニック発作	1(0.1)	986.6	0.1	0			0		
心膜炎	1(0.1)	986.6	0.1	0			0		
肺炎	1(0.1)	986.6	0.1	0			0		
術後創感染	1(0.1)	986.6	0.1	0			0		
酒さ	1(0.1)	986.6	0.1	0			0		

Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 1364			Placebo N = 666			Apremilast N = 422		
	n(%)	P-Y	IR/100 P-Y	n(%)	P-Y	IR/100 P-Y	n(%)	P-Y	IR/100 P-Y
自殺念慮	1(0.1)	986.6	0.1	1(0.2)	249.9	0.4	1(0.2)	226.4	0.4
血栓症	1(0.1)	986.6	0.1	0			0		
蕁麻疹	1(0.1)	986.6	0.1	0			0		
上腹部痛	0			0			1(0.2)	226.3	0.4
不安	0			0			3(0.7)	226.1	1.3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0			0			1(0.2)	226.4	0.4
蜂巣炎	0			1(0.2)	249.9	0.4	1(0.2)	226.4	0.4
慢性腎臓病	0			1(0.2)	249.9	0.4	0		
便秘	0			1(0.2)	249.9	0.4	0		
冠動脈疾患	0			0			1(0.2)	226.3	0.4
食欲減退	0			1(0.2)	249.9	0.4	1(0.2)	226.2	0.4
紅斑	0			1(0.2)	249.7	0.4	0		
鼓腸	0			0			1(0.2)	226.4	0.4
胃腸炎	0			1(0.2)	249.9	0.4	0		
胃食道逆流性疾患	0			0			1(0.2)	226.3	0.4
消化器痛	0			0			1(0.2)	226.3	0.4
頭痛	0			2(0.3)	249.8	0.8	3(0.7)	226.2	1.3
ヘルニア穿孔	0			1(0.2)	249.9	0.4	0		
高血圧	0			1(0.2)	249.9	0.4	1(0.2)	226.3	0.4
嗜眠	0			0			1(0.2)	226.3	0.4
口唇腫脹	0			0			1(0.2)	226.4	0.4
肝機能検査異常	0			1(0.2)	249.9	0.4	0		
大うつ病	0			1(0.2)	249.9	0.4	0		
筋痙縮	0			0			1(0.2)	226.3	0.4
消極的思考	0			0			1(0.2)	226.4	0.4
乾癬性関節症	0			1(0.2)	249.8	0.4	0		
振戦	0			0			1(0.2)	226.3	0.4

Includes events with a start date between first dose and +30 days post last dose date or upon rollover into IM011075.
Incidence rate per 100 person-years of exposure (IR/100 P-Y): 100*365.25*(total number of subjects with the AE)/total exposure time for the selected AE under each treatment.
AEs are sorted in descending order for percentage in the BMS-986165 treatment group and then alphabetically.
MedDRA: 23.1. Includes data from IM011046 and IM011047.
Note: Exposure in p-y is presented in the table only for those PTs where there is at least one event.
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: M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.11.2

2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では、AESI としての感染症、皮膚関連事象、悪性腫瘍、MACE 及び血栓塞栓症、SIB を記載した。各 AESI の定義は、1.1.3.2 項に記載した。

2.1.5.1 感染症

2.1.5.1.1 感染症（SOC「感染症および寄生虫症」）

Controlled Safety Pool

投与 0 週～16 週

Controlled Safety Pool で投与 0 週～16 週にいずれかの群で 1%以上の被験者に認められた感染症（SOC「感染症および寄生虫症」、本 2.1.5.1.1 項において以降同様）を Table 2.1.5.1-1 に示す。

感染症の発現割合は、デュークラバシチニブ群（29.1%）でプラセボ群（21.5%）及びアプレミラスト群（22.0%）より高かった。最もよく見られた感染症は上咽頭炎であり、発現割合は投与群間で同程度であった（デュークラバシチニブ群：9.0%、プラセボ群：8.6%、アプレミラスト群：8.8%）。次いでよく見られた上気道感染の発現割合は、デュークラバシチニブ群（5.5%）でプラセボ群（4.1%）及びアプレミラスト群（4.0%）よりも高かった。その他、いずれかの投与群で 1%以上の被験者に認められた感染症の有害事象のうち、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発現割合が高かった有害事象は、毛包炎、口腔ヘルペス及び咽頭炎であった。鼻炎が認められた被験者の割合はアプレミラスト群（2.4%）でプラセボ群（1.2%）及びデュークラバシチニブ群（0.8%）よりも多かった。全体として、感染症の有害事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度であり、高度の感染症の有害事象の発現割合は投与群間で同程度であった（デュークラバシチニブ群：0.6%、プラセボ群：0.5%、アプレミラスト群：0.5%）（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.7.1）。

なお、Logical Group に分類した有害事象として「上気道感染」を検討した結果は 2.1.1.2 項に示した。

Table 2.1.5.1-1: **いずれかの投与群で 1%以上の被験者に認められた感染症の有害事象（Controlled Safety Pool、投与 0 週～16 週、As treated 集団）**

System Organ Class Preferred Term [n(%) m]	BMS-986165 6 mg QD N = 842		Placebo N = 419		Apremilast N = 422	
感染症および寄生虫症	245(29.1)	322	90(21.5)	111	93(22.0)	112
上咽頭炎	76(9.0)	88	36(8.6)	40	37(8.8)	39
上気道感染	46(5.5)	50	17(4.1)	18	17(4.0)	17
毛包炎	14(1.7)	15	0		0	
口腔ヘルペス	11(1.3)	12	1(0.2)	1	1(0.2)	1
咽頭炎	10(1.2)	10	0		2(0.5)	2
ウイルス性上気道感染	10(1.2)	10	5(1.2)	5	2(0.5)	2
副鼻腔炎	9(1.1)	10	2(0.5)	2	6(1.4)	6
尿路感染	8(1.0)	9	4(1.0)	4	3(0.7)	3
鼻炎	7(0.8)	8	5(1.2)	6	10(2.4)	11

Includes events with a start date between first dose and the Week 16 visit date.
n = number of subjects; m = number of events
MedDRA: 23.1; Includes data from IM011046 and IM011047.
Source: M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.3.1

投与 0 週～16 週に認められた重篤な感染症を Table 2.1.5.1-2 に示す。重篤な感染症の発現割合は、デュークラバシチニブ群、プラセボ群、アプレミラスト群でそれぞれ 0.6%、0.5%、0.5%、発現率（100 人年あたり）は 2.0、1.6、1.6 であり（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.8.1.1）、いずれの群も低く、投与群間で同程度であった。重篤な感染症はいずれの事象も 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被験者は回復した。

重篤な感染症のうち、デュークラバシチニブ群に認められた 1 例が敗血症を伴う心不全により死亡した（本被験者の詳細は 2.1.2 項参照）。重篤な感染症のうち投与中止に至った事象は、プラセボ群及びアプレミラスト群で認められた蜂巣炎の各 1 例のみであり、デュークラバシチニブ群では認められなかった。重篤若しくは全身性の真菌感染、結核又は日和見感染症は認められなかった。

なお、曝露－反応解析では、デュークラバシチニブの曝露量（AUC の代替指標である Cavgss）は、重篤な感染症が認められた被験者と認められなかった被験者で同程度であり、曝露量に関連した傾向は示されなかった【M2.7.2、3.6.2.2 項】。

Table 2.1.5.1-2: 重篤な感染症（Controlled Safety Pool、投与 0 週～16 週、As treated 集団）

System Organ Class Preferred Term [n(%) m]	BMS-986165 6 mg QD N = 842		Placebo N = 419		Apremilast N = 422	
感染症および寄生虫症	5(0.6)	5	2(0.5)	2	2(0.5)	2
憩室炎	1(0.1)	1	1(0.2)	1	0	
腎盂腎炎	1(0.1)	1	0		0	
敗血症	1(0.1)	1	0		0	
レンサ球菌性菌血症	1(0.1)	1	0		0	
上気道感染	1(0.1)	1	0		0	
蜂巣炎	0		1(0.2)	1	1(0.2)	1
限局性感染	0		0		1(0.2)	1

Includes events with a start date between first dose and the Week 16 visit date.
n = number of subjects; m = number of events
MedDRA: 23.1
Includes data from IM011046 and IM011047.
Source: M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.8.1

投与 0 週～16 週に認められた投与中止に至った感染症を Table 2.1.5.1-3 に示す。

投与中止に至った感染症の発現割合は、デュークラバシチニブ群、プラセボ群、アプレミラスト群でそれぞれ 0.2%、0.5%、0.2%、発現率（100 人年あたり）は、0.8、1.6、0.8 であり（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.10.1）、投与群間で同程度であった。投与中止に至った感染症は、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で認められた投与中止に至った感染症は、毛包炎及び肺炎の各 1 例で、いずれも非重篤であった。

Table 2.1.5.1-3: 投与中止に至った感染症（Controlled Safety Pool、投与 0 週～16 週、As treated 集団）

System Organ Class Preferred Term [n(%) m]	BMS-986165 6 mg QD N = 842		Placebo N = 419		Apremilast N = 422	
感染症および寄生虫症	2(0.2)	2	2(0.5)	2	1(0.2)	1
毛包炎	1(0.1)	1	0		0	
肺炎	1(0.1)	1	0		0	
蜂巣炎	0		1(0.2)	1	1(0.2)	1
胃腸炎	0		1(0.2)	1	0	

Includes events with a start date between first dose and the Week 16 visit date.
n = number of subjects; m = number of events
MedDRA: 23.1; Includes data from IM011046 and IM011047.
Source: M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.10

投与 0 週～24 週

投与 0 週～24 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 110.6、アプレミラスト群で 84.4 であった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.4.2）。よく見られた感染症は、上咽頭炎（デュークラバシチニブ群：32.9、アプレミラスト群：28.0、以下同順）及び上気道感染（17.5、14.3）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は低く（重篤な感染症：2.1、1.7、投与中止に至った感染症：0.7、0.6）、いずれの事象も 1 例のみに認められた（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.9.1 及び Table S.5.11.1）。

投与 0 週～24 週での感染症の発現率（100 人年あたり）は、投与 0 週～16 週（116.0、84.8）と同程度であり、感染症の種類は同様であった（【M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.4.1 及び Table S.5.4.2】）。重篤な感染症及び投与中止に至った感染症の発現率並びに種類も投与 0 週～16 週（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.8.1.1 及び Table S.5.10.1）と同様であった。

また、投与 0 週～24 週の継続投与集団で認められた感染症の発現率（100 人年あたり）はデュークラバシチニブ群及びアプレミラスト群でそれぞれ 110.3 及び 84.4 で、治験薬を切り替えた被験者を含めた As treated 集団の結果と同程度であり、発現傾向も同様であった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.3.13.1）。同様に、継続投与集団のデュークラバシチニブ群で認められた重篤な感染症の発現率（100 人年あたり）は 1.9 であり、治験薬を切り替えた被験者を含めた As treated 集団のデュークラバシチニブ群の結果と同程度であった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.9.34）。投与中止に至った感染症も、継続投与集団のデュークラバシチニブ群の結果と治験薬を切り替えた被験者を含めた As treated 集団のデュークラバシチニブ群の結果は同様であった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.11.4）。

投与 0 週～52 週

Controlled Safety Pool で投与 0 週～52 週でいずれかの群で 1%の被験者に認められた感染症の有害事象を Table 2.1.5.1-4 に示す。

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 95.4、アプレミラスト群で 77.0 であった。高度の感染症の発現割合はデュークラバシチニブ群とアプレミラスト群で同程度であった（【M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.7.3】）。

重篤な感染症の発現率（100 人年あたり）はデュークラバシチニブ群で 1.7、アプレミラスト群 1.8 であり、同程度であった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.9.2）。2 例以上に認められた重篤な感染症は、デュークラバシチニブ群の肺炎（3 例、0.3）及び COVID-19（2 例、0.2）であった。投与中止に至った感染症の発現率（100 人年あたり）はデュークラバシチニブ群で 0.5、アプレミラスト群で 0.4 であり、同程度であった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.11.2）。デュークラバシチニブ群で 2 例以上に認められた投与中止に至った感染症は COVID-19（2 例、0.2）であった。

いずれの群でも投与 0 週～52 週の感染症の発現率（100 人年あたり）は、投与 0 週～24 週（110.6、84.4）よりも低かった。投与 0 週～52 週の重篤な感染症（1.7、1.8）及び投与中止に至った感染症（0.5、0.4）の発現率（100 人年あたり）は、投与 0 週～24 週（重篤な感染症：2.1、1.7、投与中止に至った感染症：0.7、0.6）と同程度であった。

また、投与 0 週～52 週の継続投与集団のデュークラバシチニブ群で認められた感染症の発現率（100 人年あたり）は 94.5 で、治験薬を切り替えた被験者を含めた As treated 集団のデュークラバシチニブ群の結果と同程度であり、発現傾向も同様であった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.3.13.2）。継続投与集団のアプレミラスト群の感染症の発現率（100 人年あたり）は 56.2 であった。継続投与集団のデュークラバシチニブ群で認められた重篤な感染症の発現率（100 人年あたり）は 1.3 であり、治験薬を切り替えた被験者を含めた As treated 集団のデュークラバシチニブ群の結果と同程度であった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.9.35）。投与中止に至った感染症も、継続投与集団のデュークラバシチニブ群の結果と治験薬を切り替えた被験者を含めた As treated 集団のデュークラバシチニブ群の結果は同様であった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.11.5）。

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。

Table 2.1.5.1-4: いずれかの群で 1%以上の被験者に認められた感染症（Controlled Safety Pool、投与 0 週～52 週、As treated 集団）

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 1364			Placebo N = 666			Apremilast N = 422		
	n(%)	P-Y	IR/100 P-Y	n(%)	P-Y	IR/100 P-Y	n(%)	P-Y	IR/100 P-Y
Subjects with any AE in Infections and Infestations SOC 感染症および寄生虫症	636(46.6)	666.9	95.4	158(23.7)	211.9	74.6	138(32.7)	179.3	77.0
上咽頭炎	229(16.8)	875.9	26.1	54(8.1)	237.7	22.7	54(12.8)	208.1	25.9
上気道感染	124(9.1)	924.0	13.4	33(5.0)	243.7	13.5	27(6.4)	218.3	12.4
咽頭炎	41(3.0)	968.0	4.2	4(0.6)	248.9	1.6	5(1.2)	224.4	2.2
ウイルス性上気道感染	30(2.2)	972.1	3.1	6(0.9)	249.0	2.4	3(0.7)	225.7	1.3
尿路感染	29(2.1)	975.6	3.0	8(1.2)	247.5	3.2	4(0.9)	225.2	1.8
口腔ヘルペス	28(2.1)	972.5	2.9	2(0.3)	249.6	0.8	2(0.5)	225.5	0.9
気管支炎	27(2.0)	974.9	2.8	4(0.6)	249.1	1.6	5(1.2)	224.9	2.2
毛包炎	27(2.0)	973.4	2.8	0			2(0.5)	225.9	0.9
鼻炎	26(1.9)	975.0	2.7	5(0.8)	249.3	2.0	11(2.6)	222.1	5.0
副鼻腔炎	24(1.8)	973.3	2.5	4(0.6)	248.8	1.6	6(1.4)	225.0	2.7
インフルエンザ	21(1.5)	976.4	2.2	6(0.9)	248.1	2.4	4(0.9)	225.7	1.8
胃腸炎	19(1.4)	978.7	1.9	7(1.1)	247.9	2.8	5(1.2)	225.1	2.2
扁桃炎	15(1.1)	979.1	1.5	1(0.2)	249.6	0.4	0		
ウイルス性胃腸炎	13(1.0)	980.4	1.3	2(0.3)	249.9	0.8	4(0.9)	225.5	1.8

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*365.25*(total number of subjects with the AE)/total exposure time for the selected AE under each treatment.
AEs are sorted in descending order for percentage in the BMS-986165 treatment group and then alphabetically.
MedDRA: 23.1. Includes data from IM011046 and IM011047.
Note: Exposure in p-y is presented in the table only for those PTs where there is at least one event.
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: M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.4.3

2.1.5.1.2 特に注目した感染症

本項では、特に注目した感染症である、インフルエンザ、帯状疱疹、日和見感染症及び結核を記載する。特に注目した感染症の定義は、1.1.3.2.1 項に示した。

Controlled Safety Pool の投与 0 週～16 週及び投与 0 週～52 週に認められた特に注目した感染症をそれぞれ Table 2.1.5.1-5 及び Table 2.1.5.1-6 に示す。投与 0 週～24 週の特に注目した感染症は、M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.6.2.4 に示した。また、Phase 3 Safety Pool の特に注目した感染症を M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.6.2.6 に示す。

結論として、Controlled Safety Pool 及び Phase 3 Safety Pool でデュークラバシチニブ投与により、インフルエンザ、帯状疱疹、日和見感染症及び結核の発現頻度が上昇する傾向は示されなかった。また、長期のデュークラバシチニブ投与により、これらの特に注目した感染症の発現率が上昇する傾向は示されなかった。詳細な検討を以下に示す。

1) インフルエンザ

Controlled Safety Pool の投与 0 週～16 週で cSMQ「インフルエンザ」に該当する事象は、デュークラバシチニブ群（4/842 例、0.5%）、プラセボ群（3/419 例、0.7%）、アプレミラスト群（0 例）で、計 7 例に認められた（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.6.1.2）。いずれの事象も Infection Adjudication Committee によりインフルエンザと判定されなかった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.6.17.1）。

投与 0 週～52 週の cSMQ「インフルエンザ」に該当する事象は、デュークラバシチニブ群で計 23 例（1.7%）、アプレミラスト群で計 4 例（0.9%）に認められ、その発現率（100 人年あたり）は、デュークラバシチニブ群で約 2.2、アプレミラスト群で 1.8 と、同程度であった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.6.2.5）。これら事象のうち、デュークラバシチニブ群の 10 例（0.7%）、アプレミラスト群の 3 例（0.7%）が Infection Adjudication Committee によりインフルエンザと判定された。Infection Adjudication Committee により判定されたインフルエンザの発現率（100 人年あたり）は、デュークラバシチニブ群で 1.0、アプレミラスト群で 1.3 であった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.6.17.1）。

cSMQ「インフルエンザ」に該当する事象のうち、重篤及び投与中止に至った事象は認められなかった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.9.2 及び Table S.5.11.2）。デュークラバシチニブ群で高度の事象が 1 例に認められた（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.7.3）。

Phase 3 Safety Pool の cSMQ「インフルエンザ」に該当する事象の発現率（100 人年あたり）は約 1.4 であり（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.6.2.6）、Controlled Safety Pool の投与 0 週～52 週と比べて低かった。Phase 3 Safety Pool で cSMQ「インフルエンザ」に該当する事象は新たに 6 例に認められ、そのうち 2 例が Infection Adjudication Committee によりインフルエンザと判定された。Phase 3

Safety Pool で Infection Adjudication Committee により判定されたインフルエンザの発現率（100 人年あたり）は、0.6 であった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.6.17.2）。

2) 帯状疱疹

Controlled Safety Pool 及び Phase 3 Safety Pool で cSMQ「帯状疱疹」に該当した事象は、全て Infection Adjudication Committee により、帯状疱疹と判定された。

Controlled Safety Pool の投与 0 週～16 週の cSMQ「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、2/842 例）とプラセボ群（0.8、1/419 例）で同程度であった。アプレミラスト群では cSMQ「帯状疱疹」は認められなかった。

投与 0 週～52 週の cSMQ「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（9/1364 例）であった。アプレミラスト群で cSMQ「帯状疱疹」は認められなかった。

Phase 3 Safety Pool において、cSMQ「帯状疱疹」は 16 例に認められ、発現率（100 人年あたり）は 0.7 であった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.6.6.3）。cSMQ「帯状疱疹」の発現率は投与 0 週～16 週及び投与 0 週～52 週と比較して同程度であり、長期のデュークラバシチニブ投与により、cSMQ「帯状疱疹」の発現率が上昇する傾向は認められなかった。

Phase 3 Safety Pool で cSMQ「帯状疱疹」が認められた 16 例のうち、水痘の 1 例を除いた 15 例の帯状疱疹を発現した被験者の一覧を Table 2.1.5.1-7 に示す。1 例に高度の帯状疱疹が認められた。いずれの事象も播種性帯状疱疹ではなく、重篤又は投与中止に至った有害事象には該当しなかった。

なお、曝露－反応解析では、デュークラバシチニブの曝露量（AUC の代替指標である Cavgss）は帯状疱疹が認められた被験者と認められなかった被験者で同程度であり、曝露量に関連した傾向は示されなかった【M2.7.2、3.6.2.2 項】。

3) 日和見感染症及び結核

重篤又は全身性の cSMQ「日和見感染症」は、Controlled Safety Pool のいずれの投与群及び Phase 3 Safety Pool でも認められなかった。

Controlled Safety Pool の投与 0 週～52 週でアプレミラスト群の 1 例に cSMQ「日和見感染症」としてブラストシスティス感染が 1 件認められた（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.6.2.5）。検査により IgE 上昇が認められたが、重篤ではなく、重症度は軽度で、投与中止には至らなかった。Infection Adjudication Committee がレビューした結果、日和見感染症と判定されなかった。

Phase 3 Safety Pool（075 試験）で cSMQ「日和見感染症」としてサイトメガロウイルス感染が 1 例に認められた（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.6.2.6）。本事象は Infection Adjudication Committee に提出され、委員の意見は一致しなかったが、免疫正常宿主におけるサイトメガロウイルス一次感染の症例であると考えられた。

cSMQ「結核」については、Phase 3 Safety Pool で潜伏結核が 3 例に認められた。いずれの被験者も治験薬の投与を中断し、各国のガイドラインに従って結核の予防治療を開始した。3 例全例が試験を継続したが、これらの被験者に活動性結核の徴候は認められなかった。さらに、活動性結核（PT：肺結核）が 1 例に報告された。本被験者は結核が流行しているロシアの被験者であった。

サイトメガロウイルス感染及び活動性結核の各 1 例の詳細を以下に示す。

- IM011046-0032-00644（サイトメガロウイルス感染）

  67 歳白人女性。併存疾患として、両側性難聴、ドライアイ、変形性関節症があり、既往歴として結腸直腸癌（結腸瘻造設実施後）、顔面及び背部の基底細胞癌があった。持続性の下痢（Day 24）、発熱（Day 26）及び肝機能検査異常が認められ、ロペラミド及びアセトアミノフェンによる治療を受けた（被験者はこれらの事象から Day 57 に回復した）。Day 50、IgG 及び IgM 抗体検査陽性によりサイトメガロウイルス感染が確定された。本事象は中等度の消化管のサイトメガロウイルス感染（非重篤）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投与は Day 37～Day 69 まで中断された。治験担当医師により、サイトメガロウイルス感染は治験薬と関連なしと判断された。

- IM011046-0077-00396（肺結核）

  33 歳の白人ロシア人男性。046 試験でアプレミラストを 52 週間投与され、関連する既往歴はなかった。075 試験の Day 380、治験実施計画書で規定されている IGRA 検査陽性であった。その後の肺 CT スキャン（Day 396）にて右肺上葉に結核と一致する浸潤影が認められた。被験者は結核の症状は呈していなかったが、活動性結核の事象によりデュークラバシチニブの投与を中止した。三剤併用療法（リファブチン、エタンブトール、及びイソニアジド）が実施された。データカットオフ日時点で本事象は軽快していた。治験担当医師により本事象は中等度で治験薬と関連なしと判断された

Table 2.1.5.1-5: 特に注目した感染症（Controlled Safety Pool、投与 0 週～16 週、As treated 集団）

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 842			Placebo N = 419			Apremilast N = 422		
	n(%)	P-Y	IR/100 P-Y	n(%)	P-Y	IR/100 P-Y	n(%)	P-Y	IR/100 P-Y
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	469(55.7)	153.4	305.7	208(49.6)	79.0	263.2	243(57.6)	71.2	341.3
感染症および寄生虫症	245(29.1)	211.2	116.0	90(21.5)	107.6	83.7	93(22.0)	109.7	84.8
インフルエンザ	4(0.5)	251.5	1.6	3(0.7)	122.2	2.5	0		
帯状疱疹	2(0.2)	252.0	0.8	1(0.2)	123.0	0.8	0		
ブラストシスティス感染	0			0			1(0.2)	125.3	0.8

Includes events with a start date between first dose and the Week 16 visit date.
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*365.25*(total number of subjects with the AE)/total exposure time for the selected AE under each treatment.
AEs are sorted in descending order for percentage in the BMS-986165 treatment group and then alphabetically.
MedDRA: 23.1. Includes data from IM011046 and IM011047.
Note: Exposure in p-y is presented in the table only for those PTs where there is at least one event.
Source: M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.4.1 and Table S.6.1.2

Table 2.1.5.1-6: 特に注目した感染症（Controlled Safety Pool、投与 0 週～52 週、As treated 集団）

	BMS-986165 6 mg QD N = 1364			Placebo N = 666			Apremilast N = 422		
Preferred Term	n(%)	P-Y	IR/100 P-Y	n(%)	P-Y	IR/100 P-Y	n(%)	P-Y	IR/100 P-Y
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	32(2.3)	972.8	3.3	7(1.1)	248.1	2.8	5(1.2)	225.4	2.2
インフルエンザ	21(1.5)	976.4	2.2	6(0.9)	248.1	2.4	4(0.9)	225.7	1.8
帯状疱疹	8(0.6)	984.0	0.8	1(0.2)	250.0	0.4	0		
A型インフルエンザウイルス検査陽性	1(0.1)	986.4	0.1	0			0		
B型インフルエンザウイルス検査陽性	1(0.1)	986.4	0.1	0			0		
眼帯状疱疹	1(0.1)	986.4	0.1	0			0		
ブラストシスティス感染	0			0			1(0.2)	226.2	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; P-Y = person-years of exposure based on time to first onset.
AEs are sorted in descending order for percentage in the BMS-986165 treatment group and then alphabetically.
Incidence rate per 100 person-years of exposure (IR/100 P-Y): 100*365.25*(total number of subjects with the AE)/total exposure time for the selected AE under each treatment.
MedDRA: 23.1. Includes data from IM011046 and IM011047.
Note: Exposure in p-y is presented in the table only for those PTs where there is at least one event.
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: M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.6.2.5

Table 2.1.5.1-7: 帯状疱疹を発現した被験者（Phase 3 Safety Pool）

PID	Age/Sex/ Race	Treatment Sequence	Preferred Term	Study Day of Event	Severity/ SAE (yes/no)	Received Antivirals for Event? (Yes/No)	Action Taken with Study Treatment
IM011046-0020-00362 (IM011075-0008-00264)[a]	48/M/W	**DEUC** (W0-52); **DEUC** (075)	帯状疱疹 (2 events, one in each study)	329 (31)	Moderate/ No Mild/ No	Yes Yes	Drug interrupted Drug Interrupted
IM011046-0202-00803	27/F/W	**DEUC** (W0-52)	帯状疱疹	94	Moderate/ No	Yes	None
IM011046-0070-00322	27/M/A	Placebo (W0-16); **DEUC** (W16-52)	帯状疱疹	340	Mild/ No	Yes	None
IM011046-0165-00456	44/M/A	**DEUC** (W0-52)	帯状疱疹	347	Moderate/ No	Yes	Drug interrupted
IM011046-0194-00896[b]	36/M/A	Placebo (W0-16); **DEUC** (W16-52)	帯状疱疹	318	Moderate/ No	Yes	Drug interrupted
IM011047-0064-00065	67/M/W	**DEUC** (W0-52)	帯状疱疹	222	Mild/ No	Yes	Drug interrupted
IM011047-0086-00186[c]	58/F/W	**DEUC** (W0-52)	帯状疱疹	88	Moderate/ No	Yes	Drug interrupted
IM011047-0202-00894	56/F/W	**DEUC** (W0-52)	眼帯状疱疹	154	Moderate/ No	Yes	Drug interrupted
IM011047-0253-01540	55/F/W	**Placebo** (W0-16); **DEUC** (W16-52)	帯状疱疹 (2 events)	102; 156	Moderate/ No Severe/ No	Yes Yes	Drug interrupted Drug interrupted
IM011075-0095-00409 (IM011046-0133-00497)	38/M/A	Placebo (W0-16) DEUC (W16-52) **DEUC** (075 LTE)	帯状疱疹	(216)	Moderate/No/ Related	Yes	Drug interrupted
IM011075-0193-00306 (IM011047-0048-00510)	39/F/W	Apremilast (W0-24) DEUC (W 24-52) **DEUC** (075 LTE)	帯状疱疹	(31)	Moderate/ No	Yes	None
IM011075-0236-00914 (IM011047-0248-01013)	46/M/W	Apremilast (W0-24) Placebo (W24-52) **DEUC** (075 LTE)	帯状疱疹	(34)	Moderate/ No	Yes	None

PID	Age/Sex/ Race	Treatment Sequence	Preferred Term	Study Day of Event	Severity/ SAE (yes/no)	Received Antivirals for Event? (Yes/No)	Action Taken with Study Treatment
IM011075-0088-00696 (IM011046-0098-00868)	30/M/W	Apremilast (W0-52) **DEUC** (075 LTE)	帯状疱疹	(33)	Moderate/ No	Yes	None
IM011075-0013-00014 (IM011047-0073-00042)[d]	64/F/W	PBO (W 0-16) DEUC (W 16 - 52) **DEUC** (075 LTE)	帯状疱疹	(509)	Moderate/No	Yes	Drug interrupted
IM011075-0084-00163 (IM011046-0118-00271)	49/F/W	Apremilast (W 0-52) **DEUC** (075 LTE)	帯状疱疹	(364)	Mild/No	Yes	None

Bolded treatment is treatment at time of event
Sex; F = Female, M = Male: Race; A = Asian, W = White
For IM011075 events, the parent study PID is provided in parentheses
Source: Appendix 4.1, Appendix 4.3.1 (M5.3.5.1-2 046 CSR, M5.3.5.1-3 047 CSR), Appendix 4.4 (M5.3.5.2-2 075 Interim CSR), Appendix 6.1.

a Subject also experienced an AE of malignant melanoma.
b Subject also experienced an AE of unstable angina pectoris.
c Subject also experienced an AE of blood creatinine increased.
d Subject also experienced an AE of pericarditis.

IM011047-0202-00894 の被験者は、眼帯状疱疹が認められたが、角膜又は視力へ影響はないことが眼科医により確認された。
IM011047-0253-01540 の被験者は、投与 0 週～16 週でプラセボ群であり、プラセボ投与中に 1 件、その後デュークラバシチニブに切り替え後に 1 件の計 2 件の帯状疱疹を発現した。

2.1.5.1.3 その他の感染症

1) 単純ヘルペス感染

Logical Group に分類した有害事象として評価した「単純ヘルペス感染」の詳細を以下に示す（2.1.1.2 項参照）。

Controlled Safety Pool の投与 0 週～16 週の「単純ヘルペス感染」の発現割合は、デュークラバシチニブ群で 2.0%（17/842 例）であり、プラセボ群（0.2%、1/419 例）及びアプレミラスト群（0.5%、2/422 例）と比べて高かった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.6.10.3）。

投与 0 週～24 週の「単純ヘルペス感染」の発現率（100 人年あたり）はデュークラバシチニブ群で 5.0（21/1199 例）、アプレミラスト群で 1.7（3/422 例）であった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.6.11.7）。

投与 0 週～52 週の「単純ヘルペス感染」の発現率（100 人年あたり）はデュークラバシチニブ群で 3.7（36/1364 例）、アプレミラスト群で 1.3（3/422 例）であった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.6.11.8）。デュークラバシチニブ群では、投与 0 週～24 週（5.0）に比べて、投与 0 週～52 週（3.7）で発現率が低かった。

2) カンジダ感染及び白癬感染

Logical Group に分類した有害事象として評価した「カンジダ感染及び白癬感染」の詳細を以下に示す（2.1.1.2 項参照）。

Controlled Safety Pool の投与 0 週～16 週でのカンジダ感染の発現割合はデュークラバシチニブ群で 0.1%（1/842 例、口腔カンジダ症）、プラセボ群で 0.2%（1/419 例、外陰部腟カンジダ症）でいずれも低かった。アプレミラスト群ではカンジダ感染は認められなかった（Table 2.1.1.2-1）。

投与 0 週～24 週でのカンジダ感染の発現率（100 人年あたり）はデュークラバシチニブ群で 0.5（2/1199 例）であった。アプレミラスト群では認められなかった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.6.11.1）。

投与 0 週～52 週でのカンジダ感染の発現率（100 人年あたり）は、デュークラバシチニブ群で 0.8（8/1364 例）、プラセボ群で 0.8（2/666 例）であった。アプレミラスト群では認められなかった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.6.11.2）。いずれのカンジダ感染も限局性であり、播種性カンジダ又は重篤若しくは投与中止に至ったカンジダ感染は認められなかった。全体として、デュークラバシチニブ群のカンジダ感染の発現頻度はアプレミラスト群よりも高かったが、プラセボ群と同程度であった。

Phase 3 Safety Pool のカンジダ感染の発現率（100 人年あたり）は 0.6 であり、Controlled Safety Pool と同程度であった。

Controlled Safety Pool の投与 0 週～16 週での白癬感染の発現割合はデュークラバシチニブ群で 0.1%（1/842 例）、プラセボ群で 0.7%（3/419 例）、アプレミラスト群で 0.5%（2/422 例）でいずれも低かった（Table 2.1.1.2-1）。

投与 0 週～24 週での白癬感染の発現率（100 人年あたり）はデュークラバシチニブ群で 0.7（3/1199 例）、アプレミラスト群で 1.1（2/422 例）であった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.6.11.4）。

投与 0 週～52 週での白癬感染の発現率（100 人年あたり）は、デュークラバシチニブ群で 0.9（9/1364 例）、プラセボ群で 2.0（5/666 例）、アプレミラスト群で 0.9（2/422 例）であった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.6.11.5）。全体として、デュークラバシチニブ群の白癬感染の発現頻度がプラセボ群及びアプレミラスト群よりも高い傾向は認められなかった。

Phase 3 Safety Pool の白癬感染の発現率（100 人年あたり）は 0.8 であり、Controlled Safety Pool と同程度であった。

2.1.5.1.4 COVID-19

046 試験、047 試験及び 075 試験は、COVID-19 の世界的なパンデミックの中、複数の地域で進行中であった。046 試験及び 047 試験は最後の被験者の最終来院がそれぞれ 20[redacted] 年 [redacted] 月及び [redacted] 月であり、COVID-19 の流行が確認される前に大部分を実施していたことから、両試験で COVID-19 と診断された被験者は少なかった。一方、075 試験は、最初の被験者の初回来院が 20[redacted] 年 [redacted] 月であり、2020 年 1 月以前に中止した被験者を除き、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で登録されていた 1221 例のほぼ全ての被験者が COVID-19 に感染するリスクを有していた。

Controlled Safety Pool では、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、デュークラバシチニブ群で 8 例（0.6%）、プラセボ群で 2 例（0.3%）、アプレミラスト群で 1 例（0.2%）に COVID-19 関連事象（SMQ「COVID-19」と定義）が認められた。プラセボ群の 2 例は、投与 24 週時にデュークラバシチニブ群からプラセボ群に移行した 1 例及びアプレミラスト群からプラセボ群に移行した 1 例であった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.6.9.3）。

重篤な COVID-19 及び投与中止に至った COVID-19 はデュークラバシチニブ群のそれぞれ 2 例及び 1 例で認められた。プラセボ群及びアプレミラスト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（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.9.2 及び Table S.5.11.1）。

Phase 3 Safety Pool の結果は M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.6.9.4 に示す。COVID-19 関連事象として、COVID-19 及び COVID-19 肺炎の PT 等の SOC「感染症および寄生虫症」が 141 例、SARS-CoV-2 検査陽性の PT 等の SOC「臨床検査」が 10 例に認められた。これらの事象の大部分は、軽度

又は中等度であり、重篤又は投与中止に至った有害事象ではなかった。PT の COVID-19 は最もよく見られた重篤な有害事象であり、5 例が COVID-19 関連事象により死亡した（2.1.2 項参照）。

2.1.5.1.5 治験薬投与後の ALC 及び ANC 下限値のサブグループ別の感染症

ALC 又は ANC の減少と感染症又は重篤な感染症との関連を検討するため、治験薬投与後の ALC 下限値（0.2 及び 0.5 $\times 10^9$/L 未満 vs.以上）又は ANC 下限値（0.5 及び 1.0 $\times 10^9$/L 未満 vs.以上）ごとに感染症及び重篤な感染症の発現頻度を比較した。以下に示す解析の結果からは、治験薬投与後の ALC 又は ANC の減少と感染症の関連は示されなかった。

Controlled Safety Pool における治験薬投与後の ALC 及び ANC に基づく感染症の部分集団解析の結果を以下の M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix に示す。

- 治験薬投与後の ALC 下限値が 0.2$\times 10^9$/L 未満の被験者 vs.0.2$\times 10^9$/L 以上の被験者
  - 投与 0 週～16 週（Table S.6.7.1）、投与 0 週～24 週（Table S.6.8.1）、投与 0 週～52 週（Table S.6.8.2）
- 治験薬投与後の ALC 下限値が 0.5$\times 10^9$/L 未満の被験者 vs.0.5$\times 10^9$/L 以上の被験者
  - 投与 0 週～16 週（Table S.6.7.2）、投与 0 週～24 週（Table S.6.8.4）、投与 0 週～52 週（Table S.6.8.5）
- 治験薬投与後の ANC 下限値が 0.5$\times 10^9$/L 未満の被験者 vs.0.5$\times 10^9$/L 以上の被験者
  - 投与 0 週～16 週（Table S.6.7.3）、投与 0 週～24 週（Table S.6.8.7）、投与 0 週～52 週（Table S.6.8.8）
- 治験薬投与後の ANC 下限値が 1.0$\times 10^9$/L 未満の被験者 vs.1.0$\times 10^9$/L 以上の被験者
  - 投与 0 週～16 週（Table S.6.7.4)）、投与 0 週～24 週（Table S.6.8.10）、投与 0 週～52 週（Table S.6.8.11）

2.1.5.1.6 感染症のまとめ

Controlled Safety Pool で、感染症の発現頻度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も高かったものの、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。重篤な感染症、特に注目した感染症（インフルエンザ、帯状疱疹、日和見感染症及び結核）の発現率（100 人年あたり）は、デュークラバシチニブの投与により上昇する傾向は認められず、長期の投与でも発現率の上昇は認められなかった。また、Phase 3 Safety Pool では、COVID-19 の流行により重篤な感染症の発現率が上昇したが、全体的な傾向について、Controlled Safety Pool の投与 0 週～52 週と大きな違いは認められなかった。

2.1.5.2 皮膚関連事象

2.1.5.2.1 特に注目した皮膚関連事象

Controlled Safety Pool

投与 0 週～16 週

Controlled Safety Pool の投与 0 週～16 週での皮膚関連事象を Table 2.1.5.2-1 に示す。

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。毛包炎及びざ瘡は主に顔、胸部又は背部に発現し、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、高度の皮膚関連事象は、デュークラバシチニブ群の 1 例（そう痒症、0.1%）であった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.7.1）。

重篤な皮膚関連事象は、認められなかった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.8.1）。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（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.10）。

Table 2.1.5.2-1: 特に注目した皮膚関連事象（Controlled Safety Pool、投与 0 週～16 週、As treated 集団）

Preferred Term [n(%) m]	BMS-986165 6 mg QD N = 842		Placebo N = 419		Apremilast N = 422	
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	72(8.6)	84	10(2.4)	13	12(2.8)	16
毛包炎	14(1.7)	15	0		0	
ざ瘡	10(1.2)	10	1(0.2)	1	0	
そう痒症	9(1.1)	10	4(1.0)	4	5(1.2)	5
発疹	8(1.0)	10	0		1(0.2)	1
酒さ	8(1.0)	8	0		2(0.5)	2
湿疹	5(0.6)	5	1(0.2)	1	1(0.2)	1
皮膚感染	3(0.4)	3	0		0	
水疱	2(0.2)	2	0		0	
ざ瘡様皮膚炎	2(0.2)	2	0		0	
爪囲炎	2(0.2)	2	2(0.5)	2	0	
口囲皮膚炎	2(0.2)	2	0		0	
皮下組織膿瘍	2(0.2)	2	0		0	
蕁麻疹	2(0.2)	2	1(0.2)	4	2(0.5)	2
皮膚炎	1(0.1)	1	1(0.2)	1	0	
接触皮膚炎	1(0.1)	2	0		1(0.2)	1
間擦疹	1(0.1)	1	0		0	
機械性蕁麻疹	1(0.1)	1	0		0	
膿疱	1(0.1)	1	0		0	
膿疱性皮疹	1(0.1)	2	0		0	
脂漏性皮膚炎	1(0.1)	1	0		0	
皮膚潰瘍	1(0.1)	2	0		0	
アトピー性皮膚炎	0		0		1(0.2)	1
皮脂欠乏性湿疹	0		0		1(0.2)	1
アレルギー性そう痒症	0		0		1(0.2)	1
丘疹状蕁麻疹	0		0		1(0.2)	1

Includes events with a start date between first dose and the Week 16 visit date.
n = number of subjects; m = number of events
AEs are sorted in descending order for percentage in the BMS-986165 treatment group and then alphabetically.
MedDRA: 23.1
Includes data from IM011046 and IM011047.
Source: M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.6.1.1

投与 0 週～24 週

Controlled Safety Pool の投与 0 週～24 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（25.2、100/1199 例）でアプレミラスト群（9.6、17/422 例）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、毛包炎（4.8）ざ瘡（4.1）、そう痒症（2.6）、発疹（2.1）及び酒さ（2.1）であった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.6.2.1）。

重篤な皮膚関連事象は認められなかった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.9.1）。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 1 例（発疹）が新たに認められ、計 3 例であった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.11.1）。

投与 0 週～52 週

Controlled Safety Pool の投与 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、163/1364 例）でアプレミラスト群（8.6、19/422 例）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（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.6.2.2）。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～24 週と比べて投与 0 週～52 週で低かった。

重篤な皮膚関連事象は認められなかった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.9.2）。投与中止に至った皮膚関連事象は、投与 0 週～24 週と比べ、デュークラバシチニブ群で蕁麻疹 1 例と発疹 2 例が新たに認められた（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.11.2）。デュークラバシチニブ群で認められた蕁麻疹の重症度は高度であった。本被験者の詳細を以下に示す。

全体として、長期のデュークラバシチニブ投与により、皮膚関連事象、重篤な又は投与中止に至った皮膚関連事象の発現率が上昇するという傾向は示されなかった。

- IM011047-0073-00940（蕁麻疹）
  51 歳白人女性。アプレミラスト群から投与 24 週にデュークラバシチニブ群に切り替えられた。Day 175（アプレミラストから切替え 6 日後）、高度の蕁麻疹（びまん性アレルギー性蕁麻疹）の有害事象（非重篤）が認められた。蕁麻疹は、顔面、胸部、背部、腹部及び上肢に発現し、紅斑性及びそう痒性で、血管浮腫又はアナフィラキシーの症状はなかった。本事象は治験薬と関連ありと判定された。治療として、局所トリアムシノロン、ロラタジン及び筋肉内ベタメタゾンを投与した。Day 178、被験者は投与を中止した。中止時点で本事象は継続していた。被験者は安全性追跡期間に来院しなかった。

2.1.5.2.2 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。これらの事象は重篤又は高度の事象ではなく、ほとんどが投与中止に至らず、治療な

し又は経口若しくは局所治療により回復した。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。

2.1.5.3 悪性腫瘍

2.1.5.3.1 悪性腫瘍

本項では、Controlled Safety Pool の投与 0 週～16 週及び投与 0 週～52 週、並びに Phase 3 Safety Pool で認められた悪性腫瘍を示す。また、066 試験の乾癬性紅皮症被験者で認められた悪性腫瘍の詳細も本項に記載した。

Controlled Safety Pool

投与 0 週～16 週

Controlled Safety Pool の投与 0 週～16 週で認められた悪性腫瘍を Table 2.1.5.3-1 に示す。

全ての悪性腫瘍はデュークラバシチニブ群で 1 例［発現率（100 人年あたり）：0.4、以下同様］、アプレミラスト群で 2 例（1.6）に認められた。プラセボ群では悪性腫瘍は認められなかった。

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及びプラセボ群では認められず、アプレミラスト群で 1 例（0.8、肺腺癌）に認められた。

非黒色腫皮膚癌は、デュークラバシチニブ群で 1 例（0.4、汗腺の悪性新生物）、アプレミラスト群で 1 例（0.8、扁平上皮癌）に認められた。

なお、投与 0 週～24 週で認められた悪性腫瘍は M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.6.2.13 に示した。

Table 2.1.5.3-1: 悪性腫瘍（Controlled Safety Pool、投与 0 週～16 週、As treated 集団）

High Level Category Low Level Category Preferred Term(%)	BMS-986165 6 mg QD N = 842			Placebo N = 419			Apremilast N = 422		
	n(%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	n(%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	n(%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	1(0.1)	251.9	0.4	0			2(0.5)	125.0	1.6
NMSC	1(0.1)	251.9	0.4	0			1(0.2)	125.1	0.8
OTHER	1(0.1)	251.9	0.4	0			0		
汗腺の悪性新生物	1(0.1)	251.9	0.4	0			0		
SQUAMOUS CELL CARCINOMA	0			0			1(0.2)	125.1	0.8
扁平上皮癌	0			0			1(0.2)	125.1	0.8
MALIGNANCIES EXCLUDING NMSC	0			0			1(0.2)	125.3	0.8
MALIGNANCIES EXCLUDING NMSC - SOLID	0			0			1(0.2)	125.3	0.8
LUNG CANCER	0			0			1(0.2)	125.3	0.8
肺腺癌	0			0			1(0.2)	125.3	0.8

Includes events with a start date between first dose and the Week 16 visit date.
Incidence rate per 100 person-years of exposure (IR/100 P-Y): 100*365.25*(total number of subjects with the AE)/total exposure time for the selected AE under each treatment.
MedDRA: 23.1; Includes data from IM011046 and IM011047.
Malignancy is defined as any event in Malignancy Event cSMQ used in the clinical safety program.
Source: M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.6.2.12

投与 0 週～52 週

Controlled Safety Pool の投与 0 週～52 週で認められた悪性腫瘍を Table 2.1.5.3-2 に示す。

全ての悪性腫瘍はデュークラバシチニブ群で 10 例（1.0）、アプレミラスト群で 2 例（0.9）であった。プラセボ群では悪性腫瘍は認められなかった。

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（0.3）、アプレミラスト群で 1 例（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。デュークラバシチニブ群での固形癌及び血液癌は、それぞれ 2 例（0.2、乳癌及び肝細胞癌）及び 1 例（0.1、ホジキン病）であった。アプレミラスト群では投与 0 週～16 週に認められた肺腺癌以外に新たな悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）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（0.7）、アプレミラスト群で 1 例（0.4）であった。デュークラバシチニブ群では投与 0 週～16 週に認められた汗腺の悪性新生物の 1 例以外に、基底細胞癌が 4 例（0.4）、扁平上皮癌が 2 例（0.2）に認められた。アプレミラスト群では投与 0 週～16 週に認められた扁平上皮癌以外に新たな非黒色腫皮膚癌は認められなかった。

Table 2.1.5.3-2: 悪性腫瘍（Controlled Safety Pool、投与 0 週～52 週、As treated 集団）

High Level Category Low Level Category Preferred Term(%)	BMS-986165 6 mg QD N = 1364			Placebo N = 666			Apremilast N = 422		
	n(%)	P-Y	IR/100 P-Y	n(%)	P-Y	IR/100 P-Y	n(%)	P-Y	IR/100 P-Y
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	10(0.7)	983.2	1.0	0			2(0.5)	226.0	0.9
NMSC	7(0.5)	983.4	0.7	0			1(0.2)	226.1	0.4
BASAL CELL CARCINOMA	4(0.3)	985.3	0.4	0			0		
基底細胞癌	4(0.3)	985.3	0.4	0			0		
SQUAMOUS CELL CARCINOMA	2(0.1)	985.7	0.2	0			1(0.2)	226.1	0.4
扁平上皮癌	1(0.1)	986.2	0.1	0			1(0.2)	226.1	0.4
皮膚有棘細胞癌	1(0.1)	986.2	0.1	0			0		
OTHER	1(0.1)	985.8	0.1	0			0		
汗腺の悪性新生物	1(0.1)	985.8	0.1	0			0		
MALIGNANCIES EXCLUDING NMSC	3(0.2)	986.5	0.3	0			1(0.2)	226.4	0.4
MALIGNANCIES EXCLUDING NMSC - SOLID	2(0.1)	986.5	0.2	0			1(0.2)	226.4	0.4
BREAST CANCER	1(0.1)	986.6	0.1	0			0		
乳癌	1(0.1)	986.6	0.1	0			0		
LIVER CANCER	1(0.1)	986.6	0.1	0			0		
肝細胞癌	1(0.1)	986.6	0.1	0			0		
LUNG CANCER	0			0			1(0.2)	226.4	0.4
肺腺癌	0			0			1(0.2)	226.4	0.4
MALIGNANCIES EXCLUDING NMSC - HEMATOLOGIC	1(0.1)	986.6	0.1	0			0		
LYMPHOMA	1(0.1)	986.6	0.1	0			0		
ホジキン病	1(0.1)	986.6	0.1	0			0		

Includes events with a start date between first dose and +30 days post last dose date or upon rollover into IM011075
Incidence rate per 100 person-years of exposure (IR/100 P-Y): 100*365.25*(total number of subjects with the AE)/total exposure time for the selected AE under each treatment.
MedDRA: 23.1; Includes data from IM011046 and IM011047.
Malignancy is defined as any event in Malignancy Event cSMQ used in the clinical safety program.
Source: M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.6.2.10

Phase 3 Safety Pool

Phase 3 Safety Pool で認められた悪性腫瘍を Table 2.1.5.3-3 に示す。

全ての悪性腫瘍は 19 例（0.9）に認められた。非黒色腫皮膚癌を除いた悪性腫瘍は 10 例（0.5）に認められ、このうち固形癌及び血液癌は、それぞれ 6 例（0.3）及び 4 例（0.2）であった。非黒色腫皮膚癌は 10 例（0.5）に認められた。

全体的に、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 2.1.5.3-3: 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
乳癌 [a]	2 (0.1); 0.1
悪性黒色腫	2 (0.1); 0.1
結腸直腸癌	1 (0.1); 0.0
肝細胞癌	1 (0.1); 0.0
Hematologic	4 (0.3); 0.2
急性前骨髄球性白血病	1 (0.1); 0.0
リンパ腫	3 (0.2); 0.1
Ｂ細胞性リンパ腫	1 (0.1); 0.0
ホジキン病	1 (0.1); 0.0
節性辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫	1 (0.1); 0.0
NMSC[b]	10 (0.7); 0.5
基底細胞癌	7 (0.5); 0.3
扁平上皮癌 [c]	4 (0.3); 0.2
汗腺の悪性新生物	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; 2166.9 p-y
Source: M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.6.2.11

Phase 3 Safety Pool で悪性腫瘍（リンパ腫以外）が認められた被験者の一覧を Table 2.1.5.3-4 に示す。

固形癌が認められた 6 例の大部分は、乾癬以外に高齢、黒色腫の既往歴、家族歴、喫煙歴、癌リスクの上昇との関連が知られている薬剤による治療歴（生物学的療法）、C 型肝炎（肝細胞癌の被験者）などのリスク因子を有していた。

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、その他（乾癬を除く）には、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。

Phase 3 Safety Pool でリンパ腫は 3 例［発現率（100 人年あたり）：0.1］で認められ、その内訳はホジキン病（046 試験）、B 細胞性リンパ腫（075 試験）、節性辺縁帯 B 細胞リンパ腫（075 試験）の各 1 例であった。066 試験で認められたホジキン病の 1 例を加えた 4 例を社内及び外部のリンパ腫専門家がレビューした結果を Table 2.1.5.3-5 に示す。

これらの 4 例のうち、ホジキンリンパ腫（ホジキン病）の 2 例は、いずれも EBV 陽性であった。いずれも、時間的経過から、強力な免疫抑制状態で EBV によるリンパ増殖症が発現していた可能性がある。デュークラバシチニブによる強力な免疫抑制は認められていない。また、066 試験の 1 例ではベースライン時に B 細胞の異常が認められ、登録時に疾患進行中であった可能性がある。非ホジキンリンパ腫の 2 例（節性辺縁帯 B 細胞リンパ腫及び B 細胞性リンパ腫）の経過はいずれも典型的な孤発例あり、B 細胞性リンパ腫（濾胞性リンパ腫）と報告された被験者には、濾胞性リンパ腫の既知のリスク因子である重度の喫煙歴（20 本／日を 36 年以上）があった。

いずれの評価でも、これらの事象に対するデュークラバシチニブの影響を結論づけることはできなかった。

066 試験では悪性腫瘍として、ホジキン病 1 例が報告された。詳細を以下に示す。

- IM011066-[redacted]（ホジキン病）
  乾癬性紅皮症患者の 4[redacted] 歳日本人男性。本被験者はベースライン時に B リンパ球数異常が認められていた。Day 249、多形紅斑様皮疹が発現し、Day 249 から Day 253 までプレドニゾロン吉草酸エステル酢酸エステル、ジフェンヒドラミン塩酸塩及びクロタミトンの局所投与が行われた。Day 253 にデュークラバシチニブの投与を中止した。Day 254、ウイルス感染が疑われたため、多形紅斑様皮疹に対して CT スキャンを実施し、右頸部リンパ節から針生検を行った。Day 261、生検結果、画像診断、臨床検査及び EBV DNA 検査の結果に基づき、ホジキンリンパ腫と診断された。治験責任医師により、本事象は重篤、高度で治験薬と関連なしと判断された。Day 330、化学療法のため入院し、治療計画に従って Day 332 からドキソルビシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩、ダカルバジン及びブレンツキシマブ ベドチンを投与した。Day 549 に化学療法は終了した。Day 549、リンパ腫は化学療法によりコントロールされ、寛解状態であった。

Table 2.1.5.3-4: 悪性腫瘍（リンパ腫以外）が認められた被験者の一覧（Phase 3 Safety Pool）

PID	Age/Sex/ Race	Treatment Sequence	Preferred Term	Study Day	Comment
NMSC					
IM011046-0017-00060	54/M/W	**DEUC** (W0-52)	基底細胞癌	253	Risk Factors: Multiple prior basal cell skin carcinomas (2011, 2012, and 2014) and actinic keratosis (2016). Previous treatment: Etanercept Dose not changed/not related/Recovered/resolved
IM011046-0040-00143[a]	72/M/W	**DEUC** (W0-52)	汗腺の悪性新生物（頭皮）	30	Risk Factors: None. During the study had AEs of actinic keratosis in multiple areas. Early onset of malignancy during study. Previous treatment: No systemic or phototherapy. Topical steroids (Desonide, clobetasol, hydrocortisone valerate) and coal tar only. Drug interrupted for 6 days/not related/ Recovered/resolved
IM011047-0244-01505	61/F/W	Placebo (W0-16); **DEUC** (W16-52)	基底細胞癌	188	Risk Factors: Age, prior basal cell carcinoma. Previous treatment: Cyclosporin oral (2001-2005), broadband UVB (1999-2000). Dose not changed/not related/excised on Day 321. Recovered/ resolved.
IM011047-0101-01097	62/F/W	Apremilast (W0-24); **DEUC** (W24-52)	基底細胞癌	209	Risk Factors: Age, obesity (BMI 42), history of rheumatoid arthritis Previous treatment: Etanercept (2011-2013), adalimumab (2009-2011). No prior phototherapy AE of facial folliculitis (Day 198-not resolved, not related) Mohs surgery performed Dose not changed/not related/resolved D237.
IM011047-0032-00498 (IM011075-0188-00396)	68/M/W	**DEUC** (W0-52); **DEUC** (075)	047 試験: 基底細胞癌	287	Risk Factors: Age, obese (BMI-31), PsA, past hitory of BCC (2012), fair skin, sun exposure Previous treatment: No prior phototherapy or systemic immunosuppressive therapy Dose not changed/not related/ongoing
			075 試験：皮膚有棘細胞癌	44	Treatment for malignancy: fully excised Dose not changed/not related/recovered

PID	Age/Sex/ Race	Treatment Sequence	Preferred Term	Study Day	Comment
IM011075-0035-00023 (IM011046-0038-00034)	76/M/W	DEUC (W0-52); **DEUC** (075)	基底細胞癌	1	Risk factors: Age, obesity (BMI 40.2). Skin type unknown. Previous treatment: Enrolled in trial of secukinumab vs ustekinumab Jan2017-Jan2018 Treatment for malignancy: complete excision Dose not changed/not related/recovered
IM011075-0248-00982 (IM011047-0164-01117)	66/F/W	Apremilast (W0-24); Placebo (W24-52); **DEUC** (075)	基底細胞癌	210	Risk factors: Age, history of malignant melanoma 1997, 1998, 2008 and basal cell carcinoma 2010. Skin type unknown. Previous treatment: No systemic therapy or biologics Treatment for malignancy: removal of BCC (nose) Dose not changed/not related/recovered
IM011047-0247-01099	69/M/W	**Apremilast** (W0-24); Placebo (W24-52)	扁平上皮癌	23	Risk factors: Age, obesity (BMI 31), sun exposure meibomian cyst (2016-removed), basal cell carcinoma thigh (2017) and neck (2018). Early onset of malignancy during study. Previous treatment: PUVA (1979-2012), Narrowband UVB (2012-2019) Treatment for malignancy: Excision of lesion performed on D56 with no residual malignancy noted Dose not changed/not related/recovered
IM011047-0174-01286 (IM011075-0244-01095)	70/M/W	**DEUC (**W0-52); **DEUC** (075)	047 試験：扁平上皮癌	181	Risk factors: Age, excision of squamous cell carcinoma left leg (2019). UVA (1980-1981); Narrowband UVB (1993-1995), sun exposure, Fitzpatrick skin Type 1. Previous treatment: No systemic therapy or biologics. Family history - Leukemia (biological father), uterine cancer (biological mother) Treatment for malignancy: Complete excision of lesion performed on D218 Dose not changed/not related/recovered/resolved
			075 試験：扁平上皮癌、ボーエン病、基底細胞癌	108	Three AEs: squamous cell carcinoma (right forearm), Bowen's disease (SCC in situ right preauricular), basal cell carcinoma (left thigh) Treatment for malignancy: fully excised Dose not changed/not related/recovered

PID	Age/Sex/ Race	Treatment Sequence	Preferred Term	Study Day	Comment
IM011047-0097-01283 (IM011075-0094-01111)[b]	84/M/W	**DEUC** (W0-52); **DEUC** (075)	047：皮膚有棘細胞癌	191	Risk factors: Age, actinic keratoses (2006), basal cell carcinoma (2010), squamous cell carcinoma (2010), Broadband UVB (1999-2000), sun exposure Previous treatment: Etanercept (2005-2015), golimumab (2016) Treatment for malignancy: Excision performed D255 Dose not changed/not related/recovered
			075 試験：皮膚有棘細胞癌	43	Treatment for malignancy: fully excised with free margins Dose not changed/not related/recovered Subsequently died due to COVID-19
IM011075-0004-00001 (IM011047-0030-00003)	65/M/W	Placebo (W0-16); DEUC (W16-52); **DEUC** (075)	皮膚有棘細胞癌	247	Risk factors: Age, squamous cell carcinoma (SCC) scalp Jul 2006, SCC face Aug 2007, concurrent actinic keratosis (study day 247) treated with photodynamic therapy x2 Aug and Sept 2020 Previous treatment: No systemic therapy or biologics Treatment for malignancy: Mohs surgery to scalp Dose not changed/not related/recovered
Solid tumor					
IM011075-0083-00210 (IM011047-0085-00295)	51/M/W	DEUC (W0-52); **DEUC** (075)	悪性黒色腫	177	Risk factors: Fitzpatrick skin Type 1, PsA Previous treatment: NB-UVB 2014, Soriatane 2016-2017 Treatment for malignancy: wide local excision Treatment discontinued/not related/not recovered
IM011075-0008-00264 (IM011046-0020-00362)[c]	48/M/W	DEUC (W0-52); **DEUC** (075)	悪性黒色腫	225	Risk factors: Malignant melanoma 1999; seborrheic keratosis 1999; compound melanocytic nevi upper body 2016, PsA Previous treatment: Triamcinolone acetonide 40 mg s/c (2017) Treatment for malignancy: wide local excision, no residual melanoma identified Treatment discontinued/not related/recovered
IM011046-0080-00954	64/F/W	Apremilast (W0-24); **DEUC (**W24-52)	乳癌	341	Risk factors: Positive family history (mother), age, obesity, White race, postmenopausal, multiple prior immunosuppressive agents. Previous treatment: Methotrexate (2009-2010, 2018-2019), brodalumab (2012-2015), certolizumab (2015-2018), sulfasalazine (2019), UVB phototherapy (2019) Treatment discontinued/not related/recovered

PID	Age/Sex/ Race	Treatment Sequence	Preferred Term	Study Day	Comment
IM011047-0110-01477[b]	54/M/A	**DEUC** (W0-52)	肝細胞癌	224	Risk factors: Hepatitis C (2014-2017; 2017-2019), 16 pack-year smoking history Previous treatment: Etanercept (2011-2013), adalimumab (2014-2015), ustekinumab (2015-2016), tofacitinib (2016-2019), prednisone (2016-2019) Treatment discontinued/not related/fatal (D298)
IM011047-0079-00100[b,d]	76/M/W	**Apremilast** (W0-16)	肺腺癌	109	Risk factors: Age, 50 pack-year smoking history, obese, HTN, T2DM, multiple basal cell carcinoma (2010, 2017), dysplastic nevi (2011 and 2013) Previous treatment: Etanercept (2010-2011), adalimumab (2011-2017), secukinumab (2017-2018) Study treatment discontinued on D105 due to symptoms ultimately diagnosed as lung adenocarcinoma Treatment discontinued/not related/fatal (D135 with GI bleed)
IM011075-0066-00700 (IM011046-0129-00717)	43/M/A	Apremilast (W0-52); **DEUC** (075)	結腸直腸癌	100	Risk factors: mother had colorectal cancer, smoker Previous treatment: NB-UVB 2013, certolizumab pegol (clinical trial) and etretinate 2014 Treatment for malignancy: Resection and adjuvant chemotherapy Treatment discontinued/not related/recovering
IM011075-0188-00141 (IM011047-0032-00192)[e]	55/F/W	Placebo (W0-16); DEUC (W16-52); **DEUC** (075)	乳管内増殖性病変 浸潤性乳管癌	74	Risk factors: Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance 2000, obesity, previous smoker Previous treatment: Etanercept Jul 2017-Mar 2018; alefacept 1990; efalizumab 1994; guselkumab Nov 2016-Jan 2017; ixekizumab Nov 2015-Mar 2016; infliximab Oct 2016-Mar 2017; adalimumab 2010-2015; MTX 2010-2013 Treatment discontinued/related/not recovered

PID	Age/Sex/ Race	Treatment Sequence	Preferred Term	Study Day	Comment
Hematologic (non-lymphoma)					
IM011075-0070-00739 (IM011046-0158-00826)	55/M/A	Placebo (W0-16); DEUC (W16-52); **DEUC** (075)	急性前骨髄球性白血病	239	Risk Factors: No relevant medical history, former smoker 1999-June 2009. Current vaping Previous treatment: No systemic treatment, no phototherapy, only topical (Betamethasone, clobetasol, difluprednate, prednisolone), and emoliants Subject had anemia (shift from Grade 0 to Grade 3), decreased white blood cell count (shift from Grade 0 to Grade 4), decreased lymphocyte count (shift from Grade 0 to Grade 3), and decreased neutrophil count (shift from Grade 0 to Grade 4) Drug withdrawn/not recovered/not resolved

Bolded treatment is treatment at time of event
Sex; F = Female, M = Male: Race; A = Asian, W = White
For IM011075 events, the parent study PID is provided in parentheses

[a] Subject also experienced an AE of GFR decreased.
[b] Subject died in the study.
[c] Subject also experienced AEs of herpes zoster.
[d] Subject also experienced an AE of ischaemic stroke.
[e] Subject also experienced AEs of shock and elevated serum creatinine and acute kidney injury.

Source: M5.3.5.1-2 046 CSR: Appendix 3.1, Appendix 3.3, Appendix 4.1, Appendix 4.3.1, Appendix 6.1, Appendix 6.3, Appendix 6.4, and Table S.600
M5.3.5.1-3 047 CSR: Appendix 6.1, Appendix 6.2, Appendix 2.3, Appendix 2.4, Appendix 4.1, Appendix 3.1, Appendix 3.3, Appendix 4.3.1, Appendix 4.3.4, Table S.6.9.6 and Table S.600
M5.3.5.2-2 075 Interim CSR: Appendix 6.1, Appendix 6.5.1, Appendix 6.3, Appendix 4.1, Appendix 4.4, Appendix 4.6, Appendix 3.1, Appendix 2.1, Appendix 2.2, Appendix 3.3, Table S.6.7.3, and Table S.600

Table 2.1.5.3-5:　デュークラバシチニブの試験で認められたリンパ腫（Phase 3 Safety Pool 及び 066 試験）

Reported event	**ホジキン病**	**ホジキン病**	**節性辺縁帯 B 細胞リンパ腫**	**B 細胞性リンパ腫**
Study number	IM011046	IM011066	IM011075 (previous IM011047)	IM011075 (previous IM011046)
Demographics	48-year-old White male	4[redacted]-year-old Asian male	72-year-old White male	58-year-old White male
Country	United States	Japan	Australia	Canada
Medical history (and relevant family and social history)	Psoriasis, rosacea, GERD, chronic cough, sleep apnea, dyslipidemia, type 2 diabetes, HTN, benign colon polyps	Psoriasis, psoriatic arthritis	Psoriasis, osteoarthritis, insomnia, numerous SCC/BCC Family history: father leukemia, mother ovarian cancer	Psoriasis (skin, scalp, nails), psoriatic arthritis, HTN, coronary artery disease, MI, PCI and 2x stent, carpal tunnel and hyperlipidemia Social history: smoker (20/day since 1984)
Prior psoriasis therapy	No phototherapy, conventional systemics or biologics	No phototherapy, conventional systemics or biologics	NB-UVB 1993-1995, UVA 1980-1981, no prior MTX or other immune modulators	BB-UVB 1997, MTX (1 dose 2018), efalizumab 2002-3, ustekinumab 2010-11
Total DEUC exposure	25 weeks (randomized to DEUC)	36 weeks (open-label study)	77 weeks (from IM011047: randomized to DEUC)	98 weeks (from IM011046: PBO to Wk 16, then DEUC)
Presentation	Wk 8: anemia, thrombocytopenia; Wk 20: worsening cough, fatigue, anemia unintended weight loss (29 lb)	Wk 36: erythema multiforme, enlarged right cervical node	Wk 78: abdominal bloating. Symptoms first noted Wk ~50. Some associated weight loss in prior year (4 kg) and slightly reduced appetite.	Wk 94 of DEUC: Enlarged lymph node reported as AE
Work up	CT (Wk 25): right sided pelvic and inguinal lymphadenopathy, largest 5.6 x 3.7 cm Biopsy (Wk 25): positive for CD30, PAX5, OCT2, EBER+ive; negative for CD15, BOB1; classical Hodgkin's lymphoma	CT (Wk 36): involvement of mediastinal and retroperitoneal lymph nodes EBV (Wk 37): EBV DNA quantitation was 3.6x 10*3 copies/mL Biopsy cervical node (Wk 37): Hodgkin’s lymphoma	CT (Wk 78): extensive lymphadenopathy (para-aortic, retroperitoneal, pelvic, inguinal, axillary nodes, subcarinal) Biopsy (Wk 86): morphologic and immunohistochemical features of nodal marginal zone lymphoma	Biopsy axillary node (Wk 98 of DEUC): follicular lymphoma, low grade (Grade 1-2) with no high-grade or large cell transformation

Reported event	ホジキン病	ホジキン病	節性辺縁帯 B 細胞リンパ腫	B 細胞性リンパ腫
PASI	Baseline: 21.3, Wk 20: 0	Baseline: 43.8, Wk 36: 4.3[a]	047: Baseline: 18.6, Wk 16: 0.6 (-96.8%), Wk 24: 0 (-100%), Wk 52: 0 (-100%)	046: Baseline: 14.2, Wk 16: 12 (-15.5%), Wk 52: 4.8 (-66.2%)
Other notable information[a]	TYK2 genotyping: heterozygous for P1104A (the major polymorphism)	TBNK: elevated B cells at baseline (through Wk 16), T cells drop around time of diagnosis	EBV: no evidence of reactivation TBNK: Low B cell, Helper T counts at baseline and throughout	-
Assessment	デュークラバシチニブには移植環境でみられるような強力な免疫抑制はないことから、本被験者のホジキンリンパ腫の診断まで期間は、薬剤との因果関係を評価するには短すぎる可能性がある。	本被験者にはベースライン時に B リンパ球の異常が認められたことから、ホジキン病は本試験の組入れ時に進行中であった可能性がある。本被験者のリンパ腫へのデュークラバシチニブの役割は不明である。	本被験者には、扁平上皮癌の既往歴及びベースライン時に循環血中 B リンパ球数及び Th リンパ球数の低値が認められたこと、並びに辺縁帯リンパ腫は一般的に免疫抑制又はウイルス感染と関連していないことから、本被験者で、リンパ腫の因果関係へのデュークラバシチニブの役割は不明である。	本被験者には重度の喫煙歴（20 本／日を 36 年以上）及び efalizumab 及びウステキヌマブの投与歴があった。重度の喫煙による濾胞性リンパ腫のリスク上昇が知られていること、濾胞性リンパ腫は一般的に免疫抑制又はウイルス感染とは関連していないことから、本被験者で、リンパ腫の因果関係へのデュークラバシチニブの役割は不明である。

[a] Data on file.
Source: Table S.600 and Appendix 5.2 in M5.3.5.1-2 046 CSR, Table S.600 and Appendix 5.2 in M5.3.5.2-2 075 Interim CSR, and Table S.600 and Appendix 5.2 in M5.3.5.2-1 066 CSR

2.1.5.3.2 悪性腫瘍のまとめ

Controlled Safety Pool でデュークラバシチニブ群の悪性腫瘍の発現率（100 人年あたり）をプラセボ群及びアプレミラスト群と比較することは、これらの群の総曝露期間が限られていること及び悪性腫瘍の発現はまれであることから、困難であった。

Phase 3 Safety Pool の結果は Controlled Safety Pool のデュークラバシチニブ群の投与 0 週～52 週の結果と比べて大きな違いはなかった。

なお、曝露－反応解析では、デュークラバシチニブの曝露量（AUC の代替指標である Cavgss）は悪性腫瘍が認められた被験者と認められなかった被験者で同程度であり、曝露量に関連した傾向は示されなかった【M2.7.2、3.6.2.2 項】。

2.1.5.4 MACE 及び血栓塞栓症

2.1.5.4.1 MACE 及び Extended MACE

MACE 及び Extended MACE は、CV Adjudicate Comittee が事前に規定した PT に基づいて判定した（1.1.3.2.4 項参照）。本項に記載した発現率は、全て CV Adjudicate Comittee により判定された MACE 及び Extended MACE の発現率である。

Controlled Safety Pool の投与 0 週～16 週及び投与 0 週～52 週での MACE 及び Extended MACE の発現率（100 人年あたり）並びに Phase 3 Safety Pool での MACE 及び Extended MACE の発現率（100 人年あたり）を Table 2.1.5.4-1 に示す。

Controlled Safety Pool

投与 0 週～16 週

Controlled Safety Pool の投与 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。プラセボ群の 1 例の被験者に認められた不安定狭心症は CV Adjudicate Comittee により心筋梗塞（MACE）と判定された。アプレミラスト群で報告された PT の脳卒中は、CV Adjudicate Comittee に脳卒中ではないと判定された。

MACE 以外に Extended MACE と判定された事象はなかった。

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）。

投与 0 週～52 週

Controlled Safety Pool の投与 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）に認められた。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での MACE 又は Extended MACE の発現率（100 人年あたり）は、投与 0 週～16 週（各 0.8）と同程度であった。

Phase 3 Safety Pool

Phase 3 Safety Pool において、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。

Phase 3 Safety Pool では、1 例の冠動脈疾患（PT）が、心筋梗塞（MACE）と判定された。1 例は大動脈瘤破裂（PT）が、致死的な心血管出血（MACE）と判定された。

Table 2.1.5.4-1: 判定された MACE 及び Extended MACE（Controlled Safety Pool 及び Phase 3 Safety Pool）

MACE Category, n (%) / EAIR	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	--	--

1 subject in the DEUC group had 2 event terms (cardiac arrest and cardiac failure) adjudicated as sudden death
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: Refer to Appendix S.6.5.1 in M5.3.5.1-2 046 CSR, Appendix S.6.5.1 in M5.3.5.1-3 047 CSR, and Appendix 6.5.1 in M5.3.5.2-2 075 Interim CSR

Phase 3 Safety Pool で MACE 又は Extended MACE と判定された被験者の一覧を Table 2.1.5.4-2 に示す。

Table 2.1.5.4-2: MACE 又は Extended MACE と判定された被験者の一覧（Phase 3 Safety Pool）

PID	Age Sex/ Race	Treatment sequence	Preferred Term/ Study Day/ Seriousness	Relevant Med Hx and Risk Factors	Triglycerides & LDL at BL and at time of event[a]	Adjudicated Term	Other relevant AEs	Action taken
MACE (categorized based on the adjudicated term)								
IM011046-0118-00734	60/M/W	**DEUC** (W0-16)	心筋梗塞/ D16/ SAE	Obesity, diabetes, hypertension; hyperlipidemia; hypothyroidism; family history of coronary artery and cerebrovascular disease	TG (mmol/L): 4.51 (baseline); 6.98 (D17) LDL-C (mmol/L): 2.15 (baseline); 2.64 (D40)	Non- ST Elevation Myocardial Infarction	失神寸前の状態 / D16/ AE; 冠動脈疾患/ D19/ AE	Drug withdrawn D16/ Discontinued study D69
IM011046-0049-00107	71/M/W	**Placebo** (W0-16); DEUC (W16-52)	急性心筋梗塞/ D23/SAE	Obesity, hypertension, diabetes, hyperlipidemia, former smoker	TG (mmol/L): 0.86 (baseline); 0.88 (D57) LDL-C (mmol/L): 1.99 (baseline); 1.24 (D57)	Non-ST Elevation Myocardial Infarction	N/A	Drug interrupted D23-26/ Completed study and enrolled in IM011075
IM011046-0060-00344[b]	57/F/W	**Placebo** (W0-16)	高血圧性心疾患/ D23/ SAE	Obesity, sleep apnea, ADHD (on lisdexamfetamine)	TG (mmol/L): 0.96 (baseline) LDL-C (mmol/L): 3.16 (baseline)	Sudden Death	None	NA - Event was fatal
IM011046-0072-00338	72/M/A	**Placebo** (Week 0-16); DEUC (Week 16-52)	不安定狭心症/ D24/ SAE	Diabetes mellitus, hypertension, obesity	TG (mmol/L): 1.74 (D-1); 0.88 (D57) LDL-C (mmol/L): 2.69 (D-1); 1.04 (D57)	Non-ST-elevation myocardial infarction	低カルシウム血症/ D24/ AE	Dose not changed/ Completed study and enrolled in IM011075

PID	Age Sex/ Race	Treatment sequence	Preferred Term/ Study Day/ Seriousness	Relevant Med Hx and Risk Factors	Triglycerides & LDL at BL and at time of event[a]	Adjudicated Term	Other relevant AEs	Action taken
IM011046-0096-00684	55/M/W	**Apremilast** (W0-16)	心筋梗塞/ D22/ SAE	Untreated hypertension and hyperlipidemia, former smoker	TG (mmol/L): 2.27 (baseline); 1.81 (D23) LDL-C (mmol/L): 4.82 (baseline); 5.0 (D23)	Non-ST Elevation Myocardial Infarction	胸痛/ D12/ AE; 胸痛/ D20/ AE; 冠動脈硬化症/ D22/ AE; 冠動脈疾患/ D22/ AE; 高血圧/ D22/ AE	Drug withdrawn on D30/ Discontinued study on D44
IM011046-0155-00671	47/M/W	**Apremilast** (W0-52)	虚血性脳卒中/ D140/ SAE	Diabetes, hypertension, hypercholesterolemia, and obesity	TG (mmol/L): 2.29 (baseline); 1.25 (D114); 0.99 (D186) LDL-C (mmol/L): 3.96 (baseline); 3.52 (D114); 1.89 (D186)	Ischemic Stroke	高血圧/ D23/ AE	Dose interrupted for unknown time/ Completed study and enrolled in IM011075
IM011047-0063-00091[b]	75/F/W	**DEUC** (W0-16)	心不全/ D13/ SAE 心停止 / D12 / SAE	Hypertension, hypothyroidism, obesity, anxiety, rheumatoid arthritis, cardiac pacemaker, prior cerebrovascular accident	Triglycerides (mmol/L): 1.64 (baseline); 1.79 (D8) LDL-C (mmol/L): 3.26 (baseline); 2.95 (D8)	Sudden death Sudden death	敗血症 (D12-not resolved)	Treatment discontinued on D4 due to prohibited conmed

PID	Age Sex/ Race	Treatment sequence	Preferred Term/ Study Day/ Seriousness	Relevant Med Hx and Risk Factors	Triglycerides & LDL at BL and at time of event[a]	Adjudicated Term	Other relevant AEs	Action taken
IM011047-0036-00099	73/M/W	**DEUC** (W0-52)	脳血管発作/ D261/ SAE	Atrial fibrillation without anticoagulation, hypertension, obesity hypothyroidism	TG (mmol/L): 0.8 (baseline); 0.84 (D169) LDL-C (mmol/L): 1.11 (baseline); 0.73 (D169)	Ischemic stroke	AE: 高コレステロール血症 (D34-not resolved); AE: 悪心 (Days 254 to 261); AE: 高血圧(Days 106 to 260; D261-not resolved)	Discontinued treatment D258 due to AE of Nausea/ Discontinued study on D296
IM011075-0119-00455 (IM011047-0146-00631)	43/M/W	DEUC (W0-52) to **DEUC** (075)	急性心筋梗塞/ LTE D2 (~ 367 days on DEUC/SAE	Hypertension, hyperlipidemia, smoker	TG (mmol/L): 1.15 (baseline) LDL-C (mmol/L): 3.32 (baseline)	Myocardial infarction: Non ST elevation MI	AE (mild): 駆出率が保たれた心不全(D6-Ongoing) IM011-047 parent study: 高血圧/ D357/ AE	Dose not changed, continued in study
IM011075-0150-00646 (IM011046-0145-00691)	70/F/W	DEUC (W0-52) to **DEUC** (075)	急性心筋梗塞/ LTE D123 (~488 days in DEUC/SAE	Hypercholesterolemia, smoker (20/D) since 1967)	TG (mmol/L): 1.64 (baseline) LDL-C (mmol/L): 5.18 (baseline)	Myocardial infarction: Non ST elevation MI	N/A	Dose not changed, continued in study
IM011075-0138-00363 (IM011046-0191-00466)	47/M/W	Apremilast (W0-52) **DEUC** (075)	心筋梗塞/D397 of LTE, 397 days on DEUC/ SAE	Smoker since 1992, past history of increased diastolic blood pressure.	TG (mmol/L): 1.15 (baseline) 1.65 (week 48) LDL-C (mmol/L): 4.14 (baseline) 3.57 (week 48)	Myocardial infarction: Non- ST elevation MI	冠動脈疾患、高血圧	Dose not changed, continued in study

PID	Age Sex/ Race	Treatment sequence	Preferred Term/ Study Day/ Seriousness	Relevant Med Hx and Risk Factors	Triglycerides & LDL at BL and at time of event[a]	Adjudicated Term	Other relevant AEs	Action taken
IM011075-0078-00449 (IM011046-0027-00541)	76/M/W	Placebo (W0-16); DEUC (W16-52) **DEUC** (075)	冠動脈疾患、うっ血性心不全 /D239/ SAE	Hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus, benign prostatic hypertrophy, former smoker (till 1991), BMI-28	TG: BL 1.74 LDL: BL 1.66	Myocardial infarction: Non ST elevation MI Severe congestive heart failure associated with marked systolic dysfunction	うっ血性心不全 (ongoing) 膀胱結石 046 study: No AEs	Dose interrupted
IM011075-0154-00732 (IM011047-0148-00849)	34/F/W	DEUC (W0–52) **DEUC** (075)	脳血管発作/ D250 /SAE	Social smoker (<10/day)	TG: BL 0.43 D338 (closest day):0.61 LDL: BL 1.84 D338: 1.09	ischemic stroke	Nil	Drug interrupted
IM011075-0171-00885 (IM011046-0140-00955)[b]	60/M/W	Placebo (W0-16) DEUC (W16-52) **DEUC** (075)	大動脈瘤破裂 Fatal case/D221 of LTE, approximately 579 days on DEUC	Smoker, hypertension, obesity, sinus tachycardia, prostatitis, pneumonia, lymphadenopathy, pleuropulmonary mooring in the middle lobe on the right and in the reed segments on the left, pulmonary fibrosis.	TG: BL 0.79 (mmol/L) At event day NA (fasting lipids not done until Day 336 of LTE) LDL: BL 2.93 (mmol/L) At event day NA (fasting lipids not done until Day 336 of LTE)	Thoracic aortic aneurysm, ruptured	呼吸障害、AST 増加、慢性膵炎、慢性胆嚢炎、肝臓血管腫、上咽頭炎	NA subject died

PID	Age Sex/ Race	Treatment sequence	Preferred Term/ Study Day/ Seriousness	Relevant Med Hx and Risk Factors	Triglycerides & LDL at BL and at time of event[a]	Adjudicated Term	Other relevant AEs	Action taken
IM011047-0079-00100[b,c]	76/M/W	**Apremilast** (Week 0-16)	虚血性脳卒中/ Day 135/ SAE	Type 2 diabetes mellitus, hypertension, hyperlipidemia, former smoker, GI arteriovenous malformation	Triglycerides (mmol/L): 1.46 (baseline); 1.63 (Day 58) LDL-C (mmol/L): 2.23 (baseline); 2.25 (Day 58)	Other non-cardiovascular cause of death (subject died due to lung adenocarcinoma and GI hemorrhage); no acute stroke	AE: 高血圧 (Day 58-not resolved); AE: 浮動性めまい (Day 107-not resolved); SAE: 肺腺癌 (Days 109 to 138); SAE: 胃腸管動静脈奇形 (Day 135-not resolved); SAE: 胃腸出血 (Day 135-not resolved)	Not applicable: last dose of study treatment on Day 105
Extended MACE (categorized based on the adjudicated term)								
IM011046-0030-00728[d]	76/M/W	**DEUC** (W0-52)	不安定狭心症/ D149/ SAE	CAD, MI, coronary angioplasty, angina, coronary arterial stent insertion, hypertension, hypercholesterolemia, obesity	TG (mmol/L): 2.21 (D-4); 4.21 (D114); 3.23 (D170) LDL-C (mmol/L): 1.61 (D-4); 1.27 (D114); 1.48 (D170)	Unstable Angina Requiring Hospitalization	心房細動/ D159/ AE; 術後創感染/ D204/ AE; 術後心膜炎/ D212/ SAE; 術後創感染/ D212/AE	Discontinued treatment on D214/ Discontinued study on D220 due to pericarditis and post-op wound infection

PID	Age Sex/ Race	Treatment sequence	Preferred Term/ Study Day/ Seriousness	Relevant Med Hx and Risk Factors	Triglycerides & LDL at BL and at time of event[a]	Adjudicated Term	Other relevant AEs	Action taken
IM011075-0217-00880 (IM011046-0194-00896)	38/M/A	Placebo (W0-16), DEUC (W16–52) **DEUC** (075)	不安定狭心症/ D171/ SAE	None at time of admission. On admission also diagnosed with: T2DM, hyperlipidemia and HTN. Father had congenital heart disease, dilated cardiomyopathy.	TG G: BL 2.72 mmol/L TG 4.89 mmol/L LDL: BL 4.66 mmol/L Time of event: LDL-C 4.88 mmol/L Time of event: TG 4.89 mmol/L LDL-C 4.88 mmol/L (SAE lab findings)	Unstable angina requiring hospitalization	高血糖 D64/ AE;血圧上昇 D170/AE;冠動脈性心疾患 D171/AE;逆流性食道炎 D171/AE;2 型糖尿病 D171/AE 及び肝機能検査異常 D173/AE 以上全て ongoing Nil reported in parent study	Dose not changed

Bolded treatment is treatment at time of event
Sex; F = Female, M = Male: Race; A = Asian, W = White, NA = not applicable
For IM011075 events, the parent study PID is provided in parentheses
Source: M5.3.5.1-2 046 CSR: Appendix 2.4, Appendix 3.3, Appendix 4.1, Appendix 6.1, Appendix S.6.5.1, Table S.600
M5.3.5.1-3 047 CSR: Appendix 2.4, Appendix 3.3, Appendix 4.1, Appendix 4.3.1, Appendix 6.1, Appendix S.6.5.1, Table S.600.
M5.3.5.2-2 075 Interim CSR: Appendix 6.1, Table S.6.9.1, and Table S.600

a (1) baseline values in 075 are the values at the last (Week 52) visit in parent study; (2) normal ref ranges for TG and LDL; (3) age in 075 is age at enrollment in parent
b Subject died in the study.
c Subject also experienced an AE of lung adenocarcinoma.
d Subject also experienced an AE of pericarditis.

MACE 又は Extended MACE と判定された被験者の詳細を以下に示す。

MACE

- IM011046-0118-00734（PT：心筋梗塞）
  046 試験の 60 歳白人男性。本事象発現時（Day 16）、デュークラバシチニブ群であった。本事象発現の数日前に間欠性胸痛及び肩痛があった。心電図及び臨床検査結果は非 ST 上昇型心筋梗塞と一致していた。治験担当医師により、本事象は高度で治験薬と関連ありと判断された。心電図にて陳旧性梗塞（発現時期不明）も認められた。治療として、アセチルサリチル酸、ビソプロロール、クロピドグレル、ベラパミル、ニトログリセリン、フォンダパリヌクス、ヘパリン、及びロバスタチンが投与され、冠動脈形成及びステント留置を受けた。被験者は本事象から回復し、Day 20 に退院し、試験は中止された。
- IM011046-0049-00107（PT：急性心筋梗塞）
  046 試験の 71 歳白人男性。本事象発現時（Day 23）、プラセボ群であった。入院を要する急性非 ST 上昇型心筋梗塞が発現し、治験担当医師により、本事象は高度で治験薬と関連なしと判断された。事象発現の 1 週間前に、胸やけ、発汗、労作時胸痛があった。心電図は前壁の虚血と一致していた。血管造影にて LAD の重度狭窄が認められ、PCI を受けた。治療として、クロピドグレル、ニトログリセリン、ヘパリン、ベラパミル、アセチルサリチル酸、フロセミド、及びロサルタンが投与された。Day 24 に被験者は本事象から回復した。
- IM011046-0060-00344（PT：高血圧性心疾患）
  046 試験の 57 歳白人女性。本事象発現時（Day 23）、プラセボ群であった。被験者は睡眠時無呼吸の既往があった。CPAP を装着していない状態で、ベッドで死亡しているところを発見された。詳細は 2.1.2 項参照のこと。
- IM011046-0072-00338（PT：不安定狭心症）
  046 試験の 72 歳アジア人男性。本事象発現時（Day 24）、プラセボ群であった。Day 24 に入院を要する不安定狭心症が発現し、治験担当医師により、本事象は軽度で治験薬と関連なしと判断された。臨床検査にて心筋梗塞所見、冠動脈造影にて LAD の 75%狭窄が認められたため、PCI 及びステント留置を受けた。治療として、アトルバスタチン、ヘパリン、アセチルサリチル酸、クロピドグレル、イソソルビド、点滴静注、及びニトログリセリンが投与された。Day 28 に被験者は本事象から回復し、退院した。
- IM011046-0096-00684（PT：心筋梗塞）
  046 試験の 55 歳白人男性。本事象発現時（Day 22）、アプレミラスト群であった。Day 10、Day 12 及び Day 20 に胸痛が繰り返し発現した。Day 22 に入院し、心電図には以前と比較して変化があり、エコーにて局所性運動低下、血管造影にて狭窄が認められたため、血管形成及びステント留置を受けた。治療として、アトルバスタチン、アセチルサリチル酸、チカグレロル、ビソプロロール、及びペリンドプリルが投与された。治験担当医師により、本事象は高度で治験薬と関連ありと判断された。Day 29 に被験者は本事象から回復し、退院した。
- IM011046-0155-00671（PT：虚血性脳卒中）
  046 試験の 47 歳白人男性。本事象発現時（Day 140）、アプレミラスト群であった。Day 140 に入院を要する高度の虚血性脳卒中が発現し、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断され

た。CT 血管造影にて左椎骨動脈閉塞及び右椎骨動脈狭窄が認められた。本事象に対する治療として、アセトアミノフェン、ヒドロキシジン、ベタヒスチジン、チエチルペラジン、ナプロキセン、及びナドロパリンが投与された。Day 145、MRI にて延髄に高信号病巣が認められた。Day 151、被験者は本事象から回復したが後遺症があり、自宅に退院した。
なお、本被験者には、投与16週の来院時、アプレミラスト2本、マッチングプラセボ1本、（誤って）デュークラバシチニブ 1 本（16 錠）が処方された。投与 20 週の来院時には、全てのボトルが空の状態で返却された。

- IM011047-0063-00091（PT：心不全及び心停止）
047 試験の 75 歳白人女性。本事象発現時（Day 12 及び Day 13）、デュークラバシチニブ群であった。心停止 1 件と心不全 1 件が報告され、Day 13 に死亡したことが家族から報告された。詳細は 2.1.2 項参照のこと。
- IM011047-0036-00099（PT：脳血管発作）
047 試験の 73 歳白人男性。本事象発現時（Day 261）、デュークラバシチニブ群であった。Day 261、急性脳卒中が発現し、被験者は入院した。本事象は、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。心電図にて心拍数 180 台の心房細動が認められた。血圧 130/79 であった。CT 血管造影にて右後大脳動脈のほぼ完全な閉塞が認められた。治療として、アスピリン、次いでアピキサバンが投与された。Day 266 にリハビリ施設に移った。
- IM011075-0119-00455 (IM011047-0146-00631)（PT：急性心筋梗塞）
075 試験の 43 歳白人男性。胸痛のため入院した。本事象は Day 2 に発現した。心電図は正常で、臨床検査にて心筋梗塞の所見が認められた。治験担当医師により、心筋梗塞は治験薬と関連なしと判断された。血管造影にて重篤な LAD 狭窄が認められ、血管形成及びステント留置を受けた。Day 6、被験者は心筋梗塞から回復し、エコーでは駆出率 50%が示された。同日、プラスグレル、カンデサルタン/ヒドロクロロチアジド、パントプラゾール、ラミプリル、カプトプリル、ネビボロール、レルカニジピン、ロスバスタチン及びアセチルサリチル酸投与下で退院した。
- IM011075-0150-00646 (IM011046-0145-00691)（PT：急性心筋梗塞）
075 試験の 70 歳白人女性。本事象は Day 123 に発現した。Day 123 に入院を要する急性心筋梗塞が発現し、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。臨床検査結果は心筋梗塞と一致しており、血管造影にて RCA の 99%狭窄が認められ、PCI 及びステント留置を受けた。治療として、ヘパリン、カリウム、ラミプリル、アセチルサリチル酸、eptifibatide 及びイオヘキソールが投与された。Day 125 に被験者は急性心筋梗塞から回復し、Day 128 に退院した。
- IM011075-0138-00363 (IM011046-0191-00466)（PT：心筋梗塞）
075 試験の 47 歳白人男性。本事象は Day 397 に発現した。呼吸困難及び左腕痛があり、心筋梗塞のため入院した。治験担当医師により、本事象は中等度で治験薬と関連ありと判断された。冠動脈造影を実施し、薬剤溶出ステントにて LAD/DIA 及び回旋動脈の血管形成を実施した。被験者は良好な状態で退院し、試験を継続した。
- IM011075-0078-00449 (IM011046-0027-00541)（PT：冠動脈疾患、うっ血性心不全）
075 試験の 76 歳白人男性。本事象は Day 239 に発現した。発作性夜間呼吸困難などの高度の呼吸困難及び末梢性浮腫のため入院した。心電図所見の左脚ブロックを伴う高度の心不全により緊急治療室に入り、BNP 高値であった。診断はうっ血性心不全及び急性冠症候群であり、翌日ト

ロポニン I は 328 units まで上昇（nl<18）したため、治療として、ラシックス、抗血小板薬、低分子ヘパリン及びアスピリンが投与された。治験担当医師により、本事象はいずれも高度で治験薬と関連なしと判断された。中等度から高度の三尖弁逆流を伴う高度の左室機能不全が認められた。心カテーテル検査にて高度の 3 枝冠動脈疾患が認められた。心臓 MRI を実施後、ドブタミン負荷心エコーを実施した。心臓外科の診察では、冠動脈バイパス手術や経皮的冠動脈インターベンションは推奨されなかった。入院中に血尿が認められ、膀胱鏡検査にて著明な良性前立腺肥大を伴う膀胱結石が認められた。アスピリン、クロピドグレル、ラシックス、メトホルミン、アトルバスタチン、タムスロシンなど複数の薬剤で治療後、退院した。

- IM011075-0154-00732 (IM011047-0148-00849)（PT：脳血管発作）
  075 試験の 34 歳白人女性。本事象は Day 250 に発現した。虚脱が突然発症し、左側麻痺があり、話すことができなくなった。MRI にて右中大脳動脈の亜急性梗塞が認められ、「血栓溶解療法」を受けた（詳細不明）。治験担当医師により、本事象は高度で治験薬と関連なしと判断された。集中的な理学療法により、介助なしに動くことができるようになり、発語は回復したが、左半身にしびれ感が残っていた。
- IM011075-0171-00885 (IM011046-0140-00955)（PT：大動脈瘤破裂）
  075 試験の 60 歳白人男性。本事象は Day 221 に発現した。被験者は訴えなく、自宅で死亡しているところを発見された。詳細は 2.1.2 項参照のこと。
- IM011047-0079-00100（PT：虚血性脳卒中）
  079 試験の 76 歳白人男性。本事象発現時（Day 135）、アプレミラスト群であった。Day 135、高度の胃腸出血、失神により入院し、入院時に脳虚血が認められた。被験者はホスピスケアに移行し、Day 138 に肺腺癌及び胃腸出血によりに死亡した。詳細は 2.1.2 項参照のこと。

Extended MACE

- IM011046-0030-00728（PT：不安定狭心症）
  046 試験の 76 歳白人男性。本事象発現時（Day 149）、デュークラバシチニブ群であった。Day 149、外来で心カテーテル検査を受け、その後胸痛、入院を要する中等度の不安定狭心症が発現し、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。Day 155、不安定狭心症及び多枝病変に対する冠動脈バイパスを受けた。Day 163、被験者は狭心症から回復し、アスピリン、アトルバスタチン、アムロジピン、メトプロロール、リシノプリル、及び一硝酸イソソルビド投与下で退院した。Day 189～Day 204、術後心膜炎及び創感染に対して外来で治療を受けた。Day 212、入院を要する中等度の心膜炎が発現し、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。
- IM011075-0217-00880 (IM011046-0194-00896)（PT：不安定狭心症）
  046 試験の 38 歳アジア人男性。本事象は Day 171 に発現した。胸痛及び胸部絞扼感があり、血圧高値を気にして受診した。広範な検査のため入院し、入院時に狭心症と診断された。心血管の狭窄が認められ、経皮的冠動脈インターベンションが実施された。治験担当医師により、本事象は中等度で治験薬と関連ありと判断された。

なお、Phase 3 Safety Pool でその他の重篤な CV 事象が認められた被験者の一覧は【M5.3.5.3-5 Global ISS, Table 2.7.4.4-1】に示す。

2.1.5.4.2 血栓塞栓症

1) VTE

Controlled Safety Pool の投与 0 週～52 週での VTE の発現率（100 人年あたり）を Table 2.1.5.4-3 に示す。

Controlled Safety Pool の投与 0 週～52 週で、デュークラバシチニブ群に VTE は 2 例（肺塞栓症及び深部静脈血栓症の各 1 例）認められ、VTE の発現率（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（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.9.2）。

Phase 3 Safety Pool での VTE の発現率（100 人年あたり）は 0.1（3/1519 例）であった。新たな VTE（重篤な血栓症）が 1 例に認められた。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。

2) 末梢動脈疾患

Controlled Safety Pool の投与 0 週～52 週での末梢動脈疾患の発現率（100 人年あたり）を Table 2.1.5.4-4 に示す。

Controlled Safety Pool の投与 0 週～52 週で、末梢動脈疾患は、デュークラバシチニブ群で 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、発現率（100 人年あたり）は、それぞれ 0.2、0.4、0.4 であった。これらのうちデュークラバシチニブの血栓症及びプラセボ群の末梢動脈閉塞の各 1 例は重篤な末梢動脈疾患であった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.9.2）。

Phase 3 Safety Pool では末梢動脈疾患は新たに発現せず 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。

Table 2.1.5.4-3: VTE（Controlled Safety Pool、投与 0 週～52 週、As treated 集団）

High Level Term Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 1364 n(%)	P-Y	IR/100 P-Y	Placebo N = 666 n(%)	P-Y	IR/100 P-Y	Apremilast N = 422 n(%)	P-Y	IR/100 P-Y
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	2(0.1)	986.6	0.2	0			0		
深部静脈血栓症	1(0.1)	986.6	0.1	0			0		
肺塞栓症	1(0.1)	986.6	0.1	0			0		

* In radial vein
Includes events with a start date between first dose and +30 days post last dose date or upon rollover into IM011075.
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*365.25*(total number of subjects with the AE)/total exposure time for the selected AE under each treatment.
MedDRA: 23.1; Includes data from IM011046 and IM011047.
Source: M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.6.12.3

Table 2.1.5.4-4: 末梢動脈疾患（Controlled Safety Pool、投与 0 週～52 週、As treated 集団）

Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N=1364 n(%)	P-Y	IR/100 P-Y	Placebo N=666 n(%)	P-Y	IR/100 P-Y	Apremilast N=422 n(%)	P-Y	IR/100 P-Y
TOTAL SUBJECTS WITH AN ATE EVENT	2(0.1)	986.3	0.2	1(0.2)	249.8	0.4	1(0.2)	226.0	0.4
ルリッシュ症候群	1(0.1)	986.4	0.1	0			0		
血栓症	1(0.1)	986.6	0.1	0			0		
腸骨動脈閉塞	0			1(0.2)	249.8	0.4	0		
末梢動脈閉塞性疾患	0			0			1(0.2)	226.0	0.4
末梢動脈閉塞	0			1(0.2)	250.0	0.4	1(0.2)	226.1	0.4

Includes events with a start date between first dose and +30 days post last dose date or upon rollover into IM011075.
AEs are sorted in descending order for percentage in the BMS-986165 treatment group and then alphabetically.
Incidence rate per 100 person-years of exposure (IR/100 P-Y): 100*365.25*(total number of subjects with the AE)/ total exposure time for the selected AE under each treatment.
MedDRA 23.1. Includes data from IM011046 and IM011047
Note: Exposure in p-y is presented in the table only for those PTs where there is at least one event.
Source: M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.6.12.3

VTE が認められた 3 例の詳細を以下に示す。

- IM011047-0143-00409（PT：深部静脈血栓症）
  047 試験の 19 歳白人女性。本事象発現時（Day 16）、デュークラバシチニブ群であった。Day 9、レンサ球菌性菌血症のため入院し、治療として抗生物質が末梢カニューレ（IV）経由で右橈骨静脈に投与された。Day 16、右上肢の超音波検査にて血栓症の徴候を伴う非圧縮性の橈骨静脈が認められた。橈骨静脈閉塞の原因は、抗生物質治療の手技として静脈内投与を受けたことが考えられた。治験担当医師により、本事象は中等度で治験薬と関連なしと判断された。治療としてエノキサパリンが投与された。本事象発現の約 4～6 週間前に被験者はホルモン剤による避妊法を開始していた。Day 24 に被験者は本事象から回復した。
- IM011046-0173-00551（PT：肺塞栓症）
  046 試験の 48 歳アジア人男性。本事象発現時（Day 338）、デュークラバシチニブ群であった。Day 338、肺塞栓症と同時に急性大動脈解離が発現したため入院した。治験担当医師により、本事象は高度で治験薬と関連なしと判断された。CT 肺血管造影にて大動脈起始部から上腹部大動脈までの A 型解離が認められ、サドル型の血栓症／肺塞栓が右下中葉と左上葉に及んでいた。被験者は、移植片による大動脈修復及び大動脈弁置換を受け、回復した。Day 344、退院し、デュークラバシチニブ投与を再開した。その後 075 試験に移行し、075 試験では、深部静脈血栓症、肺塞栓症、その他の心臓に関連する PT はなかった。
- IM011075-0120-01239 (IM011047-0237-01527)（PT：血栓症）
  075 試験の 48 歳白人男性。本事象は Day 72 に発現した。被験者は COVID-19 により肺炎を発症し、その後、左下肢の血栓性静脈炎を発現した。治験担当医師により、本事象は高度で治験薬と関連なしと判断された。治療として、クレキサン 6000 IU QD が投与された。本事象は 56 日後に深部静脈血栓症に進行した。超音波検査にて左下肢の深部及び表在性静脈血栓症が認められた。クレキサンを 10000 IU QD に増量した。本事象の転帰は、後遺症を伴う回復であった。

末梢動脈疾患が認められた 4 例の詳細を以下に示す。

- IM011047-0015-01470（PT：血栓症）
  047 試験の 64 歳白人男性。本事象発現時（Day 189）、デュークラバシチニブ群であった。Day 189、局所横紋筋融解症を合併した、右膝窩動脈血栓症及び下肢コンパートメント症候群の有害事象が発現し、入院に至った。本事象は治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。右大腿脛骨動脈バイパス、塞栓除去、及び右下肢筋膜切開などの広範な手術を受けた。肝炎として報告された AST 増加は横紋筋融解症に関連すると考えられた。Day 219、右足の壊疽があり、足指 5 本の切断が必要であった。Day 242、被験者は全ての事象から回復した。
- IM011047-0143-01162 (IM011-075-0107-01053)（PT：ルリッシュ症候群）
  047 試験の 57 歳白人男性。本事象発現時、（Day 189）、デュークラバシチニブ群であった。Day 261、下肢痛の訴えによる診察後、ルリッシュ症候群（非重篤）と診断され、Day 272、下肢の超音波検査にて確認された（所見：総大腿動脈及び浅大腿動脈の閉塞）。治験担当医師により、本事象は治験薬と関連なしと判断された。治療として、アセチルサリチル酸、ペントキシフィリン、シロスタゾール、及びロスバスタチンが投与された。Day 338、診断は腹部血管造影にてさらに確認された（所見：長さ 25 mm の血栓を伴う腎臓下セグメントの大動脈閉塞、総腸

骨動脈及び外腸骨動脈の閉塞、浅大腿動脈の閉塞）。本事象は試験終了時点で継続していた。被験者は 075 試験の投与 48 週の来院を完了した。2 型糖尿病の有害事象に対して治療中であった。ルリッシュ症候群は継続しており、治療継続中であった。

- IM011047-0242-01575（PT：腸骨動脈閉塞、末梢動脈閉塞）
  047 試験の 66 歳白人男性。本事象の発現時、（Day 24 及び Day 106）、プラセボ群であった。Day 24、下肢跛行の訴え後、慢性閉塞性肺疾患による入院中に診断された腸骨動脈閉塞（非重篤な AE）が報告された。Day 72 の血管造影の結果、右外腸骨動脈閉塞及び左外腸骨動脈狭窄が認められた。動脈硬化症及び高脂血症に対する治療として、アルプロスタジル及びアトルバスタチンが投与された。Day 106、末梢動脈閉塞のため入院し、血管手術を受けた。Day 107 に右腸骨大腿動脈バイパスを実施し、合併症はなかった。追加治療として、アルプロスタジル、アトルバスタチン及びエノキサパリンが投与された。右腸骨大腿動脈バイパスを実施し、Day 107、被験者は事象から回復した。Day 112、末梢動脈閉塞から回復し、退院した。治験担当医師により、Day 24 及び Day 106 の事象は治験薬と関連なしと判断された。被験者は本試験を完了し、075 試験に組み入れられた。
- IM011047-0242-01573（PT：末梢動脈閉塞性疾患、末梢動脈閉塞）
  047 試験の 55 歳白人女性。本事象の発現時、（Day 9 及び Day 23）、アプレミラスト群であった。Day 9 にドップラー超音波検査結果（左下肢末梢動脈疾患）に基づき、軽度の末梢動脈閉塞性疾患と診断された（非重篤、治験薬と関連なし）。本事象に対する処置は行われなかった。Day 23、腓骨動脈遠位部に中等度の末梢動脈閉塞（非重篤、治験薬と関連なし）が発現した。治療としてシロスタゾールが投与された。これらの事象は継続中であった。被験者は本試験を完了し、075 試験に組み入れられた。

2.1.5.4.3 MACE 及び血栓塞栓症のまとめ

第 3 相試験の対象患者である中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬を有する被験者のベースライン特性、MACE 又は Extended MACE と判定された被験者での CV リスク因子の存在及びその他の交絡因子の存在を考慮すると、デュークラバシチニブ投与により、MACE 又は Extended MACE のリスクが上昇する傾向は示されなかった。また、デュークラバシチニブ群での VTE 及び末梢動脈疾患の発現率は、プラセボ群及びアプレミラスト群と同程度であり、デュークラバシチニブ投与により、VTE 及び末梢動脈疾患のリスクが上昇する傾向は示されなかった。

2.1.5.5 うつ病及び SIB

第 3 相臨床試験では、コントロール不良の重大な精神神経疾患を有する、医療記録又は eC-SSRS に基づき自殺リスクがあると臨床的に判断された患者、自殺念慮、自殺行動又は自殺企図の経験を有する患者は、治験担当医師の判断により、除外した。

Controlled Safety Pool で、既往歴として精神疾患を有している被験者は 14.1%であり、主な事象は、うつ病、不安及び不眠症であった。精神疾患の既往歴の割合は投与群間で平衡していた（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.3.1.1）。

2.1.5.5.1 精神障害

Controlled Safety Pool

投与 0 週～16 週

Controlled Safety Pool の投与 0 週～16 週での SOC「精神障害」の発現割合を Table 2.1.5.5-1 に示す。

Controlled Safety Pool の投与 0 週～16 週における SOC「精神障害」の発現割合は、デュークラバシチニブ群で 2.7%、プラセボ群で 2.4%、アプレミラスト群で 2.8%であり、投与群間で同程度であった。

SOC「精神障害」でよく見られた（発現割合が 0.5%以上）有害事象（PT）は、デュークラバシチニブ群でうつ病（0.6%）、不眠症（0.6%）及び抑うつ気分（0.5%）、プラセボ群ではうつ病（0.7%）及び不眠症（0.5%）、アプレミラスト群では不眠症（0.9%）及び不安（0.7%）であった。いずれの事象の発現割合も 1.0%未満であり、投与群間でおおむね同程度であった。

デュークラバシチニブ群では SOC「精神障害」のうち高度又は重篤な有害事象は認められなかった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.7.1 及び Table S.5.8.1）。プラセボ群で認められた大うつ病の 1 例は、高度かつ重篤な有害事象であり、被験者は本事象により治験薬の投与中止に至った（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.7.1、Table S.5.8.1 及び Table S.5.10）。アプレミラスト群では、SOC「精神障害」の重篤な有害事象は認められなかったが、高度の自殺念慮が 1 例に認められ、被験者は本事象により治験薬の投与中止に至った（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.7.1、Table S.5.8.1 及び Table S.5.10）。

SOC「精神障害」のうち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 0.6%（5/842 例）、プラセボ群で 0.5%（2/419 例）、アプレミラスト群で 0.9%（4/422 例）であり、投与群間で同程度であった。2 例以上の被験者に認められた SOC「精神障害」の投与中止に至った有害事象は、デュークラバシチニブ群の不眠症（2 例、0.2%）、アプレミラスト群の不安（3 例、0.7%）であった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.10）。

Table 2.1.5.5-1: SOC「精神障害」（Controlled Safety Pool、投与 0 週～16 週、As treated 集団）

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 842			Placebo N = 419			Apremilast N = 422		
	n(%)	P-Y	IR/100 P-Y	n(%)	P-Y	IR/100 P-Y	n(%)	P-Y	IR/100 P-Y
精神障害	23(2.7)	247.8	9.3	10(2.4)	121.1	8.3	12(2.8)	123.1	9.7
うつ病	5(0.6)	251.1	2.0	3(0.7)	122.7	2.4	0		
不眠症	5(0.6)	251.0	2.0	2(0.5)	122.7	1.6	4(0.9)	124.5	3.2
抑うつ気分	4(0.5)	251.7	1.6	0			1(0.2)	125.3	0.8
気分変化	2(0.2)	251.7	0.8	1(0.2)	122.8	0.8	0		
パニック発作	2(0.2)	251.9	0.8	0			0		
異常な夢	1(0.1)	251.8	0.4	0			0		
不安	1(0.1)	252.1	0.4	1(0.2)	122.7	0.8	3(0.7)	125.0	2.4
不安障害	1(0.1)	251.8	0.4	1(0.2)	122.8	0.8	0		
転導性	1(0.1)	251.8	0.4	0			0		
幻覚	1(0.1)	252.0	0.4	0			0		
リビドー減退	1(0.1)	251.8	0.4	1(0.2)	122.7	0.8	0		
睡眠障害	1(0.1)	251.8	0.4	0			1(0.2)	125.1	0.8
攻撃性	0			0			1(0.2)	125.1	0.8
怒り	0			0			1(0.2)	125.1	0.8
歯ぎしり	0			0			1(0.2)	125.3	0.8
初期不眠症	0			1(0.2)	122.9	0.8	0		
大うつ病	0			1(0.2)	122.9	0.8	0		
自殺念慮	0			0			1(0.2)	125.3	0.8

Includes events with a start date between first dose and the Week 16 visit date.
Incidence rate per 100 person-years of exposure (IR/100 P-Y): 100*365.25*(total number of subjects with the AE)/total exposure time for the selected AE under each treatment.
AEs are sorted in descending order for percentage in the BMS-986165 treatment group and then alphabetically.
MedDRA: 23.1. Includes data from IM011046 and IM011047.
Note: Exposure in p-y is presented in the table only for those PTs where there is at least one event.
Source: M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.4.1

投与 0 週～24 週

Controlled Safety Pool の投与 0 週～24 週における SOC「精神障害」の発現率（100 人年あたり）は、デュークラバシチニブ群で 7.0（29/1199 例）、アプレミラスト群で 7.9（14/422 例）であり、投与群間で同程度であった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.4.2）。

SOC「精神障害」でよく見られた［発現率（100 人年あたり）が 1.0 以上］有害事象（PT）は、デュークラバシチニブ群でうつ病（1.4、6/1199 例）及び不眠症（1.2、5/1199 例）、アプレミラスト群で不眠症（2.8、5/422 例）及び不安（1.7、3/422 例）であった。

投与 0 週～16 週と比べ、いずれの群でも投与 0 週～24 週の SOC「精神障害」の発現率（100 人年あたり）は低かった。

デュークラバシチニブ群では、新たな SOC「精神障害」の高度の有害事象として、不安が 1 例に認められた。アプレミラスト群では、新たな SOC「精神障害」の高度の有害事象は報告されなかった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.7.2）。

投与 0 週～16 週と比べ、いずれの群でも新たな SOC「精神障害」の重篤な有害事象はなかった。新たな SOC「精神障害」の投与中止に至った有害事象として、デュークラバシチニブ群ではうつ病及び自殺念慮が各 1 例、アプレミラスト群では消極的思考が 1 例に認められた（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.11.1）。

また、投与 0 週～24 週の継続投与集団での SOC「精神障害」の発現率（100 人年あたり）はデュークラバシチニブ群及びアプレミラスト群でそれぞれ 7.5 及び 7.9 であり、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～24 週の解析結果と同様であった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.3.13.1）。

投与 0 週～52 週

Controlled Safety Pool の投与 0 週～52 週での SOC「精神障害」の発現率（100 人年あたり）を Table 2.1.5.5-2 に示す。

Controlled Safety Pool の投与 0 週～52 週における SOC「精神障害」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 4.7 であり、プラセボ群（5.2）及びアプレミラスト群（7.2）と比べて低かった。

SOC「精神障害」でよく見られた［発現率（100 人年あたり）が 1.0 以上］有害事象（PT）は、デュークラバシチニブ群で不安（1.0）、プラセボ群でうつ病（1.6）、アプレミラスト群で不眠症（2.2）及び不安（1.3）であった。

投与 0 週～24 週と比べ、いずれの群でも投与 0 週～52 週の SOC「精神障害」の発現率（100 人年あたり）は低かった。

投与 0 週～24 週と比べて、SOC「精神障害」の高度な有害事象として、新たにデュークラバシチニブ群で不安が 1 例に認められた。プラセボ群及びアプレミラスト群で新たな高度の有害事象は報告されなかった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.7.3）。

新たな SOC「精神障害」の重篤な有害事象として、デュークラバシチニブ群の 1 例にアルコール離脱症候群が認められた（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.9.2）。新たな SOC「精神障害」の投与中止に至った有害事象として、デュークラバシチニブ群で感情不安定が 1 例に、プラセボ群でうつ病及び自殺念慮が各 1 例に認められた。プラセボ群の自殺念慮の 1 例は、投与 24 週にデュークラバシチニブからプラセボに切り替えた被験者で、切り替えの約 4 週間後にうつ病の悪化を伴う自殺念慮の有害事象により投与中止に至った。SOC「精神障害」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 0.7 であり、プラセボ群（1.2）及びアプレミラスト群（2.2）と比べて低かった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.11.2）。

また、投与 0 週～52 週の継続投与集団での SOC「精神障害」の発現率（100 人年あたり）はデュークラバシチニブ群及びアプレミラスト群でそれぞれ 5.8 及び 8.7 であり、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（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.3.13.2）。

全体として、長期のデュークラバシチニブ投与により、SOC「精神障害」の有害事象、重篤な有害事象又は投与中止に至った有害事象の発現率が上昇する傾向は示されなかった。

Table 2.1.5.5-2: SOC「精神障害」（Controlled Safety Pool、投与 0 週～52 週、As treated 集団）

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 1364			Placebo N = 666			Apremilast N = 422		
	n(%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	n(%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	n(%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
精神障害	45(3.3)	967.4	4.7	13(2.0)	247.7	5.2	16(3.8)	221.3	7.2
不安	10(0.7)	984.0	1.0	1(0.2)	249.7	0.4	3(0.7)	226.1	1.3
うつ病	8(0.6)	982.9	0.8	4(0.6)	249.5	1.6	1(0.2)	226.2	0.4
不眠症	8(0.6)	983.5	0.8	2(0.3)	249.7	0.8	5(1.2)	224.0	2.2
抑うつ気分	7(0.5)	984.0	0.7	1(0.2)	249.8	0.4	2(0.5)	225.9	0.9
気分変化	3(0.2)	985.4	0.3	1(0.2)	249.7	0.4	0		
パニック発作	3(0.2)	986.2	0.3	0			0		
リビドー減退	2(0.1)	985.6	0.2	1(0.2)	249.7	0.4	0		
睡眠障害	2(0.1)	985.1	0.2	0			1(0.2)	226.0	0.4
異常な夢	1(0.1)	985.7	0.1	0			0		
感情不安定	1(0.1)	986.6	0.1	0			0		
アルコール離脱症候群	1(0.1)	986.6	0.1	0			0		
不安障害	1(0.1)	985.7	0.1	1(0.2)	249.7	0.4	0		
転導性	1(0.1)	985.7	0.1	0			0		
幻覚	1(0.1)	985.9	0.1	0			0		
気分動揺	1(0.1)	986.6	0.1	0			0		
自殺念慮	1(0.1)	986.6	0.1	1(0.2)	249.9	0.4	1(0.2)	226.4	0.4
攻撃性	0			0			1(0.2)	226.0	0.4
怒り	0			0			1(0.2)	226.0	0.4
注意欠如・多動性障害	0			1(0.2)	250.0	0.4	0		
歯ぎしり	0			0			1(0.2)	226.2	0.4
初期不眠症	0			1(0.2)	249.8	0.4	0		
大うつ病	0			1(0.2)	249.9	0.4	0		
消極的思考	0			0			1(0.2)	226.4	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; 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*365.25*(total number of subjects with the AE)/total exposure time for the selected AE under each treatment.
AEs are sorted in descending order for percentage in the BMS-986165 treatment group and then alphabetically.
MedDRA: 23.1. Includes data from IM011046 and IM011047.
Note: Exposure in p-y is presented in the table only for those PTs where there is at least one event.
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: M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.4.3

2.1.5.5.2 うつ病

本項では、Controlled Safety Pool の投与 0 週～16 週及び投与 0 週～52 週、Phase 3 Safety Pool で認められた「うつ病」（定義は APPENDIX 1 参照）を評価した。「うつ病」の有害事象を Table 2.1.5.5-3 に示す。投与 0 週～24 週の結果は、M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.6.19.1 に示した。

投与 0 週～16 週の「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 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 2.1.5.5-3: 「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
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: M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.6.18.1, Table S.6.19.2 and Table S.6.19.3

2.1.5.5.3 判定された SIB

Controlled Safety Pool では、計 3 例の事象が SIB Adjudication Commitee 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（詳細は M5.3.5.1-2 046 CSR, 8.6.6 項及び M5.3.5.1-3 047 CSR, 8.6.6 項）。いずれの事象も重篤な有害事象ではなかった。Controlled Safety Pool で SIB Adjudication Commitee により自殺と判定された死亡はなかった。なお、075 試験では SIB に該当する事象は報告されなかった。

SIB と判定された 3 例の詳細を以下に示す。

- IM011047-0189-00696（PT：自殺念慮）
  047 試験の 30 歳白人男性。本事象発現時（Day 129）、デュークラバシチニブ群であった。リビドー減退（Day 1～152）、不眠症（Day 16～45）、抑うつ気分（Day 76～150）、疲労（Day 76～162）が報告された。これらの事象に対する治療は行われなかった。自殺念慮の発現の 9 日前に、禁煙補助薬バレニクリン（自殺念慮、自殺企図及び自殺既遂などの重篤な精神神経系事象が報告されている）の投与を開始していた。Day 129 の中等度の自殺念慮から同日に回復し、処置されなかった。治験担当医師により、本事象は中等度で治験薬と関連ありと判断された。
- IM011047-0085-00261（PT：自殺念慮）
  047 試験の 22 歳白人女性。本事象発現時（Day 200）、プラセボ群であった。多嚢胞性卵巣症候群（Day 165、中等度、治験薬と関連なし）により、Day 191 に Norgestimate/Ethinyl estradiol による治療が開始された。うつ病及び自殺念慮（Day 200～231、いずれも軽度、治験薬と関連なし）の有害事象が発現した。自殺念慮により治験薬投与は中止された。被験者は本事象から回復した。
- IM011046-0060-00342（PT：自殺念慮）
  046 試験の 60 歳白人男性。本事象発現時（Day 3）、アプレミラスト群であった。Day 3～8 に自殺念慮（高度、治験薬と関連あり）及び軽度の不安増悪、並びに下痢、悪心（全て軽度、治験薬と関連なし）の有害事象が発現した。不安に対する治療として、クロナゼパム及びブスピロンが投与された。Day 5 に本被験者は治験薬投与を中止した。

2.1.5.5.4 PHQ-8 及び eC-SSRS

PHQ-8

046 試験及び 047 試験で用いられたうつ病のモニタリング指標である PHQ-8 の結果は、M5.3.5.3-5 Global ISS, 2.7.5.7 項に示した。いずれの試験でも、PHQ-8 がベースラインと比較して 2 段階以上悪化した被験者の割合は低く、投与群間で大きな違いはなかった。

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 の結果は、M5.3.5.3-5 Global ISS, 2.7.5.6 項に示した。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。自殺行動が記録された被験者の詳細は M5.3.5.3-5 Global ISS, Table 2.7.5.6-4 に示した。

2.1.5.5.5 うつ病及び SIB のまとめ

Controlled Safety Pool で、SOC「精神障害」の有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現率はいずれの群でも低く、投与群間で同程度であった。長期のデュークラバシチニブ投与により、SOC「精神障害」の発現率が上昇する傾向は示されなかった。有害事象として報告された

うつ病の発現率はいずれの群でも低く同程度であった。判定されたSIBは各群で1例のみであった。また、PHQ-8 及び 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の自殺傾向のリスクが上昇する傾向は認められなかった。

以上より、デュークラバシチニブの投与によって、うつ病、抑うつ気分、不安、不眠症又は自殺傾向を含む精神疾患のリスクが上昇する傾向は認められなかった。

2.2 個別有害事象の文章による説明

各試験の死亡した被験者及び重篤な有害事象が認められた被験者の詳細は各 CSR に示した。

3 臨床検査値の評価

Controlled Safety Pool の投与 0 週～16 週でのグレード別の臨床検査値異常及びベースライン時点からの変化をそれぞれ M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.7.2.1 及び Table S.7.3.1 に示す。投与 0 週～24 週でのグレード別の臨床検査値異常及びベースライン時点からの変化は、それぞれ M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.7.2.2 及び Table S.7.3.2 に、投与 0 週～52 週でのグレード別の臨床検査値異常及びベースライン時点からの変化は、それぞれ M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.7.2.3 及び Table S.7.3.3 に示す。

3.1 血液学的検査

3.1.1 ベースラインからの平均変化量

Controlled Safety Pool の投与 0 週～52 週の血液学的検査値の経時的な変化を M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.7.1.1 に、投与 0 週～16 週の血液学的検査値の経時的な変化を M5.3.5.3-5 Global ISS, Figure 3.1.1-1, Figure 3.1.1-2, Figure 3.1.1-3 及び Figure 3.1.1-4 に示す。

投与 0 週～16 週で、デュークラバシチニブ群の血液学的検査値（ヘモグロビン、リンパ球数、好中球数及び血小板数を含む）のベースラインからの平均変化量は、プラセボ群及びアプレミラスト群と比べて大きな違いはなかった。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べて、血小板数がベースラインから減少したが、その変化量はわずかであり、臨床的に意味のあるものではなかった。

投与 0 週～24 週及び投与 0 週～52 週の結果も、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る血液学的検査値への影響は認められなかった。

3.1.2 グレード別の臨床検査値異常

投与 0 週～16 週では、ほとんどの被験者に血液学的検査値異常は認められなかった。いずれの投与群でも血液学的検査値のベースラインからのグレード 2 以上の変化はほとんど認められず、デュークラバシチニブ群ではリンパ球のベースラインからのグレード 2 以上の減少がよく見られたが、その発現割合はプラセボ群と比べて低かった［デュークラバシチニブ群：1.7%（14/833 例）、プラセボ群：2.4%（10/413 例）、アプレミラスト群：1.0%（4/418 例）］（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix

Table S.7.3.1）。グレード 3 以上の血液学的検査値異常の発現割合は低く、いずれの投与群でも一定の傾向は認められなかった（デュークラバシチニブ群：リンパ球減少、白血球減少、好中球減少が各 1 例、プラセボ群：リンパ球減少及び好中球数減少が各 1 例、アプレミラスト群：貧血が 1 例）。いずれの投与群でもグレード 4 の血液学的検査値異常は認められなかった。

投与 0 週～52 週での血液学的検査値異常の発現割合は、いずれの投与群でも投与 0 週～16 週と大きな違いはなかった。投与 0 週～16 週と比べてデュークラバシチニブ群で新たに認められたグレード 3 以上の血液学的検査値異常は、グレード 3 のリンパ球数減少（1 例）、グレード 3 の好中球数減少（3 例）であった。グレード 4 の血液学的検査値異常は認められなかった。プラセボ群では新たにグレード 4 の好中球数減少及びグレード 3 の血小板数減少が各 1 例に認められた。アプレミラスト群では新たにグレード 3 のリンパ球数減少及びグレード 4 の好中球数減少が各 1 例に認められた（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.7.2.3）。

3.1.3 有害事象として報告された臨床的に意味のある異常

投与 0 週～16 週で、血液学的検査値に関連のある有害事象（SOC「血液およびリンパ系障害」）の発現割合は、いずれの投与群でも低かった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.4.1）。いずれの投与群でも血液学的検査値に関連のある重篤な有害事象は発現しなかった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.8.1）。デュークラバシチニブ群の被験者 1 例がリンパ球減少症により投与を中止した（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.10）。本被験者は、ベースライン時にグレード 1 のリンパ球数減少があり、投与 4 週にグレード 3 のリンパ球数減少が認められ、治験薬の投与中止に至った。その後、本事象はグレード 2 に回復した。本事象に関連する感染症の有害事象は認められなかった。

投与 0 週～52 週で、重篤な有害事象として、ビタミン B12 欠乏性貧血がデュークラバシチニブ群の 1 例に認められた（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.9.2）。本被験者は、腹部肥満を有する 47 歳の被験者であり、Day 269（投与 24 週にアプレミラスト群からデュークラバシチニブ投与に切り替え後約 3 ヵ月）に貧血とヘモグロビン低値を示して入院し、検査の結果、ビタミン B12 の欠乏が認められた。被験者はシアノコバラミン（ビタミン B12）投与を開始し、ヘモグロビン値は回復した。本事象により投与中止には至らなかった。

全体として、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り、血液学的検査値と関連のある有害事象に新たな傾向は示されなかった。

3.2 血液生化学検査

Controlled Safety Pool の投与 0 週～52 週における血液生化学検査値の経時的な変化を M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.7.1.5 に示す。

3.2.1 肝機能検査

3.2.1.1 ベースラインからの平均変化量

投与 0 週～16 週で、デュークラバシチニブ群の肝機能検査値（ALT，AST、ビリルビン）のベースラインからの平均変化量は、プラセボ群及びアプレミラスト群と比べて大きな違いはなく、臨床的に意味のあるものではなかった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.7.1.5）。

投与 0 週～52 週の結果も、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る肝機能検査値への影響は認められなかった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.7.1.5）。

3.2.1.2 ALT、AST、ビリルビン増加

ALT 若しくは AST が ULN の 3 倍、5 倍、若しくは 10 倍超増加した被験者、又はビリルビンが ULN の 1.5 倍、3 倍若しくは 10 倍超増加した被験者の割合について、投与 0 週～16 週の結果を M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.7.5.1 に、投与 0 週～52 週の結果を M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.7.5.3 に示す。

投与 0 週～16 週で、ALT 又は AST が ULN の 3 倍又は 5 倍増加した被験者の割合は低く、10 倍超増加した被験者はいなかった。ビリルビンが ULN の 1.5 倍若しくは 3 倍増加した被験者の割合は低く、10 倍超増加した被験者はいなかった。いずれの投与群でも ALT、AST、ビリルビンの増加は、ビリルビンが ULN の 3 倍増加したデュークラバシチニブ群の 1 例を含め、ほとんどが一過性であった。

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る血液生化学検査値への影響は認められなかった。

Phase 3 Safety Pool で ALT 及び AST の著しい増加を認めた被験者の一覧を M5.3.5.3-5 Global ISS, Table 3.2.1.2-2 及び Table 3.2.1.2-3 に示した。

なお、046 試験、047 試験及び 075 試験では治験実施計画書で潜在的 DILI（その他の明白な原因がなく ALT 又は AST が ULN の 3 倍超かつビリルビンが ULN の 2 倍超。定義の詳細は各試験の治験実施計画書を参照のこと）を安全性の評価項目として規定していた。Phase 3 Safety Pool で DILI に該当する被験者はいなかった。明白な理由があるため DILI には該当しないものの、ALT 又は AST が ULN の 3 倍超かつビリルビンが ULN の 2 倍超の増加を同時に認めた被験者がデュークラバシチニブ群に 2 例認められた（被験者の詳細は M5.3.5.3-5 Global ISS, Table 3.2.1.2-4 を参照のこと）。

3.2.1.3 有害事象として報告された臨床的に意味のある異常

投与 0 週～16 週における肝機能検査値に関連する有害事象（肝機能検査値上昇に関する全ての事象を含む。定義は APPENDIX 1 参照）の発現割合は、デュークラバシチニブ群で 0.7%、プラセボ群で 1.4%、アプレミラスト群で 0.5%であり、概して低かった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.6.13.1）。肝機能検査値に関連する有害事象に重篤な有害事象はなく、投与中止に至った有害事象

は、各群 1 例［デュークラバシチニブ群（肝機能異常）、プラセボ群（肝機能検査異常）、アプレミラスト群（AST 増加）］に認められた（Table 2.1.4.1-1 参照）。

投与 0 週～52 週の結果（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.6.14.2）も、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る肝機能検査値に関連する有害事象おける新たな傾向は認められなかった。

3.2.2 腎機能検査

3.2.2.1 ベースラインからの平均変化量

投与 0 週～16 週で、デュークラバシチニブ群の腎機能検査値（クレアチニン及び eGFR）のベースラインからの平均変化量は、プラセボ群及びアプレミラスト群と比べて大きな違いはなく、臨床的に意味のあるものではなかった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.7.1.5）。

投与 0 週～52 週の結果も、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る腎機能検査値への影響は認められなかった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.7.1.5）。

3.2.2.2 グレード別の臨床検査値異常

投与 0 週～16 週において、グレード 2 のクレアチニン増加（ULN の 1.5 倍超～3 倍）が認められた被験者の割合は、デュークラバシチニブ群で 1.6%、プラセボ群で 0.5%、アプレミラスト群で 1.0%と低かった。いずれの投与群でもグレード 3 以上の血清クレアチニン値異常は認められなかった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.7.2.1）。

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るクレアチニン値への影響は認められなかった。

3.2.2.3 有害事象として報告された臨床的に意味のある異常

投与 0 週～16 週で、糸球体濾過率減少がデュークラバシチニブの 4 例（0.5%）及びプラセボ群の 1 例（0.2%）に認められた（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.4.1）。これらの被験者は全て治験実施計画書に従って投与中止した（詳細は 2.1.4.1 項参照）。これらの被験者に血中クレアチニン増加を伴っていた被験者はいなかった。血中クレアチニン増加の有害事象は、デュークラバシチニブ群の 1 例（0.1%）及びプラセボ群の 2 例（0.5%）に認められたが、いずれも投与中止に至らなかった。

投与 0 週～52 週で、デュークラバシチニブ群で糸球体濾過率減少が新たに 3 例（このうち 1 例が投与中止）に認められ、血中クレアチニン増加が新たに 5 例（いずれも投与中止に至らなかった）に認められた（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.4.3）。デュークラバシチニブ群で重篤な急性腎障害が 2 例に認められた。これら 2 例の被験者の詳細を以下に示す。

- IM011046-0034-00217（急性腎障害）
  046 試験の 64 歳白人男性。事象発現時（Day 306）での投与群はデュークラバシチニブ群であっ

た。既往歴としてステージ 3 の慢性腎臓病及び心室性頻脈（植込み型除細動器の使用）があった。Day 306 に、重篤な有害事象として急性腎障害が認められた。高度の下痢、悪心、及びマグネシアミルクの自己投与による嘔吐があった。入院時、イレウス、腎結石症、腸炎及び脱水が認められた。Day 308、急性腎障害によりデュークラバシチニブの投与を中断し、回復後再開した。退院後、治験薬投与を完了し、075 試験に移行した。治験担当医師により、本事象は治験薬と関連なしと判断された。

- IM011047-0032-00192（急性腎障害）
  047 試験の 55 歳白人女性。投与 0 週にプラセボ群にランダム化され、投与 16 週にデュークラバシチニブに切り替えられた。事象発現時（Day 322）はデュークラバシチニブ群であった。既往歴として高血圧、肥満（BMI: 42）、脂肪肝、甲状腺機能低下症、意義不明の単クローン性免疫グロブリン血症、線維筋痛症及び不安があった。Day 29 に血中クレアチニン増加が認められ、Day 85 に回復した。Day 322、重篤な有害事象として、高度の急性腎障害、中等度の肺炎、中等度の呼吸不全及び高度のショックを認め、入院した。Day 332、被験者は急性腎障害から回復した。Day 336、被験者は治験薬投与を再開し、治験薬投与完了後に 075 試験に移行した。急性腎障害、肺炎、呼吸不全及びショックはいずれも治験担当医師により、治験薬と関連なしと判断された。

全体として、投与 0 週～52 週平均クレアチニン値は安定しており、ベースライン値から大きな変化はなかったことを考慮すると、デュークラバシチニブの投与による腎機能障害の徴候は認められなかった。急性腎障害が認められた被験者は、ステージ 3 の慢性腎臓病の基礎疾患等のリスク因子を有していた。

3.2.3 CPK 上昇

3.2.3.1 ベースラインからの平均変化量

Controlled Safety Pool の投与 0 週～52 週の CPK の経時的な変化を【M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.7.1.5】に、投与 0 週～16 週の CPK 平均値の遷移を【M5.3.5.3-5 Global ISS, Figure 3.2.3.1-1】に示す。

投与 0 週～16 週で、デュークラバシチニブ群の CPK のベースラインからの平均変化量は、プラセボ群及びアプレミラスト群と比較して、臨床的に意味のあるものではなかった。

投与 0 週～52 週の結果も、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る明らかな傾向は認められなかった。

3.2.3.2 グレード別の臨床検査値異常

投与 0 週～16 週では、CPK 上昇の発現割合はいずれの群でも低く、グレード 3（ULN の 5 超～10 倍）はデュークラバシチニブ群で 0.6%、プラセボ群で 0.7%、アプレミラスト群で 0.5%であり、グレード 4（ULN の 10 倍超）は、デュークラバシチニブ群で 0.7%、プラセボ群で 0.2%、アプレミラスト群で 0.2%であった。

投与 0 週～52 週でもデュークラバシチニブ群でグレード 3 又は 4 の CPK 上昇の被験者の割合は低かった。

Table 3.2.3.2-1: グレード別の CPK 上昇（Controlled Safety Pool、As treated 集団）

Parameter	Grade	DEUC	Placebo	Apremilast
Controlled Safety Pool, Week 0 - 16, n (%)	N	833	413	419
	Grade 3	5 (0.6)	3 (0.7)	2 (0.5)
	Grade 4	6 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)
Controlled Safety Pool, Week 0 - 52, n (%)	N	1351	658	419
	Grade 3	19 (1.4)	4 (0.6)	7 (1.7)
	Grade 4	13 (1.0)	3 (0.5)	1 (0.2)

Toxicity Scale: CTCAE version 5.0
Source: M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.7.2.1 and Table S.7.2.3

CPK 上昇のグレードが 2 以上増加した被験者の割合はいずれの群でも同程度であった【M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.7.3.1】。

3.2.3.3 有害事象として報告された臨床的に意味のある異常

投与 0 週～16 週で、血中 CPK 増加（PT）の有害事象の発現割合は、デュークラバシチニブ群で 2.7%、プラセボ群で 1.2%、アプレミラスト群で 0.7%であった。高度の血中 CPK 増加はデュークラバシチニブ群の 1 例に認められた。重篤な血中 CPK 増加（PT）は認められなかった。投与中止に至った血中 CPK 増加は、デュークラバシチニブ群及びアプレミラスト群で各 1 例に認められた。いずれの被験者も最終来院時には CPK 値は回復していた。

Table 3.2.3.3-1: 血中 CPK 増加の有害事象（Controlled Safety Pool、投与 0 週～16 週、As treated 集団）

n (%) IR / 100 p-y	DEUC N = 842	Placebo N = 419	Apremilast N = 422
Total Subjects with an Event	23 (2.7) / 9.3	5 (1.2) / 4.1	3 (0.7) / 2.4
Severe	1 (0.1) / NA	0	0
Serious	0	0	0
Led to Treatment Discontinuation	1 (0.1) / NA	0	1 (0.2/ NA)
Treatment Related	8 (1.0) / NA	3 (0.7) / NA	1 (0.2) / NA

NA = not applicable
Includes events with a start date between first dose and the Week 16 visit date.
MedDRA: 23.1. Includes data from IM011046 and IM011047.
Incidence rate per 100 person-years of exposure (IR/100 P-Y): 100*365.25*(total number of subjects with the AE)/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.
Source: M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.4.1 (AEs), Table S.5.7.1 (Severity), Table S.5.8.1 (Serious AEs), Table S.5.10 (AEs leading to treatment discontinuation), Table S.5.3.12 (treatment related AEs)

投与 0 週～52 週の結果も、投与 0 週～16 週とおおむね同様であった。投与 0 週～52 週で、デュークラバシチニブ群の別の 1 例に投与中止に至った血中 CPK 増加が認められた。

また、投与 0 週～52 週で、デュークラバシチニブ群の 1 例に CPK 上昇を伴う横紋筋融解症が認められた。本事象は軽度で、重篤な有害事象ではなかった。被験者は横紋筋融解症から回復し、治験薬投与を完了した。また、別の 1 例（64 歳白人男性）では血栓症と合併した横紋筋融解症が認められ、入院に至った。本被験者の詳細は 2.1.5.4.2 項に示した。

全体として、長期のデュークラバシチニブ投与により、血中 CPK 増加に対する新たな傾向は示されなかった。

Table 3.2.3.3-2: 血中 CPK 増加の有害事象（Controlled Safety Pool、投与 0 週～52 週、As treated 集団）

n (%) IR / 100 p-y	DEUC N = 1364	Placebo N = 666	Apremilast N = 422
Total Subjects with an Event	45 (3.3) / 4.7	11 (1.7) / 4.5	8 (1.9) / 3.6
Severe	1 (0.1) / NA	1 (0.2) / NA	0
Serious	0	0	0
Led to Treatment Discontinuation	2 (1.0) / 0.2	0	1 (0.2) / 0.4
Treatment Related	14 (1.0) / 1.4	4 (0.6) / 1.6	1 (0.2) / 0.4

NA = not applicable
Includes events with a start date between first dose and +30 days post last dose date or upon rollover into IM011075.
Incidence rate per 100 person-years of exposure (IR/100 P-Y): 100*365.25*(total number of subjects with the AE)/total exposure time for the selected AE under each treatment.
MedDRA: 23.1. Includes data from IM011046 and IM011047.
Note: Exposure in p-y is presented in the table only for those PTs where there is at least one event.
Source: M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.4.3 (AEs), Table S.5.7.3 (Severity), Table S.5.9.2 (Serious AEs), Table S.5.11.2 (AEs leading to treatment discontinuation), Table S.5.4.37 (treatment related AEs)

Controlled Safety Pool 又は Phase 3 Safety Pool で認められた臨床的に重要な CPK 上昇又は横紋筋融解症が認められた被験者（血栓症との合併の 1 例を除く）の一覧は【M5.3.5.3-5 Global ISS, Table 3.2.3.3-3】に示す。

3.2.4 脂質検査

Controlled Safety Pool の投与 0 週～52 週の脂質検査値の経時的な変化を【M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.7.1.13】に示す。

3.2.4.1 コレステロール

3.2.4.1.1 ベースラインからの変化量

投与 0 週～16 週で、デュークラバシチニブ群の総コレステロール、HDL コレステロール、又は 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変化は認められなかった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.7.1.13）。

投与 0 週～52 週の結果も、投与 0 週～16 週とおおむね同様であり、長期のデュークラバシチニブ投与による明らかな傾向は認められなかった。

3.2.4.1.2 グレード別の臨床検査値異常

投与 0 週～16 週で、ほとんどの被験者にコレステロール高値は認められない又は軽度であった（グレード 0 又は 1）。いずれの群でもグレード 3 又は 4 のコレステロール高値は認められず、コレステロール高値のグレードがベースラインから 2 以上増加した被験者はデュークラバシチニブ群でグレード 0 からグレード 2 となった 1 例のみであった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.7.3.1）。

投与 0 週～52 週の結果は投与 0 週～16 週とおおむね同様であり、長期のデュークラバシチニブ投与により、コレステロール高値に対する新たな傾向は示されなかった。

3.2.4.1.3 有害事象として報告された臨床的に意味のある異常

投与 0 週～16 週で、血中コレステロール増加（PT）の発現割合は低く、プラセボ群で認められた 1 例（0.2%）のみであった。高コレステロール血症（PT）の発現割合は、デュークラバシチニブ群で 0.5%、プラセボ群及びアプレミラスト群で各 0.2%であり、投与群間で同程度であった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.4.1）。重篤又は投与中止に至った血中コレステロール増加（PT）及び高コレステロール血症（PT）は認められなかった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.8.1 及び Table S.5.10）。

投与 0 週～52 週の結果も、投与 0 週～16 週と同様であり、重篤又は投与中止に至った血中コレステロール増加（PT）及び高コレステロール血症（PT）は認められなかった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.9.2、Table S.5.11.2）。長期のデュークラバシチニブ投与により、コレステロールと関連のある有害事象に新たな傾向は認められなかった。

3.2.4.2 トリグリセリド

3.2.4.2.1 ベースラインからの平均変化量

投与 0 週～16 週で、トリグリセリドのベースラインからの平均変化量は、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で同程度であり、臨床的に意味のある上昇は認められなかった（【M5.3.5.3-5 Global ISS, Figure 3.2.4.2-1】、Appendix Table S.7.1.13）。

投与 0 週～52 週の結果も、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トリグリセリド値が上昇する傾向は認められなかった。

3.2.4.2.2 グレード別の臨床検査値異常

投与 0 週～16 週で、ほとんどの被験者に高トリグリセリド血症は認められない又は軽度であった（グレード 0 又は 1）。グレード 3 の高トリグリセリド血症の発現割合は、デュークラバシチニブ群で 1.5%、プラセボ群で 1.5%、アプレミラスト群で 2.0%であり、投与群間で同程度であった。グレード 4 の高トリグリセリド血症は、デュークラバシチニブ群の 2 例（0.2%）で認められ、プラセボ群及びアプレミラスト群では認められなかった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.7.2.1）。この 2 例のベースライン時の高トリグリセリド血症のグレードは 1 例がグレード 2、1 例がグレード 3 であった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.7.3.1）。

高トリグリセリド血症のグレードがベースラインから 2 以上増加した被験者の割合は、デュークラバシチニブ群で 1.8%、プラセボ群で 1.8%、アプレミラスト群で 1.2%と、いずれの群でも同程度であった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.7.3.1）。

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り、トリグリセリドに関する新たな傾向は示されなかった。

3.2.4.2.3 有害事象として報告された臨床的に意味のある異常

投与 0 週～16 週で、トリグリセリドに関連する有害事象（血中トリグリセリド増加、脂質増加、高トリグリセリド血症、高脂血症、脂質異常症の PT を含む）の発現割合は、デュークラバシチニブ群で約 1.3%、プラセボ群で約 1.2%、アプレミラスト群で約 0.9%であった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.4.1）。これらの有害事象で重篤又は投与中止に至った有害事象は認められなかった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.8.1 及び Table S.5.10）。

投与 0 週～52 週の結果も、投与 0 週～16 週と同様であり、重篤又は投与中止に至ったトリグリセリドに関連する有害事象は認められなかった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.9.2 及び Table S.5.11.2）。長期のデュークラバシチニブ投与により、トリグリセリドに関連する有害事象に新たな傾向は認められなかった。

3.2.5 その他の血液生化学臨床検査値

その他の血液生化学臨床検査値は、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と比べて、臨床的に意味のある変化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新たな傾向も認められなかった（【M5.3.5.3-5 Global ISS、3.2.5 項】）。

3.3 その他の臨床検査

3.3.1 免疫グロブリン

Controlled Safety Pool の投与 0 週～52 週の免疫グロブリン値（IgA、IgG、IgM、IgE）のベースラインからの変化を M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.7.1.21 に示す。

投与 0 週～16 週で、免疫グロブリン値のベースラインからの平均変化量は、プラセボ群及びアプレミラスト群と比べて大きな違いはなく、臨床的に意味のあるものではなかった。

投与 0 週～52 週で、免疫グロブリンに関連のある有害事象として認められたのは、血中免疫グロブリン E 増加のみであり、その発現割合は低かった［デュークラバシチニブ群：0.4%（5/1364 例）、プラセボ群：0.6%（4/666 例）、アプレミラスト群：0%（0/422 例）］。デュークラバシチニブ群の 5 例のうち、1 例が本事象により治験薬の投与を中止した。本被験者はベースライン時に IgE 高値であり、その後の検査でも IgE 高値が持続していた。IgE 高値による症状は認められず、本事象に対する治療は実施されなかった。

長期のデュークラバシチニブ投与による免疫グロブリンに関する傾向は認められなかった。

3.3.2 C 反応性蛋白

Controlled Safety Pool の投与 0 週～52 週の C 反応性蛋白のベースラインからの変化を M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.7.1.17 に示す。

ベースラインの C 反応性蛋白は ULN（5 mg/L）よりわずかに高かった。C 反応性蛋白は投与 0 週～16 週の期間でいずれの群でも減少傾向がみられ、その傾向は投与 52 週まで継続した。

3.3.3 HbA1c

Controlled Safety Pool の投与 0 週～52 週の HbA1c のベースラインからの変化を M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.7.1.17 に示す。

投与 0 週～52 週で、HbA1c のベースラインからの平均変化量は、投与群間で同程度であり、臨床的に意味のあるものではなかった。

3.3.4 尿検査

Controlled Safety Pool の投与 0 週～52 週の尿検査値のベースラインからの変化を M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.7.1.9 に示す。

投与 0 週～52 週で、尿検査値のベースラインからの平均変化量は、投与群間で同程度であり、臨床的に意味のあるものではなかった。

4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1 心電図

Controlled Safety Pool の投与 0 週～52 週の心電図のベースラインからの変化を M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.8.1.1 に示す。また、投与 0 週～16 週、投与 0 週～24 週及び投与 0 週～52 週の心電図異常の結果をそれぞれ M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.8.2.1、Table S.8.2.2 及び Table S.8.2.3 に示す。

投与 0 週～16 週で、デュークラバシチニブ群の PR、QRS、QTcB 又は QTcF 間隔のベースラインからの変化は、プラセボ群及びアプレミラスト群と大きな違いはなく、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 週の結果も同様であり、長期のデュークラバシチニブ投与による傾向は認められなかった。

投与 0 週～16 週では、心電図の明らかな異常の発現割合はいずれの投与群でも低く、投与群間でおおむね同程度であった。QTcF が 500 msec 以上であった被験者がデュークラバシチニブ群で 5 例に認められた。このうち 3 例はベースライン時点で QTcF が 500 msec 以上であった。この 5 例のうち 4 例の QTcF 異常は一過性であり、心血管系の有害事象は認められなかった。残りの 1 例は、ベースラインの QTcF が 500 msec 超であり、ペースメーカー留置、心筋炎、虚血性心疾患、高血圧及び心不全の重大な病歴があった。本被験者は試験期間中に繰り返し QTcF が 500 msec 超となったが、心血管系の有害事象は認められず、試験を完了し、長期継続試験である 075 試験に移行した。

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る心電図に対する新たな傾向は示されなかった。

4.2 バイタルサイン及び体重

Controlled Safety Pool の投与 0 週～52 週のバイタルサイン及び体重のベースラインからの変化を M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.9.1.1 に示す。また、投与 0 週～16 週及び投与 0 週～52 週のバイタルサイン異常の結果をそれぞれ M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.9.2.1 及び Table S.9.2.3 に示す。

投与 0 週～16 週で、いずれの投与群でもバイタルサイン及び体重のベースラインからの変化及びバイタルサイン異常に臨床的に意味のある傾向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るバイタルサイン及び体重に対する新たな傾向は示されなかった。

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、膿疱性乾癬被験者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。

5.1 日本人乾癬被験者における安全性

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 試験の日本人部分集団及び国内第 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。日本人安全性統合解析集団の詳細は 1.1.2.1.1 項に記載した。また、参考として、国際共同第 2 相試験 011 試験の日本人部分集団の安全性の要約も示す。

5.1.1 046 試験日本人部分集団

046 試験の日本人部分集団の全ての結果は、M5.3.5.1-2, 046 J-sub Analysis に示した。046 試験の全体集団の結果は、M2.7.6.5.2 及び CSR（M5.3.5.1-2 046 CSR）に示した。

046 試験の日本人部分集団での内訳を M5.3.5.1-2 046 J-sub Analysis, Table S.2.4-J に示す。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。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。主な中止理由は、有害事象が 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。046 試験の日本人部分集団での投与 0 週～16 週、投与 16 週～24 週及び投与 24 週～52 週の被験者の内訳は M5.3.5.1-2 046 J-sub Analysis, Table S.2.3.2-J、Table S.2.3.3-J 及び Table S.2.3.4-J にそれぞれ示す。

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性をそれぞれ【M5.3.5.1-2 046 J-sub Analysis, Table S.3.1-J 及び Table S.3.2-J】に示す。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。

日本人部分集団での治験薬の曝露状況を M5.3.5.1-2 046 J-sub Analysis, Table S.4.1.1-J に示す。デュークラバシチニブ群の投与 0 週～16 週の曝露期間の中央値は 112.0 日（範囲：59～115 日）、投与 0 週～52 週の曝露期間の中央値は 364.0 日（範囲：59～389 日）であった。治験薬の曝露状況は、いずれの投与期間及び投与群でも、全体集団【M5.3.5.1-2 046 CSR, Table 6.1-1 及び Table S.4.1.1 】と同程度であった。

投与 0 週～16 週

046 試験の日本人部分集団の投与 0 週～16 週の安全性の要約を Table 5.1.1-1 に、投与 0 週～16 週で認められた全ての有害事象を Table 5.1.1-2 に示す。

Table 5.1.1-1:　安全性の要約（IM011-046 試験、日本人部分集団、投与 0 週～16 週）

Adverse Event Category (%)	BMS-986165 6 mg QD N = 32	Placebo N = 17	Apremilast N = 17
DEATHs	0	0	0
SAEs	1 (3.1)	0	0
AEs	22 (68.8)	10 (58.8)	12 (70.6)
RELATED AEs	7 (21.9)	3 (17.6)	5 (29.4)
DISCONTINUED TREATMENT DUE TO AEs	2 (6.3)	1 (5.9)	1 (5.9)

Includes events with a start date between first dose and the Week 16 visit date [inclusive].
Treatment associated with the event is the treatment the subject was taking on the event start date.
MedDRA: 23.0
Source: M5.3.5.1-2 046 J-sub Analysis, S.6.1.1-J

デュークラバシチニブ群の有害事象の発現割合は 68.8%（22/32 例）であり、プラセボ群［58.8%（10/17 例）］よりも高く、アプレミラスト群［70.6%（12/17 例）］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（20.0%以上）SOC 別の有害事象は、「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（Table 5.1.1-2）。このうち、「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」の発現割合は、デュークラバシチニブ群（それぞれ 37.5%及び 25.0%）でプラセボ群（それぞれ 17.6%及び 0%）より高く、アプレミラスト群（それぞれ 35.3%及び 17.6%）と同程度であった。「皮膚および皮下組織障害」の発現割合は、デュークラバシチニブ群（21.9%）と、プラセボ群（23.5%）及びアプレミラスト群（29.4%）で同程度であった。

デュークラバシチニブ群でよく見られた（5%以上）の PT 別の有害事象は、上咽頭炎（4/32 例、12.5%）、結膜炎、毛包炎、下痢、乾癬及び血中 CPK 増加（各 2/32 例、6.3%）であった（Table 5.1.1-2）。ほとんどの有害事象は軽度又は中等度で、高度の有害事象はデュークラバシチニブ群で認められた腎盂腎炎のみであった（M5.3.5.1-2 046 J-sub Analysis, Table S.6.6-J）。

いずれの群でも死亡は認められなかった。重篤な有害事象はデュークラバシチニブ群の 1 例（3.1%）で認められた（腎盂腎炎）（M5.3.5.1-2 046 J-sub Analysis, Table S.6.7.1-J）。腎盂腎炎は治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された（M5.3.5.1-2、046 CSR, Safety Narratives）。

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%（2/32 例：毛包炎及び肝機能異常、各 1 例）、プラセボ群で 5.9%（1/17 例：乾癬）、アプレミラスト群で 5.9%（1/17 例：乾癬）であり、いずれの群でも同程度であった（M5.3.5.1-2 046 J-sub Analysis, Table S.6.8.1-J）。

Table 5.1.1-2: 全ての有害事象（IM011-046 試験、日本人部分集団、投与 0 週～16 週）

System Organ Class Preferred Term [n (%) m]	BMS-986165 6 mg QD N = 32		Placebo N = 17		Apremilast N = 17	
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	22 (68.8)	45	10 (58.8)	19	12 (70.6)	28
感染症および寄生虫症	12 (37.5)	14	3 (17.6)	3	6 (35.3)	6
上咽頭炎	4 (12.5)	4	1 (5.9)	1	3 (17.6)	3
結膜炎	2 (6.3)	2	1 (5.9)	1	0	
毛包炎	2 (6.3)	3	0		0	
口腔ヘルペス	1 (3.1)	1	0		0	
咽頭炎	1 (3.1)	1	0		1 (5.9)	1
腎盂腎炎	1 (3.1)	2	0		0	
皮膚感染	1 (3.1)	1	0		0	
気管支炎	0		0		1 (5.9)	1
膿炎	0		0		1 (5.9)	1
白癬感染	0		1 (5.9)	1	0	
胃腸障害	8 (25.0)	9	0		3 (17.6)	4
下痢	2 (6.3)	2	0		2 (11.8)	2
腹部不快感	1 (3.1)	1	0		1 (5.9)	1
上腹部痛	1 (3.1)	1	0		0	
急性腹症	1 (3.1)	1	0		0	
口角口唇炎	1 (3.1)	1	0		0	
便秘	1 (3.1)	1	0		0	
胃食道逆流性疾患	1 (3.1)	1	0		0	
悪心	1 (3.1)	1	0		0	
慢性胃炎	0		0		1 (5.9)	1
皮膚および皮下組織障害	7 (21.9)	8	4 (23.5)	4	5 (29.4)	8
乾癬	2 (6.3)	2	4 (23.5)	4	4 (23.5)	5
接触皮膚炎	1 (3.1)	2	0		0	
爪乾癬	1 (3.1)	1	0		0	
発疹	1 (3.1)	1	0		0	
酒さ	1 (3.1)	1	0		0	
蕁麻疹	1 (3.1)	1	0		0	
アトピー性皮膚炎	0		0		1 (5.9)	1
皮脂欠乏性湿疹	0		0		1 (5.9)	1
紅斑	0		0		1 (5.9)	1
臨床検査	4 (12.5)	4	1 (5.9)	1	0	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (6.3)	2	0		0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.1)	1	0		0	
血中トリグリセリド増加	1 (3.1)	1	0		0	
血中ブドウ糖増加	0		1 (5.9)	1	0	
肝胆道系障害	2 (6.3)	2	1 (5.9)	1	0	
肝機能異常	1 (3.1)	1	0		0	
脂肪肝	1 (3.1)	1	0		0	
胆石症	0		1 (5.9)	1	0	

System Organ Class Preferred Term [n (%) m]	BMS-986165 6 mg QD N = 32		Placebo N = 17		Apremilast N = 17	
筋骨格系および結合組織障害	2 (6.3)	2	2 (11.8)	2	2 (11.8)	2
関節痛	1 (3.1)	1	0		0	
背部痛	1 (3.1)	1	1 (5.9)	1	1 (5.9)	1
指炎	0		1 (5.9)	1	0	
筋肉痛	0		0		1 (5.9)	1
血液およびリンパ系障害	1 (3.1)	1	0		1 (5.9)	1
好酸球増加症	1 (3.1)	1	0		0	
貧血	0		0		1 (5.9)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (3.1)	1	0		1 (5.9)	1
末梢性浮腫	1 (3.1)	1	0		0	
疲労	0		0		1 (5.9)	1
傷害、中毒および処置合併症	1 (3.1)	1	0		3 (17.6)	3
挫傷	1 (3.1)	1	0		0	
節足動物咬傷	0		0		2 (11.8)	2
熱傷	0		0		1 (5.9)	1
代謝および栄養障害	1 (3.1)	1	1 (5.9)	1	0	
脂質異常症	1 (3.1)	1	0		0	
食欲減退	0		1 (5.9)	1	0	
腎および尿路障害	1 (3.1)	1	1 (5.9)	1	0	
蛋白尿	1 (3.1)	1	0		0	
尿路結石	0		1 (5.9)	1	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.1)	1	1 (5.9)	1	0	
口腔咽頭痛	1 (3.1)	1	1 (5.9)	1	0	
心臓障害	0		1 (5.9)	1	0	
上室性頻脈	0		1 (5.9)	1	0	
眼障害	0		2 (11.8)	2	0	
白内障	0		1 (5.9)	1	0	
角膜びらん	0		1 (5.9)	1	0	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0		1 (5.9)	1	0	
化膿性肉芽腫	0		1 (5.9)	1	0	
神経系障害	0		1 (5.9)	1	2 (11.8)	2
頭痛	0		1 (5.9)	1	2 (11.8)	2
血管障害	0		0		1 (5.9)	1
高血圧	0		0		1 (5.9)	1

Includes events with a start date between first dose and the Week 16 visit date [inclusive].
n = number of subjects; m = number of events
MedDRA: 23.0
Source: M5.3.5.1-2 046 J-sub Analysis, S.6.2.1-J

投与 0 週～52 週

046 試験の日本人部分集団の投与 0 週～52 週の安全性の要約を Table 5.1.1-3 に、046 試験の日本人部分集団の投与 0 週～52 週で認められた全ての有害事象を APPENDIX 2 に示す。

Table 5.1.1-3: 安全性の要約（IM011-046 試験、日本人部分集団、投与 0 週～52 週）

Adverse Event Category n (%) IR/100P-Y	BMS-986165 6 mg QD N = 56	Apremilast N = 17
SAEs	5 (8.9) 11.7	0
AEs	48 (85.7) 336.8	14 (82.4) 358.6
RELATED AEs	13 (23.2) 34.1	5 (29.4) 63.4
DISCONTINUED TREATMENT DUE TO AEs	2 (3.6) 4.5	1 (5.9) 9.0

Includes events with a start date between first dose and +30 days post last dose date.
Incidence rate per 100 person-years of exposure (IR/100 P-Y): 100*365.25*(total number of subjects with the AE)/total exposure time for the selected AE under each treatment.
MedDRA: 23.0
Source: M5.3.5.1-2 046 J-sub Analysis, Table S.6.2.3-J (AE), Table S.6.3.2-J (Related AE), Table S.6.7.3-J (SAE), Table S.6.8.3-J (Discontinued treatment due to AEs)

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（100 人年あたりの発現率が 20.0 以上）SOC 別の有害事象は、「感染症および寄生虫症」（118.6）、「皮膚および皮下組織障害」（47.3）、「胃腸障害」（41.6）及び「筋骨格系および結合組織障害」（27.1）であった。このうち、「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」の発現率（100 人年あたり）は、デュークラバシチニブ群（それぞれ 118.6 及び 41.6）とアプレミラスト群（それぞれ 103.3 及び 44.7）で同程度であった。「皮膚および皮下組織障害」及び「筋骨格系および結合組織障害」の発現率（100 人年あたり）は、デュークラバシチニブ群（それぞれ 47.3 及び 27.1）よりもアプレミラスト群（それぞれ 67.6 及び 63.7）で高かった。

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 7.0 以上）PT 別の有害事象は、上咽頭炎（43.0）、関節痛（11.6）、下痢及び蕁麻疹（各 9.4）、毛包炎（9.3）、インフルエンザ（9.2）、血中 CPK 増加及び乾癬（各 7.0）であった。このうち、上咽頭炎、関節痛及び毛包炎の発現率（100 人年あたり）は、デュークラバシチニブ群（それぞれ 43.0、11.6 及び 9.3）とアプレミラスト群（それぞれ 49.4、9.2 及び 8.9）で同程度であった。インフルエンザ、蕁麻疹、血中 CPK 増加はデュークラバシチニブ群のみで認められた［デュークラバシチニブ群：9.2、9.4、7.0、アプレミ

ラスト群：各 0）。乾癬及び下痢はデュークラバシチニブ群よりも（それぞれ 7.0 及び 9.4）アプレミラスト群（それぞれ 42.5 及び 21.5）で発現率が高かった。

いずれの群でも死亡は認められなかった。重篤な有害事象はデュークラバシチニブ群で 5 例（100 人年あたりの発現率：11.7）に認められた（M5.3.5.1-2 046 J-sub Analysis, Table S.6.7.3-J）。投与 0 週～16 週で腎盂腎炎を発現した被験者を除いた重篤な有害事象 4 例の内訳は、白内障、鎖骨骨折、変形性関節症、労作性呼吸困難の各 1 例であり、いずれも治験責任医師により治験薬との関連は否定された。

投与中止に至った有害事象として、投与 0 週～16 週と比べて新たな事象は認められず、投与 0 週～52 週での発現率（100 人年あたり）は、デュークラバシチニブ群で 4.5（毛包炎及び肝機能異常、各 1 例）、アプレミラスト群で 9.0（乾癬 1 例）であった。

046 試験日本人部分集団の安全性のまとめ

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。このうちの日本人部分集団［デュークラバシチニブ群（56 例）、プラセボ群（17 例）、アプレミラスト群（17 例）］は被験者数が少ないため、046 試験の日本人部分集団と全体集団の比較の解釈には注意が必要である。

046 試験の日本人部分集団で、投与 0 週～16 週での有害事象の発現割合はデュークラバシチニブ群で 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。投与 0 週～52 週では、日本人部分集団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（336.8）とアプレミラスト群（358.6）で同程度であった。これらの傾向は全体集団の傾向と類似していた。

一方、日本人部分集団の有害事象の発現割合は、投与 0 週～16 週で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。

5.1.2 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全ての結果は、M5.3.5.3-6 J-safety Pool に示す。

日本人安全性統合解析集団の内訳を M5.3.5.3-6 J-safety Pool, Table S.1.1 に示す。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。主な中止理由は、有害事象が 4 例（3.4%）及び治験実施計画書不遵守が 2 例（1.7%）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に対する治療歴をそれぞれ【M5.3.5.3-6 J-safety Pool, Table S.1.2.1 及び Table S.1.2.2】に示す。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、体重及び乾癬の発症年齢を除き、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治験薬の曝露状況を M5.3.5.3-6 J-safety Pool, Table S.2.1 に示す。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の安全性の要約を Table 5.1.2-1 に、日本人安全性統合解析集団で 2%以上の被験者に認められた PT 別の有害事象を【M5.3.5.3-6 J-safety Pool, Table S.3.1.3.3】に示す。

Table 5.1.2-1: 安全性の要約（日本人安全性統合解析集団、投与 0 週～52 週）

Adverse Event Category (%)	BMS-986165 6 mg QD N = 119 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
DEATHs	0	114.8	0
SAEs	9 (7.6)	110.1	8.2
RELATED SAEs	1 (0.8)	114.7	0.9
AEs	95 (79.8)	43.3	219.5
RELATED AEs	28 (23.5)	97.6	28.7
DISCONTINUED TREATMENT DUE TO AEs	4 (3.4)	113.7	3.5

Includes adverse events with a start date between first dose of BMS and +30 days post last dose date.
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*365.25*(total number of subjects with the AE)/total exposure time for the selected AE.
Source: M5.3.5.3-6 J-safety Pool, Table S.3.1.1

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症」（97.7）、「皮膚および皮下組織障害」（44.2）及び「胃腸障害」（29.2）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（【M5.3.5.3-6 J-safety Pool, Table S.3.2】）。

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。

5.1.3 011 試験日本人部分集団

参考として、第 2 相試験である 011 試験の日本人部分集団の安全性結果の要約を以下に示す。全ての結果は M5.3.3.1-1 011 J-sub Analysis に示した。011 試験の全体集団の結果は、M2.7.6.5.1 及び CSR（M5.3.5.1-1 011 CSR）に示す。

011 試験では、計 22 例の日本人被験者が、プラセボ群 4 例、DEUC 3mg QOD 群 4 例、DEUC 3 mg OD 群 3 例、DEUC 3 mg BID 群 4 例、DEUC 6 mg BID 群 4 例、DEUC 12 mg QD 群 3 例にランダム化され、治験薬を 1 回以上投与された。試験を完了した被験者は計 16 例（DEUC 3mg QOD 群 3 例、DEUC 3 mg OD 群 3 例、DEUC 3 mg BID 群 4 例、DEUC 6 mg BID 群 3 例、DEUC 12 mg QD 群 3 例）で、計 6 例（プラセボ群 4 例、DEUC 3mg QOD 群 1 例、DEUC 6 mg BID 群 1 例）が試験を中止した。中止理由が有害事象であったのは DEUC 6 mg BID 群の 1 例のみであった。

日本人部分集団の安全性の要約を Table 5.1.3-1 に示す。

有害事象の発現割合は、DEUC 3mg QOD 群 50.0%（2/4 例）、DEUC 3mg QD 群 33.3%（1/3 例）、DEUC 3mg BID 群 75.0%（3/4 例）、DEUC 6mg BID 群 100%（4/4 例）、DEUC 12mg QD 群 66.7%（2/3 例）であり、プラセボ群 25%（1/4 例）に比較して高かった。よく見られた SOC 別の有害事象は、「感染症および寄生虫症」及び「皮膚および皮下組織障害」であり、高用量群で高い傾向が見られた（M5.3.5.1-1 011 J-sub Analysis, Table S.8.1.2.1-J）。2 例以上に認められた PT 別の有害事象は、DEUC 6mg BID 群の毛包炎（2 例）のみであった。有害事象の重症度は、DEUC 3 mg BID 群の高度の浮動性めまいの 1 例を除き、軽度又は中等度であった。試験期間中に死亡した被験者はいなかった。重篤な有害事象は DEUC 3mg BID 群の 1 例に認められた浮動性めまいのみであり、本事象は治験責任医師により、治験薬との関連を否定された。投与中止に至った有害事象は、薬疹及び湿疹を発現した DEUC 6 mg BID 群の 1 例であった。

011 試験の日本人部分集団で認められた有害事象の種類及び発現割合は 011 試験の全体集団と同様であり、高用量（6 mg BID 及び 12 mg QD）群でヘルペスウイルス感染及び皮膚関連事象が認められた。しかしながら、いずれの皮膚関連事象も重症度は軽度又は中等度であり、1 例（薬疹及び湿疹

による投与中止）を除いて、重篤な有害事象又は投与中止に至った有害事象に該当しなかった。011試験の日本人部分集団で、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。

Table 5.1.3-1:　　安全性の要約（IM011-011 試験、日本人部分集団）

	NUMBER (%) OF SUBJECTS															
	Total N = 22		ANY BMS N = 18		Placebo N = 4		BMS 3MG QOD N = 4		BMS 3MG QD N = 3		BMS 3MG BID N = 4		BMS 6MG BID N = 4		BMS 12MG QD N = 3	
DEATHS	0		0		0		0		0		0		0		0	
SAES	1	(4.5)	1	(5.6)	0		0		0		1	(25.0)	0		0	
RELATED SAES	0		0		0		0		0		0		0		0	
DISCONTINUED DUE TO SAES	0		0		0		0		0		0		0		0	
AES	13	(59.1)	12	(66.7)	1	(25.0)	2	(50.0)	1	(33.3)	3	(75.0)	4	(100)	2	(66.7)
RELATED AES	6	(27.3)	6	(33.3)	0		0		1	(33.3)	1	(25.0)	3	(75.0)	1	(33.3)
DISCONTINUED DUE TO AES	1	(4.5)	1	(5.6)	0		0		0		0		1	(25.0)	0	

Source: M5.3.5.1-1 011 J-sub Analysis, Table S.8.1.1-J

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】に示した。

066 試験の膿疱性乾癬被験者及び乾癬性紅皮症被験者の安全性の要約を Table 5.2-1 に示す。066 試験で認められた全ての有害事象は、【M2.7.6、Appendix 11】に示した。

Table 5.2-1: 安全性の要約（066 試験）

Adverse Event Category (%)	局面型皮疹を有する乾癬 N = 63	GPP N = 3	EP N = 8	Total N = 74
DEATHs	0	0	0	0
SAEs	4 (6.3)	0	1 (12.5)	5 (6.8)
RELATED SAEs	1 (1.6)	0	0	1 (1.4)
AEs	47 (74.6)	3 (100)	7 (87.5)	57 (77.0)
RELATED AEs	15 (23.8)	1 (33.3)	3 (37.5)	19 (25.7)
DISCONTINUED TREATMENT DUE TO AEs	2 (3.2)	0	2 (25.0)	4 (5.4)

Source: M5.3.5.2-1 066 CSR, Table S.6.1

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。有害事象は全 3 例に認められ、2 例以上に発現した有害事象は発熱（2 例）のみであった。AESI は、皮膚関連事象としてざ瘡、皮脂欠乏性湿疹及び爪囲炎（各 1 例）が認められたが、その他の AESI は認められなかった（M5.3.5.2-1 066 CSR, Table S.6.7.1）。

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 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（M5.3.5.2-1 066 CSR, Table S.6.5）。有害事象は 8 例中 7 例に認められ、2 例以上に発現した有害事象は上咽頭炎（3 例）のみであった。AESI は、悪性腫瘍としてホジキン病（1 例）、皮膚関連事象として光線過敏性反応及びざ瘡（各 1 例）が認められた（M5.3.5.2-1 066 CSR, Table S.6.7.1）。

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。

5.3 内因性要因及び外因性要因

本項では、Controlled Safety Pool での内因性要因（年齢、性別、体重並びに肝機能及び腎機能）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）別の安全性結果を示す。内因性及び外因性要因別の結果は、投与 0 週～16 週の結果を主に記載し、より長期の安全性として投与 0 週～52 週の結果を要約した。投与 0 週～24 週の結果は M5.3.5.3-5 Global ISS に示した。

Phase 3 Safety Pool の内因性要因及び外因性要因別の結果は、M5.3.5.3-5 Global ISS に示した。Phase 3 Safety Pool の内因性要因及び外因性要因別の結果は、65 歳以上で COVID-19 関連の重篤な有害事象の発現率が他の年齢グループと比べて高かったなど、COVID-19 パンデミックの影響が一部の部分集団で認められたことを除き、Controlled Safety Pool の投与 0 週～52 週のデュークラバシチニブ群の結果と一貫しており、明らかな傾向は認められなかった。

日本人安全性統合解析での内因性要因及び外因性要因別の結果は M5.3.5.3-6 J-safety Pool, Appendix Table S.3.1.3.5～13 に示した。日本人安全性統合解析での内因性要因及び外因性要因別の部分集団解析結果は、日本人安全性統合解析の全体の結果とおおむね同様であり、Controlled Safety Pool のデュークラバシチニブ群及び Phase 3 Safety Pool の各部分集団の結果と大きな違いは認められなかった。

5.3.1 年齢

Controlled Safety Pool の年齢グループ別（40 歳未満、40～64 歳、65 歳以上）の被験者の割合は 40 歳未満約 32%、40 歳～64 歳が約 58%、65 歳以上が約 10.0%であった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.2.1.1）。

いずれかの投与群及び年齢グループで 3%以上の被験者に認められた有害事象（PT 別）は、投与 0 週～16 週の結果を【M5.3.5.3-5 Global ISS, Table 5.1.1-1】に、投与 0 週～52 週の結果を【M5.3.5.3-5 Global ISS, Table 5.1.1-2】に示す。

投与 0 週～16 週では、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（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.3.2、Table S.5.8.2 及び Table S.5.12.1）。なお、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。

全ての年齢グループで、最もよく見られた SOC 別の有害事象は「感染症および寄生虫症」であり、よく見られた PT 別の有害事象は年齢グループ全体でおおむね類似していた。デュークラバシチニブ群とプラセボ群では、他の年齢グループと比較して 65 歳以上の年齢グループで、血中 CPK 増加と上咽頭炎が少なく糸球体濾過率減少が多かったが、これらはいずれも加齢に起因すると考えられた。

デュークラバシチニブ群では、ざ瘡の割合が若年のグループで高く、酒さの割合が高齢のグループで高いなど、年齢グループ別に皮膚関連事象の発現割合に違いがみられた。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いずれの年齢グループでも低かった。デュークラバシチニブ群で年齢グループ別の傾向は認められなかった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.8.2 及び Table S.5.12.1）。

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（M5.3.5.3-5 Global ISS, Table 5.1.1-2）。

5.3.2 性別

Controlled Safety Pool の性別の割合は、男性が約 67%、女性が約 33%であった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.2.1.1）。

いずれかの性別で 2%以上の被験者に認められた有害事象（PT 別）の投与 0 週～16 週の結果を【M5.3.5.3-5 Global ISS, Table 5.1.2-1】に、デュークラバシチニブ群のいずれかの性別で 3%以上の被験者に認められた有害事象（PT 別）の投与 0 週～52 週の結果を【M5.3.5.3-5 Global ISS, Table 5.1.2-2】に示す。

投与 0 週～16 週では、有害事象の発現割合はいずれの投与群でも男性より女性で高かった。これは主に SOC 別に「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」及び「神経系障害」の有害事象によるものであった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.3.3）。

よく見られた有害事象の発現割合は、男女別で同程度であり、全体集団の発現割合と一貫していた。いくつかの事象で男女別の発現割合にわずかに違いが認められたが、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低く、男女別でおおむね同程度であった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.8.3 及び Table S.5.12.2）。

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率（100 人年あたり）は男女別で投与 0 週～16 週と一貫していた。長期のデュークラバシチニブ投与により、いずれかの性別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（M5.3.5.3-5 Global ISS, Table 5.1.2-2）。

5.3.3 体重

Controlled Safety Pool の体重 90 kg 未満及び 90 kg 以上の被験者の割合は、投与群間でおおむね同程度であった（デュークラバシチニブ群：52.4%及び 47.6%、プラセボ群：52.3%及び 47.7%、アプレミラスト群：51.9%及び 48.1%）（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.2.1.1）。

いずれかの投与群及び体重別で 2%以上の被験者に認められた有害事象（PT 別）の投与 0 週～16 週の結果を【M5.3.5.3-5 Global ISS, Table 5.1.4-1】に、デュークラバシチニブ群のいずれかの体重グループで 2%以上の被験者に認められた有害事象（PT 別）の投与 0 週～52 週の結果を【M5.3.5.3-5 Global ISS, Table 5.1.4-3】に示す。

投与 0 週～16 週では、よく見られた SOC 別の有害事象は、いずれの体重グループ（90 kg 未満及び 90 kg 以上）でも「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」であった。デュークラバシチニブ群でよく見られた（2%以上）有害事象のうち、上咽頭炎、上気道感染、頭痛、下痢及び血中 CPK 増加の発現割合は、体重グループ別で同程度であり、全体集団とも一貫していた。

重篤な有害事象の発現割合は低く、デュークラバシチニブ群のいずれの体重グループ間でも同程度であった（90 kg 未満：2.0%、90 kg 以上：1.5%）。全ての投与群で、重篤な有害事象はいずれも 1 例のみの発現であった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Table 5.1.4-2）。90 kg 以上の体重グループで最もよく見られた重篤な有害事象（PT）は SOC「心臓障害」に属する事象であったが、この体重グループの併存疾患を考えると説明できると考えられた。

投与 0 週～52 週で、投与 0 週～16 週と同様の傾向は継続していた。PT 別にみると、口腔ヘルペスの発現率（100 人年あたり）が、90 kg 未満の体重グループで高く（90 kg 未満：4.3、90 kg 以上：1.3）、毛包炎の発現率（100 人年あたり）が、90 kg 以上の体重グループで高かった（90 kg 未満：1.8、90 kg 以上：3.9）。

5.3.4 特別な患者集団

腎機能障害及び肝機能障害を有する被験者でのデュークラバシチニブの PK 及び安全性を評価した第 1 相試験である IM011-061 試験及び IM011-062 試験の要約を以下に示す。

5.3.4.1 腎機能障害

IM011-061 試験は、腎機能が正常な被験者、軽度、中等度又は重度の腎機能障害を有する被験者、並びに血液透析を必要とする末期腎疾患を有する被験者を対象に、デュークラバシチニブの PK 及び安全性を評価するオープンラベル単回投与試験であった。Modification of Diet in Renal Disease 式により算出した eGFR を用いて、試験に適格な腎機能障害被験者 32 例（それぞれの重症度で各 8 例）及び腎機能正常被験者 12 例の計 44 例を組み入れ、44 例全例がデュークラバシチニブ 12 mg の投与を受け、試験を完了した。

試験期間中、全体で 9 例に 19 件の有害事象が発現した。いずれの有害事象も軽度又は中等度であり、試験終了前に消失した。死亡及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。重度の腎機能障害被験者 1 例に 2 件の重篤な有害事象［中等度の尿路感染及び軽度の腎機能障害（医師記載事象名：腎機能の悪化）］が発現したが、治験担当医師より治験薬と関連なしと判断された。本被験者は治療（セフロキシム、レボフロキサシン、シプロフロキサシン、furazolidone）により回復した（M2.7.6.3.3 及び M5.3.3.3-1 参照）。

全体として、腎機能障害はデュークラバシチニブの曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。本試験のデュークラバシチニブの曝露量、並びに安全性及び有効性評価項目の曝露－反応解析から、軽度、中等度、又は重度の腎機能障害を有する被験者又は末期腎疾患を有する被験者では用量調整は必要とされないことが示された（詳細は M2.7.2 参照）。

5.3.4.2 肝機能障害

IM011-062 試験は、肝機能が正常な被験者、軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者を対象に、デュークラバシチニブの PK 及び安全性を評価するオープンラベル、並行群間、単回投与試験であった。Child-Pugh クラスにより分類された肝機能障害被験者 24 例（それぞれの重症度で各 8 例）及び正常な肝機能を有する被験者 8 例の計 32 例の適格被験者を組み入れ、32 例全例が、デュークラバシチニブ 12 mg の投与を受け、試験を完了した。

本試験では、全体で 3 例（9.4%）に有害事象が認められた（肝機能正常、軽度肝機能障害、中等度肝機能障害の各 1 例）。いずれの有害事象も軽度又は中等度であった（M2.7.6.3.4 及び M5.3.3.3-2 参照）。

全体として、軽度又は中等度の肝機能障害はデュークラバシチニブの曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。本試験でのデュークラバシチニブの曝露量、並びに安全性及び有効性評価項目の曝露－反応解析から、軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者では、用量調整は必要ないことが示された。重度の肝機能障害を有する患者にはデュークラバシチニブの使用は推奨されない（詳細は M2.7.2 参照）。

5.3.5 治療歴の有無

Controlled Safety Pool で、乾癬又は関節症性乾癬に対する全身治療薬（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）による治療歴（以下、全身療法治療歴）を有する被験者は 57.5%、生物学的製剤の治療歴を有する被験者は 34.8%、光線療法の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。

本項には、被験者の治療歴の有無別の安全性結果を示した。いずれの部分集団（全身療法治療歴の有無別、生物学的製剤治療歴の有無別、光線療法治療歴の有無別、局所療法治療歴の有無別）でも有害事象の発現傾向は、全体集団と一貫していた。

5.3.5.1 全身療法治療歴

いずれかの投与群及び全身療法治療歴の有無別で 2%以上の被験者に認められた有害事象（PT 別）の投与 0 週～16 週の結果を【M5.3.5.3-5 Global ISS, Table 5.2.2.1-1】に、デュークラバシチニブ群の全身療法治療歴の有無別で 2%以上の被験者に認められた有害事象（PT 別）の投与 0 週～52 週の結果を【M5.3.5.3-5 Global ISS, Table 5.2.2.1-2】に示す。

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で全身療法治療歴のない被験者の方が全身療法治療歴のある被験者よりも高く、プラセボ群では同程度であった。この理由として、デュークラバシチニブ群及びアプレミラスト群ではそれぞれ SOC「感染症および寄生虫症」及び「神経系障害」が全身療法治療歴のない被験者で高かったことに起因すると考えられた。よく見られた PT 別の有害事象はいずれの部分集団でもおおむね同様であり、全体集団と一貫していた。

デュークラバシチニブ群での重篤な有害事象の発現割合は、全身療法治療歴の有無にかかわらず同程度であった。いずれの重篤な有害事象も 1 例のみの発現であり、全身療法治療歴別の明らかな傾向は認められなかった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.8.7）。

長期の投与 0 週～52 週でも、全身療法治療歴の有無別の有害事象及び重篤な有害事象の発現率（100 人年あたり）の違いに、明らかな傾向は認められなかった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.4.21 及び Table S.5.9.20）。

5.3.5.2 生物学的製剤治療歴

いずれかの投与群及び生物学的製剤治療歴の有無別で 2%以上の被験者に認められた有害事象（PT 別）の投与 0 週～16 週の結果を【M5.3.5.3-5 Global ISS, Table 5.2.2.2-1】に示す。

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で、生物学的製剤治療歴のない被験者の方が生物学的製剤治療歴のある被験者よりも高く、プラセボ群では同程度であった。この理由として、デュークラバシチニブ群及びアプレミラスト群では SOC「感染症および寄生虫症」の発現割合が生物学的製剤治療歴のない被験者で高かったことに起因すると考えられた。よく見られた PT 別の有害事象はいずれの部分集団でもおおむね同様であり、全体集団と一貫していた。

デュークラバシチニブ群での重篤な有害事象の発現割合は、生物学的製剤治療歴の有無にかかわらず同程度であった。いずれの重篤な有害事象も 1 例のみの発現であり、生物学的製剤治療歴別の明らかな傾向は認められなかった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.8.8）。

長期の投与 0 週～52 週でも、生物学的製剤治療歴の有無別の有害事象及び重篤な有害事象の発現率（100 人年あたり）は投与 0 週～16 週と同様の傾向であり、長期投与による明らかな傾向は認められなかった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.4.24 及び Table S.5.9.23）。

5.3.5.3 光線療法治療歴

投与 0 週～16 週の光線療法治療歴の有無別の有害事象及び重篤な有害事象をそれぞれ M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.3.11 及び Table S.5.8.11 に示す。

投与 0 週～16 週では有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、光線療法治療歴の有無にかかわらずおおむね同程度であり、明らかな傾向は認められなかった。

長期の投与 0 週～52 週でも、光線療法治療歴の有無別の有害事象及び重篤な有害事象の発現率（100 人年あたり）の違いに、明らかな傾向は認められなかった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.4.33 及び Table S.5.9.32）。

5.3.5.4 局所療法治療歴

投与 0 週～16 週の局所療法治療歴の有無別の有害事象及び重篤な有害事象をそれぞれ M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.3.10 及び Table S.5.8.10 に示す。

投与 0 週～16 週では、SOC「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現割合が局所療法治療歴のある被験者の方が局所療法治療歴のない被験者よりも高く、全体の有害事象の発現割合も局所療法治療歴のある被験者で高かった。重篤な有害事象の発現割合は、局所療法治療歴の有無別でおおむね同程度であった。

長期の投与 0 週～52 週でも、局所療法治療歴の有無別の有害事象及び重篤な有害事象の発現率（100 人年あたり）の違いに、明らかな傾向は認められなかった（M5.3.5.3-5 Global ISS, Appendix Table S.5.4.30 及び Table S.5.9.29）。

5.3.6 その他の内因性及び外因性要因別の安全性結果

Controlled Safety Pool での人種別（白人、黒人又はアフリカ系アメリカ人、アジア人及びその他）並びに地域別（US、EU 及びその他の地域）の安全性は【M5.3.5.3-5 Global ISS、5.1.3 項及び 5.2.1 項】に示した。

5.4 薬物相互作用

健康被験者を対象とした薬物相互作用試験を実施し、ロスバスタチン、メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル又は経口避妊薬（norethindrone 及びエチニルエストラジオール）などの併用薬の曝露量に対するデュークラバシチニブの影響、さらに、デュークラバシチニブの曝露量に対するシクロスポリン（P-gp 及び BCRP の阻害剤）、フルボキサミン（CYP1A2 阻害剤）、リトナビル（CYP1A2 誘導薬）、ジフルニサル（UGT1A9 阻害剤）、ピリメタミン（OCT1 阻害剤）又は胃内 pH 調節薬（ファモチジン若しくはラベプラゾールなど）の影響を評価した。

これらの試験では、デュークラバシチニブの併用薬の曝露量に対する影響及び併用薬のデュークラバシチニブ曝露量に対して、臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。いずれの試験でも、デュークラバシチニブは全般的に安全であり、忍容性も良好であった。

デュークラバシチニブと他の薬剤の薬物相互作用の詳細は【M2.7.2、3.5.2.2 項及び 3.5.2.3 項】に記載した。

5.5 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。

妊娠する可能性のある被験者（男性及び女性被験者）は、試験期間中、治験実施計画書に定められた有効な避妊法を使用することとしていた。

デュークラバシチニブ臨床開発プログラムで報告された全ての妊娠（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）及び妊娠の転帰を以下に示す。盲検下で継続中の試験での妊娠を含め、計 22 件の妊娠（妊娠及びパートナーの妊娠）が報告されている。妊娠初期以外でのデュークラバシチニブ曝露はなく、報告時点で治験薬投与を受けていた女性被験者は投与を速やかに中止した。妊娠の転帰に、先天奇形は報告されなかった。

報告された 22 件の妊娠のうち 4 件は、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を投与された女性被験者で報告された［046 試験（1 件）、047 試験（1 件）、075 試験（2 件）］。これら 4 件の転帰は生児出産が 2 件、選択的中絶及び自然流産が各 1 件であった。自然流産の被験者は、治験薬の最終投与から 25 日後（来院しなかったため治験薬を投与していなかった）に尿妊娠検査で陽性となったが、約 2 週間後に自然流産となった。

健康被験者を対象とした臨床試験でデュークラバシチニブを投与された女性被験者で、妊娠が 3 件報告された（IM011-031 試験で 2 件、IM011-053 試験で 1 件）。妊娠の転帰は、生児出産が 1 件及び選択的中絶が 1 件であり、1 件は転帰不明（追跡不能）であった。

デュークラバシチニブ臨床開発プログラム全体で、デュークラバシチニブを投与されていた被験者のパートナーの妊娠は 8 件報告された。8 件全てが乾癬を対象とした臨床試験で報告された（046 試験 4 件、047 試験 2 件、075 試験 2 件）。妊娠の転帰は、生児出産 3 件、妊娠継続 3 件、転帰不明が 2 件であった。生児出産のうちの 1 件では、出産後に脳室内出血（非外傷性）、一過性頻呼吸、低出生体重及び新生児黄疸と診断された。本乳児は治療なしで生後 1 ヵ月で回復し、脳画像も正常であった。

盲検下で実施中の試験で 5 件の妊娠が報告された。乾癬患者を対象としてアジアで実施中の IM011-065 試験（065 試験）で 1 件、SLE 患者を対象とした IM011-021 試験（021 試験）で 4 件であった。065 試験での妊娠は転帰不明であった。021 試験の 4 件の妊娠の転帰は、選択的中絶、自然流産、子宮内胎児死亡及び妊娠継続であった。自然流産の被験者には、SLE、高齢妊娠（35 歳）及びアザチオプリンと prednisone の併用が報告されており、子宮内胎児死亡の被験者には、SLE、高齢妊娠（37 歳）及びメトトレキサートの併用が報告されていた。

盲検下で実施中の試験で報告されたパートナー妊娠は 065 試験の 2 件で、転帰は生児出産及び選択的中絶であった。

デュークラバシチニブの曝露後に報告された妊娠は、データは限られているものの、先天異常の報告はなく、特定の安全性の懸念は示されていない。自然流産及び子宮内胎児死亡が各 1 件認められているが、複数のリスク因子を有する被験者での報告であり、治験薬盲検下であるためデュークラバシチニブを投与された被験者かは不明である。

5.6 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。

循環血液中のデュークラバシチニブは透析によりほとんど除去されない。血液透析を受けている末期腎疾患患者にデュークラバシチニブ 12 mg を単回経口投与したとき、透析液中に回収されたデュークラバシチニブは投与量の 5.4%であった（M2.7.6.3.3、061 試験）。

5.7 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。

5.8 離脱症状及び反跳現象

046 試験及び 047 試験の安全性追跡期間中に発現した有害事象、並びに 047 試験で投与 24 週時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した被験者に発現した有害事象を評価した。解析したデータ全体から、投与中止後に離脱症状又は反跳現象を示唆する有害事象の傾向は認められなかった。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。デュークラバシチニブの投与を中止した被験者で、投与中止から約 4 週後又はそれ以降に、乾癬が有害事象として報告された。

また、047 試験では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でデュークラバシチニブ投与中止後 2 ヵ月以内の乾癬のベースラインからの悪化（PASI スコアがベースライン PASI スコアの 125%超）又は膿疱や紅皮を伴う若しくはより炎症性乾癬の新規発現を、リバウンドと定義して評価した。投与 24 週～52 週で、事前に規定したリバウンドに該当した被験者はいなかった。

5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を検討した臨床試験は実施していない。デュークラバシチニブの作用機序及びこれまでに得られている安全性情報に基づき、自動車運転及び機械操作に対する影響はないと考えられる。

6 市販後データ

該当なし。

APPENDIX 1　　Logical group に分類した有害事象を含む有害事象グループの定義

Logical Group	定義（MedDRA/J ver. 23.1 使用）
COVID-19 関連事象	Merge with MedDRA and subset to COVID-19 infection (SMQ= COVID-19 (SMQ)) Use Narrow Scope only
カンジダ感染	Subset to AEHLT = カンジダ感染
白癬感染	Subset to AEHLT =白癬感染
単純ヘルペス感染	Subset to AEHLT = ヘルペスウイルス感染" and any Preferred Term that contains “zoster” should be excluded (e.g., index(upcase(AEDECOD), "ZOSTER")=0))
ざ瘡様皮疹	Select the following Preferred Terms: 膿疱 膿疱性皮疹 ざ瘡 嚢胞性ざ瘡 ざ瘡様皮膚炎 丘疹 発疹 丘疹性皮疹 酒さ
Hepatic Disorders	Merge with MedDRA and subset to SMQ_NAME={“薬剤に関連する肝障害－包括的検索(SMQ)”} Use Narrow Scope only
血栓塞栓症	Select the following Preferred Terms for ATEs: ルリッシュ症候群 腸骨動脈閉塞 末梢動脈閉塞性疾患 末梢動脈閉塞

Logical Group	定義（MedDRA/J ver. 23.1 使用）
	血栓症 Select the following PTs for VTEs: 肺塞栓症 深部静脈血栓症
肝機能検査値に関連する有害事象	Merge with MedDRA and subset to SMQ_NAME={“肝臓関連臨床検査、徴候および症状(SMQ)”} Use Narrow Scope only
悪性腫瘍	The following high- and low-level categories should be created based on specific Preferred Terms: – High Level Category “NMSC” ♦ Low Level Category “BASAL CELL CARCINOMA” ○ Preferred Term: 基底細胞癌 ♦ Low Level Category “SQUAMOUS CELL CARCINOMA” ○ Preferred Terms: ボーエン病、扁平上皮癌、皮膚有棘細胞癌 ♦ Low Level Category “OTHER” ○ Preferred Term: 汗腺の悪性新生物 – High Level Category “MALIGNANCIES EXCLUDING NMSC - SOLID” ♦ Low Level “BREAST CANCER” ○ Preferred Terms: 乳癌、乳管内増殖性病変、浸潤性乳管癌 ♦ Low Level Category “COLORECTAL CANCER” ○ Preferred Term: 結腸直腸癌 ♦ Low Level Category “LIVER CANCER” ○ Preferred Term:肝細胞癌 ♦ Low Level Category “LUNG CANCER”

Logical Group	定義（MedDRA/J ver. 23.1 使用）
	○ Preferred Term: 肺腺癌 ♦ Low Level Category “MELANOMA” ○ Preferred Term: 悪性黒色腫 – High Level Category “MALIGNANCIES EXCLUDING NMSC - HEMATOLOGIC” ♦ Low Level Category “LEUKAEMIA” ○ Preferred Term: 急性前骨髄球性白血病 ♦ Low Level Category “LYMPHOMA” ○ Preferred Terms: B 細胞性リンパ腫、ホジキン病、節性辺縁帯 B 細胞リンパ腫、非ホジキンリンパ腫 – High Level Category “MALIGNANCIES EXCLUDING NMSC” should total “MALIGNANCIES EXCLUDING NMSC - SOLID” plus “MALIGNANCIES EXCLUDING NMSC - HEMATOLOGIC” and should be displayed above these two high level groupings
うつ病（狭域）	Merge with MedDRA and subset to SMQ_NAME={“うつ病（自殺／自傷を除く） (SMQ)”} Use Narrow Scope only
うつ病	Merge with MedDRA and subset to SMQ_NAME={“うつ病（自殺／自傷を除く）(SMQ)”} Use Narrow and Broad Scope
判定された CV 事象	Subset to Cardiovascular Adjudication Result (PARAMCD = “ADJRSLCV”) in ADAM.ADAEADJ For any Adjudicated Cardiovascular event not captured under MACE flag or Extended MACE flag, classify Preferred Term under “Other Events”
上気道感染	Subset to AEHLT =上気道感染
上気道感染 + ウイルス性上気道感染	Subset to AEHLT =上気道感染 or Preferred Term = ウイルス性上気道感染

Logical Group	定義（MedDRA/J ver. 23.1 使用）
口腔内潰瘍	Subset to AEHLT =口内炎および口腔内潰瘍形成 or Preferred Term =舌潰瘍
ざ瘡 + 毛包炎	Subset to AEHLT = ざ瘡 or Preferred Term =毛包炎

Source: Analysis Data Reviewer's Guide Appendix IV

APPENDIX 2　　全ての有害事象（IM011-046 試験、日本人部分集団、投与 0 週～52 週）

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 56 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Placebo N = 17 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Apremilast N = 17 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	48 (85.7)	14.3	336.8	10 (58.8)	3.1	321.0	14 (82.4)	3.9	358.6
感染症および寄生虫症	33 (58.9)	27.8	118.6	3 (17.6)	4.5	66.0	8 (47.1)	7.7	103.3
上咽頭炎	16 (28.6)	37.2	43.0	1 (5.9)	4.9	20.3	5 (29.4)	10.1	49.4
毛包炎	4 (7.1)	43.0	9.3	0			1 (5.9)	11.3	8.9
インフルエンザ	4 (7.1)	43.3	9.2	0			0		
足部白癬	3 (5.4)	43.7	6.9	0			0		
結膜炎	2 (3.6)	43.5	4.6	1 (5.9)	4.9	20.5	0		
歯肉炎	2 (3.6)	44.1	4.5	0			0		
口腔ヘルペス	2 (3.6)	44.0	4.5	0			1 (5.9)	10.7	9.3
中耳炎	2 (3.6)	44.1	4.5	0			0		
咽頭炎	2 (3.6)	43.6	4.6	0			1 (5.9)	10.4	9.6
副鼻腔炎	2 (3.6)	44.5	4.5	0			0		
肛門膿瘍	1 (1.8)	44.7	2.2	0			0		
体部白癬	1 (1.8)	44.5	2.2	0			0		
蜂巣炎	1 (1.8)	44.6	2.2	0			0		
ノロウイルス性胃腸炎	1 (1.8)	44.7	2.2	0			0		
帯状疱疹	1 (1.8)	45.0	2.2	0			0		
爪囲炎	1 (1.8)	45.0	2.2	0			0		
軟骨膜炎	1 (1.8)	44.6	2.2	0			0		
腎盂腎炎	1 (1.8)	44.3	2.3	0			0		
皮膚感染	1 (1.8)	44.3	2.3	0			0		
扁桃炎	1 (1.8)	44.5	2.2	0			0		
気管支炎	0			0			1 (5.9)	10.4	9.6
膵炎	0			0			1 (5.9)	11.0	9.1
白癬感染	0			1 (5.9)	5.1	19.7	0		
皮膚および皮下組織障害	17 (30.4)	35.9	47.3	4 (23.5)	4.3	93.3	6 (35.3)	8.9	67.6
蕁麻疹	4 (7.1)	42.6	9.4	0			0		
乾癬	3 (5.4)	42.9	7.0	4 (23.5)	4.3	93.3	4 (23.5)	9.4	42.5
皮脂欠乏症	2 (3.6)	44.7	4.5	0			0		
接触皮膚炎	2 (3.6)	44.0	4.5	0			0		
湿疹	2 (3.6)	44.6	4.5	0			0		
ざ瘡	1 (1.8)	44.6	2.2	0			0		
異汗性湿疹	1 (1.8)	44.6	2.2	0			0		
汗疹	1 (1.8)	44.6	2.2	0			0		
爪乾癬	1 (1.8)	44.2	2.3	0			0		
そう痒症	1 (1.8)	44.4	2.3	0			0		
発疹	1 (1.8)	44.7	2.2	0			0		
酒さ	1 (1.8)	44.1	2.3	0			0		
脂漏性皮膚炎	1 (1.8)	44.7	2.2	0			0		

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 56 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Placebo N = 17 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Apremilast N = 17 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
皮膚びらん	1 (1.8)	44.9	2.2	0			0		
皮膚亀裂	1 (1.8)	44.6	2.2	0			0		
アトピー性皮膚炎	0			0			1 (5.9)	11.0	9.1
皮脂欠乏性湿疹	0			0			1 (5.9)	11.1	9.0
紅斑	0			0			1 (5.9)	10.9	9.2
過角化	0			0			1 (5.9)	11.2	8.9
胃腸障害	15 (26.8)	36.1	41.6	0			4 (23.5)	9.0	44.7
下痢	4 (7.1)	42.4	9.4	0			2 (11.8)	9.3	21.5
上腹部痛	3 (5.4)	43.6	6.9	0			0		
口内炎	3 (5.4)	44.3	6.8	0			0		
胃食道逆流性疾患	2 (3.6)	44.1	4.5	0			0		
腹部不快感	1 (1.8)	44.1	2.3	0			1 (5.9)	11.0	9.1
急性腹症	1 (1.8)	44.2	2.3	0			0		
口角口唇炎	1 (1.8)	44.7	2.2	0			0		
便秘	1 (1.8)	44.0	2.3	0			0		
齲歯	1 (1.8)	44.8	2.2	0			0		
痔核	1 (1.8)	44.7	2.2	0			0		
悪心	1 (1.8)	44.0	2.3	0			1 (5.9)	11.2	8.9
慢性胃炎	0			0			1 (5.9)	10.4	9.6
過敏性腸症候群	0			0			1 (5.9)	11.0	9.1
筋骨格系および結合組織障害	11 (19.6)	40.5	27.1	2 (11.8)	5.0	40.4	6 (35.3)	9.4	63.7
関節痛	5 (8.9)	43.0	11.6	0			1 (5.9)	10.9	9.2
背部痛	2 (3.6)	43.9	4.6	1 (5.9)	5.1	19.8	2 (11.8)	11.0	18.1
変形性関節症	2 (3.6)	44.4	4.5	0			1 (5.9)	11.1	9.0
筋骨格系胸痛	1 (1.8)	44.6	2.2	0			0		
筋肉痛	1 (1.8)	45.0	2.2	0			2 (11.8)	9.8	20.3
頚部痛	1 (1.8)	44.6	2.2	0			0		
変形性脊椎症	1 (1.8)	44.8	2.2	0			0		
滑液嚢腫	1 (1.8)	45.0	2.2	0			0		
指炎	0			1 (5.9)	5.1	19.7	0		
乾癬性関節症	0			0			1 (5.9)	11.2	8.9
臨床検査	7 (12.5)	40.7	17.2	1 (5.9)	4.9	20.3	2 (11.8)	10.4	19.2
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (5.4)	42.7	7.0	0			0		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.8)	44.1	2.3	0			0		
血中β－D－グルカン増加	1 (1.8)	45.0	2.2	0			0		
血中トリグリセリド増加	1 (1.8)	44.2	2.3	0			0		
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.8)	44.8	2.2	0			0		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0			0			1 (5.9)	10.9	9.2
血中ブドウ糖増加	0			1 (5.9)	4.9	20.3	0		
血中尿酸増加	0			0			1 (5.9)	10.8	9.2
眼障害	4 (7.1)	43.0	9.3	2 (11.8)	4.8	41.6	1 (5.9)	11.2	8.9

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 56 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Placebo N = 17 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Apremilast N = 17 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
眼精疲労	1 (1.8)	44.5	2.2	0			0		
白内障	1 (1.8)	44.4	2.3	1 (5.9)	5.1	19.6	0		
アレルギー性結膜炎	1 (1.8)	44.5	2.2	0			0		
ドライアイ	1 (1.8)	44.5	2.2	0			0		
漿液性網膜剥離	1 (1.8)	44.7	2.2	0			0		
結膜出血	0			0			1 (5.9)	11.2	8.9
角膜びらん	0			1 (5.9)	4.9	20.5	0		
傷害、中毒および処置合併症	4 (7.1)	43.5	9.2	0			4 (23.5)	9.4	42.5
挫傷	2 (3.6)	44.2	4.5	0			0		
節足動物咬傷	1 (1.8)	44.6	2.2	0			2 (11.8)	10.1	19.8
鎖骨骨折	1 (1.8)	44.9	2.2	0			0		
靭帯捻挫	1 (1.8)	45.0	2.2	0			0		
歯牙破折	1 (1.8)	44.8	2.2	0			0		
滑膜断裂	0			0			1 (5.9)	10.8	9.2
熱傷	0			0			1 (5.9)	11.0	9.1
肝胆道系障害	3 (5.4)	43.9	6.8	1 (5.9)	5.1	19.7	0		
胆石症	1 (1.8)	44.8	2.2	1 (5.9)	5.1	19.7	0		
胆嚢ポリープ	1 (1.8)	44.8	2.2	0			0		
肝機能異常	1 (1.8)	44.9	2.2	0			0		
脂肪肝	1 (1.8)	44.2	2.3	0			0		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (5.4)	43.6	6.9	1 (5.9)	5.2	19.4	0		
口腔咽頭痛	2 (3.6)	44.2	4.5	1 (5.9)	5.2	19.4	0		
労作性呼吸困難	1 (1.8)	44.4	2.2	0			0		
血液およびリンパ系障害	2 (3.6)	44.1	4.5	0			1 (5.9)	10.9	9.2
好酸球増加症	2 (3.6)	44.1	4.5	0			0		
白血球減少症	1 (1.8)	44.7	2.2	0			0		
貧血	0			0			1 (5.9)	10.9	9.2
代謝および栄養障害	2 (3.6)	44.1	4.5	1 (5.9)	4.8	20.9	1 (5.9)	11.1	9.0
脂質異常症	1 (1.8)	44.5	2.2	0			0		
痛風	1 (1.8)	44.6	2.2	0			0		
食欲減退	0			1 (5.9)	4.8	20.9	0		
高トリグリセリド血症	0			0			1 (5.9)	11.1	9.0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (3.6)	44.7	4.5	1 (5.9)	4.9	20.4	0		
皮膚乳頭腫	2 (3.6)	44.7	4.5	0			0		
化膿性肉芽腫	0			1 (5.9)	4.9	20.4	0		
腎および尿路障害	2 (3.6)	43.9	4.6	1 (5.9)	5.1	19.7	1 (5.9)	11.3	8.9
蛋白尿	1 (1.8)	44.4	2.3	0			0		
腎機能障害	1 (1.8)	44.5	2.2	0			0		
尿路結石	0			1 (5.9)	5.1	19.7	0		
腎結石症	0			0			1 (5.9)	11.3	8.9

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 56 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Placebo N = 17 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Apremilast N = 17 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
尿管結石症	0			0			1 (5.9)	11.3	8.9
血管障害	2 (3.6)	43.7	4.6	0			2 (11.8)	10.5	19.1
高血圧	2 (3.6)	43.7	4.6	0			2 (11.8)	10.5	19.1
心臓障害	1 (1.8)	44.3	2.3	1 (5.9)	4.8	20.7	0		
洞性徐脈	1 (1.8)	44.3	2.3	0			0		
上室性頻脈	0			1 (5.9)	4.8	20.7	0		
耳および迷路障害	1 (1.8)	44.5	2.2	0			0		
回転性めまい	1 (1.8)	44.5	2.2	0			0		
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.8)	44.3	2.3	0			2 (11.8)	9.7	20.6
末梢性浮腫	1 (1.8)	44.3	2.3	0			0		
嚢胞破裂	0			0			1 (5.9)	10.7	9.4
疲労	0			0			1 (5.9)	10.3	9.7
神経系障害	1 (1.8)	44.5	2.2	1 (5.9)	4.9	20.6	2 (11.8)	10.0	20.0
感覚鈍麻	1 (1.8)	44.5	2.2	0			0		
頭痛	0			1 (5.9)	4.9	20.6	2 (11.8)	10.0	20.0
精神障害	1 (1.8)	44.6	2.2	0			1 (5.9)	10.7	9.3
不眠症	1 (1.8)	44.6	2.2	0			1 (5.9)	10.7	9.3

Includes events with a start date between first dose and +30 days post last dose date.
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*365.25*(total number of subjects with the AE)/total exposure time for the selected AE under each treatment.
MedDRA: 23.0
Source: M5.3.5.1-2 046 J-sub Analysis, Table S.6.2.3-J

7 参考文献

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;152:282-90.

Hillary T, Clijmans J, Vermeire S, et al. Venous thrombotic events in psoriasis patients: a systematic review with meta-analysis Ann Med 2021; 53:1075-82.

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.

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;138:310-5.

Liang SE, Cohen JM, and Ho RS. Psoriasis and Suicidality: A Review of the Literature. Dermatologic Ther. 2019;32(1):e12771.

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.

Naldi L, Chatenoud L, Linder D, et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. J Invest Dermatol 2005;125:61-7.

Sansone P, Bromberg J. Environment, inflammation, and cancer. Curr Opin Genet Dev. 2011 Feb;21(1):80-5.

Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, et al. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. Arch Dermatol Res 2006;298:321-8.

Tanmay Padhi G. Metabolic syndrome and skin: psoriasis and beyond. Indian J Dermatol 2013;58:299–305.

Vaengebjerg S, Skov L, Egeberg A, et al. Share Prevalence, Incidence, and Risk of Cancer in Patients with Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Dermatol 2020;156:421-9.

Weber M, Gerdsen 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.

1 参考文献

引用した参考文献は、各モジュールの参考文献の項にそれぞれ記載した。

Table of Contents

1 生物薬剤学試験 3
1.1 IM011-031試験（参考資料：モジュール5.3.1.1-1） 3
1.2 IM011-067試験（参考資料：モジュール5.3.1.1-2） 8
1.3 IM011-119試験（参考資料：モジュール5.3.1.1-3） 12
2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験 16
3 臨床薬物動態（PK）試験 16
3.1 IM011-002試験（評価資料：モジュール5.3.3.1-1） 16
3.2 IM011-016試験（参考資料：モジュール5.3.3.1-2） 26
3.3 IM011-061試験（参考資料：モジュール5.3.3.3-1） 31
3.4 IM011-062試験（参考資料：モジュール5.3.3.3-2） 36
3.5 IM011-015試験（参考資料：モジュール5.3.3.4-1） 41
3.6 IM011-025試験（参考資料：モジュール5.3.3.4-2） 47
3.7 IM011-039試験（参考資料：モジュール5.3.3.4-3） 50
3.8 IM011-045試験（参考資料：モジュール5.3.3.4-4） 56
3.9 IM011-071試験（参考資料：モジュール5.3.3.4-5） 60
3.10 IM011-087試験（参考資料：モジュール5.3.3.4-6） 64
3.11 IM011-088試験（参考資料：モジュール5.3.3.4-7） 69
3.12 IM011-090試験（参考資料：モジュール5.3.3.4-8） 73
3.13 IM011-100試験（参考資料：モジュール5.3.3.4-9） 78
3.14 IM011-101試験（参考資料：モジュール5.3.3.4-10） 83
4 臨床薬力学（PD）試験 87
4.1 IM011-048試験（評価資料：モジュール5.3.4.1-1） 87
5 有効性及び安全性試験 95
5.1 IM011-011試験（評価資料：M5.3.5.1-1） 95
5.2 IM011-046試験（評価資料：M5.3.5.1-2） 103
5.3 IM011-047試験（評価資料：M5.3.5.1-3） 119
5.4 IM011-066試験（評価資料：M5.3.5.2-1） 137
5.5 IM011-075試験（参考資料：M5.3.5.2-2） 148
APPENDIX 1 IM011-002試験：全ての有害事象（治験薬投与例） 157
APPENDIX 2 IM011-002試験：治験薬と関連のある有害事象（治験薬投与例） 167
APPENDIX 3 IM011-048試験：全ての有害事象（治験薬投与例） 206
APPENDIX 4 IM011-048試験：治験薬と関係のある有害事象（治験薬投与例） 208
APPENDIX 5 IM011-011試験：全ての有害事象（治験薬投与例） 211
APPENDIX 6 IM011-011試験：治験薬と関連のある有害事象（治験薬投与例） 217

APPENDIX 7 IM011-046試験：全ての有害事象（治験薬投与例） 220
APPENDIX 8 IM011-046試験：治験薬と関係のある有害事象（治験薬投与例） 243
APPENDIX 9 IM011-047試験：全ての有害事象（治験薬投与例） 249
APPENDIX 10 IM011-047試験：治験薬と関係のある有害事象（治験薬投与例） 277
APPENDIX 11 IM011-066試験：全ての有害事象（治験薬投与例） 287
APPENDIX 12 IM011-066試験：治験薬と関係のある有害事象（治験薬投与例） 291

1 生物薬剤学試験

1.1 IM011-031 試験（参考資料：モジュール 5.3.1.1-1）

1.1.1 試験の標題

A Phase 1, Randomized, Open-Label, Single-Dose, Crossover Study to Evaluate the Bioavailability of BMS-986165 Tablet Formulation Relative to BMS-986165 Capsule Formulation and the Effect of a High Fat/High Calorie Meal and Increased Gastric pH on the Bioavailability of BMS-986165 Tablet Formulation in Healthy Subjects【IM011-031 CSR, Synopsis】

1.1.2 治験実施施設及び地域

米国の 1 施設

1.1.3 試験期間

試験開始日：2017 年 9 月 14 日

試験終了日：2018 年 1 月 29 日

1.1.4 試験の相

第 1 相

1.1.5 目的

1.1.5.1 主要目的

- 健康被験者にデュークラバシチニブ錠 12 mg を投与したときのバイオアベイラビリティをデュークラバシチニブ カプセル 12 mg と比較する
- 健康被験者にデュークラバシチニブ錠 3 mg を投与したときのバイオアベイラビリティをデュークラバシチニブ カプセル 3 mg と比較する
- デュークラバシチニブ錠 12 mg を高脂肪・高カロリー食摂取後に投与したときの薬物動態（PK）への影響を評価する
- デュークラバシチニブ錠 12 mg をファモチジン投与後に投与したときの胃内 pH 上昇の PK への影響を評価する

1.1.5.2 副次目的

- デュークラバシチニブの錠剤及びカプセル剤の PK を評価する
- デュークラバシチニブの安全性及び忍容性を評価する

1.1.6 試験デザイン

本試験は、デュークラバシチニブ錠の全身曝露量をデュークラバシチニブ カプセルと比較し、デュークラバシチニブのバイオアベイラビリティに対する食事及び胃内 pH 上昇の影響を明らかにする、

健康被験者を対象とした第 1 相、オープンラベル、単回投与、6 期、6 処置、クロスオーバー、バイオアベイラビリティ試験であった。

試験期間は、28 日間のスクリーニング期間、25 日間の投与期間及び 7 日間の追跡調査期間を含め、計 60 ± 2 日間であった。

治験のスケジュール：

- Day −28～Day −1：スクリーニング及び組入れ
- Day −1：治験実施施設に入院
- Day 1、Day 5、Day 9、Day 13、Day 17 及び Day 21：治験薬の単回投与
- Day 25：退院
- Day 32 ± 2：追跡調査来院

Day −1 に被験者は治験実施施設に入院し、適格基準を満たした被験者は Day 25 まで入院を継続した。コンピュータ生成のランダム化スケジュールに従って、被験者を 6 種類の処置それぞれにランダムに割り付けた。Day 1、Day 5、Day 9、Day 13、Day 17 及び Day 21 の朝に、被験者は各自のスケジュールに従って以下の処置を 1 つずつ受けた。

- 処置 A：デュークラバシチニブ カプセル 12 mg（3 mg × 4）を空腹時単回経口投与
- 処置 B：デュークラバシチニブ錠 12 mg（12 mg × 1）を空腹時単回経口投与
- 処置 C：高脂肪・高カロリー食摂取開始 30 分後にデュークラバシチニブ錠 12 mg（12 mg × 1）を単回経口投与
- 処置 D：ファモチジン 40 mg（20 mg 錠 × 2）の単回経口投与の 2 時間後にデュークラバシチニブ錠 12 mg（12 mg × 1）を空腹時単回経口投与
- 処置 E：デュークラバシチニブ カプセル 3 mg（3 mg × 1）を空腹時単回経口投与
- 処置 F：デュークラバシチニブ錠 3 mg（3 mg × 1）を空腹時単回経口投与

被験者は、PK 用検体採取及び安全性評価を終えた後、Day 25 に退院し、退院の 7 ± 2 日後に安全性の追跡調査のために来院した。

1.1.7 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：健康被験者 20 例

解析時：20 例が本試験に参加し、19 例が試験を完了した。中止した 1 例は予定された 6 種類の処置のうち 1 種類［デュークラバシチニブ錠 12 mg + ファモチジン（処置 D）］のみを受けた。20 例全例が安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団に含まれた。

1.1.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

選択基準：

- スクリーニング時に年齢が 18 歳以上 50 歳以下で BMI が 18 kg/m^2 以上 32 kg/m^2 以下の健康な男女

- スクリーニング時に推定糸球体ろ過速度が 80 mL/分/1.73 m^2超であり腎機能が正常である

除外基準：

- 過去 3 ヵ月間に慢性頭痛（月に 15 日以上発現）の既往歴がある
- 失神、起立時の不安定、又は再発性の浮動性めまいの既往歴がある
- 治療を要する活動性の結核を有する、若しくは過去 3 年以内に潜在性結核が確認されている

1.1.9 治験薬及び投与方法

1.1.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

処置 A：デュークラバシチニブ カプセル 12 mg（3 mg × 4）を空腹時単回経口投与

処置 B：デュークラバシチニブ錠 12 mg（12 mg × 1）を空腹時単回経口投与

処置 C：高脂肪・高カロリー食摂取開始 30 分後にデュークラバシチニブ錠 12 mg（12 mg × 1）を単回経口投与

処置 D：市販のファモチジン（Pepcid AC®）40 mg（20 mg 錠 × 2）の単回経口投与の 2 時間後にデュークラバシチニブ錠 12 mg（12 mg × 1）を空腹時単回経口投与

処置 E：デュークラバシチニブ カプセル 3 mg（3 mg × 1）を空腹時単回経口投与

処置 F：デュークラバシチニブ錠 3 mg（3 mg × 1）を空腹時単回経口投与

1.1.9.2 対照薬、用法及び用量、投与期間

該当なし

1.1.10 評価項目

1.1.10.1 安全性

安全性は、有害事象、併用薬、臨床検査値、心電図、身体所見、皮膚検査、並びにバイタルサインにより評価した。

1.1.10.2 薬物動態

デュークラバシチニブ及びその活性代謝物 BMT-153261 の血漿中濃度の評価、並びに以下の PK パラメータの算出：Cmax、Tmax、見かけの終末相消失速度定数（λz）、AUC(0-T)、AUC(INF)、T-HALF、CL/F、Vz/F、未変化体に対する代謝物の Cmax 比［MR(Cmax)］、未変化体に対する代謝物の AUC(0-T) 比｛MR［AUC(0-T)］｝及び未変化体に対する代謝物の AUC(INF) 比｛MR［AUC(INF)］｝。

1.1.11 統計手法

1.1.11.1 被験者数の設定

Cmax 及び AUC(INF)の真の幾何平均値の比（GMR）が 1 である場合、完了例数が 18 例のときに GMR の 90%信頼区間（CI）が（0.80, 1.25）の範囲内に収まる確率は 88%であった。この計算では、デュークラバシチニブの log(Cmax)及び log(AUC)の両方が正規分布に従い、Cmax の被験者内変動係数（CV）は 13%～39%、AUC(INF)の被験者内 CV は 7%～21%と仮定した。更に AUC(INF)の CV 範囲の上限、及び Cmax の CV 範囲の中央の値として、20%という推定値を選択し、本試験の被験者数を算出した。被験者は試験全体を通じて入院するため、脱落率は 10%と仮定した。脱落を考慮して被験者 20 例に投与し、18 例以上が試験を完了するようにした。

1.1.11.2 安全性

安全性の評価は、治験薬を 1 回以上投与された被験者を対象に実施した。全ての有害事象は、国際医薬用語集（MedDRA）の Version 20.0 を用いて、器官別大分類及び基本語別にコード化した。治験薬の投与後に発現した有害事象を TEAE として評価した。有害事象、バイタルサイン及び心電図について一覧表及び要約表を作成した。心電図パラメータは記述的に要約した。心電図は治験担当医師が評価し、異常があれば要約して一覧にした。臨床検査値、身体所見及び皮膚検査の一覧表を作成した。

1.1.11.3 薬物動態

カプセル剤のデュークラバシチニブ（処置 A 及び処置 E）と比較した錠剤のデュークラバシチニブ（処置 B 及び処置 F）の相対的バイオアベイラビリティ、デュークラバシチニブ錠 12 mg を高脂肪・高カロリー食摂取後に投与したときの PK への影響（処置 C と処置 B の比較）及びデュークラバシチニブ錠 12 mg をファモチジンの投与後に投与したときの PK への影響（処置 D と処置 B の比較）を推定するために、デュークラバシチニブの Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)の対数変換値に線形混合モデルを適用した（処置、投与期及び投与順序を固定効果とし、投与順序内での被験者を変量効果とする）。対数スケール上の処置間の差の点推定値及び 90% CI を指数変換して、元のスケール上の GMR の推定値及び 90% CI を求めた。処置 A と処置 B の比較では処置 A を基準とした。処置 B と処置 C の比較及び処置 B と処置 D の比較では処置 B を基準とした。処置 E と処置 F の比較では処置 E を基準とした。多重性の調整は行わなかった。

PK パラメータの記述統計量（例数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値、幾何平均値、及び CV）を算出した。Tmax については、例数、最小値、中央値及び最大値のみを要約した。

1.1.12 結果

1.1.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

被験者の内訳

同意を取得した 49 例のうち、20 例に治験薬を投与した。有害事象のために試験を中止した 1 例（5.0%）を除く 19 例（95.0%）が試験を完了した。

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

安全性及び PK 解析対象とされた 20 例のうち、6 例（30%）が女性、14 例（70%）が男性であった。大部分の被験者が黒人又はアフリカ系アメリカ人で、年齢、体重、身長及び BMI の平均は、それぞれ 33 歳、84.8 kg、176.3 cm 及び 27.3 kg/m^2 であった。

1.1.12.2 安全性

本試験で死亡は認められなかった。有害事象は 8 例で 12 件報告された。重篤な有害事象は、中等度の蜂巣炎及び四肢膿瘍が 1 例（デュークラバシチニブ錠 12 mg+ファモチジン投与時）に報告され、いずれもデュークラバシチニブと関連ありと判断された。本被験者は重篤な四肢膿瘍により、治験薬の投与及び試験を中止した。被験者は近医で治療を受け、四肢膿瘍を切開して排膿した。血液培養、グラム染色、創傷培養を行い、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌が起因菌として同定された。四肢膿瘍は抗菌薬で治療され、蜂巣炎及び四肢膿瘍は回復した。臨床的に重要な事象は、3 例にざ瘡様皮膚炎が認められ、そのうち 1 例はステロイド外用薬による治療を受けた。重篤な有害事象である蜂巣炎及び四肢膿瘍を除き、全ての有害事象は軽度で試験完了までに回復した。いずれの被験者でも、臨床検査値、心電図及びバイタルサインに臨床的に重要な変化は認められなかった。

1.1.12.3 薬物動態

クロスオーバーデザインにより、単回経口投与後のデュークラバシチニブ カプセル 12 mg に対するデュークラバシチニブ錠 12 mg の相対的バイオアベイラビリティを評価した。各投与の被験者におけるデュークラバシチニブの PK パラメータ［Cmax、AUC(0-T)、及び AUC(INF)］を求め、これらの対数変換パラメータに線形混合モデルを当てはめた。Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)の GMR（錠剤／カプセル剤）の 90% CI は（0.80, 1.25）の範囲内であり、12 mg の錠剤は 12 mg のカプセル剤と同程度であることが示唆された。したがって、デュークラバシチニブ錠 12 mg のバイオアベイラビリティはデュークラバシチニブ カプセル 12 mg と同程度であった。

同様に、3 mg の錠剤での Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)の GMR（錠剤／カプセル剤）の 90% CI は（0.80, 1.25）の範囲内にあり、デュークラバシチニブ錠 3 mg のバイオアベイラビリティはデュークラバシチニブ カプセル 3 mg と同程度であることが示唆された。

高脂肪・高カロリー食の摂取後では、Cmax は空腹時投与と比較して 28%低下し、AUC(0-T)及び AUC(INF)も約 11%減少した。Cmax の 90% CI は（0.80, 1.25）の範囲外であったが、AUC(0-T)及び

AUC(INF)の GMR の 90% CI はいずれも同程度であり、（0.80, 1.25）の範囲内であった。高脂肪・高カロリー食の摂取後に曝露量がわずかに減少したが、この減少は臨床的に意味のあるものではないと考えられる。

ファモチジンの前投与による胃内 pH の上昇によって、Cmax は 16%減少した。AUC(0-T)及び AUC(INF)もわずかに減少した（約 6%～7%の減少）。Cmax の GMR の 90% CI は（0.80, 1.25）の範囲外であったが、AUC(0-T)及び AUC(INF)の GMR の 90% CI は（0.80, 1.25）の範囲内であった。このわずかな曝露量の減少は臨床的に意味のあるものではないと考えられる。

1.1.13 結論

- デュークラバシチニブ錠 12 mg は、カプセルと比較して曝露量は同程度であった。
- デュークラバシチニブ錠 3 mg は、カプセルと比較して曝露量は同程度であった。
- デュークラバシチニブを高脂肪・高カロリー食とともに服用した場合、空腹時と比較して、Cmax の幾何平均値が 28%低下し、Tmax が遅延した。しかし、食事の有無は、AUC(0-T)及び AUC(INF)に影響を及ぼさなかった。食事の主な影響は Cmax に対するものであり、総曝露量（AUC）への影響はわずかであるため、デュークラバシチニブの有効性又は安全性に意味のある影響を及ぼさないと考えられる。したがって、デュークラバシチニブ錠は食事の有無に関わらず、安全に投与することができると示唆された。
- ファモチジンの前投与により、Cmax は、デュークラバシチニブ単独投与時と比較して 16%減少したが、AUC(0-T)及び AUC(INF)は影響を受けなかった。胃内 pH の主な影響は Cmax に対するものであり、総曝露量（AUC）への影響はわずかであるため、デュークラバシチニブの有効性又は安全性に意味のある影響を及ぼさないと考えられる。したがって、デュークラバシチニブ錠は胃酸分泌抑制薬と併用しても安全であることが示唆された。
- デュークラバシチニブ 3 mg 及び 12 mg のいずれの用量でも、錠剤投与時のデュークラバシチニブの曝露量［Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)］はカプセル剤投与時と同程度であった。
- 重篤な皮膚感染である蜂巣炎及び四肢膿瘍が 1 例に、臨床的に重要な事象である軽度のざ瘡様皮膚炎が 3 例に発現したが、デュークラバシチニブ 3 mg 又は 12 mg の錠剤又はカプセルの経口投与は、健康被験者において安全であり、忍容性はおおむね良好であった。臨床検査値、心電図又はバイタルサインに臨床的に重要な変化は認められなかった。

1.2 IM011-067 試験（参考資料：モジュール 5.3.1.1-2）

1.2.1 試験の標題

Study to Evaluate the Absolute Bioavailability of BMS-986165 Tablet in Healthy Male Participants【IM011-067 CSR, Synopsis】

1.2.2 治験実施施設及び地域

英国の 1 施設

1.2.3 試験期間

試験開始日：2018 年 12 月 10 日

試験終了日：2019 年 2 月 11 日

1.2.4 試験の相

第 1 相

1.2.5 目的

1.2.5.1 主要目的

- 健康男性被験者を対象に、デュークラバシチニブを単回経口投与及び[$^{13}C_2$, $^{15}N_3$]-デュークラバシチニブを単回静脈内投与し、経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティを評価する

1.2.5.2 副次目的

- 健康男性被験者にデュークラバシチニブを単回経口投与したとき及び[$^{13}C_2$, $^{15}N_3$]-デュークラバシチニブを単回静脈内投与したときの薬物動態（PK）の特徴を明らかにする
- 健康男性被験者に単回経口投与及び単回静脈内投与したときのデュークラバシチニブの安全性及び忍容性を評価する

1.2.6 試験デザイン

本試験は、健康男性被験者を対象として、デュークラバシチニブ錠を単回経口投与し、[$^{13}C_2$, $^{15}N_3$]-デュークラバシチニブをマイクロドーズで単回静脈内投与する、オープンラベル、非ランダム化、1 期試験であった。

被験者に Day 1 の朝にデュークラバシチニブ錠を単回経口投与し、経口投与の 1.75 時間後［経口投与時に予測される Tmax（2 時間）の 15 分前］に[$^{13}C_2$, $^{15}N_3$]-デュークラバシチニブを 15 分間静脈内投与した。被験者は、夜間の 10 時間以上の絶食後に治験薬を投与され、経口投与の 4 時間後まで絶食を継続した。

被験者は治験薬経口投与前 28 日以内のスクリーニング後、投与前日の朝（Day −1）から Day 4 の朝まで治験実施施設に入院した。退院の 7～10 日後に電話による追跡調査を実施して被験者の健康状態を確認した。

1.2.7 被験者数（計画時及び解析時）

安全性及び PK の評価に可能な被験者を 6 例確保するために、計画時の被験者数を 8 例とした。8 例が投与を受け、安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団に含まれた。

1.2.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

同意取得時の年齢が 18 歳以上 55 歳以下の成人健康男性

1.2.9 治験薬及び投与方法

1.2.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

各被験者にデュークラバシチニブ 12 mg を単回経口投与し、1.75 時間後に安定同位体標識[$^{13}C_2$, $^{15}N_3$]-デュークラバシチニブ 0.1 mg を静脈内投与した。

1.2.9.2 対照薬、用法及び用量、投与期間

該当なし

1.2.10 評価項目

1.2.10.1 安全性

安全性は、有害事象、身体所見、皮膚検査、バイタルサイン、心電図、併用薬の使用、及び臨床検査により評価した。

1.2.10.2 薬物動態

血漿中のデュークラバシチニブ及び[$^{13}C_2$, $^{15}N_3$]-デュークラバシチニブの PK パラメータを、ノンコンパートメント解析を用いて血漿中濃度から算出した。当該 PK パラメータは、Cmax、Tmax、AUC(0-T)、AUC(INF)、AUC%Extrap、λz、T-HALF、F（デュークラバシチニブ及び[$^{13}C_2$, $^{15}N_3$]-デュークラバシチニブ）、CL、CL/W、MRT、Vss、Vss/W［[$^{13}C_2$, $^{15}N_3$]-デュークラバシチニブ（静脈内投与）のみ］、CL/F［デュークラバシチニブ（経口）のみ］であった。糞便中の[$^{13}C_2$, $^{15}N_3$]-デュークラバシチニブの PK パラメータ［Ae(0-T)及び Fe(0-T)］は、糞便中濃度から算出した。

1.2.11 統計手法

1.2.11.1 被験者数の設定

本試験の被験者数は、臨床的な考察及び過去の試験成績に基づいて設定した。本試験の種類と目的に鑑みて、評価可能な被験者 6 例を確保するために目標被験者数は 8 例で十分と考えられた。本試験では統計学的な被験者数設定を行っていないため、正式な統計学的検定は実施しなかった。

1.2.11.2 安全性

安全性の評価は、治験薬を 1 回以上投与された被験者を対象に実施した。全ての有害事象は、国際医薬用語集（MedDRA）の Version 21.1 を用いて、器官別大分類及び基本語別にコード化し、因果関係及び重症度ごとに要約表及び一覧表を作成した。治験薬の投与後に発現した有害事象を TEAE として評価した。バイタルサイン及び身体所見の異常を被験者別に一覧にし、バイタルサインは要約表も作成した。心電図は治験担当医師が評価し、異常があれば要約して一覧にした。臨床検査値は一覧表及び要約表を作成し、異常があれば被験者別に一覧にした。

1.2.11.3 薬物動態

デュークラバシチニブの絶対的バイオアベイラビリティは、血漿中のデュークラバシチニブ及び[$^{13}C_2$, $^{15}N_3$]-デュークラバシチニブの両方の曝露量を用いて以下の式により算出した。

$$F = \left(\frac{BMS\text{-}986165\ AUC(INF)}{[^{13}C2,\ ^{15}N3]\text{-}BMS\text{-}986165\ AUC(INF)}\right) \times \left(\frac{[^{13}C2,\ ^{15}N3]\text{-}BMS\text{-}986165\ Dose}{BMS\text{-}986165\ Dose}\right) \times 100$$

静脈内投与量は実際の投与量に基づいた。個々のPKパラメータを、要約から除外されたものとその除外理由も含めて一覧表に示した。バイオアベイラビリティは、90%信頼区間を含む記述統計量とともに要約した。

1.2.12 結果

1.2.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

同意を取得した 31 例のうち 8 例に治験薬を投与した。1 例の被験者が、Day 3 の午後（投与の約 55 時間後）に家庭の事情のため同意撤回し、その時点で最後の血漿検体及び便検体を採取した。その他の全ての被験者は試験を完了した。

1.2.12.2 安全性

8 例中 2 例（25%）に TEAE が報告された。いずれも軽度の頭痛であり、無処置で回復した。治験薬と関連ありとされた TEAE は認められなかった。臨床検査値、心電図パラメータ及びバイタルサインに被験者間及び被験者内変動が認められたが、臨床的に重要な傾向又はベースラインからの変化は認められなかった。

1.2.12.3 薬物動態

デュークラバシチニブは、12 mg の単回経口投与後、速やかに吸収された（Tmax 中央値：1.50 時間、範囲：1.00～2.50 時間）。デュークラバシチニブの曝露量［AUC(INF)］は、過去の試験で認められた曝露量の範囲内であった。[$^{13}C_2$, $^{15}N_3$]-デュークラバシチニブの最高濃度は静脈内投与終了時に認められた。絶対的バイオアベイラビリティは約 99%であった。

1.2.13 結論

- デュークラバシチニブ経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは約 99%であった。
- 本試験での健康被験者を対象としたデュークラバシチニブの経口投与及び[$^{13}C_2$, $^{15}N_3$]-デュークラバシチニブの静脈内投与は安全であり、忍容性は良好であった。本試験では重篤な有害事象は認められなかった。有害事象は 2 例にみられた頭痛のみで、いずれも軽度で、デュークラバシチニブとの因果関連なしと判断され、無処置で試験終了までに回復した。

1.3 IM011-119 試験（参考資料：モジュール 5.3.1.1-3）

1.3.1 試験の標題

An Open-label 3×3 Cross-over Study to Compare Effects of Famotidine Pretreatment and of Food on the Relative Bioavailability of Single Doses of BMS-986165 in Healthy Volunteers【IM011-119 CSR, Synopsis】

1.3.2 治験実施施設及び地域

米国の 1 施設

1.3.3 試験期間

試験開始日：2019 年 12 月 30 日

試験終了日：2020 年 2 月 11 日

1.3.4 試験の相

第 1 相

1.3.5 目的

1.3.5.1 主要目的

- 健康被験者に市販予定製剤であるデュークラバシチニブ錠 6 mg を高脂肪・高カロリー食摂取後に投与したときの主要な薬物動態（PK）パラメータへの影響を評価する
- 健康被験者に市販予定製剤であるデュークラバシチニブ錠 6 mg をファモチジン投与後に投与したときの胃内 pH 上昇の主要な PK パラメータへの影響を評価する

1.3.5.2 副次目的

- 健康被験者に空腹時若しくは食後に、又はファモチジンを空腹時に投与した後に市販予定製剤であるデュークラバシチニブ錠 6 mg を単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する
- 健康被験者に空腹時若しくは食後に、又はファモチジンを空腹時に投与した後に市販予定製剤であるデュークラバシチニブ錠 6 mg を単回投与したときの副次的 PK パラメータを比較する
- 健康被験者に空腹時若しくは食後に、又はファモチジンを空腹時に投与した後に市販予定製剤であるデュークラバシチニブ錠 6 mg を単回投与したときの活性代謝物 BMT-153261 の PK を比較する

1.3.6 試験デザイン

本試験は、健康被験者を対象としたランダム化、オープンラベル、3 期、3 処置、6 系列クロスオーバー試験であった。治験薬投与前 28 日以内にスクリーニング評価を受け、既往歴、身体所見、身体測定、バイタルサイン、心電図及び臨床検査の結果（結核を含む）により適格性が確認された。被験者は Day −1 に治験実施施設に入院し、適格基準を引き続き満たした場合は Day 13 の退院まで入院を継続した。

1.3.7 被験者数（計画時及び解析時）

評価可能な被験者 18 例を確保するため、約 24 例の被験者の組入れを計画した。ランダム化された 18 例が治験薬を投与され、17 例が試験を完了した。1 例は、第 3 期の最終日に試験を中止したが、PK パラメータは評価可能とみなされ、18 例が安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団とされた。

1.3.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

年齢が 18 歳以上 55 歳以下、BMI が 18.0 kg/m^2 以上 32.0 kg/m^2 以下、体重が 50 kg 以上であり、既往歴、身体所見、心電図、臨床検査値及び腎機能正常より健康と判断された男性及び女性（妊娠の可能性がない）で、同意文書に署名した者を本試験に適格とした。

1.3.9 治験薬及び投与方法

1.3.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

被験者は各自の投与順序に従い、Day 1、Day 5 及び Day 9 に以下の処置を受けた。

- 処置 A：10 時間以上の絶食後に市販予定製剤であるデュークラバシチニブ 6 mg を単回投与し、その後 4 時間絶食を継続した。
- 処置 B：高脂肪・高カロリー食の朝食摂取開始 30 分後に、市販予定製剤であるデュークラバシチニブ 6 mg を単回投与した。
- 処置 C：10 時間以上の絶食後に市販予定製剤であるデュークラバシチニブ 6 mg を投与し、その後 4 時間絶食を継続した。市販のファモチジン 40 mg をデュークラバシチニブの投与 2 時間前に単回投与した。

1.3.9.2 対照薬、用法及び用量、投与期間

該当なし

1.3.10 評価項目

1.3.10.1 安全性

安全性の評価は、有害事象、臨床検査、心電図、バイタルサイン及び身体所見に基づいて行った。

1.3.10.2 薬物動態

血漿中のデュークラバシチニブ及びその代謝物（BMT-153261）の PK パラメータは、ノンコンパートメント解析を用いて血漿中濃度データから算出した。主要な PK パラメータは MR(Cmax)、MR［AUC(0-T)］、AUC(INF)、T-HALF、MR［AUC(INF)］、CL/F 及び Vz/F であった。

1.3.11 統計手法

1.3.11.1 被験者数の設定

評価可能な被験者を 18 例以上確保するため、組み入れる被験者数を約 24 例とした。被験者数を 18 例とすると、比較する処置間で Cmax 及び AUC に差がある場合、検出力 90%超でデュークラバシチ

ニブの Cmax 及び AUC の幾何平均値の比（GMR）が 1.24 以上となると考えられた。また、当該被験者数では差がない（GMR=1）場合に Cmax 及び AUC の 90%信頼区間（CI）が（0.80, 1.25）の範囲内に収まる確率は 90%超であった。

この計算では、過去の 2 試験（IM011-031 試験でのデュークラバシチニブ 3 mg 及び 12 mg のデータ、IM011-045 試験でのデュークラバシチニブ 6 mg のデータ）から得た変動係数（CV）による推定に基づき、ln(Cmax)及び ln[AUC(INF)]は正規分布し、差の被験者内標準偏差（SD）が 0.30 以下であると仮定した。

1.3.11.2 安全性

安全性解析は、治験薬を 1 回以上投与された被験者を対象に実施した。全ての有害事象は、国際医薬用語集（MedDRA）の Version 22.1 を用いて器官別大分類別及び基本語別にコード化し、治験薬の投与後に発現した有害事象を TEAE として評価した。有害事象、重症度別の有害事象及び治験薬と関連のある有害事象を処置別及び全体について要約した。臨床検査値、心電図、バイタルサイン及び異常な身体所見を一覧にし、事前に規定した範囲を逸脱した心電図及びバイタルサインは一覧に含めた。事前に規定した基準に基づき、著しい臨床検査値異常が認められた被験者の割合を示した。

1.3.11.3 薬物動態

血漿中 PK パラメータは濃度推移プロファイルから推定し、記述統計量（例数、平均値、SD、幾何平均値、%CV、中央値、最小値、最大値）を用いて処置別に要約した。Tmax は例数、中央値、最小値及び最大値のみを示した。Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)それぞれの比（処置 B／処置 A 及び処置 C／処置 A）はデュークラバシチニブ及びその代謝物（入手可能な場合）について算出した。デュークラバシチニブ及び活性代謝物 BMT-153261 の Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)について、処置、処置順序及び投与時期を固定効果、並びに処置順序内の被験者を変量効果とした線形混合モデルを用いて自然対数変換したパラメータを比較した。

- 空腹時（処置 A）又は食後（処置 B）にデュークラバシチニブを単独投与したときの PK に対する食事の影響
- 空腹時に単独で（処置 A）又はファモチジンを併用して（処置 C）デュークラバシチニブを投与したときのバイオアベイラビリティ

PK パラメータは、デュークラバシチニブについての比較を主要な解析、BMT-153261 についての比較を副次的な解析とした。デュークラバシチニブの PK に対する食事（高脂肪・高カロリー食）の影響は、空腹時のデュークラバシチニブ単独投与時（処置 A）と食後のデュークラバシチニブ単独投与時（処置 B）の血漿中 PK パラメータの GMR とその 90% CI を用いて評価した。ファモチジンにより胃内 pH が上昇したときのデュークラバシチニブのバイオアベイラビリティは、空腹時のデュークラバシチニブ単独投与時（処置 A）と空腹時のデュークラバシチニブとファモチジンの併用投与時（処置 C）の血漿中 PK パラメータ［デュークラバシチニブ及び BMT-153261 の Cmax、AUC(0-T)、

AUC(INF)］の GMR とその 90% CI を用いて評価した。デュークラバシチニブ及び BMT-153261 の Cmax 及び AUC の GMR のフォレストプロットを作成して図示した。

1.3.12 結果

1.3.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

被験者の内訳

登録被験者 60 例のうち、18 例に治験薬を投与した。18 例中 17 例が試験を完了した。残りの 1 例は家庭の事情のため第 3 期の最終日に試験を中止したが、3 つの処置全てにおいて主要な PK パラメータの算出に必要な PK 検体を採取した。

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

被験者の大半は男性で、ヒスパニック又はラテン系ではない白人であった。

1.3.12.2 安全性

死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められず、デュークラバシチニブ 6 mg を空腹時に単独で投与した場合、高脂肪・高カロリー食摂取後に投与した場合又は空腹時にファモチジンと併用投与した場合のいずれについても、安全で忍容性は良好であった。TEAE は 9 例に 22 件報告された。TEAE の発現件数は各処置で同程度であり、最もよくみられた TEAE は頭痛であった。報告された全ての TEAE の約半数がデュークラバシチニブと関連ありと判断された。全ての有害事象は軽度と判断され、試験終了時までに消失した。臨床検査値、バイタルサイン、心電図又は身体所見について、臨床的に重要な所見は報告されなかった。

1.3.12.3 薬物動態

デュークラバシチニブを高脂肪・高カロリー食摂取後に投与したときの総全身曝露量［AUC(0-T)及び AUC(INF)］は、デュークラバシチニブを空腹時に投与したときと同程度であった。高脂肪・高カロリー食摂取後に投与したときのデュークラバシチニブの Cmax は、空腹時にデュークラバシチニブを投与したときと比較して 24%低下した。デュークラバシチニブの Cmax の変化量は被験者間での変動が小さかった。Tmax は空腹時投与時と比較して食後投与時に 1 時間遅かったが、T-HALF の平均値は同程度であった。

ファモチジンと併用投与したときのデュークラバシチニブの Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)は、デュークラバシチニブの単独投与時と同程度であった。デュークラバシチニブの Cmax の変化量は被験者間での変動が小さかった。ファモチジン併用時の Tmax 中央値は単独投与時と比較して 1.5 時間早かったが、T-HALF の平均値は同程度であった。

デュークラバシチニブを食後に単独投与したときの BMT-153261 の Cmax は、デュークラバシチニブを空腹時に単独投与したときと比較して 23%低下し、AUC(0-T)は約 14.5%低下したが、AUC(INF)は

同程度であった。BMT-153261 の Cmax の変化量は被験者間での変動が小さかった。Tmax は空腹時投与時と比較して食後投与時に 2 時間遅かったが、T-HALF の平均値は同程度であった。

デュークラバシチニブとファモチジンの併用投与時の BMT-153261 の Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)は、デュークラバシチニブの単独投与時と同程度であった。Tmax 及び T-HALF についても平均値は同程度であった。

Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)について、未変化体に対する代謝物のモル比は、投与条件に関わらず同程度であった。

1.3.13 結論

- 高脂肪・高カロリー食の摂取は、デュークラバシチニブの AUC(0-T)及び AUC(INF)に影響を及ぼさず、Cmax を 24%低下させたが、この低下は臨床的に意味のあるものではないと考えられる。
- 空腹時においてファモチジンとデュークラバシチニブの併用投与による影響は認められなかった。
- デュークラバシチニブ 6 mg を空腹時に単独で投与した場合、高脂肪・高カロリー食摂取後に投与した場合、又はファモチジンと併用投与した場合のいずれについても、安全で忍容性は良好であった。
- デュークラバシチニブの副次的な PK パラメータは、高脂肪・高カロリー食摂取後の投与又は空腹時のファモチジンとの併用投与のいずれにおいても、比較的影響を受けなかった。
- デュークラバシチニブの代謝物（BMT-153261）の PK に対する影響は以下のとおりであった。
  - 高脂肪・高カロリー食摂取後に投与した場合、空腹時と比較して Cmax は 23%、AUC(0-T)は 14.5%低下し、AUC(INF)は空腹時に投与した場合と同程度であった。
  - ファモチジンとの併用投与は Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)に影響を及ぼさなかった。
  - 副次的な PK パラメータは比較的影響を受けなかった。
  - 未変化体に対する代謝物の比はいずれの投与条件下でも意味のある変化を示さなかった。

2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験

該当なし

3 臨床薬物動態（PK）試験

3.1 IM011-002 試験（評価資料：モジュール 5.3.3.1-1）

3.1.1 試験の標題

Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single and Multiple Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of BMS-986165 in Healthy Subjects and to

Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Clinical Efficacy of BMS-986165 in Subjects with Moderate to Severe Psoriasis 【IM011-002 CSR, Synopsis】

3.1.2 治験実施施設及び地域

オーストラリアの 1 施設

3.1.3 試験期間

試験開始日：2015 年 10 月 14 日

試験終了日：2016 年 11 月 22 日

3.1.4 試験の相

第 1 相

3.1.5 目的

3.1.5.1 主要目的

- 健康被験者にデュークラバシチニブを単回及び反復経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する（パート A、B、C、D）

3.1.5.2 副次目的

- 健康被験者にデュークラバシチニブを単回及び反復経口投与したときの血漿中（パート A、B、C、D）及び尿中（パート A）の薬物動態（PK）を評価する
- 非日本人健康被験者を対象として、デュークラバシチニブが Target Engagement（TE）バイオマーカーに及ぼす影響を評価する（パート A、B）
- 健康被験者を対象として、デュークラバシチニブが心電図パラメータ（心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、QTc 間隔）に及ぼす影響を評価する（パート A、B、C、D）

3.1.5.3 探索的目的

- 複数の Tyk2 依存的な経路における TE と曝露との関連性を探索的に比較する（パート A、B）
- 同用量のデュークラバシチニブを投与したときの血漿中 PK を非日本人被験者と日系人被験者（日本人被験者）との間で比較する（パート B、C）
- デュークラバシチニブの経口カプセル剤の相対的バイオアベイラビリティを経口液剤と比較する（パート D）
- デュークラバシチニブの経口カプセル剤の吸収に対するファモチジンの影響を評価する（パート D）
- デュークラバシチニブの経口カプセル剤を単回投与したときの血漿中 PK に対する食事の影響を評価する（パート D）
- 健康被験者にデュークラバシチニブを投与したときの主な血漿中代謝物（パート A、B）及び尿中代謝物（パート A）を用量ごとに探索的に評価する

- IFNα を投与したときのデュークラバシチニブの臨床的評価項目及び末梢血中の薬力学（PD）的評価項目に対する影響を評価する（パート B）
- 必要と認められる場合、薬物の吸収、分布、代謝及び排泄に関連する遺伝子の遺伝的変異がデュークラバシチニブの PK に及ぼす影響を探索的に評価する（パート A、B、C）
- 非日本人健康被験者での PK/TE に基づき、今後の臨床試験での適切な用量範囲を定める（パート A、B）

3.1.6 試験デザイン

本試験は、健康被験者を対象としてデュークラバシチニブの安全性、忍容性、PK、PD 及び TE を評価する、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増、単回投与（パート A）、反復投与（パート B、パート C、パート D）試験であった。全てのパートで、男女の被験者が登録可能であった。試験の継続は、各パートの安全性、忍容性、PK、TE 及び PD プロファイルを考慮して判断した。

パート A：健康被験者を対象とした単回投与（SAD）試験

健康被験者はスクリーニング（治験薬投与開始前 21 日以内）後の Day −1 に治験実施施設に入院し、Day 5 まで試験期間中は入院を継続した。3:1 の割合で被験者 8 例（実薬 6 例、プラセボ 2 例）を逐次用量にランダムに割り付け、デュークラバシチニブ（1、3、10、20、40 mg）又はプラセボを単回経口投与した。

被験者は Day 1 の治験薬投与前約 10 時間及び投与後約 4 時間は絶食（水以外は飲食禁止）することとした。Day 1 の治験薬投与より約 18 時間前の Day −1 にテレメトリー（ホルター心電図）によるモニタリングを開始し、被験者は Day 5 に退院した。安全性をモニタリングし、投与後に PK、TE 及び PD 用の検体を採取した。次の用量レベルに移行する前に、安全性及び PK のデータを BMS のメディカルモニター及び治験担当医師で検討した。

パート B：非日本人健康被験者を対象とした反復投与（MAD）試験

非日本人健康被験者はスクリーニング（治験薬投与開始前 21 日以内）後の Day −1 に治験実施施設に入院し、Day 19 まで試験期間中は入院を継続した。3:1 の割合で被験者 12 例（実薬 9 例、プラセボ 3 例）を逐次用量にランダムに割り付け、デュークラバシチニブ（2 mg BID、4 mg BID、6 mg BID、12 mg BID、12 mg QD）又はプラセボを 14 日間反復経口投与した。安全性をモニタリングし、投与後に PK 用検体を採取した。

Day 1 の治験薬投与より約 18 時間前の Day −1 にテレメトリー（ホルター心電図）によるモニタリングを開始した。安全性をモニタリングし、投与後に PK、TE 及び PD 用の検体を採取した。パート B では、MAD の全用量で IFNα の投与を行い、複数の PD 評価項目においてデュークラバシチニブの曝露量 - 反応関係を詳細に評価した。デュークラバシチニブ又はプラセボを 12 時間ごとに 12 日間連続投与した後（すなわち定常状態で）、Day 13 の朝にパート B の全ての被験者にデュークラバシチニブ又はプラセボを投与した。約 2 時間後、被験者に Roferon-A®（IFNα-2a）300 万 IU を単回皮下

注射した。その後、PD 反応に関して、綿密な被験者のフォローアップを経時的に行った。その次の投与は、Day 13 の朝の投与から約 12 時間後に行い、最終投与は、Day 13 の夜の投与から約 12 時間後の Day 14 に行った。

パート B での次の用量群への移行の決定は、安全性、PK 及び TE データを用いて行った。

パート C：日本人健康被験者を対象とした反復投与（JMAD）試験

パート C の JMAD 試験は日本人健康被験者を対象として実施され、パート B の 2 つの高用量群に並行して登録を行い、パート B の MAD の 5 用量群のうち 4 用量群を選択した（2 mg BID、6 mg BID、12 mg QD 及び 12 mg BID）。

日本人健康被験者はスクリーニング（治験薬投与開始前 21 日以内）後の Day −1 に治験実施施設に入院し、Day 19 まで試験期間中は入院を継続した。3:1 の割合で被験者 8 例（実薬 6 例、プラセボ 2 例）を逐次用量にランダムに割り付け、デュークラバシチニブ（2 mg BID、6 mg BID、12 mg QD 及び 12 mg BID）を 14 日間反復経口投与した。安全性をモニタリングし、投与後に PK 用の検体を採取した。パート C での次の用量群への移行の決定は、安全性と PK のデータを用いて行った。

パート D：健康被験者を対象とした相対的バイオアベイラビリティ、pH の影響及び食事の影響の評価

パート D での相対的バイオアベイラビリティ、pH の影響及び食事の影響の評価に 8 例の被験者が参加し、順次投与を受けた。同じ 8 例の被験者を対象に 12 mg の単回経口投与を 5 つの連続した期間で検討した（第 1 期：懸濁液 12 mg の空腹時投与、第 2 期：カプセル剤 12 mg の空腹時投与、第 3 期：投与 2 時間前にファモチジンを使用する場合のカプセル剤 12 mg の空腹時投与、第 4 期：カプセル剤 12 mg の食後投与、第 5 期：投与 2 時間後にファモチジンを使用する場合のカプセル剤 12 mg の空腹時投与）。各投与期の間に 6 日間のウォッシュアウト期間を設け、次の期を開始する前に安全性データを評価した。血圧、心拍数、心電図及びテレメトリー（ホルター心電図）による評価を実施し、PK 用血液検体を採取した。

3.1.7 被験者数（計画時及び解析時）

計画時及び解析時の合計被験者数は 140 例で、その内訳は、非日本人健康被験者 108 例（パート A、B 及び D）及び日本人健康被験者 32 例（パート C）であった。

パート A（SAD）：各用量群 8 例（デュークラバシチニブ 6 例、プラセボ 2 例）、合計 40 例

パート B（MAD）：各用量群 12 例（デュークラバシチニブ 9 例、プラセボ 3 例）、合計 60 例

パート C（JMAD）：各用量群 8 例（デュークラバシチニブ 6 例、プラセボ 2 例）、合計 32 例

パート D（相対的バイオアベイラビリティ、pH、食事の影響の評価）：8 例

3.1.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

年齢が 18 歳以上 50 歳以下、BMI が 18 kg/m^2 以上 40 kg/m^2 以下（パート A、B 及び D）及び 18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下（日本人被験者のパート C）の健康な男女を本治験に適格とした。妊娠可能な女性の場合、治験薬投与開始前 24 時間以内の血清又は尿妊娠検査が陰性（最小感度の 25 IU/L 又は同等の HCG 単位）であることとし、授乳は禁止した。妊娠可能な女性と性行為を行う男性及び妊娠可能な女性は、治験期間中及び投与終了の 106 日後まで、許可された避妊法を遵守することとした。

3.1.9 治験薬及び投与方法

3.1.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

デュークラバシチニブは、パート A では単回投与用の液剤 1、3、10、20 及び 40 mg、パート B では 14 日分の液剤 2、4、6 及び 12 mg、パート C では 14 日分の液剤 2、6 及び 12 mg として提供された。パート D では、デュークラバシチニブは、第 1 期に単回投与用の液剤 12 mg として、第 2 期、第 3 期、第 4 期及び第 5 期に単回経口投与用のカプセル剤（3 mg カプセル × 4 で 12 mg 投与）として提供された。

パート B：IFNα 投与のために、単回皮下注射用の Roferon-A®（IFNα-2a）300 万 IU を治験実施施設の標準的な処方手順に従って提供した。

パート D：治験担当医師は市販のファモチジンを提供した。

3.1.9.2 対照薬、用法及び用量、投与期間

パート A、B、C では、治験実施施設で調製したプラセボ液剤を使用した。

3.1.10 評価項目

3.1.10.1 安全性

安全性の評価は、試験期間中に報告された有害事象、バイタルサイン、心電図、テレメトリー（ホルター心電計）、身体所見及び臨床検査結果に基づいて行った。

3.1.10.2 薬物動態

デュークラバシチニブの PK パラメータは、血漿中濃度推移データ及び尿中濃度（パート A のみ）から算出した。

デュークラバシチニブの単回投与後に評価した PK パラメータ（パート A 及び D）は、Cmax、Tmax、AUC(0-T)、T-HALF、AUC(INF)、CLT/F、Vz/F、UR、%UR 及び CLR であった。

デュークラバシチニブの反復投与後に評価した PK パラメータ（パート B 及び C）は、Cmax、Tmax、AUC(0-T)、AUC(TAU)、T-HALF、CLT/F、Vz/F、Css-avg、Ctau、血漿中トラフ濃度、DF、AI、累積係数から推定した T-HALF であった。

3.1.10.3 薬力学

本試験で評価したデュークラバシチニブの単回投与後（パート A）及び反復投与後（パート B）の TE バイオマーカーは、ex vivo での IFNα 介在性の STAT5 のリン酸化、ex vivo での IL-12＋IL-18 介在性の IFNγ 産生の阻害、及び in vivo での IFN 応答遺伝子の誘導等であった。

パート B 及びパート C の被験者では、TBNK フローサイトメトリーをモニタリングした。

3.1.11 統計手法

3.1.11.1 被験者数の設定

パート A、B、C 及び D の被験者数は統計学的検出力を考慮したものではないが、デュークラバシチニブ又はプラセボを各用量群の 4 例、6 例、8 例、9 例及び 12 例の被験者に投与した場合、母集団における発現割合が 24%の有害事象が 1 例以上に発現する確率は、それぞれ 66.7%、80.7%、88.9%、91.5%及び 96.3%である。30%の発現割合の場合、4 例、6 例、8 例、9 例及び 12 例のデュークラバシチニブ投与例で有害事象が 1 例以上に発現する確率は、それぞれ 76.0%、88.2%、94.2%、96.0%及び 98.6%である。

パート D の被験者数は、パート D の第 1 期をもとにしたデュークラバシチニブの Cmax 又は AUC の幾何平均値の比（GMR）（推定値）の精度を考慮して設定した。GMR が 80%、Cmax 及び AUC の変動係数が 20%、PK パラメータの測定値がパート D の各期の間で独立していると仮定し、被験者数を 8 例とした場合、GMR の推定値の標準誤差は 8%となる。例えば、GMR が 80%である場合、95%信頼区間（CI）は（64.3%、95.7%）となる。

3.1.11.2 安全性

有害事象は、国際医薬用語集（MedDRA）の Version 19.0（パート A、B 及び D）並びに Version 19.1（パート C）を使用した。全ての有害事象をコード化し、プライマリー器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に分類した。コード化した有害事象を SOC ごとの PT にグループ化し、SOC 別、PT 別、用量群別及び全体について要約表及び一覧表を作成した。

バイタルサインのパラメータ（収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、起立性変化、呼吸数、体温）、身体所見の異常及び心電図を一覧表にし、該当する来院時点での要約及びそれぞれのベースラインからの変化を用量群別に示した。

臨床検査値について、項目ごとに測定値及びベースラインからの変化を用量群別及び予定来院別に要約した。事前に規定した基準に基づき、著しい臨床検査値異常並びに血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査での著しい異常が認められた被験者の割合を示した。

記録した全ての心電図パラメータをデータの一覧表に含めたが、要約統計量、図及び統計解析には規定の時点又は時間枠内で記録された値のみを含めた。プラセボの投与を受けた被験者は 1 つのプラセボ投与群に統合した。QT、QTcB 及び QTcF の個々の値を全てデータの一覧表に示した。QT、

QTcB 及び QTcF は要約統計量にも含めたが、それとは別に QTcF のみの解析を行い、検討した。治験担当医師は心電図所見の異常を評価し、異常が認められる場合は一覧表に含めた。

各心電図パラメータとそのベースラインからの変化の要約統計量を用量群別及び時点別に示した。投与後の時間に対する各心電図パラメータのベースラインからの平均変化のプロットを用量群別に示した。図には各心電図パラメータのベースラインからの変化に関する標準誤差のエラーバーを含めた。QTcF のベースラインからの変化とデュークラバシチニブの血漿中濃度との関係を、パート A の Day 1 のデータを用いた散布図により探索的に評価した。投与後に記録された被験者の最大の QTcF、PR、QRS 及びΔQTcF の度数分布を用量群別に集計し、要約した。

心拍数を含むテレメトリーデータの異常所見を一覧にし、不整脈イベントの発現割合を用量群別に要約した。

3.1.11.3 薬物動態

PK 評価可能集団を用いて要約及び統計解析を行った。デュークラバシチニブの PK データセットの全ての検体データを解析対象とした。試験の各パートに対して個別に解析を実施した。

重要な PK パラメータの要約統計量を用量群別に集計した。血漿中トラフ濃度の一覧を作成し、用量群別及び試験日別に要約し図示した。投与間隔ごとの累積尿中回収量及び累積尿中回収率を要約した。回収間隔の終了時点と平均累積尿中回収率のプロットも示した。

パート A/B/C における Cmax 及び AUC(INF)［又は MAD の AUC(TAU)］の用量比例性は、パワーモデルを用いて検討した。

本試験の MAD パートでは、パート B の Day 1 又は Day 12 及びパート C の Day 14 に関して用量比例性を評価した。SAD 及び MAD 試験は、用量比例性を検討するための最適なデザイン及び検出力を有していないため、結果の解釈には注意が必要である。

パート D ではデュークラバシチニブの液剤（第 1 期）に対するカプセル剤（第 2 期）の相対的バイオアベイラビリティを評価するため、Cmax 及び AUC(IFN)の GMR の推定値及び 90% CI を求めた。また、デュークラバシチニブカプセルに対して（第 2 期）、ファモチジンによる胃内 pH の変化がカプセル剤の吸収に及ぼす影響（第 3 期）及び食事の摂取がカプセル剤の PK に及ぼす影響（第 4 期）についても同様に検討した。

3.1.11.4 薬力学

IFNα 介在性の STAT 5 のリン酸化及び IL-12 + IL-18 による IFNγ 産生、単球数及びリンパ球数（該当する場合、そのベースラインからの変化量又はベースラインからの変化率）の要約統計量を用量群別、試験日別、時点別に集計した。

IFNα 投与の評価項目に対する要約統計量を用量群別及び時点別に示した。

TBNK 細胞（パート B 及びパート C）の要約統計量を示した。

デュークラバシチニブの曝露とバイオマーカー（PD/TE）の変化との関係性を明らかにするため、曝露-反応解析を実施した。

3.1.12 結果

3.1.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

被験者の内訳

本試験の全パートで合計 373 例の被験者が同意し、試験に組み入れられた。試験全体で 140 例が治験薬の投与を受け、内訳は 40 例がパート A の SAD、60 例がパート B の MAD、32 例がパート C の JMAD、8 例がパート D（相対的バイオアベイラビリティ、pH、食事の影響の評価）であった。このうち有害事象によって投与中止した被験者はパート B の 7 例、パート C の 2 例、パート D の 1 例で、パート A には認められなかった。その他、パート B の 2 例が同意撤回、パート C 及びパート D の各 1 例が被験者の希望により投与を中止した。

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

パート A（SAD）：ランダム化された 40 例のうち、21 例（52.5%）が男性、19 例（47.5%）が女性であった。30 例（75.0%）が白人、8 例（20.0%）がアジア人、1 例（2.5%）が黒人又はアフリカ系アメリカ人、1 例（2.5%）がその他の人種であった。平均年齢は 25.3 歳であった。

パート B（MAD）：ランダム化された 60 例のうち、40 例（66.7%）が男性、20 例（33.3%）が女性であった。48 例（80%）が白人、5 例（8.3%）がアジア人、5 例（8.3%）がその他の人種、1 例（1.7%）が黒人又はアフリカ系アメリカ人、1 例（1.7%）はアメリカ先住民又はアラスカ先住民であった。平均年齢は 26.5 歳であった。

パート C（JMAD）：ランダム化された日本人被験者 32 例のうち、20 例（62.5%）が男性、12 例（37.5%）が女性であった。平均年齢は 27.4 歳であった。

パート D（相対的バイオアベイラビリティ、pH、食事の影響の評価）：登録被験者 8 例のうち、6 例（75%）が男性、2 例（25%）が女性であった。平均年齢は 29.5 歳であった。

3.1.12.2 安全性

- 本試験のいずれのパートでも、死亡、重篤な有害事象及び高度の有害事象は認められなかった。
- パート A（SAD）では、有害事象により投与を中止した被験者は認められなかった。プラセボ群 1 例にみられた中等度の失神寸前の状態を除き、全ての有害事象は軽度と判断された。
- パート B（MAD）では、7 例（デュークラバシチニブ群 6 例、プラセボ群 1 例）が有害事象により投与を中止した。治験担当医師により、全ての有害事象は軽度又は中等度と判断された。1 件（中等度、デュークラバシチニブ 6 mg BID 群の蕁麻疹、治験薬と関連なし）を除く全ての有害事象が回復した。

- パート C（JMAD）では、2 例がデュークラバシチニブの投与後に有害事象（上気道感染及び血管浮腫）により投与を中止した。いずれの有害事象も治験担当医師により中等度と判断され、回復した。
- パート D（相対的バイオアベイラビリティ、pH、食事の影響の評価）では、1 例がデュークラバシチニブのカプセル剤 12 mg の投与後に軽度の心室性頻脈（非持続性）の有害事象により投与を中止した。当該被験者に症状はなく、有害事象はホルター心電計データにより心室期外収縮三段脈として確認された。有害事象は無処置で回復した。
- 皮膚発疹、ざ瘡様皮膚反応、蕁麻疹様皮膚反応等は用量依存的な可能性があり、SOC「皮膚および皮下組織障害」の有害事象はデュークラバシチニブの用量が高いほど増加する傾向があった。6 mg BID 群及び 12 mg QD 群における有害事象の発現割合はプラセボ群と比較しやや高く、12 mg BID 群の発現割合は明らかに高かった。
- 事前に規定した臨床検査の著しい異常の発現に、デュークラバシチニブの用量依存的な傾向は認められなかった。
- 本試験のどのパートにおいても、心電図異常の発現割合又は心電図間隔の範囲逸脱の発現割合に明らかな用量との関連性は認められなかった。

試験期間中に認められた全ての有害事象及び治験薬と関連のある有害事象の表をそれぞれ APPENDIX 1 及び APPENDIX 2 に示す。

3.1.12.3 薬物動態

パート A（SAD）

デュークラバシチニブは、健康被験者に 1～40 mg の用量範囲で単回投与後、速やかに吸収され、Tmax の中央値は約 1.0～2.0 時間であった。デュークラバシチニブの平均 T-HALF は 7.9～15 時間であり、1～40 mg の用量範囲では用量の増加に伴って増加した。CLT/F は 528～192 mL/min であり、1～40 mg の用量範囲では用量の増加に伴って減少した。全体として、デュークラバシチニブの曝露量［Cmax 及び AUC(INF)］は用量比例性をわずかに上回る増加を示したが、10 mg 以上の用量での PK パラメータはほぼ用量比例性を示すと考えられた。デュークラバシチニブ未変化体の尿中回収率は全ての用量で 10%～15%であった。デュークラバシチニブの腎クリアランスは、SAD の用量範囲全体で 27.5～54.2 mL/min であった。

パート B（MAD）

デュークラバシチニブは、健康被験者に 2～12 mg BID 及び 12 mg QD の用量範囲で 12 日間の反復投与後、速やかに吸収され、Tmax の中央値は全ての用量で約 1 時間であった。デュークラバシチニブの反復投与後の PK パラメータは、用量比例性をわずかに上回った。各用量群における蓄積の程度や用量の範囲を考慮すると、高い用量範囲においてより用量に比例した曝露の増加がみられた。累積係数から推定した T-HALF の平均値は 7～13 時間であった。デュークラバシチニブ反復投与後、2～12 mg の用量範囲の蓄積係数の幾何平均値は、1.4～1.9 であった。Day 5 までに定常状態に達し、同日がトラフ濃度の検体を採取した最も早い日であった。

パート C（JMAD）

デュークラバシチニブは、日本人健康被験者に 2～12 mg BID 及び 12 mg QD の用量範囲で 14 日間の反復投与後、定常状態で速やかに吸収され、Tmax の中央値は投与後約 1 時間であった。日本人健康被験者での全身 PK 曝露量は、非日本人と同様に用量比例性の傾向を示し、Cmax 及び AUC(TAU)の増加は 2～12 mg BID の用量で用量比例性を上回った。累積係数から推定した T-HALF の平均値は 7～12 時間であり、パート B（非日本人被験者での MAD）と一貫していた。デュークラバシチニブの反復投与後、蓄積係数の幾何平均値は 1.4～1.8 であった。Day 4 までに定常状態に達し、同日がトラフ濃度の検体を採取した最も早い日であった。全体として、Cmax、AUC(TAU)及び血漿中トラフ濃度の幾何平均値は日本人被験者の方がわずかに高かった。

パート D（BA、pH、食事の影響の評価）

12 mg の用量でのデュークラバシチニブのカプセル剤（第 2 期）と経口液剤（第 1 期）投与時の全身曝露量は同程度であった。

デュークラバシチニブの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%であった。デュークラバシチニブのカプセル剤の空腹時投与（第 2 期）では、液剤（第 1 期）と比較して、Cmax の幾何平均値は約 10%低く、AUC(INF)の幾何平均値は約 6%低かった。

高脂肪食摂取後の投与（第 4 期）では、空腹時の投与（第 2 期）と比較して、デュークラバシチニブの Cmax の幾何平均値は 40%低く、Tmax は遅延した。AUC(INF)の幾何平均値に意味のある差はなかった（食後投与では空腹時投与と比較して 15%低い）。

ファモチジンの前投与（第 3 期）はデュークラバシチニブの PK に対して食事と同様の影響を及ぼし、結果的に Cmax の幾何平均値は 49%低下し、Tmax は遅延した。しかし、ファモチジンの前投与はデュークラバシチニブの AUC(INF)の幾何平均値に意味のある差はなかった（第 2 期と比較して 10%低い）。デュークラバシチニブ投与の 2 時間後にファモチジンを投与しても（第 5 期）、Cmax に特筆すべき差は認められず、AUC(INF)の幾何平均値に意味のある差はなかった（第 2 期と比較して約 26%高い）。

3.1.12.4 薬力学

パート A の SAD 及びパート B の MAD において、ex vivo での IFNα 介在性の STAT5 のリン酸化が用量及び濃度依存的に阻害されることが示された。パート A では、10 mg を超える全ての用量で 24 時間にわたり最大の阻害が認められ、STAT5 のリン酸化は 48 時間時点でベースラインに近づく傾向が認められた。パート B では、2 mg BID 群で高レベルの阻害が認められ、2 mg を超える全ての用量ではより高レベルの阻害が認められた。

パート A 及びパート B において、ex vivo での IL-12 + IL-18 介在性の IFNγ 産生は用量及び濃度依存的に阻害されることが示された。

IFN 投与では、in vivo での IFN 応答遺伝子誘導に対するデュークラバシチニブによる用量依存的な阻害が認められた。

3.1.13 結論

- デュークラバシチニブの 1～40 mg の単回経口投与並びに 2～12 mg BID 及び 12 mg QD の最長 14 日間の反復経口投与は、健康被験者においておおむね良好な忍容性を示した。死亡、重篤な有害事象及び高度の有害事象は認められなかった。
- SOC「皮膚および皮下組織障害」の有害事象は用量依存的にみられ、デュークラバシチニブの最高用量（12 mg BID）では、局所療法で管理可能な可逆性の皮膚発疹又は皮膚反応が被験者の約 80%（ざ瘡様が約 60%）に軽度から中等度（グレード 1 及びグレード 2）で認められた。
- 本試験のどのパートにおいても、心電図異常の発現割合又は心電図間隔の範囲逸脱の発現割合にデュークラバシチニブの用量との明らかな関連性は認められなかった。
- 液剤として経口投与後、デュークラバシチニブは全身循環中に速やかに吸収された。反復投与時は、速やかに定常状態に達した。デュークラバシチニブの曝露量は、低用量では用量比例性を上回って増加し、6～10 mg を超える用量では線形であった。反復投与において、観察された非線形の用量比例性は減弱すると考えられた。
- 同一用量を投与したとき、日本人被験者でのデュークラバシチニブの全身曝露量はやや高いと考えられたが、体重で補正した AUC(TAU)が日本人被験者と非日本人被験者で同様であったことから、体重差に起因する可能性がある。日本人被験者の曝露量の範囲は非日本人被験者と同様であった。
- 経口液剤のデュークラバシチニブによる曝露量は、固形カプセル剤のデュークラバシチニブとほぼ同じであった。食事やファモチジンの前投与により Cmax が低下し、Tmax が遅延したが、AUC に特筆すべき変化は認められなかった。
- デュークラバシチニブは、I 型 IFN 受容体及び IL-12 及び IL-23 の受容体の活性に対する 2 つの TE アッセイで、用量及び濃度依存的な阻害を示した。
- デュークラバシチニブは用量依存的に IFN 応答遺伝子群の発現を阻害した。

3.2 IM011-016 試験（参考資料：モジュール 5.3.3.1-2）

3.2.1 試験の標題

Pharmacokinetics and Metabolism of [^{14}C] BMS-986165 in Healthy Male Participants【IM011-016 CSR, Synopsis】

3.2.2 治験実施施設及び地域

米国の 1 施設

3.2.3 試験期間

試験開始日：2017 年 1 月 26 日

試験終了日：2017 年 2 月 24 日

3.2.4 試験の相

第 1 相

3.2.5 目的

3.2.5.1 主要目的

- 男性健康被験者に[^{14}C]-デュークラバシチニブ 24 mg（総放射能：約 100 μCi）を単回経口投与したときの薬物動態（PK）、代謝、排泄経路及び排泄率を評価する

3.2.5.2 副次目的

- 男性健康被験者に[^{14}C]-デュークラバシチニブ 24 mg を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する

3.2.5.3 探索的目的

- デュークラバシチニブの血漿、尿及び糞便中代謝物を同定する
- デュークラバシチニブの PK において、ADME 関連遺伝子における一塩基多型との関連性を探索的に評価する

3.2.6 試験デザイン

本試験は、男性健康被験者を対象としたオープンラベル、単回経口投与試験であった。被験者 6 例に [^{14}C]-デュークラバシチニブ 24 mg 経口液剤（総放射能：約 100 μCi）を投与した。PK 解析では治験薬投与後 288 時間まで、生体内変化の解析では投与後 168 時間まで採血した。また投与後 288 時間まで尿及び糞便を採取し、総放射能及び生体内変化の解析を行った。

尿及び糞便中合わせて投与放射能の 90%以上が回収され、尿及び糞便中放射能が 2 日連続で投与放射能の 1%以下となった被験者から Day 8 以降に順次、これらの退院基準を満たさない場合は Day 13 に退院した。

3.2.7 被験者数（計画時及び解析時）

本試験では、合計 6 例の治験薬投与を計画した。投与を受けた 6 例全例が試験を完了し、安全性及び PK 解析対象とされた。

3.2.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

既往歴、身体所見、心電図、バイタルサイン、及び臨床検査値より健康と判断された 18 歳以上 50 歳以下の男性で、BMI が 18.0 kg/m^2 以上 32.0 kg/m^2 以下、かつ本試験に同意した者を適格とした。妊娠可能な女性と性交渉がある男性は、治験薬の投与期間に加え、投与後の 93 日間、定められた避妊法に従うこととした。

3.2.9 治験薬及び投与方法

3.2.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

[^{14}C]-デュークラバシチニブ 24 mg 経口液剤（総放射能：約 100 μCi）を単回投与

3.2.9.2 対照薬、用法及び用量、投与期間

該当なし

3.2.10 評価項目

3.2.10.1 安全性

安全性の評価は、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図及び身体所見の結果に基づいて行った。

3.2.10.2 薬物動態

PK パラメータは、血漿中デュークラバシチニブ、血漿中総放射能及び血中濃度推移データ、並びにデュークラバシチニブ尿中排泄データから以下を算出した：Cmax（デュークラバシチニブ、総放射能）、Tmax（デュークラバシチニブ、総放射能）、AUC(0-T)（デュークラバシチニブ、総放射能）、AUC(0-168)（デュークラバシチニブ、総放射能）、AUC(INF)（デュークラバシチニブ、総放射能）、T-HALF（デュークラバシチニブ、総放射能）、CL/F（デュークラバシチニブ）、Vz/F（デュークラバシチニブ）、CLr（デュークラバシチニブ）、尿中排泄量（デュークラバシチニブ）、尿中回収率（%UR；デュークラバシチニブ）、血漿中総放射能の AUC(INF)に対するデュークラバシチニブの AUC(INF)比［AUC(デュークラバシチニブ)/AUC(総放射能)］、及び血中総放射能の AUC(INF)に対する血漿中総放射能の AUC(INF)比［血漿中 AUC(総放射能)／血中 AUC(総放射能)］

総放射能のマスバランス回収パラメータは、全被験者の尿と糞便の濃度データを元に以下を算出した：総放射能の尿中回収率（%UR）、総放射能の糞便中回収率（%FE）及び総放射能回収率（%Total）

3.2.10.3 その他

ADME 関連遺伝子の DNA 変異を解析するため、ベースライン時（Day 1）に全血検体を採取した。

3.2.11 統計手法

3.2.11.1 被験者数の設定

本治験の被験者数は統計学的な検出力に基づくものではなく、デュークラバシチニブ試験の Cmax 及び AUC(INF)の幾何平均値の推定値の精度を考慮して設定した。

被験者数 6 例の場合、90%信頼区間が Cmax で 82.4%～121.3%、AUC(INF)で 77.9%～128.4%の範囲に収まる確率は 80%であった。

この計算は、デュークラバシチニブの log(Cmax)及び log[AUC(INF)]が正規分布すると仮定し、標準偏差（SD）は IM011-002 試験から推定し、それぞれ 0.195 及び 0.252 として計算した。

3.2.11.2 安全性

安全性の評価は、治験薬を 1 回以上投与された被験者を対象に実施した。全ての有害事象は、国際医薬用語集（MedDRA）の Version 19.1 を用いて器官別大分類及び基本語別にコード化し、一覧表及び要約表を作成した。バイタルサイン及び臨床検査は、測定値及びベースラインからの変化量を一覧にし、規定時点別に要約した。心電図は時点別に一覧にし、治験担当医師が特定した異常があれば一覧にした。事前に規定した基準に合致するバイタルサイン、心電図又は臨床検査値についても要約表を作成した。重要な身体所見の一覧表を作成した。

3.2.11.3 薬物動態

被験者の血漿中及び全血中濃度推移プロファイルを一覧にし、各項目についての規定の採取時点別に要約した。Cmax、AUC(0-T)、AUC(0-168)、AUC(INF)、CL/F（デュークラバシチニブのみ）、Vz/F（デュークラバシチニブのみ）、AUC(デュークラバシチニブ)/AUC(総放射能)、血漿中 AUC(総放射能)／血中 AUC(総放射能)、%UR（デュークラバシチニブのみ）及び CLr（デュークラバシチニブのみ）について、幾何平均値及び変動係数を示した。Tmax は中央値及び範囲を示した。T-HALF は平均値及び SD を示した。採取間隔終了時点に対する累積尿中及び糞便中回収率の平均をプロットした。さらに、平均累積回収率を併合したプロット（尿、糞便、尿＋糞便）も作成した。

3.2.12 結果

3.2.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

<u>被験者の内訳</u>

登録被験者 23 例のうち、6 例に治験薬を投与した。投与されなかった主な理由は、組入れ基準に合致しなかったためであった。投与された 6 例全例が試験を終了した。

<u>ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性</u>

被験者は主に白人で、6 例中 5 例はヒスパニック又はラテン系でなかった。

3.2.12.2 安全性

男性健康被験者に[^{14}C]-デュークラバシチニブ 24 mg（総放射能：約 100 µCi）を単回経口投与したときの安全性及び忍容性はおおむね良好であった。死亡、重篤な有害事象及び有害事象による中止は認められず、有害事象の大部分は軽度であり、全ての有害事象は試験終了時までに回復した。併用薬投与は実施されなかった。

治験薬の単回投与後いずれの被験者においても皮膚発疹、ざ瘡、蕁麻疹様皮膚反応、皮膚刺激性は報告されなかった。最も発現割合が高かった有害事象は下痢であり、5 例（83.3%）に発現した。う

ち 1 例（16.7%）の下痢は、治験担当医師により治験薬と関連ありと判断されたが、他の 4 例では、腸の運動促進のための Day 5 の水酸化マグネシウム投与後に発現したため、治験薬と関連ありと判断されなかった。臨床検査値、心電図、バイタルサイン及び身体所見に臨床的に意味のある異常は認められなかった。

3.2.12.3 薬物動態

男性健康被験者に[^{14}C]-デュークラバシチニブ 24 mg（総放射能：約 100 μCi）を単回経口投与後、デュークラバシチニブは速やかに吸収され、消失した。Tmax の中央値は 2.00 時間、T-HALF の平均値は 7.58 時間であった。

血漿中総放射能の PK プロファイルはデュークラバシチニブと同様であり、Tmax の中央値は 2.00 時間、T-HALF の平均値は 9.06 時間であった。血漿中総放射能に対するデュークラバシチニブの AUC 比は 38.0%であり、デュークラバシチニブの大部分が代謝されることが示唆された。総放射能と赤血球との関連はごくわずかであった。全血中の総放射能に対する血漿中総放射能の AUC 比は 101%であったことから、デュークラバシチニブの赤血球中と血漿中の濃度差は大きくないことが示唆された。

デュークラバシチニブを経口投与したときの未変化体の尿中回収率は 11.7%であった。総放射能の回収率は、尿中で 52.5%、糞便中で 51.9%であった。総放射能の累積回収率は Day 4 までにプラトーに達し、9 日間の全排泄物（全被験者の尿及び糞便）の約 104%であった。

3.2.13 結論

- 男性健康被験者に[^{14}C]-デュークラバシチニブ 24 mg 経口溶液（総放射能：約 100 μCi）を単回投与後、デュークラバシチニブは速やかに吸収され、Tmax の中央値は 2.00 時間であった。
- T-HALF は、血漿中デュークラバシチニブ（7.58 時間）と血漿中総放射能（9.06 時間）でおおむね同程度であった。
- デュークラバシチニブの大部分は代謝され、AUC(INF)は血漿中総放射能の AUC(INF)の約 38%であった。
- 投与量の約 11.7%がデュークラバシチニブの未変化体として尿中に排泄された。
- 9 日間の全排泄物からの総放射能回収率は 104%で、尿及び糞便中排泄率はそれぞれ約 52%であった。
- 本試験の男性健康被験者において[^{14}C]-デュークラバシチニブ 24 mg（約 100 μCi）の単回経口投与はおおむね安全であり忍容性は良好であった。

3.3 IM011-061 試験（参考資料：モジュール 5.3.3.3-1）

3.3.1 試験の標題

An open-label, single-dose study to evaluate the pharmacokinetics and safety of BMS 986165 in participants with normal renal function and participants with mild, moderate, and severe renal impairment and in participants with end-stage renal disease (ESRD) on hemodialysis 【IM011-061 CSR, Synopsis】

3.3.2 治験実施施設及び地域

チェコ共和国、ハンガリー、ポーランド及び米国の 6 施設

3.3.3 試験期間

試験開始日：2019 年 4 月 4 日

試験終了日：2020 年 2 月 14 日

3.3.4 試験の相

第 1 相

3.3.5 目的

3.3.5.1 主要目的

- 腎機能障害がデュークラバシチニブ及び BMT-153261 の薬物動態（PK）に及ぼす影響を評価する

3.3.5.2 副次目的

- 腎機能障害がデュークラバシチニブの安全性及び忍容性に及ぼす影響を評価する
- 腎機能障害がデュークラバシチニブの PK、尿中排泄及び透析液中排泄に及ぼす影響を評価する
- 腎機能障害が BMT-153261 の PK に及ぼす影響を評価する
- 腎機能障害が未変化体に対する代謝物の曝露量の比に及ぼす影響を評価する
- 腎機能障害が循環血中の総活性物質の曝露量に及ぼす影響を評価する
- 腎機能障害がデュークラバシチニブ及び BMT-153261 の血漿中蛋白結合に及ぼす影響を評価する

3.3.6 試験デザイン

本試験は、腎機能障害被験者を対象に、デュークラバシチニブの PK 及び安全性を評価するオープンラベル単回投与試験であった。Day −1 の治験実施施設への入院前 28 日以内にスクリーニングを実施し、Modification of Diet in Renal Disease 式に従って、スクリーニング時の推定糸球体ろ過速度（eGFR）に基づき、被験者を 5 つの腎機能群（A～E 群）のいずれかに割り付けた。腎機能の区分は、正常［A 群、eGFR 90 mL/min/1.73 m^2 以上（以下同、単位省略）］、軽度腎機能障害（B 群、60 以上 90 未満）、中等度腎機能障害（C 群、30 以上 60 未満）、重度腎機能障害（D 群、30 未満かつ血液透析不要）、血液透析を必要とする末期腎疾患（E 群、15 未満）とした。Day −1 の eGFR はスクリーニ

ング時から 30%を超えて逸脱してはならないとした。スクリーニング時から異なる重症度となる場合には、当該被験者をスクリーニング時の評価に基づく腎機能群のままとするか、Day −1 の評価に基づく群に変更するか、若しくは他の被験者を組み入れるかについて、治験依頼者のメディカルモニターに相談することとした。

A～D 群の被験者はデュークラバシチニブ 12 mg を Day 1 に単回経口投与され、Day 6 に退院後、Day 7、Day 8、Day 9 及び Day 16（± 2 日）に来院した。E 群の被験者は、16 日以上のウォッシュアウト期間をおいてデュークラバシチニブ 12 mg を透析前（投与期 1）及び透析後（投与期 2）にそれぞれ単回経口投与され、各投与期の Day 6 に退院後、Day 7、Day 8、Day 9 及び投与期 2 の Day 16（± 2 日）に来院した。

PK 測定用の血液検体は、デュークラバシチニブ投与後 192 時間までの規定のタイミングで採取した。試験期間中の規定のタイミングで、身体所見、バイタルサイン、心電図及び臨床検査を実施した。試験期間中、有害事象について被験者を注意深く観察した。

3.3.7 被験者数（計画時及び解析時）

合計 44 例［腎機能障害被験者 32 例（それぞれの重症度で各 8 例）及び健康被験者 12 例］の組入れを計画した。44 例全例が投与を受け、PK 及び安全性解析対象とされた。

3.3.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

18 歳以上 70 歳以下、BMI が 18.0 kg/m^2 以上 40.0 kg/m^2 以下で、安定した腎疾患を有するか腎機能が正常である男女を適格とした。また、選択基準では、70 歳を超える被験者でも治験依頼者のメディカルモニターの許可があれば組入れ可能とした。

女性が授乳中の場合、授乳は禁止した。妊娠可能な女性は、治験薬投与開始前 24 時間以内の血清又は尿妊娠検査が陰性（最小感度 25 IU/L 又はこれと同等の HCG 単位）であることとし、異性間性行為を行わない状態を維持している場合を除き、許可された避妊法を遵守することとした。妊娠可能な女性と性行為を行う男性被験者は、無精子症の場合を除き、許可された避妊法に従うとともに、精子提供を禁止した。

3.3.9 治験薬及び投与方法

3.3.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

A～D 群の各被験者に、デュークラバシチニブ 12 mg を Day 1 に単回経口投与した。

E 群では、デュークラバシチニブ 12 mg を透析前（投与期 1）及び透析後（投与期 2）にそれぞれ投与し、各期の投与の間に 16 日以上のウォッシュアウト期間を定めた。

3.3.9.2 対照薬、用法及び用量、投与期間

該当なし

3.3.10 評価項目

3.3.10.1 安全性

安全性評価は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び身体所見に基づいて行った。

3.3.10.2 薬物動態

デュークラバシチニブ及びその代謝物のPKパラメータは、血漿中濃度、尿中濃度及び透析液中濃度から算出した。主要な血漿中 PK パラメータは、Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)等であった。尿中及び透析液中PKパラメータは、腎クリアランス又は透析クリアランス、累積回収量、投与量のうち未変化体として尿中又は透析液中に排泄される割合、及び透析による抽出率であった。

3.3.11 統計手法

3.3.11.1 被験者数の設定

本試験の被験者数は、このような試験デザインでは一般的であり、実施面を考慮して設定した。腎機能障害患者におけるデュークラバシチニブのPKの変動に関する情報が得られていないため、統計学的な正式な被験者数の算出は行わなかった。

3.3.11.2 安全性

安全性解析は、治験薬を 1 回以上投与された被験者を対象に実施した。有害事象は、国際医薬用語集（MedDRA）の Version 22.1 を用いて器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）別にコード化し、治験薬の投与後に発現した有害事象を TEAE として評価した。コード化した有害事象を SOC、PT 及び腎機能別に要約し、一覧を作成した。バイタルサイン、心電図及び臨床検査値について一覧にし、腎機能別及び時点別に要約した。臨床検査値異常が認められた場合、一覧表を作成した。

3.3.11.3 薬物動態

PK パラメータの記述統計量（例数、平均値、幾何平均値、中央値、範囲、標準偏差及び変動係数等）を eGFR 推定値に基づく腎機能別に示した。全ての PK パラメータはノンコンパートメント解析により算出した。デュークラバシチニブ及び BMT-153261 の主要な PK パラメータ［Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)］を対数変換し、eGFR との関係を線形回帰法で検討した。副次的な解析方法として、分散分析（ANOVA）を用いて、デュークラバシチニブ及び BMT-153261 の主要な PK パラメータについて、健康被験者（A 群）と各腎機能障害被験者との比較を行った。幾何平均値を用いて、対照群に対する各腎機能障害群の主要なPKパラメータの比及び90%信頼区間を算出した。E群（血液透析を必要とする末期腎疾患を有する被験者）は、透析がデュークラバシチニブのPKパラメータの評価に影響する可能性を避けるため、透析前に投与を行う投与期 1 のデータは含めず、透析の 1 時間後にデュークラバシチニブの投与を行った投与期 2 のデータを用いた。副次的なPKパラメータは記述的に解析した。

3.3.12 結果

3.3.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

被験者の内訳

同意を取得した 91 例のうち、44 例が治験薬の投与を受け、44 例全例が試験を完了した。

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

被験者の約 59%は男性であった。大部分の被験者は白人で、ヒスパニック系又はラテン系でなかった。全ての被験者で年齢、体重、身長及び BMI は選択基準を満たす範囲内であり、全ての群で同程度であった。

3.3.12.2 安全性

本試験中に死亡、試験中止又は投与中止は認められなかった。重篤な有害事象は、重度腎機能障害被験者の 1 例に中等度の尿路感染及び軽度の腎機能障害（医師記載事象名：腎機能の悪化）の計 2 件が発現したが、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断され、治療（セフロキシム、レボフロキサシン、シプロフロキサシン、furazolidone）により消失した。全ての被験者を通じて、本試験中に 9 例で 19 件の TEAE が発現した。全ての有害事象は、治験担当医師により軽度又は中等度と判断され、試験終了前に消失した。

2 例の被験者で、バイタルサインに関連する TEAE として血圧上昇及び心拍数増加が発現した。治験担当医師により、当該事象は軽度又は中等度であり、治験薬と関連なしと判断された。いずれの TEAE も無処置で消失した。TEAE として報告された臨床検査値異常はなかった。バイタルサイン、心電図又は身体所見について、臨床的に重要な所見は認められなかった。

3.3.12.3 薬物動態

デュークラバシチニブの Cmax は、腎機能障害被験者間でおおむね同程度であった（健康被験者と比較して、変動が 13.8%未満）。総デュークラバシチニブ（結合形薬物＋非結合形薬物）の AUC は、軽度腎機能障害被験者と健康被験者で同程度であった。健康被験者と比較して、中等度及び重度腎機能障害被験者、並びに血液透析を必要とする末期腎疾患を有する被験者（透析後投与）では AUC が 28%～40%増加した。

デュークラバシチニブの CLT/F の幾何平均値は、健康被験者と比較して、軽度腎機能障害被験者で同程度であり、中等度及び重度腎機能障害被験者、並びに血液透析を必要とする末期腎疾患を有する被験者（透析前投与及び透析後投与）ではやや低下した。健康被験者、軽度、中等度及び重度腎機能障害被験者、並びに血液透析を必要とする末期腎疾患を有する被験者（透析後投与）の間で、非結合形分率（Fu）の幾何平均値は同程度であり、範囲は 0.104～0.115 であった。Fu の幾何平均値は、血液透析を必要とする末期腎疾患を有する被験者の透析前投与では 0.133 とわずかに高かった。

BMT-153261 の Cmax は、健康被験者と比較して、軽度及び中等度腎機能障害被験者、並びに血液透析を必要とする末期腎疾患を有する被験者では同程度であったが、重度腎機能障害被験者ではやや上昇（28%）した。BMT-153261 の AUC(INF)は、健康被験者と比較して、軽度腎機能障害被験者では同程度であり、中等度腎機能障害被験者及び血液透析を必要とする末期腎疾患を有する被験者（透析後投与）では 24%～27%増加し、重度腎機能障害被験者では 81%増加した。

BMT-153261 の Tmax 中央値は、健康被験者と比較して、腎機能障害被験者では、遅延した。BMT-153261 の T-HALF 平均値は全腎機能障害被験者を通じて類似していると考えられた（範囲：15.8～23.8 時間）。AUC(INF)及び Cmax について、未変化体に対する代謝物の比｛MR[AUC(INF)]及び MR(Cmax)｝の幾何平均値は、健康被験者と比較して、軽度及び中等度腎機能障害被験者、並びに血液透析を必要とする末期腎疾患を有する被験者では同程度であったが、重度腎機能障害被験者では増加した。健康被験者、軽度、中等度及び重度腎機能障害被験者、並びに血液透析を必要とする末期腎疾患を有する被験者（透析後投与）の間で、Fu の幾何平均値は同程度であり、範囲は 0.124～0.127 であった。Fu の幾何平均値は、血液透析を必要とする末期腎疾患を有する被験者の透析前投与では 0.144 とわずかに高かった。

デュークラバシチニブの腎クリアランスの幾何平均値は、全腎機能障害被験者を通じて 59.4～1199 mL/h の範囲であった。腎クリアランスは、健康被験者と比較して軽度腎機能障害被験者では増加したが、中等度及び重度腎機能障害被験者、並びに血液透析を必要とする末期腎疾患を有する被験者では腎機能障害の重症度が上昇するにつれて減少した。

血液透析を必要とする末期腎疾患を有する被験者では、透析液中に回収されたデュークラバシチニブの未変化体の累積排泄量は 0.65 mg であり、投与量の 5.4%に相当した。デュークラバシチニブの透析液クリアランスの幾何平均値は 2325 mL/h であった。

3.3.13 結論

- 軽度の腎機能障害が総デュークラバシチニブと総 BMT-153261 の曝露量に及ぼす影響は軽微であった。腎機能障害の重症度の上昇に伴ってデュークラバシチニブ及び BMT-153261 の曝露量は徐々に増加し、BMT-153261 の総曝露量[AUC(INF)]の増加は重度腎機能障害被験者で最も大きかった（81%）。
  - 腎機能障害が総デュークラバシチニブ又は総 BMT-153261 の Cmax に及ぼす影響は軽微であった。
- 健康被験者及び異なる重症度の腎機能障害を有する被験者（血液透析を必要とする末期腎疾患を有する被験者を含む）にデュークラバシチニブ 12 mg の単回投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。安全性上の新たな懸念は認められなかった。
- 腎機能障害が血漿中デュークラバシチニブの総曝露量及び非結合形曝露量に及ぼす影響は同程度であった。

  - デュークラバシチニブの尿中排泄は、軽度腎機能障害被験者の場合は変化せず、中等度腎機能障害被験者ではある程度低下し、重度腎機能障害被験者及び血液透析を必要とする末期腎疾患を有する被験者では最も変化が大きかった。
  - 透析によるデュークラバシチニブの抽出は軽微であった（6%未満）。血液透析を必要とする末期腎疾患を有する被験者での透析前及び透析後のデュークラバシチニブの全身曝露量は同程度であった。
- 腎機能障害が血漿中 BMT-153261 の総曝露量及び非結合形曝露量に及ぼす影響は同程度であった。非結合形 BMT-153261 の AUC は軽度腎機能障害被験者と健康被験者の間で同程度であったが、中等度及び重度腎機能障害被験者、並びに血液透析を必要とする末期腎疾患を有する被験者ではやや増加した。腎機能障害が非結合形 BMT-153261 の Cmax に及ぼす影響は軽微であった。
- 総 BMT-153261 について、代謝物の比｛MR[AUC(INF)]及び MR(Cmax)｝は、重度腎機能障害被験者ではわずかに高かったが、その他の腎機能障害被験者では健康被験者と同程度であった。
- デュークラバシチニブ及び BMT-153261 の Fu は低く（0.18 未満）、腎機能が正常な被験者と腎機能障害を有する被験者でおおむね同程度であった。

3.4 IM011-062 試験（参考資料：モジュール 5.3.3.3-2）

3.4.1 試験の標題

An open-label, single-dose study to evaluate the pharmacokinetics and safety of BMS-986165 in participants with normal hepatic function and participants with mild, moderate and severe hepatic impairment【IM011-062 CSR, Synopsis】

3.4.2 治験実施施設及び地域

チェコ共和国、スロバキア、ハンガリー、及び米国の 5 施設

3.4.3 試験期間

試験開始日：2019 年 3 月 13 日

試験終了日：2019 年 11 月 30 日

3.4.4 試験の相

第 1 相

3.4.5 目的

3.4.5.1 主要目的

- 肝機能障害がデュークラバシチニブ及び BMT-153261 の薬物動態（PK）に及ぼす影響を評価する

3.4.5.2 副次目的

- 肝機能障害がデュークラバシチニブの安全性及び忍容性に及ぼす影響を評価する
- 肝機能障害がデュークラバシチニブの PK に及ぼす影響を評価する
- 肝機能障害が BMT-153261 の PK に及ぼす影響を評価する
- 肝機能障害が未変化体に対する BMT-153261 の曝露量の比に及ぼす影響を評価する
- 肝機能障害が循環血中の総活性物質の曝露量に及ぼす影響を評価する
- 肝機能障害がデュークラバシチニブ及び BMT-153261 の血漿中蛋白結合に及ぼす影響を評価する

3.4.6 試験デザイン

本試験は、肝機能障害被験者を対象にデュークラバシチニブの PK 及び安全性を評価するためのオープンラベル、並行群間、単回投与試験であった。Day −1 の治験実施施設への入院前 28 日以内にスクリーニングを実施した。肝機能障害被験者 24 例を組み入れ、Child-Pugh クラスは A（軽度）、B（中等度）及び C（重度）が各 8 例であった。対照群として、正常な肝機能を有する被験者 8 例を組み入れた。

各群の被験者はデュークラバシチニブ 12 mg を Day 1 に単回経口投与され、Day 6 に退院後、Day 7、Day 8、Day 9 及び Day 16（± 2 日）に来院した。

PK 測定用の血液検体は、デュークラバシチニブ投与後 192 時間までの規定のタイミングで採取した。試験期間中の規定のタイミングで、身体所見、バイタルサイン、心電図及び臨床検査を実施した。試験期間中、有害事象について被験者を注意深く観察した。

3.4.7 被験者数（計画時及び解析時）

合計 32 例［肝機能障害被験者 24 例（軽度、中等度及び重度各 8 例）及び健康被験者 8 例］の組入れを計画した。32 例全例が投与を受け、PK 及び安全性解析対象とされた。

3.4.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

18 歳以上、BMI が 18.0 kg/m^2 以上 40.0 kg/m^2 以下、腎機能が正常で、同意説明文書に署名した男女を本試験に適格とした。

A 群、B 群又は C 群では、Child-Pugh クラス A、B 又は C に該当する安定した肝機能障害を有する者を適格とした。被験者の肝機能障害の安定性の評価と Child-Pugh スコアの分類及び確認は、投与前に治験担当医師がメディカルモニター及び治験依頼者とともに行った。

D 群は、肝機能が正常であり、治験担当医師による医学的評価に基づいて健康状態が良好（臨床的に重要な異常が認められない）と判断された者、若しくは高血圧、高脂血症、糖尿病、甲状腺機能低下症等の疾患を有する者とし、後者は医学的にコントロールされて（治験薬投与前 30 日以内に投薬内容に変更がない）安定している場合に適格とした。

女性が授乳中の場合、授乳は禁止した。妊娠可能な女性は、治験薬投与開始前 24 時間以内の血清又は尿妊娠検査が陰性（最小感度 25 IU/L 又は同等の HCG 単位）であることとし、異性間性行為を行わない状態を維持している場合を除き、許可された避妊法を遵守することとした。妊娠可能な女性と性行為を行う男性被験者は、無精子症の場合を除き、許可された避妊法を遵守するとともに、精子提供を禁止した。

3.4.9 治験薬及び投与方法

3.4.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

A 群から D 群の各被験者は、10 時間の絶食後、Day 1 の朝にデュークラバシチニブ 12 mg を単回経口投与された。

3.4.9.2 対照薬、用法及び用量、投与期間

該当なし

3.4.10 評価項目

3.4.10.1 安全性

安全性評価は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び身体所見に基づいて行った。

3.4.10.2 薬物動態

デュークラバシチニブ及びその代謝物の PK パラメータは、血漿中濃度データから算出した。デュークラバシチニブ及び BMT-153261 の主要な PK パラメータは、Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)等であった。

3.4.11 統計手法

3.4.11.1 被験者数の設定

本試験の被験者数は、実施面を考慮して設定した。肝機能障害被験者におけるデュークラバシチニブの PK の変動に関する情報が得られていないため、統計学的な正式な被験者数の算出は行わなかった。PK 解析対象集団において、評価可能な被験者を各群 6 例以上確保するため、各群 8 例に投与することとした。

3.4.11.2 安全性

安全性解析は、治験薬を 1 回以上投与された被験者を対象に実施した。有害事象は、国際医薬用語集（MedDRA）の Version 22.1 を用いて器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）別にコード化し、治験薬の投与後に発現した有害事象を TEAE として評価した。コード化した有害事象を SOC、PT 及び群別に要約した。バイタルサイン、心電図及び臨床検査値について一覧にし、群別及び時点別に要約した。重要な身体所見及び臨床検査値異常が認められた場合、一覧表を作成した。

3.4.11.3 薬物動態

PK パラメータの記述統計量［例数、平均値、幾何平均値、中央値、範囲、標準偏差（SD）及び変動係数（CV）等］を群別に示した。全ての PK パラメータはノンコンパートメント解析により算出した。デュークラバシチニブ及び BMT-153261 の主要な PK パラメータ［Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)］を対数変換し、分散分析（ANOVA）を用いて、健康被験者と各肝機能障害被験者との比較を行った。幾何平均値を用いて、対照群に対する各肝機能障害群の主要な PK パラメータの比及び 90%信頼区間（CI）を算出した。

デュークラバシチニブ及び BMT-153261 の主要な PK パラメータの対数変換値と、Child-Pugh スコア、体重及び Child-Pugh スコアの根拠となる臨床検査値（アルブミン、ビリルビン、プロトロンビン時間）との関連性を検討した。

副次評価項目については、算出された PK パラメータの記述統計量（例数、平均値、SD、幾何平均値、%CV、中央値、最小値、最大値）を群別に示した。Tmax のみ例数、中央値、最小値及び最大値を示した。また、デュークラバシチニブ及び BMT-153261 の非結合形 Cmax、非結合形 AUC(0-T)及び非結合形 AUC(INF)について、ANOVA を実施した。未変化体及び代謝物の Tmax については、Wilcoxon の順位和検定も実施した。

3.4.12 結果

3.4.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

<u>被験者の内訳</u>

同意を取得した 50 例のうち 32 例が治験薬の投与を受け、32 例全例が試験を完了した。

<u>ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性</u>

被験者の約 66%は男性であった。全ての被験者が白人で、ヒスパニック又はラテン系でなかった。年齢、体重、身長及び BMI は選択基準を満たす範囲内であり、全ての群で同程度であった。

3.4.12.2 安全性

TEAE は全体で 3 例（9.4%）に発現し、健康被験者、軽度の肝機能障害被験者、中等度の肝機能障害被験者各 1 例であった。全ての TEAE は治験担当医師により軽度又は中等度と判断され、高度の TEAE は発現しなかった。健康被験者 1 例に発現した軽度の精巣痛は、治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された。その他の TEAE は全て治験薬と関連なしと判断された。全ての TEAE は試験終了前に消失した。

バイタルサイン又は心電図に関連した TEAE は認められなかった。TEAE として報告された臨床検査値異常はなかった。バイタルサイン、心電図又は身体所見について、臨床的に重要な所見は認められなかった。

3.4.12.3 薬物動態

デュークラバシチニブ

デュークラバシチニブの Cmax の幾何平均値は、全ての群で同程度であった。デュークラバシチニブの AUC(0-T)及び AUC(INF)の幾何平均値は、健康被験者と比較して、軽度の肝機能障害被験者で約 11%、中等度の肝機能障害被験者で約 40%、重度の肝機能障害被験者で約 43%高かった。同様に、CLT/F の幾何平均値は、健康被験者と比較して、軽度の肝機能障害被験者では同程度であり、中等度及び重度の肝機能障害被験者では低い傾向が認められた。デュークラバシチニブの非結合形分率（Fu）は、健康被験者（幾何平均値：0.11）と比較して、軽度及び中等度の肝機能障害被験者で同程度であり（幾何平均値の範囲：0.12～0.13）、重度の肝機能障害被験者で高かった（幾何平均値：0.18）。

デュークラバシチニブの Tmax 中央値の範囲は全ての群を通じて 2.00～2.48 時間であった。T-HALF の平均値は全ての群を通じてばらつきがあった。

デュークラバシチニブの総 Cmax の幾何平均値は、肝機能障害被験者と健康被験者で同程度であった。軽度肝機能障害被験者の総 AUC を健康被験者と比較したところ、推定される幾何平均値の比（GMR）の 90% CI には 1 が含まれた。GMR の推定値から、健康被験者と比較して、軽度の肝機能障害被験者では総 AUC の幾何平均値がわずかに増加（約 11%）することも示された。また中等度及び重度の肝機能障害被験者では総 AUC の幾何平均値がそれぞれ 40%及び 43%増加することが示された。さらに、軽度、中等度及び重度の肝機能障害被験者では、非結合形 Cmax の幾何平均値がそれぞれ 7%、26%及び 62%増加し、非結合形 AUC(INF)の幾何平均値がそれぞれ 13%（1.13 倍）、60%（1.60 倍）、131%（2.31 倍）増加することも示された。したがって、総デュークラバシチニブ（結合形薬物＋非結合形薬物）及び非結合形デュークラバシチニブの曝露量（AUC）は、健康被験者と比較して、軽度の肝機能障害被験者では同程度であり、中等度及び重度の肝機能障害被験者では高いことが示唆された。

BMT-153261

全体として、BMT-153261 の Cmax の幾何平均値は、健康被験者と比較して肝機能障害被験者で低かった。AUC(INF)の幾何平均値は、健康被験者と比較して、軽度の肝機能障害被験者では同程度であり、中等度及び重度の肝機能障害被験者ではそれぞれ約 20%及び 50%低かった。結果として、代謝物の比［MR(Cmax)及び MR(AUC)］は、健康被験者と比較して、中等度及び重度の肝機能障害被験者では低下した。Fu は、健康被験者と比較して、軽度及び中等度の肝機能障害被験者では同程度であり、重度の肝機能障害被験者ではわずかに高かった。非結合形 BMT-153261 の曝露量［Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)］についても、肝機能障害の重症度の上昇に伴い減少する傾向が認められた。代謝物の比｛MR[AUC(INF)]及び MR(Cmax)｝の幾何平均値は、健康被験者と比較して中等度及び重度の肝機能障害被験者で低かった。

BMT-153261 の Tmax 中央値の範囲は 3.52～5.96 時間であり、全ての群を通じて大きなばらつきが認められた。BMT-153261 の Tmax について、Wilcoxon の順位和検定を行った結果、重度の肝機能障害被験者と健康被験者との間で、3.46 時間の中央値の差が認められた。T-HALF の平均値は、健康被験者及び軽度の肝機能障害被験者と比較して、中等度及び重度の肝機能障害被験者で長かった。

GMR の推定値から、健康被験者と比較して、軽度、中等度及び重度の肝機能障害被験者では、BMT-153261 の Cmax の幾何平均値がそれぞれ 25%、59%及び 79%減少することが示された。AUC(INF)は重度の肝機能障害被験者 6 例中 1 例で得られ、ノンコンパートメント解析の基準を満たした。また、軽度、中等度及び重度の肝機能障害被験者では、AUC(0-T)の幾何平均値がそれぞれ 19%、53%及び 76%減少することが示された。同様に、非結合形 BMT-153261 の曝露量についても、肝機能障害の重症度の上昇に伴う減少が認められた。

3.4.13 結論

- 軽度の肝機能障害は総デュークラバシチニブと総 BMT-153261 の曝露量に影響を及ぼさなかった。中等度及び重度の肝機能障害は総デュークラバシチニブの AUC をある程度増加（重度の肝機能障害被験者において平均 43%増加）させたが、Cmax への影響はわずかであった。一方、中等度及び重度の肝機能障害は BMT-153261 の Cmax 及び AUC を減少させ、重度の肝機能障害被験者において平均 79%減少させた。
- 健康被験者並びに軽度、中等度及び重度の肝機能障害被験者にデュークラバシチニブ 12 mg を単回経口投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。
- 軽度の肝機能障害は非結合形デュークラバシチニブの曝露量に影響を及ぼさなかった。非結合形デュークラバシチニブの Cmax 及び AUC は肝機能障害の重症度の上昇に伴って徐々に増加し、重度の肝機能障害被験者においてそれぞれ平均 62%及び 131%増加した。
- 軽度の肝機能障害は非結合形 BMT-153261 の曝露量に影響を及ぼさなかった。非結合形 BMT-153261 の Cmax 及び AUC は肝機能障害の重症度の上昇に伴い徐々に減少し、重度の肝機能障害被験者においてそれぞれ平均 76%及び 74%減少した。
- 未変化体に対する代謝物（BMT-153261）の比｛MR(Cmax)及び MR[AUC(INF)］｝は肝機能障害の重症度の上昇に伴い緩やかに低下した。
- デュークラバシチニブの Fu は、健康被験者と比較して、軽度及び中等度の肝機能障害被験者では同程度であったが、重度の肝機能障害被験者ではやや高かった。BMT-153261 の Fu は、全ての肝機能障害被験者でおおむね同程度であった。

3.5 IM011-015 試験（参考資料：モジュール 5.3.3.4-1）

3.5.1 試験の標題

Effect of BMS-986165 on the Pharmacokinetics of Rosuvastatin【IM011-015 CSR, Synopsis】

3.5.2 治験実施施設及び地域

米国の 1 施設

3.5.3 試験期間

試験開始日：2017 年 2 月 2 日

試験終了日：2017 年 4 月 6 日

3.5.4 試験の相

第 1 相

3.5.5 目的

3.5.5.1 主要目的

- 健康被験者を対象としてデュークラバシチニブがロスバスタチンの薬物動態（PK）に及ぼす影響を評価する

3.5.5.2 副次目的

- デュークラバシチニブの定常状態の血漿中トラフ濃度を評価する
- ロスバスタチンを単剤投与及びデュークラバシチニブと併用投与したときのロスバスタチン単回投与時の PK の特徴を明らかにする
- デュークラバシチニブ反復投与時にロスバスタチンを単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する

3.5.5.3 探索的目的

必要に応じて、デュークラバシチニブの PK において、ADME 関連遺伝子における一塩基多型との関連性を探索的に評価する

3.5.6 試験デザイン

本試験は、健康被験者を対象にデュークラバシチニブの反復投与がロスバスタチンの全身曝露量に及ぼす影響を評価する第 1 相、オープンラベル、1 系列、薬物相互作用試験であった。男性又は妊娠の可能性がない女性の健康被験者をスクリーニングし、治験薬投与前 28 日以内に適格性を判定した。既往歴、身体所見、皮膚検査、身体測定、バイタルサイン、心電図、胸部 X 線、及び臨床検査の評価（結核を含む）により適格性が確認された。被験者は Day −1 から Day 13 まで治験実施施設に入院した。被験者には Day 1 にロスバスタチン 10 mg を単回経口投与、Day 5～8 及び Day 10～12 にデュークラバシチニブ 12 mg を 1 日 1 回経口投与、Day 9 にはデュークラバシチニブの経口投与と併用してロスバスタチン 10 mg を経口投与した。

投与期間中の規定のタイミングで、身体所見、バイタルサイン、心電図及び臨床検査を実施した。試験期間中、有害事象について被験者を注意深く観察した。ロスバスタチンの PK 解析用血液検体を

Day 1 の単独投与後及び Day 9 のデュークラバシチニブとの併用投与後の 96 時間まで採取した。デュークラバシチニブを単独投与した後、血漿中トラフ濃度測定用に血液検体を Day 7～9、Day 11 及び Day 13 に採取した。試験期間中に各被験者から約 260 mL の血液を採取した。

3.5.7 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：20 例

解析時：20 例全例が投与を受け、PK 及び安全性解析対象とされた。そのうち 17 例が試験を完了した。

3.5.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

年齢が 18 歳以上 50 歳以下、BMI が 18.0 kg/m^2 以上 32.0 kg/m^2 以下で、既往歴、身体所見、心電図、臨床検査値及び腎機能正常より健康と判断された男性及び女性（妊娠の可能性がない）で、同意文書に署名した者を本試験に適格とした。

3.5.9 治験薬及び投与方法

3.5.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

Day 1 の朝に、ロスバスタチン 10 mg（10 mg 錠 1 錠）を単回経口投与した。

Day 5 から Day 8 及び Day 10 から Day 12 まで、デュークラバシチニブ 12 mg（3 mg カプセル×4）を 1 日 1 回単回経口投与した。

Day 9 にデュークラバシチニブ 12 mg 及びロスバスタチン 10 mg を単回経口投与した。

3.5.9.2 対照薬、用法及び用量、投与期間

該当なし

3.5.10 評価項目

3.5.10.1 安全性

安全性の評価は、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図及び身体所見の結果に基づいて行った。

3.5.10.2 薬物動態

ロスバスタチン及びデュークラバシチニブの PK パラメータ（血漿中トラフ濃度はデュークラバシチニブのみ）は、それぞれの血漿中濃度推移データから算出した。個々の被験者の PK パラメータ値は、バリデートされた PK 解析プログラムにより、実際の時間を用いてノンコンパートメント法により算出した。ロスバスタチンの PK パラメータとして、Cmax、Tmax、AUC(0-T)、AUC(INF)、T-HALF を評価した。

3.5.11 統計手法

3.5.11.1 被験者数の設定

本試験の被験者数は、デュークラバシチニブ併用及び非併用下でロスバスタチンの Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)の幾何平均値の比（GMR）推定値の精度を考慮して設定した。

評価可能例を 18 例とした場合、GMR の 90%信頼区間（CI）が Cmax で 80%～124%、AUC(0-T)で 84%～119%、AUC(INF)で 88%～114%の範囲内に収まる確率は 80%であった。したがって、デュークラバシチニブ併用時及び非併用時の実測値の GMR が Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)で 1 である場合、ロスバスタチンのデータに基づく 90% CI は Cmax で（0.80, 1.24）、AUC(0-T)で（0.84, 1.19）、AUC(INF)で（0.88, 1.14）となる。

この計算は、過去に実施したロスバスタチンの DDI 試験の併合データから推定され、ロスバスタチンの log(Cmax)、log[AUC(0-T)]及び log[AUC(INF)]は正規分布し、被験者内標準偏差（SD）が、それぞれ 0.332、0.269 及び 0.198 になると仮定した。

脱落を考慮して、20 例が Day 1 に投与を受けた。

3.5.11.2 安全性

安全性データは、治験薬を 1 回以上投与された被験者を対象に、各処置及び全治験薬投与例ごとに要約した。全ての有害事象は、国際医薬用語集（MedDRA）の Version 20.0 を使用し、器官別大分類及び基本語別にコード化した。有害事象、重症度別有害事象、治験薬と関連のある有害事象及び臨床検査値の著しい異常を要約し、臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び身体所見について、事前に規定した範囲を外れた被験者の一覧表を作成した。

3.5.11.3 薬物動態

被験者のロスバスタチンの血漿中濃度推移プロファイルを一覧にし、デュークラバシチニブ併用の有無別及び規定採取時点別に要約した。個々の被験者の血漿中濃度推移図を作成した。各被験者の血漿中濃度推移を処置別に重ねて示した。ロスバスタチンについて、平均（+SD）血漿中濃度推移のプロットを示し、全ての処置について同じ図に重ねた。

個々の被験者のロスバスタチンの全ての PK パラメータについて、除外理由を含めて一覧にした。各 PK パラメータの要約統計量を処置別に表にまとめた。Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)の幾何平均値及び変動係数を示した。Tmax については中央値及び範囲を、その他の PK パラメータ（T-HALF 等）については平均値及び SD を示した。

デュークラバシチニブの血漿中トラフ濃度を一覧にして、デュークラバシチニブ併用の有無別及び試験日別に要約し、図示した。

投与を固定効果、被験者内の繰り返しを反復効果とした線形混合効果モデルを対数変換したPKパラメータ［Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)］に当てはめ、CI を算出した。このモデルでは Kenward-Roger法を用いて自由度を調整した。分散・共分散の初期の推定は、共通の分散又は共分散がないと仮定し、UN（無構造）に基づいて行ったが、共通の分散及び共分散の仮定が妥当であり、推定結果により支持された場合は、この UN の行列を評価し、より parsimonious なモデルである CS（複合対称性）を選択することとした。点推定値及び 90% CI を指数変換することによって算出した。

また、個々の被験者におけるロスバスタチン単独投与時に対するデュークラバシチニブ併用時の PK パラメータ［AUC(0-T)、AUC(INF)及び Cmax］の比と GMR 及びその 90% CI を図示した。さらに薬物間相互作用の全体的な評価のため、AUC(0-T)、AUC(INF)、及び Cmax の GMR 及びその 90% CI をフォレストプロットを用いて図示した。

3.5.12 結果

3.5.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

被験者の内訳

登録被験者 56 例のうち、20 例に治験薬を投与した。このうち 17 例（85.0%）が試験を完了した。2 例（10.0%）が有害事象により、1 例（5.0%）が組入れ基準に合致しなくなったため投与を中止した。

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

20 例全てが男性で、平均年齢は 30.3 歳、BMI は 26.95 kg/m^2 であった。人種は 11 例（55.0%）が白人、9 例（45.0%）が黒人又はアフリカ系アメリカ人で、民族は大半の 12 例（60.0%）がヒスパニック又はラテン系でなかった。

3.5.12.2 安全性

本試験の健康被験者においてデュークラバシチニブの反復投与、ロスバスタチンの単回投与、及びこれらの併用投与は安全であり、忍容性はおおむね良好であった。試験期間中に死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。被験者全体の 20 例中 19 例（95.0%）に有害事象が報告され、全ての有害事象は軽度と判定された。最も多くみられた有害事象は Day 5 から Day 8 のデュークラバシチニブ 1 日 1 回単独投与後のざ瘡であった。本試験で発現したざ瘡の有害事象は全て治験薬と関連ありと判断された。

ざ瘡に関するベースライン時の医師による総合評価（IGA）はグレード 1 が 2 例（10.0%）、グレード 0 及びグレード 2 が各 9 例（45.0%）であった。ベースライン時に IGA グレード 0 であった 9 例では、試験の進行に伴いグレードが徐々に上がり、Day 13 には IGA グレード 0、1 及び 2 がそれぞれ 3 例（15.0%）となった。デュークラバシチニブ投与後のざ瘡の増加に顕著な傾向は認められなかった。ベースライン時に IGA のグレード 2 のざ瘡が認められた被験者では、試験期間中にざ瘡のグレードの顕著な変化又は悪化は認められなかった。

被験者 2 例（被験者番号 1-27 及び 1-37；Day −1 のざ瘡の IGA グレードはそれぞれ 2 及び 1）は、ロスバスタチンの単回投与及びデュークラバシチニブの 3 回投与後の Day 8 にざ瘡（IGA グレード 3）の有害事象により治験薬の投与を中止した。2 例とも有害事象の治療を受け、皮膚科医の診察により、薬剤誘発性と考えられるざ瘡（被験者番号 1-27）及び発疹（被験者番号 1-37）と診断されたが、被験者番号 1-27 についてはストレス又は生活習慣に関連していた可能性があった。他の 1 例（被験者番号 1-26）は Day 1 のロスバスタチンの単回投与後、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（59 U/L；基準値 7～56 U/L）のため Day 1 に治験薬の投与を中止した。

2 例の被験者において、事前に規定した著しい臨床検査値異常の基準に合致する好中球絶対数減少が認められたが、追跡調査中に消失した。これらの著しい異常は有害事象として報告されなかった。その他に特筆すべき臨床検査値、心電図又はバイタルサインの異常は認められなかった。身体所見の異常は 19 例に認められ、全て皮膚の異常（ざ瘡、膿疱及び丘疹等）であった。

3.5.12.3 薬物動態

デュークラバシチニブを反復投与後にロスバスタチンを単回投与したときとロスバスタチン単独投与後の AUC(INF)の GMR の 90% CI は（0.8, 1.25）の範囲内であった。Cmax 及び AUC(0-T)の GMR の 90% CI の上限は 1.25 をわずかに上回った。

ロスバスタチンの T-HALF の平均値（SD）は、デュークラバシチニブとの併用投与時では 19.5（11.4）時間であったのに対し、単独投与時では 14.7（7.7）時間であった。デュークラバシチニブ併用時及び非併用時の Tmax の中央値は、それぞれ 3.0 時間及び 4.0 時間であった。

デュークラバシチニブを反復投与したとき、デュークラバシチニブの血漿中トラフ濃度は Day 9（デュークラバシチニブ投与 4 日後）のデュークラバシチニブとロスバスタチンの単回投与の併用前までに定常状態に達すると考えられた。

3.5.13 結論

- デュークラバシチニブ反復投与後にロスバスタチンを単回併用投与したとき、ロスバスタチン単独単回投与時と比較してロスバスタチンの Cmax 及び AUC に意味のある変化はみられず、併用投与後は幾何平均値が約 15%上昇した。
- デュークラバシチニブの血漿中トラフ濃度は、Day 9（デュークラバシチニブ投与 4 日後）のロスバスタチンとの併用前までに定常状態に達すると考えられた。
- ロスバスタチンの Tmax の中央値及び T-HALF の平均値は、ロスバスタチン単独投与時とデュークラバシチニブとの併用投与時で同程度であった。
- デュークラバシチニブの反復投与、ロスバスタチンの単回投与及びデュークラバシチニブとの併用投与は、本試験の健康被験者において安全で忍容性はおおむね良好であった。

3.6 IM011-025 試験（参考資料：モジュール 5.3.3.4-2）

3.6.1 試験の標題

An Open-Label, Single-Sequence Study to Investigate the Effects of BMS-986165 on the Single-Dose Pharmacokinetics of Methotrexate in Healthy Male Subjects【IM011-025 CSR, Synopsis】

3.6.2 治験実施施設及び地域

オランダの 1 施設

3.6.3 試験期間

試験開始日：2018 年 2 月 7 日

試験終了日：2018 年 3 月 28 日

3.6.4 試験の相

第 1 相

3.6.5 目的

3.6.5.1 主要目的

- メトトレキサート（MTX）の単独投与時及びデュークラバシチニブとの併用投与時の MTX の薬物動態（PK）を評価する

3.6.5.2 副次目的

- MTX の単独投与時及び MTX とデュークラバシチニブの併用投与時の MTX の安全性及び忍容性を評価する

3.6.6 試験デザイン

本試験は、デュークラバシチニブ投与が MTX の PK に及ぼす影響、並びに MTX の安全性及び忍容性を評価する、オープンラベル、1 系列試験である。

被験者は Day 1 及び Day 12 に MTX 7.5 mg の単回経口投与を、Day 2 及び Day 13 にロイコボリン（LEU）15 mg の単回経口投与を、Day 8～Day 14 にデュークラバシチニブ 12 mg の 1 日 1 回経口投与を受けた。被験者は、PK 用検体採取及び安全性評価を終了した後 Day 19 に退院した。

3.6.7 被験者数（計画時及び解析時）

評価可能な被験者 9 例を確保するため、合計 10 例の健康男性被験者を本試験に組み入れ、10 例とも本試験を完了した。

3.6.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

選択基準：

- 18 歳以上 50 歳以下、BMI が 18.0 kg/m^2 以上 32.0 kg/m^2 以下の健康な男性

除外基準：

- 被験者に潜在的なリスクをもたらす、又は本治験の目的を損なう可能性のある活動性の肝疾患を有する、若しくは既往歴がある
- MTX の添付文書に記載されている禁忌
- 慢性の細菌若しくはウイルス感染症を有する、又は既往歴がある
- 自己免疫疾患を有する、若しくは既往歴がある
- 重大な急性又は慢性の疾患を有する
- 治療を要する活動性の結核を有する、若しくは過去 3 年以内に潜在性結核が確認されている

3.6.9 治験薬及び投与方法

3.6.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

10 時間以上絶食した後、Day 1 の朝に MTX 7.5 mg（2.5 mg 錠×3）を単回経口投与した。

Day 2 の同時刻に、ロイコボリン 15 mg（15 mg 錠）を単回経口投与した。

Day 8 から Day 11 まで及び Day 14 に、デュークラバシチニブ 12 mg（3 mg カプセル×4）を 1 日 1 回単回経口投与した。

10 時間以上絶食した後、Day 12 にデュークラバシチニブ 12 mg 及び MTX 7.5 mg を単回経口投与した。

Day 13 にデュークラバシチニブ 12 mg 及びロイコボリン 15 mg を単回経口投与した。

3.6.9.2 対照薬、用法及び用量、投与期間

該当なし

3.6.10 評価項目

3.6.10.1 安全性

安全性は、有害事象、身体所見、皮膚検査、バイタルサイン、心電図、併用薬の使用及び臨床検査により評価した。

3.6.10.2 薬物動態

ノンコンパートメント解析を用いて MTX 濃度から MTX の PK パラメータを算出した［Cmax、Tmax、AUC(0-T)、AUC(INF)、λz、T-HALF、CL/F］。デュークラバシチニブ及び BMT-153261 の血漿中トラフ濃度は、投与前濃度の実測値から決定した。

3.6.11 統計手法

3.6.11.1 被験者数の設定

評価可能な被験者 9 例を確保するためには、必要な被験者数を 12 例以下とした。本探索的試験では、統計学的検出力のプロスペクティブな算出は行わなかった。デュークラバシチニブの定常状態における血漿中濃度が MTX の単回投与時の血漿中濃度に及ぼす影響、並びに MTX を単独投与及びデュークラバシチニブと併用投与したときの安全性及び忍容性に関する情報を得るために被験者数を設定した。

3.6.11.2 安全性

安全性解析は、治験薬を 1 回以上投与された被験者を対象に実施した。全ての有害事象は、国際医薬用語集（MedDRA）の Version 21.0 を用いて、器官別大分類、基本語別にコード化し、処置（MTX、デュークラバシチニブ、MTX 及びデュークラバシチニブ）ごとに要約表及び一覧表を作成した。治験薬の投与後に発現した有害事象を TEAE として評価した。バイタルサイン及び臨床検査結果を処置別に要約して一覧にした。心電図所見は治験担当医師が評価し、異常があれば要約して一覧にした。皮膚検査及び身体所見の一覧表を作成した。

3.6.11.3 薬物動態

MTX の PK に対するデュークラバシチニブの影響の統計解析は、MTX の Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)の対数変換値について、処置を固定効果、被験者内の測定値を反復効果とする線形混合効果モデルを用いて実施した。比較にあたり、MTX 単独投与を対照処置とした。モデルから導出した対数スケールでの処置間の差についての点推定値及び 90%信頼区間（CI）を逆対数変換し、元のスケールの幾何平均値の比（GMR）及び 90% CI の推定値を求めた。

3.6.12 結果

3.6.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

<u>被験者の内訳</u>

同意を取得した 29 例のうち 10 例に治験薬を投与した。全ての被験者が試験を完了した。

<u>ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性</u>

男性被験者 10 例において、年齢は 26 歳～47 歳で、BMI は 20.5 kg/m^2～28.8 kg/m^2 であった。人種は白人 9 例、黒人又はアフリカ系アメリカ人 1 例であった。民族は 1 例がヒスパニック又はラテン系であった。

3.6.12.2 安全性

TEAE は 10 例中 9 例（90%）に報告された。2 例以上に発現した TEAE は、ざ瘡、頭痛及び疲労であり、その他の TEAE はそれぞれ 1 例のみに報告された。合計 5 例（50%）の被験者に治験薬と関連あ

りと判断された TEAE が報告され、処置別では MTX 投与後 1 例、デュークラバシチニブ投与後 2 例、MTX＋デュークラバシチニブの併用投与後 3 例であった。デュークラバシチニブ投与後又は MTX＋デュークラバシチニブの併用投与後に合計 2 例以上に発現し、かつ治験薬と関連ありと判断された TEAE は、皮膚および皮下組織障害のざ瘡であった。全ての TEAE の重症度は軽度であり、無処置で回復した。

臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び皮膚検査の結果に被験者間及び被験者内変動が認められたが、臨床的に重要な傾向又はベースラインからの変化は認められなかった。

3.6.12.3 薬物動態

MTX 単独投与時と比較して、デュークラバシチニブとの併用投与後は、MTX の Cmax の幾何平均値及び総曝露量［AUC(INF)］の幾何平均値はそれぞれ約 11%及び 4%と軽微な増加がみられた。Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)の GMR の 90% CI は、いずれも影響なしと判断される（0.80, 1.25）の範囲内であった。

3.6.13 結論

- 定常状態におけるデュークラバシチニブの濃度は、MTX 単回投与時の PK に影響を及ぼさず、安全に併用投与することができることが示唆された。Cmax、AUC(0-T）及び AUC(INF)の GMR の 90% CI 推定値は、いずれも（0.80, 1.25）の範囲に含まれていた。
- MTX の単独投与時又はデュークラバシチニブとの併用投与時の MTX の単回投与は、安全かつ忍容性が良好であった。発現した有害事象は全て軽度であり、無処置で回復した。デュークラバシチニブ投与（単独投与又は MTX との併用投与）と関連ありと判断された主な TEAE は、皮膚および皮下組織障害のざ瘡であった。

3.7 IM011-039 試験（参考資料：モジュール 5.3.3.4-3）

3.7.1 試験の標題

The Effect of BMS-986165 on the Pharmacokinetics of a Combined Oral Contraceptive (Ethinyl Estradiol/Norethindrone) in Healthy Female Subjects 【IM011-039 CSR, Synopsis】

3.7.2 治験実施施設及び地域

米国の 1 施設

3.7.3 試験期間

試験開始日：2017 年 8 月 30 日

試験終了日：2017 年 12 月 19 日

3.7.4 試験の相

第 1 相

3.7.5 目的

3.7.5.1 主要目的

デュークラバシチニブが norethindrone（NET）及びエチニルエストラジオール（EE）の Cmax 及び AUC(TAU)に及ぼす影響を評価する

3.7.5.2 副次目的

- デュークラバシチニブ、NET 及び EE の薬物動態（PK）を検討する
- デュークラバシチニブと NET/EE の併用投与の安全性及び忍容性を評価する

3.7.6 試験デザイン

本試験は、デュークラバシチニブと経口避妊薬である Loestrin 1.5/30（NET 1.5 mg/EE 30 µg）との薬物相互作用を評価するための、2 サイクル、反復投与、1 系列、クロスオーバー試験であった。

試験期間は、28 日間のスクリーニング期間、28 日間のサイクル 1 及び 30±2 日間のサイクル 2 を含め、計 86±2 日間であった。

サイクル 1 の試験スケジュール

- Day −28～Day −1：スクリーニング及び組入れ
- Day −1：治験実施施設に入院（Day 1 に退院）
- Day 1～Day 21：Loestrin 1.5/30 を 1 日 1 回投与
- Day 7、Day 14：治験実施施設に外来受診
- Day 20：治験実施施設に入院
- Day 21：NET/EE の PK 検体採取
- Day 22：退院
- Day 28：サイクル 2 の Day −1 に相当：サイクル 2 のために治験実施施設に入院

サイクル 2 の試験スケジュール

- Day −1：サイクル 2 のために治験実施施設に入院
- Day 1～Day 21：Loestrin 1.5/30 を 1 日 1 回投与
- Day 8～Day 21：デュークラバシチニブ 12 mg を朝と夜（朝の投与から 12 時間後）に投与
- Day 21～Day 22：NET/EE の PK 検体採取
- Day 21～Day 23：デュークラバシチニブの PK 検体採取
- Day 23：退院
- Day 30±2：追跡調査来院

3.7.7 被験者数（計画時及び解析時）

18 例以上の完了例を確保するために、計画被験者数は合計 24 例とした。サイクル 1 で治験薬を投与された 24 例全例がサイクル 1 を完了し、PK 及び安全性解析対象とされた。そのうち 22 例がサイクル 2 に移行した後、19 例がサイクル 2 の投与を完了し、追跡不能となった 1 例を除き、18 例が試験を完了した。

3.7.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

選択基準：

- 年齢が 18 歳以上 40 歳以下、体重 50 kg 以上、BMI が 18.0 kg/m^2 以上 32.0 kg/m^2 以下の健康で妊娠可能な女性
- EE を含有する配合経口避妊薬を服用している

除外基準：

- 過去 3 ヵ月間に慢性頭痛（月 15 日以上発現）の既往歴がある
- 重篤な細菌感染及びウイルス感染の既往歴がある
- 免疫不全状態が確認されている若しくは疑われる、又は免疫状態を低下させる疾患の既往歴がある
- 感染症を発症させる可能性のある要因を有する
- サイクル 1 の入院前 7 日以内に、感染症、活動性感染症、発熱性疾患などの重大な急性又は慢性の医学的疾患が認められている

3.7.9 治験薬及び投与方法

3.7.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

いずれのサイクルも Day 1 から Day 21 まで、Loestrin 1.5/30（NET 1.5 mg/EE 30 µg）を 1 日 1 回投与した。

サイクル 2 の Day 8 から Day 21 まで、デュークラバシチニブ 12 mg を朝と夜（朝の投与から 12 時間後）に投与した。朝の投与前 8 時間以上、投与後 1 時間絶食した。

3.7.9.2 対照薬、用法及び用量、投与期間

該当なし

3.7.10 評価項目

3.7.10.1 安全性

安全性は、有害事象、併用薬、臨床検査、心電図、身体所見、皮膚検査及びバイタルサインにより評価した。

3.7.10.2 薬物動態

NET、EE、デュークラバシチニブ、及びデュークラバシチニブの代謝物である BMT-153261 の血漿中濃度、並びに PK パラメータ

3.7.11 統計手法

3.7.11.1 被験者数の設定

18 例以上の評価可能な被験者を確保するために、脱落の可能性に備えて、24 例の被験者に治験薬を投与した。デュークラバシチニブの併用投与は NET 及び EE の PK に影響を及ぼさなかったと仮定した場合、評価可能な被験者が 18 例のとき、EE の Cmax 及び AUC(TAU)の幾何平均値の比（GMR）の 90%信頼区間（CI）が（0.80, 1.25）の範囲内に収まる確率は、96.41%であった。同様に、評価可能な被験者が 18 例のとき、NET の Cmax 及び AUC(TAU)の GMR の 90% CI が（0.80, 1.25）の範囲内に収まる確率は、80.76%であった。

3.7.11.2 安全性

安全性解析は、治験薬を 1 回以上投与された被験者を対象に実施した。全ての有害事象は国際医薬用語集（MedDRA）の Version 20.1 に基づき、器官別大分類及び基本語別にコード化し、要約表及び一覧表にまとめた。治験薬（デュークラバシチニブ又は Loestrin）の投与後に発現した有害事象を TEAE として評価した。有害事象、バイタルサイン及び心電図について一覧表を作成し、サイクル別に要約した。心電図パラメータは、記述的に要約した。心電図は治験担当医師が評価し、異常があれば要約して一覧にした。個々の被験者の臨床検査結果、身体所見、及び皮膚検査の一覧表を作成した。

3.7.11.3 薬物動態

NET、EE、デュークラバシチニブ及びその代謝物の PK パラメータを、ノンコンパートメント解析を用いて血漿中濃度から算出した。関連する PK パラメータの記述統計量［例数、平均値、標準偏差、変動係数（CV）、最小値、中央値、最大値及び幾何平均値］を記載した。主要な PK パラメータ：Cmax、Tmax 及び AUC(TAU)

3.7.12 結果

3.7.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

登録被験者 49 例のうち 24 例に治験薬を投与し、このうち 18 例が試験を完了した。試験を中止した 6 例の中止理由は、被験者による同意撤回が 4 例、有害事象及び追跡不能がそれぞれ 1 例であった。

3.7.12.2 安全性

本試験で死亡又は重篤な有害事象は認められなかった。デュークラバシチニブの安全性プロファイルは過去の試験で認められたものと同様であった。注目すべき TEAE は肝トランスアミナーゼの増加（ALT 及び AST）及び皮膚の有害事象（主にざ瘡様皮膚炎）であった。

肝トランスアミナーゼの増加が試験中に 6 例で報告され、いずれもサイクル 2 で認められた。これらの肝トランスアミナーゼの増加は総ビリルビンの増加を伴わず、無症候性であった。

肝トランスアミナーゼの増加の TEAE は、1 例を除き軽度であり、無処置で回復した。中等度と判断された 1 例は、Loestrin の投与は継続したがデュークラバシチニブの投与中止に至り（サイクル 2 の Day 19）、肝トランスアミナーゼ値は無処置で正常値に回復した。

サイクル 2 に進んだ被験者 22 例中 20 例（90.9%）で皮膚の TEAE が認められた。最も高頻度に認められた TEAE はざ瘡様皮膚炎であり、サイクル 2 で 19 例に認められ、いずれもデュークラバシチニブと関連ありと判断された。皮膚の TEAE は、主に非ステロイド性の外用薬で治療された。最もよく使用した薬剤は、2%サリチル酸洗浄液、10%過酸化ベンゾイル溶液、及び 1%アダパレンゲルであった。デュークラバシチニブの投与終了後、被験者のざ瘡様皮膚炎は徐々に軽快した。これらの皮膚の TEAE により試験を中止した被験者はいなかった。

3.7.12.3 薬物動態

Loestrin とデュークラバシチニブの併用投与時では、Loestrin の単独投与時と比較して、NET 又は EE の Cmax の幾何平均値に差異は認められなかった。NET/EE とデュークラバシチニブの併用投与時では、NET/EE の単独投与時と比較して、NET 及び EE の AUC(TAU)の幾何平均値は、それぞれ約 10%及び 4%の増加を示した。NET 及び EE の Cmax 及び AUC(TAU)について、GMR の 90% CI は全て（0.80, 1.25）の範囲内に収まり、デュークラバシチニブは NET 又は EE の PK に影響を及ぼさないことが示された。

Loestrin の単独経口投与時（サイクル 1）及びデュークラバシチニブとの併用投与時（サイクル 2）において、NET 及び EE の血漿中濃度は投与後 24 時間まで定量可能であった。いずれのサイクルでも、NET 及び EE は速やかに吸収され、投与の約 1.5 時間後に最高濃度に達した後、二相性の消失を示した。NET の最終消失相はサイクル間で同様であり、投与の約 5 時間後から投与 24 時間後の最終検体採取時点までであった。EE の最終消失相もサイクル間で同様であり、投与の約 8 時間後から投与 24 時間後の最終検体採取時点までであった。

Loestrin とデュークラバシチニブとの併用投与時（サイクル 2）において、デュークラバシチニブは速やかに吸収され、投与の約 1.5 時間後に最高血漿中濃度に達した後、少なくとも投与 12 時間後まで緩やかに消失した。全ての被験者で最終投与の 36 時間後に血漿中濃度が定量可能であった。

Loestrin とデュークラバシチニブとの併用投与時（サイクル 2）において、デュークラバシチニブは速やかに活性代謝物 BMT-153261 に代謝された。定常状態の BMT-153261 の血漿中濃度は投与の約 1.5 時間後に最高値に達し、少なくとも投与 12 時間後まで定量可能であった。全ての被験者でデュークラバシチニブの最終投与の 36 時間後まで BMT-153261 の血漿中濃度が定量可能であった。

3.7.13 結論

- デュークラバシチニブは、NET 又は EE のいずれの Cmax 及び AUC(TAU)に対しても影響を及ぼさなかった。
  - デュークラバシチニブと Loestrin の併用投与において、NET の Cmax 及び AUC(TAU)に影響は認められなかった［GMR（90% CI）：Cmax は 1.033（0.944, 1.131）、AUC(TAU)は 1.104（1.024, 1.190）］。
  - デュークラバシチニブと Loestrin の併用投与において、EE の Cmax 及び AUC(TAU)に影響は認められなかった［GMR（90% CI）：Cmax は 0.986（0.893, 1.088）、AUC(TAU)は 1.043（0.991, 1.098）］。
  - デュークラバシチニブは、NET 又は EE のいずれの PK パラメータに対しても影響を及ぼさなかった。デュークラバシチニブと Loestrin の併用投与は、NET 又は EE の Tmax に影響を及ぼさないと考えられた。
  - 定常状態でのデュークラバシチニブの Cmax 及び AUC(TAU)の幾何平均値は、デュークラバシチニブの過去の臨床試験で観察された結果の範囲内であった［幾何平均値（%CV）：Cmax は 177 ng/mL（16.9%）、AUC(TAU)は 1232 ng•h/mL（17.3%）］。
- デュークラバシチニブ 12 mg BID を NET 1.5 mg/EE 30 µg と併用投与したときの忍容性はおおむね良好であった。
  - 本試験では死亡及び重篤な有害事象は報告されなかった。
  - 肝トランスアミナーゼの増加がデュークラバシチニブ 12 mg BID を投与された 6 例に認められたが、中等度と判断された 1 例を除き、重症度は軽度であった。肝トランスアミナーゼの増加が認められた被験者は無症候であり、総ビリルビンの増加は認められなかった。全ての被験者で ALT 及び AST は無処置で正常値に回復した。
  - サイクル 2 の被験者 20 例（90.9%）で皮膚の TEAE が認められた。最も高頻度に認められた TEAE はざ瘡様皮膚炎であり、19 例に認められた。いずれも治験担当医師によりデュークラバシチニブの投与と関連ありと判断された。これらの TEAE により投与を中止した被験者はなく、デュークラバシチニブの投与完了後に被験者は徐々に軽快した。
  - 妊娠可能な女性に対して、デュークラバシチニブと経口避妊薬は安全に併用投与することができると考えられる。

3.8 IM011-045 試験（参考資料：モジュール 5.3.3.4-4）

3.8.1 試験の標題

An Open-Label, Single-Sequence Study to Investigate the Effects of Cyclosporine on the Pharmacokinetics of BMS-986165 at Steady State in Healthy Male Participants【IM011-045 CSR, Synopsis】

3.8.2 治験実施施設及び地域

米国の 1 施設

3.8.3 試験期間

試験開始日：2018 年 3 月 6 日

試験終了日：2018 年 5 月 4 日

3.8.4 試験の相

第 1 相

3.8.5 目的

3.8.5.1 主要目的

- 健康被験者を対象に、シクロスポリン単回投与がデュークラバシチニブ反復投与時の薬物動態（PK）に及ぼす影響を評価する

3.8.5.2 副次目的

- 健康被験者を対象に、シクロスポリン単回投与が定常状態におけるデュークラバシチニブの安全性及び忍容性に及ぼす影響を評価する
- 健康被験者を対象に、シクロスポリン単回投与がデュークラバシチニブの副次的 PK パラメータに及ぼす影響を評価する

3.8.6 試験デザイン

本試験は、男性健康被験者を対象にシクロスポリンがデュークラバシチニブの定常状態における PK に及ぼす影響を検討するオープンラベル、1 系列試験であった。

被験者は、治験薬投与前 28 日以内にスクリーニング評価を受け、既往歴、身体所見、身体測定、皮膚検査、バイタルサイン、心電図及び臨床検査の評価（結核を含む）によって適格性が確認された。被験者は Day −1 に治験実施施設に入院し、適格基準を引き続き満たした場合、Day 11 の退院まで治験実施施設に入院した。被験者にデュークラバシチニブ 6 mg を Day 1、2、3、4 及び 5 に 1 日 1 回経口投与した後、Day 6 にデュークラバシチニブ 6 mg とシクロスポリン 500 mg を併用で経口投与した。PK 用検体採取の日は、一晩（10 時間以上）絶食した後に投与した。被験者は 5 日間のウォッシュアウト期間を経て、安全性評価を完了後 Day 11 に退院した。

投与日の投与前に、身体所見、バイタルサイン、心電図及び臨床検査を実施し、治験期間中は、有害事象について被験者を注意深くモニタリングした。デュークラバシチニブ及びその代謝物（BMT-153261 及び BMT-158170）の分析用血液検体は Day 5 及び Day 6 のデュークラバシチニブ投与後 24 時間まで採取し、シクロスポリンの分析用検体は Day 6 のシクロスポリン投与後 24 時間まで採取した。治験期間中、各被験者から約 231 mL の血液を採取した。

3.8.7 被験者数（計画時及び解析時）

少なくとも 18 例の評価可能な被験者を確保するため、Day 1 に投与する被験者数を 20 例とした。治験薬を投与された被験者 20 例が安全性解析の対象となった。2 例が有害事象のために Day 5 の PK 用検体採取前に試験中止となり、PK 解析対象集団から除外された。18 例の被験者が本試験を完了した。

3.8.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

18 歳以上 50 歳以下で、BMI が 18.0 kg/m^2 以上 32.0 kg/m^2 以下の健康男性

3.8.9 治験薬及び投与方法

3.8.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

Day 1～6 に、各被験者にデュークラバシチニブ 6 mg（3 mg カプセル×2）を単回経口投与した。また、Day 6 にシクロスポリン 500 mg（100 mg カプセル×5）をデュークラバシチニブと併用で単回経口投与した。

3.8.9.2 対照薬、用法及び用量、投与期間

該当なし

3.8.10 評価項目

3.8.10.1 安全性

安全性は、有害事象、臨床検査、心電図、バイタルサイン及び身体所見により評価した。

3.8.10.2 薬物動態

デュークラバシチニブと代謝物（BMT-153261 及び BMT-158170）の血漿中濃度、デュークラバシチニブと代謝物の PK パラメータ及びシクロスポリンの全血中濃度を解析した。PK の主要なパラメータは、Cmax 及び AUC(TAU)、副次的なパラメータは、Tmax 及び代謝物比とした。

3.8.11 統計手法

3.8.11.1 被験者数の設定

18 例以上の評価可能な被験者を確保するため、Day 1 に投与する被験者数を 20 例とした。被験者数は統計学的検出力に基づくものではなく、PK を評価する試験における一般的な人数を採用した。

3.8.11.2 安全性

有害事象の評価は、治験薬を 1 回以上投与された被験者を対象に実施した。有害事象は、国際医薬用語集（MedDRA）の Version 21.0 を用いて、器官別大分類及び基本語別にコード化し、（デュークラバシチニブ又はシクロスポリンとの）因果関係及び重症度ごとに要約表を作成した。要約には治験薬の投与後に発現した有害事象（TEAE）のみを含め、各処置及び全治験薬投与例ごとに示した。

バイタルサイン及び心電図パラメータの要約統計量を規定時点別に示した。バイタルサイン、心電図、身体所見及び皮膚検査について、被験者別に一覧を作成した。身体所見及び皮膚検査で臨床的に重要な所見が認められた場合は、有害事象として報告した。

3.8.11.3 薬物動態

全てのパラメータについて要約統計量及びグラフを作成し、さらに、個々のデータを一覧表に示した。シクロスポリン単回投与がデュークラバシチニブの反復投与時の PK に及ぼす影響を、血漿中 PK パラメータ［デュークラバシチニブ並びにその代謝物 BMT-153261 及び BMT-158170 の Cmax 及び AUC(TAU)］の幾何平均値の比（GMR）及び 90%信頼区間（CI）を用いて評価した。

3.8.12 結果

3.8.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

<u>被験者の内訳</u>

登録被験者 54 例のうち、20 例に治験薬を投与した。2 例が Day 5 の PK 用検体採取前に有害事象（発熱）のため試験を中止したが、これらの有害事象は軽度であり、試験終了時までに回復した。残りの 18 例は本試験を完了した。

<u>ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性</u>

全ての被験者は男性で、大部分がヒスパニック又はラテン系ではない白人であった。年齢及び BMI は、それぞれ治験実施計画書に規定される 18～50 歳及び 18.0～32.0 kg/m^2 の範囲内であった。

3.8.12.2 安全性

死亡、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象は認められなかった。2 例がデュークラバシチニブ単独投与後の発熱により試験を中止したが、いずれも軽度で、試験終了時までに回復した。バイタルサイン、心電図及び臨床検査値に、臨床的に重要な傾向は認められなかった。試験期間全体で 19 例に 83 件の TEAE が発現した。全ての TEAE の重症度は軽度であり、試験終了時までに回復した。デュークラバシチニブ又はシクロスポリンと関連ありと判断された TEAE は、それぞれ 8 例に 20 件及び 14 例に 32 件発現した。最もよくみられた、治験薬と関連ありと判断された TEAE は、ざ瘡（デュークラバシチニブと関連あり）、熱感、悪心（それぞれシクロスポリンと関連あり）、頭痛（大部分はシクロスポリンと関連あり）であった。治験薬と関連ありと判断された TEAE の発

現割合は併用投与時の方が高かった。これらの所見に基づき、シクロスポリン併用有無に関わらずデュークラバシチニブ投与は安全で、忍容性は良好と考えられた。

3.8.12.3 薬物動態

健康男性被験者にデュークラバシチニブの定常状態においてシクロスポリンを単回併用投与したとき、デュークラバシチニブ又はその主要代謝物（BMT-153261 及び BMT-158170）の曝露量に臨床的に意味のある影響は認められなかった。デュークラバシチニブと BMT-153261 の AUC(TAU)の GMR の 90% CI は、影響のない範囲である（0.80, 1.25）には含まれていなかったが、総曝露量がそれぞれ 29%及び 21%増加しても、デュークラバシチニブの効果が低下したり、安全性上の懸念が増大したりすることはないと考えられることから、臨床的に意味のある変化ではないと考えられる。

また、シクロスポリンとデュークラバシチニブの併用投与はデュークラバシチニブの吸収に影響を及ぼさないと考えられた。デュークラバシチニブの Tmax の中央値は、単独投与又はシクロスポリンとの併用投与に関わらず 2.5 時間であった。さらに、デュークラバシチニブの主要代謝物である BMT-153261 及び BMT-158170 への代謝は、シクロスポリンの存在下と非存在下で類似していた。シクロスポリンとの併用投与後は、Tmax の中央値は BMT-153261 及び BMT-158170 ともにそれぞれ 2 時間及び 1.5 時間延長したが、BMT-153261 の Cmax 代謝物比は変化せず、BMT-153261 の AUC(TAU)の代謝物比、並びに BMT-158170 の Cmax 及び AUC(TAU)のいずれもわずかに減少したのみであった。以上より、Tmax の延長及び代謝物曝露量の変化は、デュークラバシチニブの効果を低下させたり、安全性の懸念を増大させたりすることはないと予想されるため、臨床的に重要ではないと考えられる。

3.8.13 結論

- シクロスポリンとデュークラバシチニブの併用投与は、デュークラバシチニブの Cmax 及び AUC(TAU)に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかったことから、BCRP と P-gp を同時に阻害するような薬剤と併用する場合でも、薬物相互作用が生じる可能性は低いことが示唆された。
- 全体として、デュークラバシチニブは、シクロスポリンとの併用の有無に関わらず、安全であり忍容性が認められた。
- シクロスポリンとデュークラバシチニブの併用投与は、BMT-153261 及び BMT-158170 の Cmax 及び AUC(TAU)に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかったことから、BCRP と P-gp を同時に阻害するような薬剤と併用する場合でも、薬物相互作用が生じる可能性は低いことが示唆された。
- PK の副次的パラメータについては、BMT-158170 の代謝物比を除き、シクロスポリン併用投与の影響を受けなかった。
  - デュークラバシチニブとシクロスポリンの併用投与後に、BMT-158170 の MR(Cmax)及び MR[AUC(TAU)]がそれぞれ 20%及び 12%減少したが、これらの減少は臨床的に意味のあるものでないと考えられた。

3.9 IM011-071 試験（参考資料：モジュール 5.3.3.4-5）

3.9.1 試験の標題

An Open-label, Single-sequence Study to Investigate the Effects of BMS-986165 at Steady-State on the Single Dose Pharmacokinetics of Mycophenolate Mofetil (MMF) in Healthy Male Subjects【IM011-071 CSR, Synopsis】

3.9.2 治験実施施設及び地域

米国の 1 施設

3.9.3 試験期間

試験開始日：2018 年 8 月 17 日

試験終了日：2018 年 10 月 22 日

3.9.4 試験の相

第 1 相

3.9.5 目的

3.9.5.1 主要目的

- 定常状態のデュークラバシチニブがミコフェノール酸モフェチル（MMF）の薬物動態（PK）に及ぼす影響をミコフェノール酸（MPA）の測定によって評価する

3.9.5.2 副次目的

- MPA の副次的 PK パラメータに対する定常状態のデュークラバシチニブの影響を評価する
- MPA の代謝物であるフェノール性水酸基グルクロン酸抱合体（MPAG）、デュークラバシチニブ及び BMT-153261 の PK を評価する
- デュークラバシチニブを単独投与及び MMF 単回投与と併用投与したときの定常状態におけるデュークラバシチニブの安全性及び忍容性を評価する

3.9.6 試験デザイン

本試験は、男性健康被験者を対象にデュークラバシチニブの反復投与が MMF の PK に及ぼす影響を検討する、オープンラベル、1 系列試験である。

被験者は、Day 1～5 及び Day 7～9 にデュークラバシチニブ 12 mg 1 日 1 回、Day 6 に MMF 1000 mg 及びデュークラバシチニブ 12 mg、Day 14 に MMF 1000 mg の投与を受け、Day 18 に退院した。

3.9.7 被験者数（計画時及び解析時）

18 例が本試験を完了できるよう、約 22 例の被験者の組入れを計画した。20 例が投与を受け、安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団とされた。

3.9.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

選択基準：

- 身体所見、心電図及び臨床検査において臨床的に重要な正常範囲からの逸脱がないと判断された健康男性で、治験担当医師に重要と判断される既往歴が認められない
- スクリーニング時に BMI が 18.0 kg/m^2 以上 32.0 kg/m^2 以下、かつ体重が 50 kg 以上
- スクリーニング時に推定糸球体ろ過速度（GFR）が以下の式により 80 mL/min/1.732 m^2 超で腎機能が正常である：
  GFR = 141 ×[min (SCr/κ, 1)$^{\alpha}$ ×max (SCr/κ, 1)$^{-1.209}$×(0.993)^{年齢} ×1.018 (女性の場合)×1.159 (黒人の場合)]
  SCr は血清クレアチニン（mg/dL）、κ は女性で 0.7 又は男性で 0.9、α は女性で−0.329 又は男性で−0.411、min は SCr/κ の最小値又は 1、max は SCr/κ の最大値又は 1 を示す。

除外基準：

- 被験者に潜在的リスクをもたらす、又は治験の目的を損なう可能性のある活動性の肝疾患を有する、若しくは既往歴がある
- スクリーニング時に抗 JC ウイルス抗体検査が陽性
- MMF、デュークラバシチニブ又は関連化合物に対するアレルギー歴がある
- 重大な薬物アレルギー（アナフィラキシー又は肝毒性等）の既往歴がある
- 治験薬投与前の心電図で以下のいずれかが認められ、再測定により確認された：PR ≥ 210 msec、QRS ≥ 120 msec、QT 間隔 ≥ 500 msec、QTcF 間隔 ≥ 450 msec
- スクリーニング前 3 ヵ月以内に感染した急性若しくは慢性の細菌、真菌、又はウイルス感染症（肺炎、敗血症など）を有する、若しくは既往歴がある
- 自己免疫疾患が確認されている又は疑われる
- 結核の既往歴又はリスクがある

3.9.9 治験薬及び投与方法

3.9.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

Day 1 から Day 5 まで、デュークラバシチニブ 12 mg（12 mg 錠）を 1 日 1 回経口投与した。Day 5 は投与前 10 時間以上、投与後 4 時間絶食した。

Day 6 に、10 時間以上絶食した後にデュークラバシチニブ 12 mg 及び市販の MMF（セルセプト®）1000 mg（500 mg 錠×2）を単回経口投与後、更に 4 時間絶食を継続した。

Day 7 から Day 9 まで、デュークラバシチニブ 12 mg を 1 日 1 回経口投与した。

Day 14 に、10 時間以上絶食した後に MMF 1000 mg を単回経口投与し、更に 4 時間絶食を継続した。

3.9.9.2 対照薬、用法及び用量、投与期間

該当なし

3.9.10 評価項目

3.9.10.1 安全性

安全性は、有害事象、臨床検査、心電図、身体所見、バイタルサイン、皮膚検査及び併用薬の使用により評価した。

3.9.10.2 薬物動態

デュークラバシチニブ、代謝物 BMT-153261 及び BMT-158170、並びに MMF 代謝物である MPA 及び MPAG の血漿中濃度を測定し、各分析対象物に関連する PK パラメータを算出した。

- MPA の主要な PK パラメータ：Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)
- MPA の副次的な PK パラメータ：Tmax 及び T-HALF
- MPAG、デュークラバシチニブ、BMT-153261 及び BMT-158170 の PK パラメータ

3.9.11 統計手法

3.9.11.1 被験者数の設定

18 例以上の評価可能な被験者を確保するため、組み入れる被験者数を約 22 例とした。評価可能な被験者が 18 例のとき、MPA の Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)に差が存在する場合、検出力 90%超でこれらのパラメータの幾何平均値の比（GMR）が 1.25 以上となる。Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)の GMR が 1 である場合、評価可能な被験者が 18 例のときに 90%信頼区間（CI）が（0.80, 1.25）の範囲内に収まる確率は 80%超であった。

この計算は、過去に得られた変動係数から推定され、MPA の ln(Cmax)、ln[AUC(0-T)]及び ln[AUC(INF)]は正規分布し、被験者内推定標準偏差（SD）がそれぞれ 0.295、0.281 及び 0.270 になると仮定した。

3.9.11.2 安全性

安全性解析は、治験薬を 1 回以上投与された被験者を対象に実施した。全ての有害事象は、国際医薬用語集（MedDRA）の version 21.0 を用いて、器官別大分類及び基本語別にコード化し、各処置及び全治験薬投与例ごとに要約した。治験薬の投与後に発現した有害事象を TEAE として評価した。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図は時点別に要約し、一覧表を作成した。身体所見に異常が認められた場合は一覧表に記載した。

3.9.11.3 薬物動態

デュークラバシチニブ、代謝物 BMT-153261 及び BMT-158170、並びに MMF 代謝物である MPA 及び MPAG の PK パラメータを、ノンコンパートメント解析を用いて血漿中濃度から算出した。PK パラメータの記述統計量（例数、平均値、SD、変動係数、幾何平均値、中央値、最小値及び最大値）を算出した。Tmax については、例数、中央値、最小値及び最大値のみを要約した。

3.9.12 結果

3.9.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

被験者の内訳

登録被験者 131 例のうち、20 例に治験薬を投与した。全ての被験者が試験を完了し、投与中止例はいなかった。

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

MMF が催奇形性を有するため女性は本試験から除外され、被験者は全て男性であった。被験者の85.0%は白人であった。

3.9.12.2 安全性

デュークラバシチニブは、MMF 併用の有無に関わらず、おおむね良好な忍容性を示した。デュークラバシチニブの単独投与時及び MMF との併用時に認められた有害事象は、いずれも 6 例（30%）に 12 件であった。死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。全ての TEAE の重症度は軽度又は中等度であり、試験終了時までに回復した。臨床的に意味のある心電図異常は認められず、バイタルサインの変化に特筆すべきものはなかった。

本試験で認められた特に注目すべき有害事象は皮膚の有害事象及び感染症であった。

- 皮膚の TEAE は 6 例に 7 件報告され、全ての事象がデュークラバシチニブ単独投与時又は MMF 併用時に認められた。
- 感染症の TEAE は 2 例に 2 件報告された。感染症の TEAE のうち、1 件（麦粒腫）はデュークラバシチニブと MMF の併用投与時に、もう 1 件（外耳炎）は MMF の単独投与時に発現した。

3.9.12.3 薬物動態

- デュークラバシチニブとの併用投与時において、MMF の活性代謝物である MPA の Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)の GMR の 90% CI は、外れ値により Cmax の 90% CI の上限が 1.25 をわずかに上回った（1.33）ことを除き、（0.8, 1.25）の範囲に含まれていた。
- MMF 1000 mg をデュークラバシチニブと併用投与した場合、MMF を単独投与したときと比較して MPA の Cmax は約 8%増加したが、AUC(0-T)及び AUC(INF)に影響は認められなかった。これらの変化は、臨床的に意味のあるものではなく、被験者 1 例で Cmax 比が高かったためであると考えられた。
- MPA の副次的な PK パラメータ（T-HALF 及び Tmax）及び MPAG の全ての PK パラメータ［Cmax、Tmax、T-HALF、AUC(0-T)及び AUC(INF)］は、MMF 1000 mg の単独投与時及び定常状態のデュークラバシチニブとの併用投与時でおおむね同程度であった。
- デュークラバシチニブ並びにその代謝物 BMT-153261 及び BMT-158170 の平均血漿中濃度及び PK パラメータは、MMF 1000 mg の併用投与の影響を受けなかった。

- デュークラバシチニブ及び MMF の併用投与後に、未変化体に対する BMT-153261 の Cmax の比及び AUC(TAU)の比は減少したが、これらの減少は臨床的に意味のあるものではないと考えられた。

3.9.13 結論

- デュークラバシチニブの定常状態（12 mg 1 日 1 回投与）に MMF を併用投与しても、MPA（MMF の活性代謝物）の PK プロファイルに対して臨床的に意味のある影響は認められなかったことから、MMF をデュークラバシチニブと併用投与しても薬物相互作用が起こる可能性は低いことが示唆される。
  - デュークラバシチニブは MPA の Tmax 又は T-HALF には影響を及ぼさなかった。
  - デュークラバシチニブは MPAG の PK パラメータには影響を及ぼさなかった。
- デュークラバシチニブ（12 mg 1 日 1 回投与）を単独投与及び MMF と併用投与したときの忍容性はおおむね良好であった。本試験では、死亡又はその他の重篤な有害事象は認められなかった。

3.10 IM011-087 試験（参考資料：モジュール 5.3.3.4-6）

3.10.1 試験の標題

An Open-label, Single-sequence Study to Investigate the Effects of Cytochrome P450 1A2 Induction by Ritonavir on the Pharmacokinetics of BMS-986165 in Healthy Participants【IM011-087 CSR, Synopsis】

3.10.2 治験実施施設及び地域

米国の 1 施設

3.10.3 試験期間

試験開始日：2019 年 8 月 14 日

試験終了日：2019 年 10 月 3 日

3.10.4 試験の相

第 1 相

3.10.5 目的

3.10.5.1 主要目的

- デュークラバシチニブの単独投与時及び定常状態のリトナビルとの併用投与時において、主要な薬物動態（PK）パラメータを比較し、CYP1A2 誘導がデュークラバシチニブに及ぼす影響を評価する

3.10.5.2 副次目的

- デュークラバシチニブの単独投与時及び定常状態のリトナビルとの併用投与時において、デュークラバシチニブの副次的 PK パラメータ並びに BMT-153261、BMT-158170、及び血中総活性化合物（デュークラバシチニブ+ BMT-153261）の PK を比較し、CYP1A2 の誘導がデュークラバシチニブに及ぼす影響を評価する
- デュークラバシチニブの単独投与時及びリトナビル単回投与との併用投与時において、デュークラバシチニブ、BMT-153261、BMT-158170 及び循環血中の総活性物質の PK を比較し、有機カチオントランスポーター1（OCT1）阻害がデュークラバシチニブに及ぼす影響を評価する
- リトナビルの曝露量を評価する
- デュークラバシチニブ単回投与時の安全性に対する CYP1A2 誘導及び OCT1 阻害の影響を評価する

3.10.6 試験デザイン

本試験は健康被験者を対象としたオープンラベル、1 系列試験であった。被験者は、治験薬投与前 21 日以内にスクリーニング評価を受け、既往歴、身体所見、身体測定、皮膚検査、バイタルサイン、心電図及び臨床検査結果（結核を含む）により適格性が確認された。被験者は Day −1 に治験実施施設に入院し、適格基準を引き続き満たした被験者は Day 18 の退院まで入院した。

3.10.7 被験者数（計画時及び解析時）

本試験では、13 例以上の完了例を確保するために被験者 16 例の組入れを計画した。治験薬の投与を受けた 16 例が PK 解析及び安全性解析の対象とされ、このうち 15 例が治験薬の投与を完了した。

3.10.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

年齢が 18 歳以上 50 歳以下、BMI が 18.0 kg/m^2 以上 32.0 kg/m^2 以下で、既往歴、身体所見、心電図、臨床検査値において臨床的に意味のある正常範囲からの逸脱がなく、腎機能が正常と判断された男女で、同意文書に署名した者を本治験に適格とした。妊娠可能な女性は、治験薬投与開始前 24 時間以内の妊娠検査が陰性であることとし、治験期間中及び治験後の一定期間は、許可された避妊法を遵守することとした。

3.10.9 治験薬及び投与方法

3.10.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

Day 1、Day 5 及び Day 15 に、被験者にデュークラバシチニブ 12 mg を単回経口投与した。Day 5 から Day 17 まではリトナビル 100 mg を 1 日 1 回経口投与した。治験薬は全て朝食後に投与した。被験者は Day 18 に退院し、退院後 9（±2）日目に追跡調査のため来院した。

3.10.9.2 対照薬、用法及び用量、投与期間

該当なし

3.10.10 評価項目

3.10.10.1 安全性

安全性は、有害事象、臨床検査、心電図、バイタルサイン測定及び身体所見により評価した。

3.10.10.2 薬物動態

デュークラバシチニブ、デュークラバシチニブ代謝物（BMT-153261 及び BMT-158170）、及びリトナビルの PK は、血漿中濃度推移データから算出した。評価した主な PK パラメータは、デュークラバシチニブ投与の Day 1 及び Day 15 に得られた Cmax、AUC(0-24)、AUC(0-T)及び AUC(INF)、副次的 PK パラメータは、Tmax、T-HALF、CL/F、Vz/F 及び代謝物／未変化体比であった。

3.10.11 統計手法

3.10.11.1 被験者数の設定

本治験では、13 例以上の完了例を確保するため、組み入れる被験者数を 16 例とした。被験者数を 13 例とすると、デュークラバシチニブの Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)に差がある場合、90%超の検出力でこれらのパラメータの幾何平均値の比（GMR）が 1.3 以上となる。しかし、差がない場合（GMR = 1）、被験者数を 13 例とすると、Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)の 90%信頼区間（CI）が（0.80, 1.25）の範囲内に収まる確率は 80%超であった。この計算では、デュークラバシチニブ 12 mg 単回投与時の変動係数より推定し、デュークラバシチニブの ln(Cmax)、ln(AUC[0-T])及び ln(AUC[INF])が正規分布に従い、これらパラメータにおける差の被験者内標準偏差をそれぞれ 0.271、0.279 及び 0.291 と仮定した。

3.10.11.2 安全性

安全性評価項目は記述統計量を用いて評価した。安全性解析対象集団を用いて安全性の要約を示した。安全性解析は、治験薬を 1 回以上投与された被験者を対象に実施した。全ての有害事象は、国際医薬用語集（MedDRA）の version 22.0 を用いて、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別にコード化した。有害事象の要約には治験薬の投与後に発現した有害事象（TEAE）のみを含め、SOC、PT 及び処置ごとに示した。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図は、被験者別に一覧を作成し、測定時点ごとに要約した。心電図は治験担当医師が評価し、異常が認められた場合は、臨床的に重要かどうかを判断し、被験者ごとに一覧を作成した。

3.10.11.3 薬物動態

デュークラバシチニブ単独投与時（Day 1）に対して、定常状態のリトナビルにデュークラバシチニブを併用投与したとき（Day 15）の、デュークラバシチニブの PK に及ぼす影響を、デュークラバシチニブ、BMT-153261 及び BMT-158170 の Cmax、AUC(0-T)、AUC(0-24)及び AUC(INF)の血漿 PK パラメータの幾何平均値の比（GMR）及び 90% CI を用いて評価した。デュークラバシチニブの PK パ

ラメータの比較を主要な解析とし、BMT-153261 及び BMT-158170 の PK パラメータの比較を副次的な解析とした。自然対数変換したパラメータについて、処置を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合モデルを用いた。上記の主要解析と同様の線形混合モデルを用いて、デュークラバシチニブ、BMT-153261 及び BMT-158170 の血漿中 PK パラメータである Cmax 及び AUC(0-24)をリトナビル及びデュークラバシチニブの単回併用投与（Day 5）とデュークラバシチニブの単独投与（Day 1）で比較し、リトナビルによる活性トランスポーター（P-gp、OCT1）阻害がデュークラバシチニブの PK に及ぼす影響を評価した。定常状態のリトナビルによる CYP1A2 誘導は、上記と同じモデルを用いて Day 15（リトナビル反復投与）と Day 5（リトナビル単回投与）のデュークラバシチニブ及び関連する代謝物の Cmax 及び AUC(0-24)の PK パラメータを比較することにより検討した。

3.10.12 結果

3.10.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

被験者の内訳

登録被験者 33 例のうち、16 例に治験薬を投与した。被験者の希望で Day 8 のリトナビル投与前に試験を中止した 1 例を除く 15 例が試験を完了した。

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

被験者の大半は男性で、ヒスパニック又はラテン系ではない白人であった。

3.10.12.2 安全性

死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。報告された有害事象の重症度は、中等度の有害事象 1 件を除き、軽度と判断された。全体で、16 例中 7 例（43.8%）に 15 件の TEAE が報告され、主な有害事象は頭痛であった。15 件の TEAE のうちの 7 件（3 例）はデュークラバシチニブと関連あり、2 件（1 例）はリトナビルと関連あり、2 件（1 例）はデュークラバシチニブ及びリトナビルの両方と関連ありと判断された。残りの 4 件（4 例）は、いずれの治験薬とも関連なしと判断された。

臨床検査、バイタルサイン、心電図及び身体所見に臨床的に重要な所見は認められなかった。

3.10.12.3 薬物動態

活性トランスポーター（P-gp、OCT1）の阻害-Day 5/Day 1：OCT1 に対する阻害作用がデュークラバシチニブ及び代謝物に及ぼす影響を検討するため、デュークラバシチニブ単独投与時の PK パラメータとリトナビル単回投与後にデュークラバシチニブを併用投与したときの PK パラメータを比較した。

リトナビルとの併用投与（Day 5）は Cmax 及び AUC の GMR の 90% CI が（0.8, 1.25）の範囲内であり、デュークラバシチニブ単独投与時と比較してデュークラバシチニブ及び BMT-158170 の PK 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の Cmax 及び AUC の GMR は、それぞれ 11.5%及び 19.7%増加した。BMT-158170 の Cmax の GMR は特記されるものではなく、AUC は 13.3%増加したのみであった。

また、活性代謝物 BMT-153261 の平均曝露量の Cmax は 30.2%、AUC(0-24)は 32.4%増加した。一方、BMT-158170 の全身曝露量の増加はわずかであり、意味のある変化ではなかった。

CYP1A2 の誘導-Day 15/Day 5：デュークラバシチニブ及びその代謝物に対する CYP1A2 誘導の影響を検討するため、Day 5 にリトナビル単回投与後にデュークラバシチニブを併用投与したときの PK パラメータを、定常状態のリトナビル反復投与時にデュークラバシチニブを併用投与したときの PK パラメータと比較した。リトナビル反復投与時のデュークラバシチニブの併用投与（Day 15）は、リトナビル単回投与後のデュークラバシチニブ併用投与（Day 5）と比較して、Cmax 及び AUC の GMR の 90% CI が（0.8, 1.25）の範囲内に収まり、デュークラバシチニブの PK に意味のある影響を及ぼさないことが示された。GMR は Cmax が 3.5%、AUC(0-24)が 13.9%減少したのみであった。

また、活性代謝物 BMT-153261 の平均曝露量は Cmax が 16.1%増加し、BMT-158170 の平均曝露量は AUC(0-24)が 18.5%低下した。

CYP1A2 誘導及び活性トランスポーター（P-gp、OCT1）阻害の全体的影響- Day 15/Day 1：リトナビルによるトランスポーター阻害及び CYP1A2 誘導がデュークラバシチニブ及びデュークラバシチニブ代謝物に及ぼす複合的影響を評価するため、デュークラバシチニブ単独投与時の PK パラメータを、定常状態のリトナビル反復投与時にデュークラバシチニブを併用投与したときの PK パラメータと比較した。Day 1 のデュークラバシチニブ単独投与時の PK と比較して、Day 15 のリトナビル反復投与時のデュークラバシチニブ併用投与の PK に変化は認められなかった。

また、活性代謝物 BMT-153261 の曝露量は Cmax が 48.8%、AUC(0-24)が 35.8%、AUC(0-T)が 36.6%、及び AUC(INF)が 33.4%増加した。一方、BMT-158170 の曝露量はわずかに低下したが、Cmax 及び AUC の GMR の 90% CI は（0.8, 1.25）の範囲内であった。

3.10.13 結論

- CYP1A2 の誘導薬であるリトナビルの反復投与とデュークラバシチニブの併用投与は、デュークラバシチニブの単独投与時、又はリトナビル単回投与とのデュークラバシチニブ併用投与時の PK と比較して、デュークラバシチニブの Cmax 及び AUC に影響を及ぼさなかった。
- リトナビル反復投与とのデュークラバシチニブの併用投与は、デュークラバシチニブ単独投与時と比較して、デュークラバシチニブの副次的 PK パラメータ及び BMT-158170 の PK に影響を及ぼさなかった。また、リトナビルの反復投与とデュークラバシチニブの併用投与は、リトナビル単回投与とのデュークラバシチニブ併用投与時と比較して、デュークラバシチニブの副次的 PK パラメータ並びに BMT-153261 及び BMT-158170 の PK に影響を及ぼさなかった。
  - リトナビル反復投与とのデュークラバシチニブ併用投与は、デュークラバシチニブ単独投与時と比較して BMT-153261 の Cmax 及び AUC(INF)がやや増加した。

- リトナビルの単回投与による活性トランスポーター（P-gp、OCT1）阻害は、デュークラバシチニブ単独投与時と比較して、デュークラバシチニブ及び BMT-158170 の PK に意味のある影響を及ぼさなかった。BMT-153261 の曝露量はわずかに増加したが、意味のあるものではなかった。
- リトナビルは 1 日 1 回経口投与後 48 時間で定常状態に達し、最終投与後 24 時間まで維持された。
- デュークラバシチニブの単独投与、又は CYP1A2 の中等度誘導薬でありトランスポーター阻害剤（P-gp、OCT1）であるリトナビルとの併用投与は、おおむね安全で忍容性は良好であった。

3.11 IM011-088 試験（参考資料：モジュール 5.3.3.4-7）

3.11.1 試験の標題

An Open-label, Single-sequence Study to Investigate the Effects of Cytochrome P450 1A2 Inhibition on the Pharmacokinetics of BMS-986165 in Healthy Participants【IM011-088 CSR, Synopsis】

3.11.2 治験実施施設及び地域

米国の 1 施設

3.11.3 試験期間

試験開始日：2019 年 5 月 1 日

試験終了日：2019 年 5 月 27 日

3.11.4 試験の相

第 1 相

3.11.5 目的

3.11.5.1 主要目的

- デュークラバシチニブの単独投与時及びフルボキサミン（CYP1A2 阻害剤）との併用投与時の主要な薬物動態（PK）の特性を比較する

3.11.5.2 副次目的

- デュークラバシチニブの単独投与時及びフルボキサミンとの併用投与時におけるデュークラバシチニブ副次的 PK パラメータ及び BMT-153261 の PK パラメータを比較する
- デュークラバシチニブの単独投与又はフルボキサミンとの併用投与時の BMT-158170 の PK を評価する
- フルボキサミンの曝露量を評価する
- CYP1A2 阻害がデュークラバシチニブ単回投与の安全性に及ぼす影響を評価する

3.11.6 試験デザイン

本試験は健康被験者を対象としたオープンラベル、1 系列試験であった。被験者は、治験薬投与前 21 日以内にスクリーニング評価を受け、既往歴、身体所見、身体測定、皮膚検査、バイタルサイン、心電図及び臨床検査の結果（結核を含む）により適格性が確認された。被験者は Day −1 に治験実施施設に入院し、適格基準を引き続き満たした場合 Day 13 の退院まで入院を継続した。

被験者は Day 1（デュークラバシチニブ単独投与）及び Day 8（フルボキサミンとデュークラバシチニブの併用）の治験薬投与前約 10 時間及び投与後約 4 時間は絶食（水以外は飲食禁止）することとした。

3.11.7 被験者数（計画時及び解析時）

本試験の予定被験者数は 16 例とし、治験薬が投与された 16 例全例を PK 解析対象集団及び安全性解析対象集団とした。

3.11.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

年齢が 18 歳以上 50 歳以下で、腎機能が正常、BMI が 18.0 kg/m^2 以上 32.0 kg/m^2 以下の健康な男女

3.11.9 治験薬及び投与方法

3.11.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

Day 1 及び Day 8 にデュークラバシチニブ 12 mg を単回経口投与した。Day 5 から Day 10 までは、フルボキサミン 100 mg を 1 日 1 回経口投与した。被験者は Day 13 に全ての安全性評価を完了してから退院した。

3.11.9.2 対照薬、用法及び用量、投与期間

該当なし

3.11.10 評価項目

3.11.10.1 安全性

安全性の評価は、有害事象、臨床検査、心電図、バイタルサイン及び身体所見の結果に基づいて行った。

3.11.10.2 薬物動態

デュークラバシチニブ及びその代謝物（BMT-153261 及び BMT-158170）及びフルボキサミンの PK は、血漿中濃度推移データから算出した。主要目的の評価に用いた PK パラメータは、デュークラバシチニブの Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)であった。デュークラバシチニブに対するフルボキサミンの影響を評価するため、Day 8 の PK パラメータを Day 1 の PK パラメータと比較した。評価した

その他の PK パラメータは、Tmax、AUC(TAU)、T-HALF、CL/F、Vz/F、MR(Cmax)、MR[AUC(0-T)]、MR[AUC(INF)]、Cmax(D8/D1)、Tmax(D8-D1)、AUC(0-T, D8/D1)及び AUC(INF, D8/D1)であった。

個々の被験者の PK パラメータ値は、バリデートされた PK 解析プログラムによりノンコンパートメント法を用いて算出した。

3.11.11 統計手法

3.11.11.1 被験者数の設定

本治験では、13 例以上の完了例を確保するため、組み入れる被験者数を 16 例とした。被験者数を 13 例とすると、デュークラバシチニブの Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)に差がある場合、90%超の検出力でこれらのパラメータの幾何平均値の比（GMR）が 1.3 以上となる。しかし、差がない場合（GMR = 1）、被験者数を 13 例とすると、Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)の 90%信頼区間（CI）が（0.80, 1.25）の範囲内に収まる確率は 80%超であった。

3.11.11.2 安全性

安全性解析は、治験薬を 1 回以上投与された被験者を対象に実施した。全ての有害事象は、国際医薬用語集（MedDRA）の version 22.0 を用いて、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別にコード化し、被験者ごとに一覧にした。有害事象の要約には治験薬の投与後に発現した有害事象（TEAE）のみを含め、SOC、PT 及び処置ごとに示した。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図は、被験者別に一覧を作成し、測定時点ごとに要約した。臨床検査値異常が認められた場合、被験者ごとに一覧表を作成した。心電図は治験担当医師が評価し、異常が認められた場合は、被験者ごとに一覧を作成した。

3.11.11.3 薬物動態

連続変数については、要約統計量の項目を例数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値とした。PK データの要約統計量には幾何平均値及び変動係数を追加した。カテゴリカル変数については、被験者の数及び割合を示した。ベースラインは、治験薬の初回投与前に記録された最終観測値と定義した。

フルボキサミン併用投与がデュークラバシチニブの PK に及ぼす影響を、デュークラバシチニブの血漿中 PK パラメータ［Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)］の GMR 及び 90% CI を用いて評価した。対数変換したパラメータに、処置を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合モデルを当てはめた。自然対数スケールでの点推定値を指数変換して、元のスケール上の点推定値を算出した。処置ごとの幾何平均値を示した。全ての比較において、デュークラバシチニブの単剤投与（Day 1）のデータを対照として用いた。多重性の調整は行わなかった。

3.11.12 結果

3.11.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

被験者の内訳

登録被験者 38 例のうち、16 例に治験薬を投与した。16 例全例が PK 解析対象集団及び安全性解析対象集団に含まれた。

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

投与を受けた被験者の半数以上が男性で、大半がヒスパニック又非ラテン系でない白人であった。

3.11.12.2 安全性

本試験で得られた有害事象に関するデータより、デュークラバシチニブを単独投与及びフルボキサミンと併用投与したときの忍容性は良好であったことが示された。死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。TEAE は、合計で 8 例に 29 件報告され、そのうちの 3 件は中等度であり、残りは全て軽度として報告された。高度の TEAE は認められなかった。報告された TEAE の件数はいずれの処置（デュークラバシチニブ、フルボキサミン、又はその併用）後でも同程度であった。主な TEAE は頭痛及び傾眠であった。臨床検査、バイタルサイン、心電図及び身体所見に臨床的に重要な所見は報告されなかった。

3.11.12.3 薬物動態

健康被験者にデュークラバシチニブとフルボキサミンを併用投与したとき、デュークラバシチニブの Cmax に対する影響は限定的（15%増加）であったが、全身曝露量［AUC(INF)及び AUC(0-T)］は約 57%増加した。デュークラバシチニブの Tmax 中央値に変化は認められなかった。デュークラバシチニブの平均 T-HALF は約 42%増加し、CL/F 及び Vz/F の幾何平均値はそれぞれ約 36%及び 7%減少した。一方、活性代謝物 BMT-153261 の最高濃度及び全身曝露量は約 94%減少し、フルボキサミンが CYP1A2 介在性の代謝経路を強力に阻害していることが示された。このことは、Cmax 及び AUC の代謝物比の低下にも反映されている。デュークラバシチニブとフルボキサミンを併用投与したとき、デュークラバシチニブの代謝物 BMT-158170 の AUC は約 44%～45%増加した。しかし、未変化体もフルボキサミン存在下で増加したため、代謝物比は同程度であった。

フルボキサミンをデュークラバシチニブと併用投与したとき、Day 8 の Cmax の幾何平均値は 78.6 ng/mL であり、Tmax の中央値は 6.00 時間であった。Day 8 の AUC(TAU)の幾何平均値は 1286 h*ng/mL であった。フルボキサミンの曝露量は公表データを反映するものであり、デュークラバシチニブ併用投与の影響を受けないと考えられた。

以上、デュークラバシチニブを強力な CYP1A2 阻害剤であるフルボキサミンと併用したとき、デュークラバシチニブの全身曝露量［AUC(0-T)及び AUC(INF)］は約 57%増加した。

3.11.13 結論

- デュークラバシチニブとフルボキサミンを併用投与したとき、デュークラバシチニブの Cmax は 15%増加し、AUC(0-T)及び AUC(INF)は約 57%増加した。このわずかな増加は、デュークラバシチニブの複数の消失経路のバランスが良く、CYP1A2 介在性の代謝に対するフルボキサミンの阻害作用の影響が減弱されているためと考えられる。
- デュークラバシチニブの Tmax 中央値に変化は認められなかった。フルボキサミンとの併用投与により、デュークラバシチニブ及び BMT-153261 の曝露量が変化した。
  - デュークラバシチニブの T-HALF 平均値は約 42%増加し、CL/F の幾何平均値は約 36%減少した。
  - 活性代謝物 BMT-153261 の曝露量の低下［Cmax 及び AUC(0-T)がそれぞれ 93%及び 94%低下］が認められた。
- デュークラバシチニブとフルボキサミンを併用投与したとき、非薬理活性代謝物（BMT-158170）の AUC(0-T)及び AUC(INF)は約 45%増加した。
- フルボキサミンの曝露量は公表データを反映するものであった。
- デュークラバシチニブをフルボキサミンと併用投与したときの安全性プロファイルは、デュークラバシチニブを単独投与したときと同様で、安全性に関する懸念はなかった。死亡、重篤な有害事象及び有害事象による中止は報告されなかった。

3.12 IM011-090 試験（参考資料：モジュール 5.3.3.4-8）

3.12.1 試験の標題

An Open-label, Single-sequence Study to Investigate the Effects of Gastric Acid Suppression by Rabeprazole on the Pharmacokinetics of BMS-986165 in Healthy Participants 【IM011-090 CSR, Synopsis】

3.12.2 治験実施施設及び地域

オランダの 1 施設

3.12.3 試験期間

試験開始日：2019 年 5 月 22 日

試験終了日：2019 年 7 月 7 日

3.12.4 試験の相

第 1 相

3.12.5 目的

3.12.5.1 主要目的

ラベプラゾール反復投与による胃内 pH の持続的上昇がデュークラバシチニブ 12 mg 単回投与時の Cmax 及び AUC に及ぼす影響を評価する

3.12.5.2 副次目的

- ラベプラゾール反復投与による胃内 pH の持続的上昇がデュークラバシチニブ 12 mg 単回投与時のその他の薬物動態（PK）パラメータに及ぼす影響を評価する
- ラベプラゾール反復投与による胃内 pH の持続的上昇が BMT-153261 の PK に及ぼす影響を評価する
- ラベプラゾール反復投与による胃内 pH の持続的上昇が BMT-158170 の PK に及ぼす影響を評価する
- 反復投与後のラベプラゾールの曝露量を検討する
- ラベプラゾール反復投与による胃内 pH の持続的上昇に伴う、デュークラバシチニブの安全性を評価する

3.12.6 試験デザイン

本試験は、健康な男女を対象にデュークラバシチニブの PK に対するラベプラゾールによる胃酸分泌抑制の影響を検討する第 1 相、オープンラベル、1 系列試験であった。

被験者には、Day 1 にデュークラバシチニブ 12 mg を 10 時間以上絶食（水以外は飲食禁止）後に単回経口投与、Day 5～Day 11 にラベプラゾール 20 mg を 1 日 1 回朝に経口投与、Day 9 にラベプラゾール 20 mg とデュークラバシチニブ 12 mg を 10 時間以上絶食後に併用投与した。また Day 1 及び Day 9 のデュークラバシチニブ 12 mg の投与後約 4 時間も絶食とした。被験者は Day 12 の PK 検体採取及び安全性評価後に退院した。

試験期間中の規定の時点でバイタルサイン、心電図及び臨床検査を実施した。試験期間中、有害事象及び重篤な有害事象について被験者を注意深く観察した。

3.12.7 被験者数（計画時及び解析時）

評価可能な被験者 18 例を確保するため、約 20 例の健康被験者の組入れを計画した。21 例が本試験に組み入れられ、投与を受けた 21 例全例が安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団とされた。Day 7 に同意を撤回した 1 例を除く 20 例が試験を完了した。

3.12.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

年齢が 18 歳以上 50 歳以下、体重が 50 kg 以上、BMI が 18.0 kg/m^2 以上 32.0 kg/m^2 以下の健康な男女

3.12.9 治験薬及び投与方法

3.12.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

Day 1 にデュークラバシチニブ 12 mg を 10 時間以上絶食（水以外は飲食禁止）後に単回経口投与した。

Day 5 から Day 11 まで、ラベプラゾール 20 mg を 1 日 1 回朝に投与した。

Day 9 にラベプラゾール 20 mg とデュークラバシチニブ 12 mg を 10 時間以上絶食後に併用投与した。また Day 1 及び Day 9 のデュークラバシチニブ 12 mg の投与後約 4 時間も絶食とした。

3.12.9.2 対照薬、用法及び用量、投与期間

該当なし

3.12.10 評価項目

3.12.10.1 安全性

安全性は、有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び心電図により評価した。

3.12.10.2 薬物動態

ノンコンパートメント解析を用いて血漿中濃度から以下の PK パラメータを算出した。

- デュークラバシチニブ単独投与時及びラベプラゾールとの併用投与時の PK
  - デュークラバシチニブ：Cmax、AUC(0-T)、AUC(INF)（主要 PK パラメータ）
  - デュークラバシチニブ：Tmax、T-HALF（副次的 PK パラメータ）
- デュークラバシチニブ単独投与時及びラベプラゾールとの併用投与時の BMT-153261 の PK
  - BMT-153261：Cmax、AUC(0-T)、AUC(INF)、Tmax、T-HALF
  - 代謝物の比（BMT-153261/デュークラバシチニブ）：MR(Cmax)、MR[AUC(0-T)]、MR[AUC(INF)]
- デュークラバシチニブ単独投与時及びラベプラゾールとの併用投与時の BMT-158170 の PK
  - BMT-158170：Cmax、AUC(0-T)、AUC(INF)、Tmax、T-HALF
  - 代謝物の比（BMT-158170／デュークラバシチニブ）：MR(Cmax)、MR[AUC(0-T)]、MR[AUC(INF)]
- ラベプラゾールの PK
  - Cmax、AUC(TAU)、Tmax、

3.12.11 統計手法

3.12.11.1 被験者数の設定

18 例の評価可能な被験者を確保するため、組み入れる被験者数を約 21 例とした。デュークラバシチニブの曝露量はラベプラゾールとの併用により低下すると予想された。被験者数 18 例では、デュークラバシチニブの Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)の幾何平均値の比（GMR）が 0.85 以下の場合、

有意水準 α = 0.05 での検出力は 80%超となる。Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)の GMR が 1 である場合、被験者数を 18 例とすると、90%信頼区間が（0.80, 1.25）の範囲内に収まる確率は 90%超であった。

デュークラバシチニブの PK パラメータに関する被験者数の計算では、IM011-031 試験で得られたとおり、ln(Cmax)、ln[AUC(0-T)]及び ln[AUC(INF)]は正規分布し、被験者内変動係数（CV）は Cmax が 16.2%、AUC(0-T)及び AUC(INF)が 7.9%になると仮定した。

3.12.11.2 安全性

安全性解析は、治験薬（デュークラバシチニブ又はラベプラゾール）を 1 回以上投与された被験者を対象に実施した。全ての有害事象は、国際医薬用語集（MedDRA）の version 22.0 を用いて、器官別大分類及び基本語別にコード化し、重症度及び治験薬（デュークラバシチニブ又はラベプラゾール）との因果関係ごとに要約した。要約には治験薬の投与後に発現した有害事象（TEAE）のみを含め、各処置及び全体について示した。

バイタルサイン、心電図及び臨床検査値は規定時点別に要約した。バイタルサイン及び臨床検査値について、被験者別に一覧を作成した。心電図は治験担当医師が評価し、異常があれば要約して被験者ごとに一覧にした。

3.12.11.3 薬物動態

デュークラバシチニブ、BMT-153261、BMT-158170 及びラベプラゾールの定量下限未満（LLOQ）の血漿中濃度は、要約統計量を算出する際に欠測値とした。記述統計量（例数、平均値、標準偏差、幾何平均値、%CV、中央値、最小値、最大値）を用いて、規定した時点ごとに処置別に血漿中濃度を要約した。血漿中 PK パラメータは濃度時間プロファイルから算出した。PK パラメータの算出では、プロファイルの開始時の LLOQ 値を 0 に設定した。定量可能な最初の時点以降の LLOQ 値は欠測とみなした。LLOQ の間の値、又は 2 回以上の LLOQ 後に定量可能な値が認められた場合は、PK 担当者の判断により欠測値とした。

3.12.12 結果

3.12.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

同意を取得した 41 例のうち、21 例に治験薬を投与した。Day 7 に同意を撤回した 1 例を除く 20 例が試験を完了した。

3.12.12.2 安全性

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。1 件の中等度の TEAE（Day 2 に発現し Day 3 までに消失した浮動性めまいで、いずれの治験薬とも関連なし）を除き、報告された TEAE は軽度であった。Day 1 のデュークラバシチニブ 12 mg 投与後に報告された主な TEAE は、頭痛（9 例、42.9%）、ざ瘡様皮膚炎（6 例、28.6%）及び腹痛（3 例、14.3%）であった。

ラベプラゾール 20 mg 1 日 1 回投与時（Day 5 から Day 8）に報告された主な TEAE は、腹痛（3 例、14.3%）、上腹部痛（2 例、9.5%）、カテーテル留置部位関連反応（2 例、9.5%）及び発疹（2 例、9.5%）であった。デュークラバシチニブ 12 mg 及びラベプラゾール 20 mg の投与（Day 9）以降に報告された主な TEAE は、頭痛（4 例、20.0%）、疲労（3 例、15.0%）及び腹痛（2 例、10.0%）であった。ざ瘡様皮膚炎は、デュークラバシチニブ 12 mg 投与後の Day 1（1 例、4.8%）又は Day 2（5 例、23.8%）、及びデュークラバシチニブ 12 mg + ラベプラゾール 20 mg 投与後の Day 9（1 例、5.0%）に報告され、試験終了時までに 3 例が回復、3 例が軽快、1 例が未回復であった。

臨床検査、バイタルサイン、心電図又は身体所見では、臨床的に重要な異常又はベースラインからの変化は認められなかった。

3.12.12.3 薬物動態

デュークラバシチニブ 12 mg を単回経口投与後、胃内 pH の持続的な上昇の有無に関わらずデュークラバシチニブは速やかに吸収された。

胃内 pH の持続的な上昇の有無に関わらずデュークラバシチニブ 12 mg を単回経口投与したとき、BMT-153261 及び BMT-158170 は比較的速やかに生成された。PK パラメータに処置間の差は認められなかった。

ラベプラゾール（腸溶錠）を持続投与した後のラベプラゾールの PK パラメータは、文献に示された値と一貫していた。

実施した全ての解析について、ラベプラゾール 20 mg の 5 日間反復投与後にデュークラバシチニブ 12 mg を投与したときとデュークラバシチニブ 12 mg を単独投与したときの PK パラメータの差は、幾何平均値の比の推定値から結論付けることができなかった。

3.12.13 結論

- 強力な PPI であるラベプラゾール反復投与時にデュークラバシチニブ 12 mg を単回投与したとき、デュークラバシチニブの Cmax 及び AUC に影響は認められなかった。
- ラベプラゾール反復投与時にデュークラバシチニブ 12 mg を単回投与したとき、デュークラバシチニブのその他の PK パラメータに顕著な影響は認められなかった。
- ラベプラゾール反復投与時にデュークラバシチニブ 12 mg を併用投与したとき、BMT-153261 の PK に影響は認められず、Cmax は 6.1%、AUC(0-T)及び AUC(INF)はそれぞれ 13.1%及び 9.1%増加した。
- ラベプラゾール反復投与時にデュークラバシチニブ 12 mg を単回投与したとき、BMT-158170 の PK に影響は認められなかった。
- ラベプラゾールを反復投与したとき、胃内 pH 上昇作用を発現するのに十分なラベプラゾールの曝露量が確認された。
- デュークラバシチニブ 12 mg の単回投与及びラベプラゾール反復投与との併用は安全で忍容性が良好であった。

3.13 IM011-100 試験（参考資料：モジュール 5.3.3.4-9）

3.13.1 試験の標題

An Open-label, Single-sequence, Crossover Study to Investigate the Effects of OCT1 Inhibition Utilizing Pyrimethamine on Pharmacokinetics of BMS-986165 in Healthy Male Volunteers【IM011-100 CSR, Synopsis】

3.13.2 治験実施施設及び地域

米国の 1 施設

3.13.3 試験期間

試験開始日：2019 年 9 月 12 日

試験終了日：2019 年 10 月 29 日

3.13.4 試験の相

第 1 相

3.13.5 目的

3.13.5.1 主要目的

- 健康男性被験者を対象として、pyrimethamine 50 mg 単回投与による有機カチオントランスポーター1（OCT1）阻害がデュークラバシチニブ 6 mg 単回投与時の薬物動態（PK）に及ぼす影響を評価する

3.13.5.2 副次目的

- 健康男性被験者を対象として、デュークラバシチニブ 6 mg を pyrimethamine 50 mg 単回投与と併用投与したときの安全性及び忍容性に及ぼす影響を評価する
- 健康男性被験者を対象として、OCT1 阻害がデュークラバシチニブの副次的 PK パラメータに及ぼす影響を評価する
- 健康男性被験者を対象として、OCT1 阻害が代謝物 BMT-153261、BMT-158170 及び BMT-334616 の PK に及ぼす影響を評価する
- 健康男性被験者を対象として、OCT1 阻害がデュークラバシチニブ及び代謝物（BMT-153261、BMT-158170 及び BMT-334616）の尿中 PK に及ぼす影響を評価する

3.13.6 試験デザイン

本試験は、健康男性被験者を対象に pyrimethamine の OCT1 阻害がデュークラバシチニブ（6 mg 単回投与）の PK に及ぼす影響を検討する、オープンラベル、2 期、1 系列、クロスオーバー試験であった。

被験者は、Day −1 の治験実施施設への入院前 27 日以内にスクリーニング評価を受けた。入院後、適格性が確認され、Day 11 の退院まで入院した。Day 20（±2 日）に追跡調査のため外来受診した。

Day 1（第 1 期）に、被験者は治験薬の投与 30 分前に標準的な朝食（低カロリー・低脂肪・低乳製品）の摂取を開始し、提供された食事を 30 分以内に全て摂取することとした。食事の終了時刻に関わらず、朝食開始から 30 分後にデュークラバシチニブ 6 mg を単回経口投与した。

Day 5（第 2 期）に、被験者は第 1 期と同様に、治験薬の投与 30 分前に朝食の摂取を開始し、提供された食事を 30 分以内に全て摂取することとした。食事の終了時刻に関わらず、朝食開始から 30 分後にデュークラバシチニブ 6 mg を投与し、その直後に pyrimethamine 50 mg を投与した。

投与日（Day 1 及び Day 5）には、治験薬投与 1 時間前から投与 1 時間後まで、朝食時の飲物及び治験薬投与時の飲水を除き、水分の摂取を禁止した。

評価及び PK 測定用の検体採取を Day 1 から Day 11 まで実施し、Day 11 に被験者は退院した。Day 20（±2 日）に追跡調査のため外来受診し、pyrimethamine の PK 解析用の追加検体を採取した。

3.13.7 被験者数（計画時及び解析時）

本試験では 13 例の完了例を確保するために、投与する被験者数を約 18 例とした。16 例が本試験に組み入れられ、投与を受けた 16 例全例が試験を完了し、PK 解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。

3.13.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

既往歴、心電図、身体所見、臨床検査値及び腎機能正常より臨床的に重大な正常範囲からの逸脱がないと判断された、18 歳以上 50 歳以下の健康な男性で、BMI が 18.0 kg/m^2 以上 32.0 kg/m^2 以下、かつ本試験に同意した者を適格とした。pyrimethamine の催奇形性のため女性は本試験から除外した。

3.13.9 治験薬及び投与方法

3.13.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

デュークラバシチニブ 6 mg 錠を Day 1 及び Day 5 に経口投与した。pyrimethamine 25 mg 錠を 2 錠 Day 5 に経口投与した。

3.13.9.2 対照薬、用法及び用量、投与期間

該当なし

3.13.10 評価項目

3.13.10.1 安全性

安全性の評価は、有害事象、臨床検査、心電図、バイタルサイン及び身体所見の結果に基づいて行った。

3.13.10.2 薬物動態

デュークラバシチニブ、代謝物 BMT-153261、BMT-158170 及び BMT-334616 の PK パラメータは、血漿中及び尿中濃度推移データから算出した。pyrimethamine の PK パラメータは血漿中濃度推移データから算出した。個々の被験者の PK パラメータは、バリデートされた PK 解析プログラムにより、実際の検体採取時点を用いてノンコンパートメント法により算出した。デュークラバシチニブ、BMT-153261、BMT-158170 及び BMT-334616 並びに pyrimethamine の主要な血漿中 PK パラメータは、Cmax、Tmax、AUC(0-T)、AUC(INF)、T-HALF、MR(Cmax)、MR[AUC(0-T)]及び MR[AUC(INF)]であった。さらに、デュークラバシチニブ及び pyrimethamine の CL/F 及び Vz/F を算出した。

デュークラバシチニブ並びにその代謝物 BMT-153261、BMT-158170 及び BMT-334616 の尿中 PK パラメータとして、Ae(met)、Ae、Fe（%で表示、デュークラバシチニブのみ）及び CLR（デュークラバシチニブのみ）を評価した。

3.13.11 統計手法

3.13.11.1 被験者数の設定

13 例以上の評価可能な被験者を確保するため、脱落率を 25%と仮定し、組み入れる被験者数を約 18 例とした。被験者数の算出は、IM011-002 試験及び IM011-048 試験でデュークラバシチニブ 10 mg、12 mg 及び 20 mg を単回投与したときの PK パラメータのばらつきより推定し、Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)の変動係数は、それぞれ 27.6%、29.4%及び 29.7%になると仮定した。評価可能例を 13 例とした場合、幾何平均値の比（GMR）の 90%信頼区間（CI）が Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)の点推定値の 80%～125%範囲内に収まる確率は 80%であった。

3.13.11.2 安全性

安全性解析は、治験薬を 1 回以上投与された被験者を対象に実施した。全ての有害事象は、国際医薬用語集（MedDRA）の version 22.1 を用いて、器官別大分類及び基本語別にコード化し、治験薬の投与後に発現した有害事象（TEAE）を処置別及び全体について要約した。また、重症度別及び治験薬との因果関係ごとに要約した。バイタルサイン、心電図及び臨床検査値は規定時点別に要約し、被験者別に一覧を作成した。心電図は治験担当医師が評価し、異常があれば要約して一覧にした。

3.13.11.3 薬物動態

デュークラバシチニブ、BMT-153261、BMT-158170、及び BMT-334616 の平均血漿中濃度について、規定採取時点ごとに処置別の線形プロット及び片対数プロットを作成し、各血漿中濃度について、被験者ごとに実際の採取時点別の線形プロット及び片対数プロットを示した。さらに実際の採取時点ごとの個々の血漿中濃度の線形及び片対数スパゲッティ・プロットを処置別に示した。デュークラバシチニブ、BMT-153261、BMT-158170 及び BMT-334616 について、全被験者の個々の血漿中濃度データを示した。

デュークラバシチニブ 6 mg の単独投与を対照とし、個々の被験者の Cmax、AUC(0-T)、及び AUC(INF)の PK パラメータ比を算出し、Tmax の被験者内差（被験薬－対照薬）をデュークラバシチニブ、BMT-153261、BMT-158170 及び BMT-334616 について算出した。デュークラバシチニブの個々の Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)の比のプロットには 90% CI を重ねて表示した。

Pyrimethamine の影響を評価するため、Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)の対数変換値について、処置を固定効果、被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いた。処置間の差（Day 5 の併用投与と Day 1 のデュークラバシチニブ単独投与）の幾何平均値及び 90% CI を指数変換して、元のスケール上の幾何平均値、GMR 及びその 90% CI を求めた。

デュークラバシチニブの Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)の GMR のフォレストプロットを作成し、デュークラバシチニブ、BMT-153261、BMT-158170 及び BMT-334616 のデータを視覚的に表した。

また、規定時間までの累積尿中排泄量の算術平均値を検体採取時間間隔ごとに算出し、線形プロット及び片対数プロットを処置別に作成した。全ての被験者の尿中 PK パラメータのデータを一覧にした。

3.13.12 結果

3.13.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

被験者の内訳

登録被験者 45 例のうち、16 例が治験薬の投与を受け、試験を完了した。

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

被験者は全て男性で、大半はヒスパニック又はラテン系ではない白人であった。

3.13.12.2 安全性

デュークラバシチニブ 6 mg の単独投与及びデュークラバシチニブ 6 mg と pyrimethamine 50 mg の併用投与は、健康男性被験者においておおむね安全であり、忍容性は良好であった。本試験中に死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。報告された TEAE は全て重症度が軽度と判断され、試験終了時までに回復した。

TEAE は 16 例中 7 例（43.8%）に計 17 件報告された。2 例以上に認められた TEAE は頭痛（5 例）のみで、そのうち 1 例はデュークラバシチニブと関連あり、2 例は pyrimethamine 及びデュークラバシチニブの両方と関連ありと判断された。全体では、デュークラバシチニブと関連ありと判断された TEAE 及び pyrimethamine とデュークラバシチニブの両方と関連ありと判断された TEAE がそれぞれ 3 例（18.8%）で報告された。

臨床検査、心電図及びバイタルサインの結果に明らかな影響は認められなかった。

3.13.12.3 薬物動態

デュークラバシチニブを単独投与又は pyrimethamine と併用投与したときの比較において、デュークラバシチニブの主要な PK パラメータに対する pyrimethamine の影響は認められず、PK パラメータに対する GMR の 90% CI は、（0.8, 1.25）の範囲内であった。

Pyrimethamine の投与後に OCT1 を阻害してもデュークラバシチニブ代謝物 BMT-153261、BMT-158170 及び BMT-334616 の血漿中 PK に対する影響は認められず、Cmax 及び AUC の GMR の 90% CI はそれぞれ（0.8, 1.25）の範囲内であった。同様に、pyrimethamine はデュークラバシチニブ、BMT-153261 及び BMT-334616 の尿中 PK に影響を及ぼさなかった。一方、デュークラバシチニブと pyrimethamine の併用投与は BMT-158170 の尿中 PK に影響を及ぼし、pyrimethamine 存在下での BMT-158170 の尿中排泄量は約 60%（幾何平均値が 0.168 mg から 0.067 mg に）減少した。BMT-158170 の血漿中 PK は影響を受けなかったことから［主な PK パラメータの GMR の 90% CI は、（0.8, 1.25）の範囲内であった］、BMT-158170 は複数の機序を介して消失する可能性が高く、BMT-158170 の腎排泄は限定的であることが示唆される。

Pyrimethamine の PK は全期間にわたって観察され、OCT1 を阻害するのに十分な濃度であると考えられた。

3.13.13 結論

- 健康男性被験者において、デュークラバシチニブ 6 mg の単回経口投与後の pyrimethamine 50 mg 単回投与は、デュークラバシチニブの曝露量に影響を及ぼさなかった。
- 健康男性被験者において、デュークラバシチニブの単独投与又は pyrimethamine 単回投与との併用投与はおおむね安全であり、忍容性は良好であった。本試験期間中の死亡又は重篤な有害事象は認められず、有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。
- 健康男性被験者において、デュークラバシチニブの T-HALF、Tmax、CL/F 及び Vz/F は、デュークラバシチニブ単独投与時と比較してデュークラバシチニブと pyrimethamine の併用投与時で同程度であった。
- 健康男性被験者において、OCT1 阻害による BMT-153261、BMT-158170 及び BMT-334616 の Cmax 及び AUC への影響は認められなかった。
- 健康男性被験者を対象として、デュークラバシチニブ、BMT-153261、BMT-158170 及び BMT-334616 の腎排泄を測定した。
  - Pyrimethamine と併用投与したときのデュークラバシチニブの量及び割合、並びに腎クリアランスは、デュークラバシチニブ単独投与時と同程度であった。
  - BMT-153261 及び BMT-334616 の排泄量は、デュークラバシチニブと pyrimethamine 併用投与時とデュークラバシチニブ単独投与時で同程度であった。
  - Pyrimethamine の存在下では、BMT-158170 の尿中排泄量が約 60%減少した。BMT-158170 の血漿中曝露量は変化しなかったため、BMT-158170 の腎排泄におけるこの変化は臨床的に意味のあるものではないと考えられる。

3.14 IM011-101 試験（参考資料：モジュール 5.3.3.4-10）

3.14.1 試験の標題

An Open-label, Single-sequence, Crossover Study to Investigate the Effects of UGT1A9 Inhibitor Diflunisal, at Steady-state, on Pharmacokinetics of a Single Dose of BMS-986165 in Healthy Male and Female Volunteers【IM011-101 CSR, Synopsis】

3.14.2 治験実施施設及び地域

米国の 1 施設

3.14.3 試験期間

試験開始日：2019 年 10 月 1 日

試験終了日：2019 年 11 月 26 日

3.14.4 試験の相

第 1 相

3.14.5 目的

3.14.5.1 主要目的

- 健康被験者を対象として、UDP-グルクロン酸転移酵素（UGT1A9）阻害薬であるジフルニサルの反復投与がデュークラバシチニブ 6 mg の単回投与時の薬物動態（PK）に及ぼす影響を評価する

3.14.5.2 副次目的

- 健康被験者を対象として、ジフルニサル反復投与がデュークラバシチニブ 6 mg 単回投与の安全性及び忍容性に及ぼす影響を評価する
- 健康被験者を対象として、ジフルニサル反復投与がデュークラバシチニブ 6 mg 単回投与の副次的 PK パラメータに及ぼす影響を評価する
- 健康被験者を対象として、UGT1A9 阻害が代謝物 BMT-153261、BMT-158170 及び BMT-334616（グルクロン酸抱合体）の PK に及ぼす影響を評価する

3.14.6 試験デザイン

本試験は、健康な男女被験者を対象とした、デュークラバシチニブ単回投与時の PK に対する UGT1A9 阻害薬の影響を検討するオープンラベル、2 期、1 系列、クロスオーバー試験であった。各被験者は、Day −1 の治験実施施設への入院前 27 日以内にスクリーニング評価を受けた。被験者は Day −1 から Day 14 まで治験実施施設に入院し、フォローアップのため Day 18（±2 日）に来院した。

第1期は、Day 1に被験者に治験薬の投与30分前に標準的な朝食（低カロリー・低脂肪・低乳製品）が提供され、朝食開始から 30 分後にデュークラバシチニブ 6 mg を単回経口投与した。投与日以降の食事も同様に実施した。

第2期は、被験者にジフルニサル 500 mg を 1 日 2 回 Day 5 から Day 9 まで投与した。被験者は朝食をジフルニサル投与の 30 分前に摂取した。ジフルニサルは夕方も食後に投与された。

Day 10 の朝にデュークラバシチニブ 6 mg とジフルニサル 500 mg を、朝食開始 30 分後に経口投与した。また、ジフルニサルは Day 10 の夕方にも投与し、Day 13 まで 1 日 2 回食後に投与し、定常状態のジフルニサル濃度を維持した。Day 1 から Day 14 まで評価及び PK 測定用の検体の採取を実施し、被験者は Day 14 に退院した。

3.14.7 被験者数（計画時及び解析時）

本試験では 13 例の完了例を確保するために、被験者約 18 例の組入れを計画した。17 例が組み入れられ、治験薬の投与を受けた 17 例全例が試験を完了し、PK 解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。

3.14.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

年齢が 18 歳以上 50 歳以下、スクリーニング時の体重が 50 kg 以上、BMI が 18.0 kg/m^2 以上 32.0 kg/m^2 以下であり、既往歴、身体所見、心電図、臨床検査値及び腎機能正常より健康と判断された男女で、同意文書に署名した者を本治験に適格とした。

3.14.9 治験薬及び投与方法

3.14.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

Day 1 の朝食開始から 30 分後にデュークラバシチニブ 6 mg を単回経口投与した。

Day 5 から Day 9 まで朝食の 30 分後及びその約 12 時間後にジフルニサル 500 mg を 1 日 2 回経口投与した。

Day 10 に、朝食の 30 分後にジフルニサル 500 mg 及びデュークラバシチニブ 6 mg を経口投与し、夕食又は軽食の 30 分後にジフルニサル 500 mg の 2 回目の投与を行った。

Day 11 から Day 13 まで朝食後 30 分及びその約 12 時間後にジフルニサル 500 mg を投与した。

3.14.9.2 対照薬、用法及び用量、投与期間

該当なし

3.14.10 評価項目

3.14.10.1 安全性

安全性の評価は、有害事象、臨床検査、心電図、バイタルサイン及び身体所見の結果に基づいて行った。

3.14.10.2 薬物動態

デュークラバシチニブ、その代謝物（BMT-153261、BMT-158170 及び BMT-334616）及びジフルニサルの PK パラメータは、バリデートされた PK 解析プログラムにより、実際の検体採取時点を用いてノンコンパートメント法により、それぞれの血漿中濃度推移データから算出した。デュークラバシチニブ、BMT-153261、BMT-158170 及び BMT-334616 並びにジフルニサルの主要な血漿中 PK パラメータは、Cmax、Tmax、Ctrough、AUC(0-T)、AUC(INF)、T-HALF、CL/F、Vz/F、MR(Cmax)及び MR[AUC(INF)]であった。

3.14.11 統計手法

3.14.11.1 被験者数の設定

13 例以上の評価可能な被験者を確保するため、脱落率を 25%と仮定し、組み入れる被験者数を約 18 例とした。被験者数の算出は、IM011-002 試験及び IM011-048 試験でデュークラバシチニブ 10 mg、12 mg 及び 20 mg を単回投与したときの PK パラメータのばらつきより推定し、Cmax、AUC(0-T)、AUC(INF)の変動係数はそれぞれ 27.6%、29.4%、29.7%になると仮定した。

差が認められない［幾何平均値（GMR）の比=1］と仮定すると、被験者数 13 例では、Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)の 90%信頼区間（CI）が（0.80, 1.25）の範囲内に収まる確率は 80%超であった。差（約 30%の変化を含む）がある場合、検出力 80%超で 80%～125%の範囲外になると考えられた。

3.14.11.2 安全性

安全性解析は、治験薬を 1 回以上投与された被験者を対象に実施した。全ての有害事象は、国際医薬用語集（MedDRA）の version 22.1 を用いて、器官別大分類及び基本語別にコード化し、治験薬の投与後に発現した有害事象（TEAE）を処置別及び全体について要約した。また、重症度別及び治験薬との因果関係ごとに要約した。臨床検査、心電図、バイタルサインは規定時点別に要約し、被験者別に一覧を作成した。心電図は治験担当医師が評価し、異常があれば要約して一覧にした。身体所見に異常が認められた場合は一覧表に記載した。

3.14.11.3 薬物動態

線形モデルを用いて、デュークラバシチニブ、BMT-153261、BMT-158170 及び BMT-334616 の血漿中濃度算術平均値の推移図を処置（Day 1 のデュークラバシチニブ単独投与及び Day 10 のデュークラバシチニブとジフルニサルの併用投与）別に作成した。デュークラバシチニブ、BMT-153261、

BMT-158170 及び BMT-334616 の各血漿中濃度について、実際の採取時点別の線形及び片対数プロットを被験者ごとに作成した。実際の採取時点ごとの個々の血漿中濃度の線形及び片対数スパゲッティ・プロットを処置別に作成した。デュークラバシチニブ、BMT-153261、BMT-158170 及び BMT-334616 の個々の被験者の血漿中濃度データを示した。ジフルニサルのトラフ濃度を一覧にし、ジフルニサルの個別値及び平均血漿中トラフ濃度の Day 5 の投与前からの経時変化も示した。

被験者ごとに Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)の比（Day 10/Day 1）を算出した。ジフルニサルのトラフ濃度（Ctrough）を時間別に要約した。

ジフルニサルによる UGT1A9 阻害の影響（Day 10 及び Day 1）を評価するため、Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)の対数変換値について、処置を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いた。処置間の差（Day 10 のデュークラバシチニブとジフルニサルの併用投与及び Day 1 のデュークラバシチニブ単独投与）の幾何平均値及び幾何 90% CI を指数変換して、元のスケール上の幾何平均値、GMR 及び 90% CI を求めた。

デュークラバシチニブとジフルニサルの併用投与及びデュークラバシチニブ単独投与とを比較した、Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)の GMR 及び 90% CI のフォレストプロットを作成し、デュークラバシチニブ、BMT-153261、BMT-158170 及び BMT-334616 のデータを視覚的に表した。

3.14.12 結果

3.14.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

登録被検者 46 例のうち、17 例が治験薬の投与を受け、試験を完了した。

3.14.12.2 安全性

健康被験者では、デュークラバシチニブ 6 mg の単独での単回投与又はジフルニサル 500 mg との併用での単回投与はおおむね安全であり、忍容性は良好であった。試験期間中に死亡又は重篤な有害事象は報告されず、有害事象により治験薬の投与を中止した被験者もなかった。臨床検査、心電図、バイタルサイン又は身体所見に臨床的に重要な所見は報告されなかった。

TEAE は、被験者全体の 17 例中 6 例（35.3%）に合計 20 件報告された。デュークラバシチニブと関連ありと判断された悪心が 1 例（5.9%）、ジフルニサルと関連ありと判断された悪心が 2 例（11.8%）認められた。報告された TEAE は全て軽度であり、試験終了時までに回復した。

3.14.12.3 薬物動態

デュークラバシチニブの Tmax 中央値はデュークラバシチニブ単独投与及びジフルニサルとの併用投与間で同じであった。デュークラバシチニブ単独投与時の T-HALF は 11.2 時間であり、ジフルニサルとの併用投与時（14.2 時間）においても有意な変化は認められなかった。さらに、デュークラバシチニブの CL/F 及び Vz/F の幾何平均値は、デュークラバシチニブ単独投与時と比較してジフルニサルとの併用投与時にわずかに減少したのみであった。

デュークラバシチニブを単独投与したときの Cmax の幾何平均値は、ジフルニサルと併用投与したときと同程度であった。健康被験者を対象として、UGT1A9 阻害薬であるジフルニサル反復投与とのデュークラバシチニブ 6 mg 単回投与との併用投与時に、デュークラバシチニブの曝露量に臨床的に意味のある増加は認められなかった。デュークラバシチニブの AUC(0-T)及び AUC(INF)は、単独投与時と比べてジフルニサルとの併用投与時ではそれぞれ 19.2%及び 19.4%高かった。また BMT-153261 の Cmax は約 23.5%高く、AUC(0-T)及び AUC(INF)はそれぞれ 74.8%及び 50.2%高かった。BMT-158170 の Cmax は約 2 倍増加し、AUC(0-T)及び AUC(INF)はそれぞれ約 4.4 倍及び約 3.8 倍増加した。BMT-334616 の Cmax は 54.7%減少し、AUC(0-T)及び AUC(INF)はそれぞれ 32.2%及び 31.1%減少した。

3.14.13 結論

- 健康被験者において、UGT1A9 阻害薬であるジフルニサルの反復投与とデュークラバシチニブ 6 mg の単回投与を併用投与したとき、デュークラバシチニブの Cmax に影響はみられなかったが、AUC(0-T)及び AUC(INF)はそれぞれ 19.2%及び 19.4%高かった。このような曝露量のわずかな変化は臨床的に意味のあるものではないと考えられる。
- 健康被験者において、デュークラバシチニブ単独での単回投与又はジフルニサルとの併用での単回投与はおおむね安全であり、忍容性は良好であった。試験期間中に死亡又は重篤な有害事象は報告されず、有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はなかった。
- 健康被験者において UGT1A9 阻害薬であるジフルニサルの反復投与にデュークラバシチニブ 6 mg の単回投与を併用しても、副次的 PK パラメータ Vz/F に変化はみられなかった。また T-HALF（平均 11.2 時間から 14.2 時間に延長）及び CL/F（16.4 L/h から 13.8 L/h に減少）の変化は、臨床的に意味のあるものではないと考えられる。
- デュークラバシチニブの 3 種類の代謝物の PK に対するジフルニサル併用投与の影響を検討した。
  - 健康被験者にジフルニサル 500 mg 1 日 2 回投与とデュークラバシチニブ 6 mg の単回投与を併用したとき、グルクロン酸抱合体 BMT-334616 の曝露量は Cmax の幾何平均値で 54.7%減少し、AUC(0-T)及び AUC(INF)でそれぞれ 32.2%及び 31.1%減少した。
  - 活性代謝物 BMT-153261 の Cmax 及び AUC(INF)の幾何平均値はそれぞれ約 23.5%及び 50.2%増加した。BMT-158170 の Cmax の幾何平均値は約 2 倍増加し、AUC(INF)は 3.8 倍増加した。

4 臨床薬力学（PD）試験

4.1 IM011-048 試験（評価資料：モジュール 5.3.4.1-1）

4.1.1 試験の標題

A Randomized, Double-Blind, Positive-Controlled, Placebo-Controlled, 4-Period Crossover Study to Investigate the Electrocardiographic Effects of BMS-986165 in Healthy Subjects【IM011-048 CSR, Synopsis】

4.1.2 治験実施施設及び地域

米国の 1 施設

4.1.3 試験期間

試験開始日：2018 年 6 月 22 日

試験終了日：2018 年 9 月 4 日

4.1.4 試験の相

第 1 相

4.1.5 目的

4.1.5.1 主要目的

- 健康被験者を対象として、デュークラバシチニブの血漿中濃度が QTcF に及ぼす影響を検討する

4.1.5.2 副次目的

- モキシフロキサシン（400 mg 単回投与）の血漿中濃度が QTcF に及ぼす影響を評価する
- デュークラバシチニブの 12 mg 単回投与及び 36 mg 単回投与が他の心電図パラメータに及ぼす影響を評価する
- デュークラバシチニブの安全性及び忍容性を評価する
- デュークラバシチニブ、BMT-153261 及び BMT-158170 の薬物動態（PK）を評価する

4.1.6 試験デザイン

本試験は、健康被験者を対象にデュークラバシチニブの心電図への影響を検討する、ランダム化、二重盲検、陽性対照、プラセボ対照、4 期クロスオーバー試験であった。

被験者は、Day −1 の治験実施施設への入院前 28 日以内にスクリーニング評価を受け、既往歴、身体所見、身体測定、バイタルサイン、心電図及び臨床検査の評価（結核を含む）によって適格性が確認された。

Day 1（第 1 期）に、被験者を 4 種類の処置にそれぞれランダム割付けした。被験者は各自の投与順序に従い、Day 1（第 1 期）、Day 6（第 2 期）、Day 11（第 3 期）及び Day 16（第 4 期）に以下のいずれかの投与を受けた。各期の間に 5 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。

- プラセボの単回投与
- デュークラバシチニブ 12 mg（治療用量）の単回投与
- デュークラバシチニブ 36 mg（治療用量を超える用量）の単回投与
- モキシフロキサシン 400 mg（陽性対照）の単回投与

なおデュークラバシチニブとプラセボは識別できないようにしたが、モキシフロキサシンは錠剤の外観が異なるため、被験者に対して非盲検の状態で投与した。

Day 1、Day 6、Day 11 及び Day 16 の治験薬投与前約 10 時間及び投与後約 4 時間は絶食（水以外の飲食禁止）とした。

被験者にホルター心電図を装着して連続的に記録し、Day 1（第 1 期）、Day 6（第 2 期）、Day 11（第 3 期）及び Day 16（第 4 期）に、投与前の 3 時点、また投与 24 時間後までの PK 検体採取と同じ時点において、仰臥位又は半横臥位で 10 分間安静後にさせ、各時点について、最大で 10 回の反復測定値を抽出した。心電図の評価は、時点、処置及び被験者識別コードに対して盲検性を維持し、独立した中央検査機関が行った。身体所見、バイタルサイン、安全性評価のための心電図及び臨床検査を実施し、試験期間中は有害事象について被験者を注意深く観察した。デュークラバシチニブとその代謝物（BMT-153261 及び BMT-158170）の PK 解析のため、血液検体を治験薬投与後 96 時間まで採取した。試験中に各被験者から採取した血液は 500 mL 未満であった。

被験者は Day 21 まで治験実施施設に入院し、Day 26 ± 2 に追跡調査のための電話連絡を受けた。

4.1.7 被験者数（計画時及び解析時）

32 例から全 4 期のデータが得られるように、40 例の被験者の組入れを計画した。治験薬を投与された 40 例が安全性及び PK 解析の対象とされた。2 例が治験薬の投与を中止し、残りの 38 例は治験を完了した。

4.1.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

18 歳以上 50 歳以下で BMI が 18.0 kg/m^2 以上 32.0 kg/m^2 以下の健康な男女を本治験に適格とした。

4.1.9 治験薬及び投与方法

4.1.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

Day 1、Day 6、Day 11 及び Day 16 の朝、10 時間以上の絶食後に、被験者は各自の投与順序に従い、プラセボ、デュークラバシチニブ 12 mg、デュークラバシチニブ 36 mg 又はモキシフロキサシン 400 mg の投与を受けた。

4.1.9.2 対照薬、用法及び用量、投与期間

4.1.9.1 参照

4.1.10 評価項目

4.1.10.1 安全性

安全性評価は、有害事象、臨床検査、心電図（安全性）、バイタルサイン及び身体所見に基づいて行った。

4.1.10.2 薬物動態

デュークラバシチニブ及び代謝物の BMT-153261 と BMT-158170 の PK は、血漿中濃度推移データより算出した。主要な PK パラメータは、Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)であった。副次的な PK パラメータは、Tmax、T-HALF 及び代謝物比であった。プラセボの検体も採取したが、検体の分析は行わなかった。モキシフロキサシンの検体は、血漿中濃度を分析し、測定感度の検証に用いた。

4.1.10.3 その他

各時点において最大 10 回の心電図反復測定のうち 3 回分を用いて、T 波の波形、PR 間隔及び QRS 間隔を評価した。各基準点（P 波出現、Q 波出現、S 波消失、T 波消失）は電子的にマークした。

4.1.11 統計手法

4.1.11.1 被験者数の設定

32 例から全 4 期のデータが得られるように、合計 40 例を組み入れた。被験者数 32 例では、デュークラバシチニブの Cmax 幾何平均値において、モデルにより予測される QTc 変化（ΔΔQTcF）の両側 90%信頼区間（CI）の上限が 10 msec を超えない、すなわち、臨床的に意義のある血漿中濃度で 10 msec を超える QTc 変化をもたらさないと結論づける検出力は 95%超と推定された。この算出では、デュークラバシチニブの影響が 3 msec であり、ΔQTcF の標準偏差（SD）が 8 msec であると仮定している。同様の仮定の下で ΔQTcF の SD が 10 msec のとき、検出力は 87.5%であった。

健康被験者 24 例を対象に実施した他のクロスオーバー試験では、曝露-反応解析に基づくモキシフロキサシンの QT 間隔への影響の予測標準誤差（SE）は 1.24 msec であった。当該試験における ΔQTcF の被験者内 SD は 5.4 msec であった。モキシフロキサシンの影響を 10 msec と仮定した場合、1.24 msec の SE は効果量 0.82 に相当する。ここでの効果量は、対立仮説下で推定した影響を、検定変数の SD で除した値とした。被験者数が 24 例の 1 標本 t 検定の場合、この効果量の検出力は 98.8%となる。32 例の被験者数での 1 標本 t 検定の場合、95%の検出力を保証するために必要な効果量は 0.59 である。この計算に基づき、ΔQTcF の SD が 7.5 msec（5.4 msec の 139%）を超えない限り、少なくとも 95%の検出力が得られると推定された。

4.1.11.2 安全性

安全性の評価は、治験薬を 1 回以上投与された被験者を対象に実施した。全ての有害事象は、国際医薬用語集（MedDRA）の Version 21.0 を用いて器官別大分類及び基本語別にコード化した。治験薬の投与後に発現した有害事象を TEAE として評価した。全ての有害事象、投与中止に至った TEAE の一覧表を作成し、TEAE、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図、身体所見について要約表を作成した。

4.1.11.3 薬物動態

デュークラバシチニブ、代謝物、及びモキシフロキサシンの血漿中濃度を測定し、平均濃度を算出する際に血漿中濃度が定量下限未満の場合は欠測値とした。記述統計量［例数、平均値、SD、幾何平均値、変動係数（%CV）、中央値、最小値及び最大値］を用いて処置別に規定した時点ごとに要約した。個々の被験者の全ての血漿中濃度データを一覧にした。血漿中 PK パラメータは濃度推移プロファイルから推定した。PK パラメータは、記述統計量（例数、平均値、SD、幾何平均値、%CV、中央値、最小値及び最大値）を算出し、処置別に要約した。Tmax については、例数、中央値、最小値及び最大値のみを示した。

4.1.11.4 その他

- デュークラバシチニブ及びその代謝物（BMT-153261、BMT-158170）の曝露量とプラセボで補正した QTcF のベースラインからの変化量（ΔΔQTcF）との関係の曝露-反応モデルに基づき、デュークラバシチニブ、BMT-153261 及び BMT-158170 の臨床的に意味のある血漿中濃度における 10 msec 超の影響を除外する目的で主要解析を行った。
- 測定感度を検証するための副次解析では、主要解析と同様のモデルを用いて、モキシフロキサシンの ΔΔQTcF に対する影響を曝露-反応解析により評価した。曝露-反応関係の傾きが両側検定において 10%の有意水準で統計学的に有意であり、予測される QT 間隔への影響（すなわち、両側 90% CI の下限）がモキシフロキサシン 400 mg の実測での Cmax の幾何平均値において 5 msec を上回った場合、測定感度があると判断した。
- さらに、デュークラバシチニブ 12 mg 及び 36 mg が ΔΔQTcF、ΔΔHR、ΔΔPR 及び ΔΔQRS に及ぼす影響の副次解析を、投与後の各時点で、それぞれ Intersection Union Test を用いて評価した。QTcF、HR、PR 及び QRS 間隔についてカテゴリカル解析を実施した。T 波形態と U 波発現における変化の頻度も評価した。副次解析には QT/QTc 解析対象集団を用いた。

4.1.12 結果

4.1.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

<u>被験者の内訳</u>

登録被験者 84 例のうち、40 例に治験薬を投与した。有害事象のために試験を中止した 1 例、治験参加態度の問題により治験担当医師の判断によって中止した 1 例を除く 38 例（95.0%）が試験を完了した。

<u>ベースライン及び人口統計学的特性</u>

被験者は大半が黒人男性で、ほとんどがヒスパニック又はラテン系でなかった。

4.1.12.2 安全性

本試験中に死亡は報告されなかった。重篤な有害事象は、1 例に 4 件（咽頭炎、開口障害、蜂巣炎及びリンパ節症）4 期目の治験薬（デュークラバシチニブ 12 mg）投与後に発現した。このうち蜂巣炎、

リンパ節症、咽頭炎は治験薬投与と関連ありと判断された。被験者は咽頭痛の悪化及び開口域の減少のため救急科を受診し、開口障害と診断された。さらに身体所見、顎顔面 CT、耳鼻咽喉科医による評価等の結果、咽頭炎、蜂巣炎、及びリンパ節症と診断された。血液培養及び咽頭培養はいずれも A 群及び C 群 β 溶血性レンサ球菌に対して陰性であった。本被験者は入院し、抗生物質（ピペラシリン・タゾバクタム）の静脈内投与及びデキサメタゾンによる治療を受け、その後、抗生物質（アモキシシリン）の経口投与、prednisone、及び hydrocodone/アセトアミノフェンによる治療を受けた。治験薬の投与に対する処置はなく、全ての重篤な有害事象は試験終了までに回復した。

別の被験者 1 例はクレアチンホスホキナーゼ（CPK）の増加のために試験を中止したが、本 TEAE は治験薬と関連なしと判断された。この CPK の増加以外には、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

TEAE は 40 例中 13 例に 35 件報告され、デュークラバシチニブ 12 mg、デュークラバシチニブ 36 mg、プラセボ及びモキシフロキサシン投与後の発現件数は、それぞれ 11 件、10 件、5 件及び 9 件であった。プラセボ投与後に最も多く報告された TEAE は便秘であり、プラセボ以外の治験薬投与中に最も多く報告された TEAE は頭痛であった。全ての TEAE は試験終了までに回復した。

報告された 35 件の TEAE のうち 10 例に認められた 25 件が治験薬と関連ありと判断された。このうちデュークラバシチニブと関連ありと判断された TEAE は、デュークラバシチニブ 12 mg の投与後に 4 例に 8 件、デュークラバシチニブ 36 mg の投与後に 7 例に 9 件認められた。モキシフロキサシンと関連ありと判断された TEAE は、3 例に 4 件、プラセボと関連ありと判断された TEAE は 4 例に 4 件認められた。

35 件の TEAE のうち 27 件は軽度であった。高度の TEAE は 2 例で報告された。1 例はモキシフロキサシンの投与後に治験薬の投与中止に至った CPK 増加を認め、もう 1 例はデュークラバシチニブ 12 mg の投与後に 4 件の重篤な有害事象を発現し、いずれの事象も高度であった。中等度の TEAE は 3 例で 3 件報告された（プラセボ投与後の便秘 1 例、デュークラバシチニブ 36 mg 投与後の頭痛及び両側外耳炎各 1 例）。

0 時間から 48 時間までの血圧及び心拍数のベースラインからの変化量は、いずれの治験薬投与時においても同程度であった。バイタルサインの評価では、試験中に臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。

これらの所見から、デュークラバシチニブ及びモキシフロキサシンはいずれも安全であり、忍容性が良好であることが示された。

試験期間中に認められた全ての有害事象及び治験薬と関連のある有害事象の表をそれぞれ APPENDIX 3 及び APPENDIX 4 に示す。

4.1.12.3 薬物動態

用量が 3 倍（12 mg から 36 mg）に増加したとき、全身曝露量［Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)］は約 3.4 倍に増加した。Tmax 及び T-HALF は、36 mg 投与後と 12 mg 投与後で同程度であり、この用量範囲で線形の動態を示した。

デュークラバシチニブに加えて、2 種類の代謝物（BMT-153261 及び BMT-158170）が未変化体投与後に速やかに（0.5～1.5 時間）生成された。BMT-153261 及び BMT-158170 について、代謝物の未変化体に対する比（MR）は、36 mg 投与後と 12 mg 投与後で同程度であり、この用量範囲で線形の動態を示した。

4.1.12.4 その他

濃度-ΔΔQTcF 解析では、デュークラバシチニブ、BMT-153261 及び BMT-158170 それぞれを対象とする切片を用いたフルモデルを最初に当てはめた。モデルを選択する手順において、最終モデルでは未変化体（デュークラバシチニブ）のみを分析対象物質とした。このモデルは赤池情報量基準値が最も小さく、全モデルで切片の t 値の絶対値が 1.95 未満であったため、データを適切に表す主要モデルとして選択された。濃度と QTc との関係を示す傾きの推定値は 0.0059 msec/ng/mL（90% CI：0.0021, 0.0098）と極めて緩やかであるが、統計学的に有意であった。切片は 0.2 msec（90% CI：−0.87, 1.26）であり、統計学的に有意ではなかった。デュークラバシチニブの QT 間隔への影響（ΔΔQTcF）は、12 mg 及び 36 mg 投与時の Cmax の幾何平均値（92 ng/mL 及び 315 ng/mL）において、0.7 msec（90% CI：−0.21, 1.68）及び 2.1 msec（90% CI：0.91, 3.19）と予測することができた。この濃度-QTc 解析に基づき、デュークラバシチニブの血漿中濃度が 500 ng/mL までは、ΔΔQTcF へ 10 msec を超える影響は及ぼさないと考えられる。

モキシフロキサシンの濃度と ΔΔQTcF との関係を示す母集団での傾きの推定値は 0.0045 msec/ng/mL（90% CI：0.0034, 0.0055）であり、切片は 4.0 msec（90% CI：2.32, 5.64）であった。関係を示す傾き及び切片はいずれも 10%の有意水準で統計学的に有意であった。測定感度はモキシフロキサシンの QT 間隔への影響により検証され、濃度とΔΔQTc との関係を示す傾きは統計学的に有意であり、予測される影響の両側 90% CI の下限は、実測での Cmax の幾何平均値において 5 msec 超であった。

デュークラバシチニブ投与時の ΔΔQTcF の最大値は、0.8 msec（90% CI：−0.86, 2.49）及び 3.0 msec（90% CI：1.32, 4.68）であり、それぞれ 12 mg 及び 36 mg の投与 2 時間後に認められた。モキシフロキサシン投与時には ΔΔQTcF の平均値に明らかな延長が認められ、投与 2 時間後に 12.9 msec（90% CI：11.24, 14.56）の最大値を示した。

デュークラバシチニブ 12 mg 及び 36 mg の単回投与は、心拍数及び心伝導（PR 間隔及び QRS 間隔）に影響を及ぼさなかった。

本試験において、検討用量である 12 mg 及び 36 mg でデュークラバシチニブを投与しても、QTc 間隔を含む重要な心電図パラメータに臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。

試験中、心電図パラメータの変化に関連する有害事象又はその他の安全性所見は認められなかった。

4.1.13 結論

- 本濃度-QTc 解析の結果、デュークラバシチニブ 12 mg 及び 36 mg の投与時において、デュークラバシチニブの血漿中濃度が 500 ng/mL までは、臨床的に意味のある 10 msec 超の QTcF 延長を及ぼさないと考えられる。
- 測定感度は陽性対照であるモキシフロキサシンの QT 間隔への影響により検証され、濃度と ΔΔQTc との関係を示す傾きは統計学的に有意であり、予測される影響の両側 90% CI の下限は実測での Cmax の幾何平均値において 5 msec 超であった。
- 検討用量において、デュークラバシチニブは心拍数、PR 間隔及び QRS 間隔に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。
- 全体として、デュークラバシチニブは安全であり、忍容性は良好であった。
  - 有害事象の大部分は軽度であり、全ての TEAE は試験終了までに回復した。
  - 最もよくみられたデュークラバシチニブと関連ありと判断された TEAE は頭痛であった。
  - デュークラバシチニブと関連ありと判断された 3 件の重篤な有害事象、咽頭炎、蜂巣炎及びリンパ節症がデュークラバシチニブ投与後に 1 例で報告された。本被験者は重篤な有害事象により試験を中止し、いずれの重篤な有害事象も、治療後に試験終了までに回復した。
  - 血圧及び HR のベースラインからの変化量は、本試験のいずれの治験薬投与時においても同程度であり、臨床的に意味のあるものではなかった。
- 治療用量（12 mg）及び治療用量を上回る用量（36 mg）の経口投与において、デュークラバシチニブ及びその代謝物である BMT-153261 と BMT-158170 の全身曝露量は、投与量とともに増加した。

5 有効性及び安全性試験

5.1 IM011-011 試験（評価資料：M5.3.5.1-1）

5.1.1 試験の標題

A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Phase 2 Study to Evaluate the Clinical Efficacy and Safety of BMS-986165 in Subjects with Moderate to Severe Psoriasis【IM011011 CSR, Synopsis】

5.1.2 治験実施施設及び地域

日本を含む多地域の 67 施設

5.1.3 試験期間

試験開始日：2016 年 11 月 15 日

試験終了日：2017 年 11 月 16 日

5.1.4 試験の相

第 2 相

5.1.5 目的

5.1.5.1 主要目的

- 中等症から重症の乾癬患者にデュークラバシチニブを投与したときの投与 12 週の Psoriasis Area and Severity Index（PASI）スコアが 75%以上改善した被験者の割合（PASI 75 達成率）をプラセボ群と比較する
- 中等症から重症の乾癬患者にデュークラバシチニブを反復経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する

5.1.5.2 副次目的

- 最も効果が認められた投与群における PASI 75 達成率を評価する
- PASI 75 達成率を投与群間で比較する
- デュークラバシチニブ投与群間の改善傾向と投与 12 週の PASI 75 達成率を評価する
- 中等症から重症の乾癬患者において PASI スコアが 50%以上改善した被験者の割合（PASI 50 達成率）、PASI 75 達成率、PASI スコアが 90%以上改善した被験者の割合（PASI 90 達成率）又は PASI スコアが 100%改善した被験者の割合（PASI 100 達成率）を経時的に測定することにより、デュークラバシチニブの臨床的有効性を評価する
- デュークラバシチニブの投与 12 週において、医師による静的総合評価（sPGA）スコアで「0（無症状）」又は「1（ほぼ無症状）」を達成した被験者の割合［sPGA（0/1）達成率］がプラセボと比較して有意に高いかを評価する
- Dermatology Life Quality Index（DLQI）の改善を評価する

- 中等症から重症の乾癬患者におけるデュークラバシチニブの血漿中トラフ濃度を評価する

5.1.5.3 探索的目的

- 米国リウマチ学会（ACR）Subject Assessment of Pain Visual analog scale（VAS）により、デュークラバシチニブによる関節痛の改善を評価する
- 中等症から重症の乾癬患者における血液中の Target Engagement を評価する
- 中等症から重症の乾癬患者の血液中の薬力学的（PD）バイオマーカーを評価する
- 中等症から重症の乾癬患者の局面型皮疹における組織学的バイオマーカーに対するデュークラバシチニブの影響を評価する
- 中等症から重症の乾癬患者の局面型皮疹における転写特性に対するデュークラバシチニブの影響を評価する
- 中等症から重症の乾癬患者における炎症及び自己免疫疾患の血清／血漿マーカーに対するデュークラバシチニブの影響を評価する
- 中等症から重症の乾癬患者においてデュークラバシチニブが心血管／代謝疾患の危険因子に及ぼす影響を評価する
- デュークラバシチニブの曝露と有効性／PD エンドポイントの関係を評価する

5.1.6 試験デザイン

本試験は、中等症から重症の乾癬患者を対象とした 12 週間、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、並行群間、反復経口投与試験であった。被験者をデュークラバシチニブ投与群［3 mg 隔日投与（QOD）群、3 mg 1 日 1 回投与（QD）群、3 mg 1 日 2 回投与（BID）群、6 mg BID 群、12 mg QD 群］又はプラセボ投与群（プラセボ群）にランダムに割り付けた。被験者は治験薬投与前 28 日以内に適格性に関するスクリーニング評価を受けた。

本試験は外来にて実施した。被験者はデュークラバシチニブ又はプラセボのカプセルのいずれかを自宅にて 1 日 2 回盲検下で服用した。被験者は経過観察のため、Day 1、8、15、29、57、15、85 及び追跡調査として Day 115 に試験実施施設に来院することとした。

身体所見、臨床疾患活動性評価［PASI、体表面積（BSA）評価、sPGA］、バイタルサイン測定、薬物動態（PK）評価、臨床検査、心電図（ECG）、皮膚生検、被験者による QOL 評価（DLQI に基づく）、PD 評価を投与期間中の規定のタイミングで実施した。有害事象は、来院時及び試験期間を通して治験責任医師（又は任命された代理人）が記録し、評価した。被験者は、治験責任医師が必要と判断した場合、安全性の追跡調査のため規定来院に加えて追加で来院することとした。

5.1.7 被験者数（計画時及び解析時）

計画時点でのランダム化被験者数は、投与群あたり 42 例（計 252 例）であった。計 268 例の被験者をランダム化し、そのうち 267 例の被験者が治験薬の投与を受け、解析対象となった。

5.1.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

6 ヵ月以上前に尋常性乾癬（局面型皮疹を有する乾癬）と診断され、光線療法又は全身療法に適格であり、BSA の 10%以上の局面型皮疹を有し、PASI スコアが 12 以上、sPGA が 3 以上、年齢が 18 歳以上 70 歳以下、BMI が 18～40 kg/m^2 以上の男女を本試験の被験者として適格とした。妊娠可能な女性には授乳や妊娠を禁じ、許可された避妊法を用いることとし、治験薬投与前の 24 時間以内に妊娠検査が陰性でなければならないこととした。

5.1.9 治験薬及び投与方法

5.1.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

被験者は以下のいずれかを 12 週間経口投与する群にランダムに割り付けられた。

- デュークラバシチニブ 3 mg カプセル QOD
- デュークラバシチニブ 3 mg カプセル QD
- デュークラバシチニブ 3 mg カプセル BID
- デュークラバシチニブ 6 mg カプセル BID
- デュークラバシチニブ 12 mg カプセル QD

5.1.9.2 対照薬、用法及び用量、投与期間

- プラセボカプセル

5.1.10 評価項目

5.1.10.1 有効性

<u>主要評価項目</u>

主要評価項目は Day 85 時点の PASI 75 達成率（PASI スコアがベースラインから 75%以上改善を達成した中等症から重症の乾癬を有する被験者の割合）とした。

<u>副次評価項目</u>

- Day 85 時点の PASI 50、PASI 75、PASI 90 及び PASI 100 達成率
- Day 85 時点の DLQI スコアのベースラインからの変化量
- Day 85 時点の BSA のベースラインからの変化量
- Day 85 時点の sPGA（0/1）達成率

<u>探索的評価項目</u>

- PASI 75 達成までの時間
- Day 85 時点の疼痛 VAS のベースラインからの変化量

5.1.10.2 安全性

デュークラバシチニブの安全性と忍容性は、有害事象、バイタルサイン、ECG、身体所見及び臨床検査の結果を医学的にレビューし、デュークラバシチニブの反復投与期間及び最終投与後 30 日までに発現した有害事象の発現割合や臨床的意義を考慮して評価した。

5.1.10.3 薬物動態

Day 1、8、15、29、57、85 に測定した血漿中トラフ濃度

5.1.10.4 薬力学

- 皮膚生検に基づいた乾癬関連遺伝子発現のベースラインからの変化量
- 乾癬関連免疫系活性に関する可溶性マーカー［インターロイキン（IL）-17、IL-22、可溶性 CD40 リガンド（sCD154）など］のベースラインからの変化量
- 皮膚生検に基づいた乾癬の組織学的マーカーのベースラインからの変化量（該当する場合）

5.1.11 統計手法

5.1.11.1 被験者数の設定

計画時の被験者数は、以下に示す複数の考察に基づき設定した。

1 つ目は、PASI 75 達成率、すなわち、投与 12 週に PASI スコアで 75%の改善が認められた中等症から重症の乾癬を有する被験者の割合を、デュークラバシチニブ群とプラセボ群間で比較することである。各群 42 例の被験者数では、プラセボ群の PASI 75 達成率を 10%と仮定した場合、実薬群とプラセボ群の PASI 75 達成率の群間差 50%（すなわち、60%の達成率）を有意水準 5%の片側 2 標本 Fisher の直接確率検定によって検出する確率は 99%以上となる。

2 つ目は、実薬群の PASI 75 達成率を評価することである。各群 42 例の投与された被験者から得られたデータより、両側 95%信頼区間（正規近似）の幅（半値）は 15.1%以内となる。

3 つ目は、2 つの実薬群の PASI 75 達成率を比較する目的に基づき、各群 42 例の被験者数では、PASI 75 達成率について、実薬群間差 30%以上を有意水準 5%の片側 2 標本 Fisher の直接確率検定によって検出する確率は 82%以上となる。

被験者数は、主に 3 つ目の考察によって決定されている。また、各実薬群の被験者 42 例にデュークラバシチニブを投与するとき、発現割合が 1%、5%、10%の有害事象が 1 例以上に発現する確率はそれぞれ 34%、88%、99%であった。

5.1.11.2 有効性

有効性の主要評価項目は以下のとおり解析を行った。

- 各デュークラバシチニブ投与群とプラセボ群の間の有効性の比較は、観察された例数を基に Day 85 時点の PASI 75 を 2 標本 Fisher の直接確率検定又はカイ二乗検定を用いて解析し、オッズ（デ

ュークラバシチニブ投与群のオッズ／プラセボ群のオッズ）及び達成率の群間差とそれに対応する両側 95%信頼区間（CI）を算出した。

- Day 85 時点の PASI スコア 75%以上の改善を達成した中等症から重症の乾癬を有する被験者の割合（PASI 75 達成率）、PASI 75 を達成した被験者の例数及び割合とその漸近的及び Clopper-Pearson の正確な両側 95%CI を投与群別に算出した。
- Day 85 の PASI 75 達成率に対する治療効果の評価には、投与群、年齢、性別、体重、BMI、ベースラインの PASI スコア、生物学的製剤の治療歴、地域、及び生物学的製剤の治療歴－地域の交互作用を共変量（該当する場合）としたロジスティック回帰モデルによる解析を実施した。

有効性の主要評価項目に対する地域（日本 vs.その他の国々）及び生物学的製剤の治療歴の影響を検討するため、部分集団解析を実施した。Day 85 の PASI 75 達成率について Cochran-Mantel-Haenszel カイ二乗検定を実施し、達成率に対するオッズ比（デュークラバシチニブ投与群のオッズ／プラセボ群のオッズ）及び対応する両側 95% CI を算出した。

5.1.11.3 安全性

安全性データは、治験薬を 1 回以上投与された被験者を対象に、各投与群、デュークラバシチニブ投与群併合、及び全治験薬投与例毎に算出した。全ての有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の Version 20.1 を使用し、器官別大分類（SOC）及基本語（PT）別にコード化した。治験薬の初回投与後から最終投与後 30 日以内に発現した有害事象を Treatment-emergent adverse event（TEAE）として評価した。

5.1.12 結果

5.1.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

<u>被験者の内訳</u>

登録被験者 340 例のうち、268 例をランダム化した。ランダム化されなかった主な理由は、被験者が選択基準に適合しなかったためであった［ランダム化されなかった 72 例中 60 例（83%）］。ランダム化された被験者 1 例（0.4%）は、Day 1 後に追跡不能となり、治験薬は投与されなかった。以降の解析は、本被験者を除外した。

ランダム化された被験者 268 例のうち、224 例（83.6%）が 12 週間の治験薬投与期間を完了し、43 例（16.0%）が投与を中止した［3 mg QOD 群 10 例（22.2%）、3 mg QD 群 8 例（18.2%）、3 mg BID 群 3 例（6.7%）、6 mg BID 群 6 例（13.3%）、12 mg QD 群 2 例（4.5%）、プラセボ群 14 例（31.1%）］。このうち有害事象によって投与中止した被験者は 3 mg QOD 群 1 例（2.2%）、3 mg QD 群 2 例（4.5%）、3 mg BID 群 1 例（2.2%）、6 mg BID 群 3 例（6.7%）、12 mg QD 群 1 例（2.3%）、プラセボ群 2 例（4.4%）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

被験者の大半が男性［194 例（72.7%）］及び白人［225 例（84.3%）］であった。年齢の平均値は 44.6 歳、罹病期間の中央値は 15 年、乾癬病変の BSA の平均値は 23%、PASI スコアの平均値は 18.0 であり、被験者の 43.1%が生物学的製剤による前治療（Interactive Web Response System に基づく）を受けていた。ベースラインの人口統計学的特性は、3 mg BID 群の性別の分布が他の投与群と比較してわずかに不均衡であったことを除き、投与群間でほぼ同様であった。

被験者の地域別の分布は、欧州が 151 例（56.6%）、北米が 76 例（28.5%）、オーストラリアが 16 例（6.0%）、メキシコが 2 例（0.7%）、日本が 22 例（8.2%）あった。

5.1.12.2 有効性

Day 85 の PASI 75 達成率は、3 mg QOD 群、3 mg QD 群、3 mg BID 群、6 mg BID 群及び 12 mg QD 群でそれぞれ 9.1%、38.6%、68.9%、66.7%及び 75.0%であったのに対し、プラセボ群で 6.7%であり、各デュークラバシチニブ投与群でプラセボ群よりも高かった（名目上の p 値、3 mg QD 群：0.0003、3 mg BID 群、6 mg BID 群及び 12 mg QD 群：< 0.0001）。3 mg BID 群まで用量反応性が認められたが、それ以上の用量では反応はプラトーであった。PASI 75 達成率は、3 mg QOD 群を除く全ての投与群で、投与 4 週以降よりプラセボ群と差が確認された。

各デュークラバシチニブ投与群では、生物学的製剤の治療歴のない被験者と治療歴のある被験者のいずれにおいてもプラセボ群に比べ高い PASI 75 達成率が認められ、生物学的製剤の治療歴のある被験者に比べて治療歴のない被験者でより高い有効性が認められた。

Day 85 の sPGA（0/1）達成率は、3 mg QOD 群、3 mg QD 群、3 mg BID 群、6 mg BID 群及び 12 mg QD 群でそれぞれ 20.5%、38.6%、75.6%、64.4%及び 75.0%であったのに対し、プラセボ群で 6.7%であり、各デュークラバシチニブ投与群でプラセボ群よりも高かった（名目上の p 値、3 mg QD 群：0.0003、3 mg BID 群、6 mg BID 群及び 12 mg QD 群：<0.0001）。

Day 85 の PASI 90 達成率は、3 mg QOD 群、3 mg QD 群、3 mg BID 群、6 mg BID 群及び 12 mg QD 群でそれぞれ 6.8%、15.9%、44.4%、44.4%及び 43.2%であったのに対し、プラセボ群では 2.2%であり、各デュークラバシチニブ投与群でプラセボ群よりも高かった（名目上の p 値、3 mg QD 群：0.0269、3 mg BID 群、6 mg BID 群及び 12 mg QD 群：<0.0001）。

Day 85 の PASI 100 達成率は、3 mg QOD 群、3 mg QD 群、3 mg BID 群、6 mg BID 群及び 12 mg QD 群でそれぞれ 2.3%、0%、8.9%、17.8%及び 25.0%であったのに対し、プラセボ群では 0%であった。（名目上の p 値、6 mg BID 群で 0.0028、12 mg QD 群：0.0002）。

Day 85 に DLQI スコアが 0 又は 1 に改善した被験者の割合は、3 mg QOD 群、3 mg QD 群、3 mg BID 群、6 mg BID 群及び 12 mg QD 群でそれぞれ 18.4%、17.1%、44.2%、67.5%及び 65.1%であったのに

対し、プラセボ群では 5.9%であった（名目上の p 値、3 mg BID 群：0.0001、6 mg BID 群：<0.0001、12 mg QD 群：<0.0001）。

Day 85 の BSA の Day 1 から Day 85 までの平均変化量（標準誤差）は、3 mg QOD 群で−5.50（1.318）、3 mg QD 群で−12.59（2.819）、3 mg BID 群で−18.60（2.520）、6 mg BID 群で−17.23（1.791）、12 mg QD 群で−15.16（1.722）であり、プラセボ群では−7.71（2.050）であった。

5.1.12.3 安全性

本試験において死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 4 例（1.5%）に計 5 件が認められた。その内訳は、3 mg QOD 群 1 例（ロタウイルスによる胃腸炎）、3 mg QD 群 1 例［（偶発的な）眼損傷］、3 mg BID 群 1 例［前庭機能障害による浮動性めまい（過去に同様の既往歴あり）］及びプラセボ群 1 例の 2 件（出血性貧血、痔出血）であった。治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象はなかった。悪性腫瘍は 3 mg BID 群の 1 例（表皮内悪性黒色腫、グレード 0）のみであり、非定型母斑の発現後 96 日後に実施した皮膚生検で認められた。治験薬と関連なしと判断された。1 件以上の TEAE により治験薬の投与を中止した被験者は計 10 例（3.7%）であり、その発現割合は 6 mg BID 群［3 例（6.7%）］で最も高かった。全体として、1 件以上の TEAE が認められた被験者は 174 例（65.2%）であり、その発現割合は 6 mg BID 群［36 例（80.0%）］で最も高かった。このうち治験薬と関連のある TEAE が認められた被験者の割合は 21.0%（56 例）であり、その割合は 3 mg BID 群で最も高かった［14 例（31.1%）］。よくみられた TEAE は、PT 別に、上咽頭炎、上気道感染、頭痛、下痢及び悪心であった。デュークラバシチニブ投与群全体では、TEAE の大半は軽度又は中等度であり、高度の TEAE は 6 例（2.2%）に認められた。プラセボ投与群においても、TEAE の大半は軽度又は中等度であったが、非常に高度の TEAE が 1 例（2.2%、ヘモグロビン減少）に認められた。TEAE の発現割合は高用量の群で上昇する傾向が認められたが、この傾向は主に上咽頭炎及び上気道感染に起因するものであった。デュークラバシチニブ投与群では軽度又は中等度のざ瘡の発現割合がプラセボ群と比較して高く、最も高用量の 12 mg QD 群ではざ瘡は 4 例（9.1%）に発現した。これらは必要に応じて外用剤を塗布することにより管理可能であり、投与中止に至ることはなかった。

バイタルサイン及び心電図に累積又は用量依存的な傾向は認められなかった。クレアチンキナーゼを除き、臨床検査値のいずれにおいても平均値にベースラインからの大きな変化は認められず、投与群間に明らかな相違は認められなかった。無症候性のクレアチンキナーゼ増加が認められたが、明らかな用量依存性は認められなかった。これらは、身体活動の亢進と密接に関連しており、自然に回復し、治験薬の投与中止には至らず、治験薬と関連なしと判断された。

試験期間中に認められた全ての有害事象及び治験薬と関連のある有害事象の表をそれぞれ APPENDIX 5 及び APPENDIX 6 に示す。

5.1.12.4 薬物動態

デュークラバシチニブの平均血漿中濃度は、Day 8 までに定常状態に達し、その後の濃度は Day 85（検体採取の最終日）まで同程度であった。トラフ濃度の平均値は用量依存的に増加し、Day 8 のトラフ濃度は 3 mg QOD 群及び 3 mg QD 群で他のデュークラバシチニブ投与群と比較して概して低かった。PASI 75 達成率が高かった（66.7%以上）用量群（3 mg BID 群、6 mg BID 群及び 12 mg QD 群）では、デュークラバシチニブ投与群のトラフ濃度の中央値は、細胞アッセイに基づく本薬の 50%阻害濃度（IC50）を上回り、3 mg QOD 群及び 3 mg QD 群で大きく下回った。

トラフ濃度を 2 つの BID 群（3 mg BID 群と 6 mg BID 群）で比較すると、投与量は 2 倍であるが、6 mg BID 群の Day 8 のトラフ濃度の幾何平均値は 3 mg BID 群の 1.6 倍であった。QD 群（3 mg QD 群と 12 mg QD 群）の比較では、投与量は 4 倍であるが、Day 8 のトラフ濃度の幾何平均値は 5 倍であった。

5.1.12.5 薬力学

探索的な目的で、ベースライン（Day 1）、Day 15 及び Day 85 に、正常な皮膚及び乾癬病変から生検検体を採取した。本評価は探索的かつ限定的であるため、各採取時点の用量群別のサンプル数は限られていた。皮膚における IL-17A 発現は、3 つの高用量群（3 mg BID 群、6 mg BID 群及び 12 mg QD 群）で経時的に正常化する傾向がみられたが、プラセボ群では変化がみられなかった。同様に、IL-17F も用量及び時間依存的に減少した。さらに、IL-23 及び IL-17 シグナル伝達の下流にある遺伝子、すなわち β-デフェンシン-4、IL-22、S100A8 及び S100A9 の発現も用量及び時間依存的に減少した。

IL-23 シグナル伝達の下流にある遺伝子の発現に対するデュークラバシチニブの薬力学的作用を、皮膚生検における遺伝子発現及び血清中のタンパク質発現の 2 つの方法により評価した。

ベースラインの血清中 IL-17 濃度は非常に低く、ばらつきがあった。血清中 IL-17 濃度はデュークラバシチニブの投与期間中に経時的に低下し、おおむね用量依存的であった。

5.1.13 結論

- 3 mg BID 群、6 mg BID 群及び 12 mg QD 群における PASI 75 及び PASI 90 達成率は、それぞれ 75.0%～66.7%及び 44.4%～43.2%の範囲であり、プラセボ群（それぞれ 6.7%及び 2.2%）と比べて高かった。
- 複数の有効性評価項目でデュークラバシチニブの用量反応性が示され、3 mg BID 以上の投与群で反応はプラトーであった。
- 生物学的製剤の治療歴の有無に関わらず、デュークラバシチニブの有効性が認められ、生物学的製剤の治療歴のない被験者で概してより高い効果が認められた。

- デュークラバシチニブはいずれの投与群においてもおおむね安全で忍容性は良好であった。用量の増加に伴ってTEAEが発現する被験者が増加する傾向にあったが、この傾向は主に上咽頭炎及び上気道感染に起因するものであった。軽度又は中等度のざ瘡の発現割合はプラセボ群と比較してやや高く、12 mg QD群で最も高かった［4例（9.1%）］。
- TEAEは概して軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止に至ったものはほとんどなかった。
- 帯状疱疹、結核又は日和見感染は認められず、血球数又は血清肝酵素の平均値、脂質、クレアチニン又は免疫グロブリンにベースラインからの大きな変化は認められなかった。好中球減少症、肝酵素上昇、血清クレアチニン増加及び脂質異常症が認められなかったことは、ヤヌスキナーゼ（JAK）1～3阻害剤と比べてデュークラバシチニブがTyk2への高い選択性を有していることを示唆するものであった。
- 臨床検査値では、クレアチンキナーゼを除いて、投与群間で特筆すべき違いは認められなかった。クレアチンキナーゼの増加についても、治験薬に関連しないと考えられた。
- トラフ濃度の中央値は、3つの高用量群（3 mg BID群、6 mg BID群、12 mg QD群）でIC50を上回った。

5.2 IM011-046試験（評価資料：M5.3.5.1-2）

5.2.1 試験の標題

A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active Comparator-Controlled Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMS-986165 in Subjects with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis【IM011046 CSR, Synopsis】

5.2.2 治験実施施設及び地域

11ヵ国（カナダ、中国、ドイツ、日本、ポーランド、ロシア、韓国、スペイン、台湾、英国及び米国）の154施設

5.2.3 試験期間

試験開始日：2018年8月7日

試験終了日：2020年9月2日

5.2.4 試験の相

第3相

5.2.5 目的

5.2.5.1 主要目的

- 中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬被験者を対象に、投与16週のデュークラバシチニブのプラセボに対する優越性を以下の項目により評価する

- 医師による静的総合評価（sPGA）スコアで 0 又は 1 を達成した被験者の割合［sPGA（0/1）達成率）］
- Psoriasis Area and Severity Index（PASI）スコアがベースラインから 75%以上改善した被験者の割合（PASI 75 達成率）

5.2.5.2 副次目的及びその他の目的

- 投与 16 週及び投与 52 週のデュークラバシチニブとアプレミラストとの間で以下の項目を比較する
  - sPGA（0/1）達成率
  - PASI スコアがベースラインから 75%以上改善した被験者の割合（PASI 75 達成率）
  - PASI スコアがベースラインから 90%以上改善した被験者の割合（PASI 90 達成率）
  - sPGA スコアが 0 を達成した被験者の割合［sPGA（0）達成率］
  - PASI スコアがベースラインから 100%改善した被験者の割合（PASI 100 達成率）
- 投与 16 週までのデュークラバシチニブとプラセボとの間、及び投与 52 週までのデュークラバシチニブとアプレミラストとの間で以下の項目を比較する
  - sPGA（0/1）達成率
  - PASI 75 達成率
  - PASI 90 達成率
  - sPGA（0）達成率
  - PASI 100 達成率
  - PASI のベースラインからの変化量及び変化率
  - 体表面積（BSA）のベースラインからの変化量及び変化率
  - BSA × sPGA のベースラインからの変化量及び変化率
- ベースラインの scalp specific Physician’s Global Assessment（ss-PGA）スコアが 3 以上の頭皮病変を有する乾癬被験者を対象に、投与 16 週までのデュークラバシチニブとプラセボとの間及び、投与 52 週までのデュークラバシチニブとアプレミラスとの間で、以下の項目を比較する
  - ss-PGA スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 を達成した被験者の割合［ss-PGA（0/1）達成率］
  - Psoriasis Scalp Severity Index（PSSI）のベースラインからの変化量
  - PSSI スコアがベースラインから 90%以上改善した被験者の割合（PSSI 90 達成率）
- ベースラインの Physician’s Global Assessment-Fingernail（PGA-F）スコアが 3 以上の爪病変を有する乾癬被験者を対象に、投与 16 週までのデュークラバシチニブとプラセボとの間及び投与 52 週までのデュークラバシチニブとアプレミラストとの間で以下の項目を比較する
  - PGA-F スコアで 0 又は 1 を達成した被験者の割合［PGA-F（0/1）達成率］
  - Modified Nail Psoriasis Severity Index（mNAPSI）のベースラインからの変化量
  - mNAPSI スコアがベースラインから 75%以上改善した被験者の割合（mNAPSI 75 達成率）
- ベースラインの palmoplantar PGA（pp-PGA）スコアが 3 以上の掌蹠病変を有する乾癬被験者を対象に、投与 16 週までのデュークラバシチニブとプラセボとの間で以下の項目を比較する

  - pp-PGA スコアが 2 ポイント以上改善し 0 又は 1 を達成した被験者の割合［pp-PGA（0/1）達成率］
  - Palmoplantar PASI（pp-PASI）のベースラインからの変化量
- 患者報告アウトカムの改善を、投与 16 週までのデュークラバシチニブとプラセボとの間及び投与 52 週までのデュークラバシチニブとアプレミラストとの間で以下の項目により比較する
  - Psoriasis Symptoms and Signs Diary（PSSD）（症状スコア、徴候スコア及び総スコア）のベースラインからの変化量
  - PSSD 総スコアが 0 を達成した被験者の割合（ベースライン値が 1 以上であった被験者を対象）
  - PSSD 症状スコアが 0 を達成した被験者の割合（ベースライン値が 1 以上であった被験者を対象）
  - PSSD 徴候スコアが 0 を達成した被験者の割合（ベースライン値が 1 以上であった被験者を対象）
  - Patient's Global Impression of Change（PGI-C）
  - Patient's Global Impression of Severity（PGI-S）のベースラインからの変化量
  - Dermatology Life Quality Index（DLQI）スコアのベースラインからの変化量
  - DLQI スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合［DLQI（0/1）達成率］（ベースライン値が 2 以上であった被験者を対象）
  - 被験者による関節痛評価の Visual Analog Scale（VAS）のベースラインからの変化量（ベースラインの VAS が 30 mm 以上の被験者を対象とした）
  - 被験者による関節疾患の全般評価用の VAS のベースラインからの変化量（ベースラインの VAS が 30 mm 以上の被験者を対象とした）
  - Hospital Anxiety and Depression Scale（HADS）における不安及び抑うつのコンポーネント・スコアのベースラインからの変化量
  - 36-Item Short Form Health Survey（SF-36）の総スコア、Physical Component Summary 及び Mental Component Summary のベースラインからの変化量
  - Euro Quality of Life Five Dimensions Questionnaire: 3-Level Version（EQ-5D-3L）の効用値のベースラインからの変化量
  - Work Limitation Questionnaire（WLQ）スコアのベースラインからの変化量
- 投与 52 週までのデュークラバシチニブの効果の維持を、以下の項目により評価する
  - 投与 24 週の PASI 75 レスポンダーで PASI 75 反応が最初に消失するまでの時間
  - 投与 24 週及び投与 52 週の PASI 75 レスポンダー
  - 投与 24 週及び投与 52 週の sPGA（0/1）レスポンダー
  - 投与 24 週及び投与 52 週の PASI 90 レスポンダー

5.2.6 試験デザイン

本試験は、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て、デュークラバシチニブ 6 mg 1 日 1 回投与（QD）の有効性及び安全性をプラセボ及びアプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与（BID）と比較する、多施設共同、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ及び実薬対照

の第 3 相試験であった。本試験の参加期間は約 60 週間であり、スクリーニング期（最長 4 週間）、投与期（52 週間）、追跡調査期（4 週間）で構成された。

スクリーニング期

治験手順を実施する前に被験者から同意を取得した。スクリーニング期間中に被験者を評価し、スクリーニング及びランダム化のための来院時に適格性基準を満たしていることを確認することとした。

投与 0 週～16 週（プラセボ対照期間）

スクリーニング検査により適格とされた被験者を盲検下でデュークラバシチニブ 6 mg QD 群（デュークラバシチニブ群）、プラセボ群又はアプレミラスト（30 mg BID まで漸増）群に 2:1:1 の比でランダムに割り付けた。ランダム化は地域（米国、日本、中国又はその他）、生物学的製剤の治療歴の有無（乾癬、関節症性乾癬又はその他の炎症性疾患のみを対象とする）及び体重（90 kg 以上又は 90 kg 未満、日本及び中国には体重による層別は適用しない）で層別化した。

2 つの主要評価項目［sPGA（0/1）達成率及び PASI 75 達成率］及び大部分の主な副次評価項目を投与 16 週で評価した。

投与 16 週～24 週

投与 16 週に、プラセボ群の全ての被験者は盲検下でデュークラバシチニブ 6 mg QD に切り替えられ、デュークラバシチニブ 6 mg QD 又はアプレミラスト 30 mg BID にランダム割り付けされた被験者は同じ投与レジメンを継続した。また被験者は該当するレジメンを投与 24 週まで継続することとした。

投与 24 週～52 週

投与 24 週に、アプレミラスト群で PASI 50 を達成しなかった被験者は盲検下でデュークラバシチニブ 6 mg QD に切り替えられた。アプレミラスト群に割り付けられ PASI 50 を達成した被験者は、アプレミラスト 30 mg BID の投与を盲検下で 52 週まで継続した。デュークラバシチニブ 6 mg QD を投与中の被験者は、PASI 50 反応に関係なく同じ治療を継続した。sPGA が 3 以上又は ss-PGA が 3 以上であり、身体又は頭皮に中等度以上の病変を有することが示唆される被験者は、制限された外用治療薬又はシャンプーによる治療を治験担当医師の判断で開始できることとした。この治療は、投与 52 週まで継続可能とした。

被験者は投与 52 週に投与期を完了し、適格となった被験者は長期継続試験である IM011-075 試験に移行し、投与を継続した。

追跡調査期間

M011-075 試験に参加しなかった被験者は治験薬の投与を完了した 4 週間後に治験実施医療機関に再度来院し、安全性の追跡調査を完了することとした。

5.2.7 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：600 例

解析時：965 例をスクリーニングし、666 例をランダムに割り付け、そのうち 665 例に治験薬を投与した。

5.2.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

本試験には中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬と診断された 18 歳以上の男女で、スクリーニング来院時及び Day 1 の両方で、PASI スコアが 12 以上、sPGA が 3 以上及び BSA の 10%以上の病変を有する患者を組み入れることとした。6 ヵ月以上にわたり、形態学的変化又は重大な再燃が認められない安定した局面型皮疹を有する乾癬があり、治験担当医師が光線療法又は全身療法が適応となると判断した患者を適格とした。

以下に該当する患者は除外した。

- 局面型皮疹を有する乾癬以外の乾癬（滴状乾癬、反対型乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症及び薬剤性乾癬）を有する患者
- 以下を含む、その他の除外基準に該当する患者
  - 活動性の急性又は慢性感染症［帯状疱疹の現病歴、重度の単純ヘルペス又は感染症若しくは重度の帯状疱疹の既往歴、B 型肝炎ウイルス、未治療の C 型肝炎ウイルス、HIV 又は結核］を含む感染症
  - 免疫に関連する特定の基準
  - 不安定な臨床状態の所見（腎臓、肝臓、血液、消化器、内分泌、肺、精神、神経、免疫又は限局性の活動性感染症／感染性の疾患など）
  - 過去 5 年以内のがんの罹患（ただし、切除された皮膚基底細胞癌及び扁平上皮癌、並びに治療済みの子宮頚部上皮内癌は除く）
  - コントロール不良の重大な精神神経疾患
  - 自殺念慮又は自殺行動の既往歴
  - 特定の臨床検査の異常値

5.2.9 治験薬及び投与方法

5.2.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

治験薬は経口錠剤として提供された。

- デュークラバシチニブ 6 mg QD

5.2.9.2 対照薬、用法及び用量、投与期間

- アプレミラスト 30 mg BID（添付文書に従い最初は 5 日間かけて当該用量まで漸増する）
- プラセボ

5.2.10 評価項目

5.2.10.1 有効性

sPGA、PASI、乾癬の BSA、ss-PGA、PSSI、PGA-F、mNAPSI、pp-PGA 及び pp-PASI などにより有効性を評価した。また、患者報告アウトカムである PSSD、PGI-C、PGI-S、DLQI、HADS、SF-36、EQ-5D-3L、Psoriatic Arthritis Screening and Evaluation Questionnaire、被験者による末梢関節痛評価用の VAS、被験者による末梢関節疾患全般評価用の VAS 及び WLQ を用いて、健康関連 Quality of Life の変化を測定した。

5.2.10.2 安全性

バイタルサイン、身体所見、12 誘導心電図、臨床検査及び治験薬の初回投与後から最終投与後 30 日以内に発現した有害事象などにより安全性を評価した。チロシンキナーゼ 2（TYK2）を阻害するデュークラバシチニブの作用機序、乾癬に関連する併発疾患及び目標とする適応症や関連する疾患に対して既承認の免疫調節薬でみられる安全性事象に基づき、特に注目した有害事象（AESI）及び Adjudication committee による判定の対象となる有害事象（Adjudicated AE）を事前に規定した。AESI は、皮膚関連事象、感染症（インフルエンザ、帯状疱疹、日和見感染症及び結核）、クレアチンホスホキナーゼ（CPK）の上昇［有害事象共通用語規準（CTCAE）第 5 版、グレード 2 以上］及び悪性腫瘍とした。Adjudicated AE は、特に注目した感染症、主要心血管イベント（MACE）、自殺念慮及び自殺行動（SIB）とし、外部の独立した専門家からなる Adjudication committee を設置して、盲検下でレビューし判定した。

5.2.11 統計手法

5.2.11.1 被験者数の設定

デュークラバシチニブ群において十分な数の被験者に治験薬の曝露をもたらすよう、被験者数を設定した。合計 600 例の被験者を 2:1:1 の比でデュークラバシチニブ群（300 例）、プラセボ群又はアプレミラスト群（それぞれ 150 例）に、盲検下でランダムに割り付ける計画とした。2 つの主要評価項目［投与 16 週の sPGA（0/1）達成率及び PASI 75 達成率］をデュークラバシチニブ群とプラセボ群との間で比較するための十分な検出力を有する。デュークラバシチニブ群の達成率は第 2 相試験（IM011-011）に基づき推定した。プラセボ群の達成率は、プラセボ（公表された各治験）及びアプレミラスト（2017 年 6 月付の米国添付文書）の公表された達成率から推定した。両側カイ二乗検定で第 1 種の過誤 = 0.05 とし、デュークラバシチニブ群及びプラセボ群で予想される達成率をそれぞれ 60%及び 10%と仮定した場合、本試験は 2 つの主要評価項目のそれぞれでデュークラバシチニブ群のプラセボ群に対する優越性を検定する際に 99%を超える検出力を有する。

5.2.11.2 有効性

主要評価項目では、投与 16 週のデュークラバシチニブ 6 mg QD のプラセボに対する有意性を有意水準 0.05 として両側検定した。

- sPGA（0/1）達成率は、sPGA スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善して「0（無症状）」又は「1（ほぼ無症状）」を達成した被験者の割合として評価した。
- PASI 75 達成率は、PASI スコアがベースラインから 75%以上改善した被験者の割合として評価した。

主な副次評価項目は、2 つの主要評価項目の両方で統計学的有意差が認められた場合、デュークラバシチニブ 6 mg QD とプラセボ及び、デュークラバシチニブ 6 mg QD とアプレミラストを比較し、両側有意水準 0.025 として検定した。主な副次評価項目の検定には階層的検定手順を用いた。帰無仮説が第 1 種の過誤 = 0.025 で棄却された場合にのみ、次の主な副次評価項目に進むこととした。その他の評価項目の検定は名目上のものとみなした。

全ての有効性の推定値とともに両側 95%信頼区間（CI）を算出した。

被験者が以下に当てはまる場合に、二値変数の有効性に関する主要評価項目及び副次評価項目にノンレスポンダー補完（NRI）法を適用した。

- 比較時点より前に治験薬の投与又は試験を中止した被験者
- 何らかの理由で、比較時点の評価項目のデータが欠測した被験者

各比較時点でのデュークラバシチニブ 6 mg QD とプラセボの間の変化、又はデュークラバシチニブ 6 mg QD とアプレミラストの間の変化を、共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて比較した。投与群、自動応答技術（IRT）による層別因子及びベースライン値をモデルに含めた。デュークラバシチニブ群とプラセボ群又はアプレミラスト群との群間差に対し、調整済み最小 2 乗（LS）平均値、LS 平均値に基づく群間差及び両側 95% CI を算出した。

連続変数の主な副次評価項目は、欠測値に modified baseline observation carried forward（mBOCF）法を用いて補完した。効果不十分又は有害事象により治験薬の投与を中止した被験者は、中止以降の全ての評価時点で、ベースライン時の測定値を繰り越した。

他の理由で比較時点より前に治験薬の投与を中止した被験者、又は比較時点で欠測値があった被験者は、最後の有効な測定値（該当する場合、ベースライン値も含む）を繰り越した。ベースライン値が欠測している被験者は、ベースラインからの変化に関する評価項目の解析から除外した。

5.2.11.3 安全性

有害事象、重篤な有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、自殺傾向及びうつ病［Patient Health Questionnaire（PHQ）-8 depression scale 及び the electronic Columbia-Suicide Severity Rating Scale (eC-SSRS)］などの頻度及び割合を安全性データとして要約した。全ての有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の Version 23.0 を使用し、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別にコード化

した。計量値（例：ベースラインからの変化）は、特に明記しない限り、被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を用いて要約した。

プラセボ対照期間（投与 0 週～16 週）以降の安全性事象データは曝露期間で調整した有害事象の発現率（100 人年あたり）を用いて要約した。皮膚関連事象、感染症及び悪性腫瘍の AESI は事前に規定した PT でグループ化した。CPK の上昇の AESI は、CTCAE グレード 2 以上で基準値上限（ULN）の 2.5 倍を超える上昇をグループ化した。

5.2.12 結果

5.2.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

被験者の内訳

計 965 例が 11 ヵ国の 154 施設でスクリーニングを受けた。適格となった被験者のうち、666 例が 2:1:1 の比でデュークラバシチニブ群（332 例）、プラセボ群（166 例）又はアプレミラスト群（168 例）にランダムに割り付けられ、計 665 例に治験薬が投与された（プラセボ群の 1 例は投与されなかった）。

全体で 535 例（80.3%）が試験を完了し（投与 0 週～52 週）、このうち 517 例（77.6%）が IM011-075 試験に移行した。試験全体の主な中止理由は、同意撤回 62 例（9.3%）、有害事象 27 例（4.1%）及び追跡不能 21 例（3.2%）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

人口統計学的特性及びベースライン特性は 3 つの投与群間でおおむね類似しており、中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者の集団を代表するものであった。

5.2.12.2 有効性

投与 16 週の sPGA（0/1）及び PASI 75 の 2 つの主要評価項目で、統計学的な有意差（両側有意水準 = 0.05）が認められ、デュークラバシチニブ 6 mg QD のプラセボに対する優越性が示された（Table 5.2.12.2-1）。ベースライン時の人口統計学的特性、疾患特性及び乾癬に対する前治療を含む複数の部分集団を解析した結果、デュークラバシチニブでプラセボと比較して良好な一貫した治療効果が認められた。

2 つの主要評価項目で統計学的有意差が示された後、主な副次評価項目の検定を Table 5.2.12.2-2 の階層的検定の順位で実施し、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。

順位付けされた主な副次評価項目のうち、階層的検定の各検定グループ内で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 6 mg QD はプラセボ及びアプレミラストと比較して統計学的に有意で、臨床的に意味のある改善を示した（Table 5.2.12.2-2）。

Table 5.2.12.2-1: 主要評価項目：投与 16 週の sPGA（0/1）達成率及び PASI 75 達成率

Endpoint	DEUC N = 332	Placebo N = 166	P-value
sPGA 0/1, n (%)	178 (53.6%)	12 (7.2%)	< 0.0001
PASI 75, n (%)	194 (58.4%)	21 (12.7%)	< 0.0001

Response Definitions:
sPGA 0/1: sPGA score of 0 or 1 in subjects with ≥ 2-point improvement from baseline
PASI 75: ≥ 75% improvement from baseline in the PASI score
p-value was obtained using a stratified Cochran-Mantel-Haenszel test.
Abbreviations: sPGA - Static Physician's Global Assessment, PASI - Psoriasis Area and Severity Index.

Table 5.2.12.2-2:　有効性の主な副次評価項目の結果

DEUC vs Placebo at Week 16 (2-sided alpha = 0.025)					DEUC vs Apremilast at Week 16, 24, and 52 (2-sided alpha = 0.025)				
Rank	**Endpoint**	**DEUC N = 332**	**Placebo N = 166**	**P-value**	**Rank**	**Endpoint**	**DEUC N = 332**	**Apremilast N = 168**	**P-value**
1	PASI 90	35.5%	4.2%	< 0.0001	1	sPGA 0/1 at Week 16	53.6%	32.1%	< 0.0001
2	ss-PGA 0/1	70.3%	17.4%	< 0.0001	2	PASI 75 at Week 16	58.4%	35.1%	< 0.0001
3	sPGA 0	17.5%	0.6%	< 0.0001	3	PASI 90 at Week 16	35.5%	19.6%	0.0002
4	PASI 100	14.2%	0.6%	< 0.0001	4	sPGA 0/1 at Week 24	58.7%	31.0%	< 0.0001
5	PSSD Symptom Score 0	7.9%	0.7%	0.0013	5	PASI 75at Week 24	69.3%	38.1%	< 0.0001
6 *	DLQI 0/1	41.0%	10.6%	< 0.0001	6	PASI 90 at Week 24	42.2%	22.0%	< 0.0001
7	PGA-F 0/1	20.9%	8.8%	0.1049	7	CFB in PSSD Symptom Score at Week 16	-29.4	-22.8	< 0.0001
					8	ss-PGA 0/1 at Week 16	70.3%	39.1%	< 0.0001
					9	sPGA 0/1 at Week 52 and at Week 24	45.5%	22.2%	< 0.0001
					10	PASI 75 at Week 52 and at Week 24	56.3%	30.5%	< 0.0001
					11	PASI 90 at Week 52 and at Week 24	31.0%	15.6%	0.0002
					12	sPGA 0 at Week 16	17.5%	4.8%	< 0.0001
					13	PSSD Symptom Score 0 at Week 16	7.9%	4.4%	0.1702

* Endpoint in the Ex-US hierarchy only

Endpoint Definitions:

sPGA 0/1: sPGA score of 0 or 1 in subjects with ≥ 2-point improvement from baseline
ss-PGA 0/1: ss-PGA of 0 or 1 in subjects with ≥ 2-point improvement from baseline and a baseline ss-PGA ≥ 3
sPGA 0: sPGA score of 0 with at least 2-point improvement from baseline
PASI 75: a ≥ 75% improvement from baseline in the PASI score
PASI 90: a ≥ 90% improvement from baseline in the PASI score
PASI 100: a 100% improvement from baseline in the PASI score
PSSD symptom score of 0: PSSD symptom score of 0 in subjects with a baseline PSSD symptom score ≥ 1
DLQI 0/1: DLQI score of 0 or 1 in subjects with a baseline DLQI score ≥ 2
PGA F 0/1: PGA-F score of 0 or 1 in subjects with ≥ 2-point improvement from baseline and a baseline PGA F score ≥ 3

Abbreviations: CFB - change from baseline, DEUC - deucravacitinib, DLQI - Dermatology Quality Life Index, PASI - Psoriasis Area and Severity Index; PGA-F - Physician’s Global Assessment-Fingernails, sPGA - Static Physician’s Global Assessment; ss-PGA - scalp-specific Physician’s Global Assessment; PSSD - psoriasis symptoms and signs diary.

5.2.12.3 安全性

プラセボ対照期間（投与 0～16 週）及びデュークラバシチニブ曝露期間（投与 0～52 週）の安全性の要約をそれぞれ Table 5.2.12.3-1 及び Table 5.2.12.3-2 に示す。

- **死亡**
  - プラセボ対照期間（投与 0 週～16 週）中、プラセボ群の 1 例が高血圧性心疾患により死亡した。デュークラバシチニブ群では死亡は認められなかった。
- **その他の重篤な有害事象**
  - プラセボ対照期間（投与 0 週～16 週）中、重篤な有害事象の発現割合は全ての投与群で低かった（デュークラバシチニブ群 2.1%、プラセボ群 5.5%、アプレミラスト群 2.4%）。デュークラバシチニブ群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象はなかった。
  - デュークラバシチニブ曝露期間（投与 0 週～52 週）中、重篤な有害事象の発現率は継続して低く、デュークラバシチニブ群（7.5/100 人年）とアプレミラスト群（5.2/100 人年）で同程度であった。
- **投与中止に至った有害事象**
  - プラセボ対照期間（投与 0 週～16 週）中、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 1.8%であり、プラセボ群（4.2%）及びアプレミラスト群（6.0%）より低かった。アプレミラスト群でみられた投与中止に至った有害事象の大部分が、消化管に関連する事象であった。
  - デュークラバシチニブ曝露期間（投与 0 週～52 週）中、投与中止に至った有害事象の発現率はデュークラバシチニブ群（3.3/100 人年）でアプレミラスト群（10.3/100 人年）と比較して低く、低値を維持した。
- **全ての有害事象**
  - 大部分の有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。
  - プラセボ対照期間（投与 0 週～16 週）中、有害事象の発現割合はデュークラバシチニブ群（53.0%）とアプレミラスト群（55.4%）で同程度であり、プラセボ群（42.4%）と比較して高かった。大部分の有害事象の重症度は軽度又は中等度と判断された。デュークラバシチニブ群でよくみられた有害事象（発現割合 5%以上）は、上咽頭炎及び上気道感染であった。
  - デュークラバシチニブ曝露期間（投与 0 週～52 週）中、有害事象の発現率はデュークラバシチニブ群（211.8/100 人年）とアプレミラスト群（234.3/100 人年）で同程度であった。デュークラバシチニブ群及びアプレミラスト群の有害事象は、主に SOC の「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」に分類される事象であった。「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現率は、デュークラバシチニブ群でアプレミラスト群と比較して高かったが（デュークラバシチニブ群：87.1/100 人年、アプレミラスト群：60.2/100 人年）、「胃腸障害」の発現率は低かった（デュークラバシチニブ群：24.1/100 人年、アプレミラスト群：56.2/100 人年）。

Table 5.2.12.3-1: 安全性の要約（投与 0～16 週、As Treated 集団）

Adverse Event Category (%)	BMS-986165 6 mg QD N = 332	Placebo N = 165	Apremilast N = 168
DEATHs	0	1 (0.6)	0
SAEs	7 (2.1)	9 (5.5)	4 (2.4)
RELATED SAEs	1 (0.3)	0	2 (1.2)
AEs	176 (53.0)	70 (42.4)	93 (55.4)
RELATED AEs	65 (19.6)	20 (12.1)	36 (21.4)
DISCONTINUED TREATMENT DUE TO AEs	6 (1.8)	7 (4.2)	10 (6.0)

SAE = serious adverse event; AE = adverse event
Includes events with a start date between first dose and the Week 16 visit date [inclusive]. Treatment associated with the event is the treatment the subject was taking on the event start date.
MedDRA: 23.0

Table 5.2.12.3-2: 安全性の要約（投与 0～52 週、As Treated 集団）

Total Subjects with an Event	BMS-986165 6 mg QD N = 531			Apremilast N = 168		
	n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
SAEs	31 (5.8)	414.7	7.5	6 (3.6)	116.0	5.2
AEs	395 (74.4)	186.5	211.8	127 (75.6)	54.2	234.3
AEs leading to Discontinuation	14 (2.6)	423.2	3.3	12 (7.1)	116.6	10.3
Related AEs	117 (22.0)	353.9	33.1	45 (26.8)	96.0	46.9

- **AESI 及び Adjudicated AE**
  - 皮膚関連事象
    - プラセボ対照期間（投与 0 週～16 週）中、皮膚関連事象はデュークラバシチニブ群でプラセボ群又はアプレミラスト群と比較して多く認められた。デュークラバシチニブ群でよくみられた皮膚関連事象は、ざ瘡（2.4%）及び毛包炎（1.5%）であり、重症度はいずれも軽度又は中等度であった。
    - デュークラバシチニブ曝露期間（投与 0 週～52 週）中、デュークラバシチニブの皮膚関連事象プロファイルは、プラセボ対照期間（投与 0 週～16 週）中と同様であった。
    - いずれの皮膚関連事象も重篤ではなく、治験薬の投与中止に至ることはまれであった。
  - 感染症
    - プラセボ対照期間（投与 0 週～16 週）中、デュークラバシチニブ群で多く報告された有害事象は上気道感染であった。上気道感染はいずれも重篤ではなく、投与中止には至らなかった。
    - プラセボ対照期間（投与 0 週～16 週）中、重篤な感染症はデュークラバシチニブ群で 1 例（0.3%、1.2/100 人年）、プラセボ群で 1 例（0.6%、2.1/100 人年）及びアプレミラスト群で 2 例（1.2%、2.8/100 人年）に報告された。デュークラバシチニブ群ではこれらの事象により投与中止には至っておらず、全身性の日和見感染症は認められなかった。デュークラバシチニブ曝露期間（投与 0 週～52 週）中、重篤な有害事象としてデュークラバ

シチニブ群で 6 件の感染症が報告され、全ての事象が異なる被験者に発現した。デュークラバシチニブ群のこれらの事象で投与中止に至った事象はなく、全身性の日和見感染症は認められなかった。

- ♦ 帯状疱疹は、デュークラバシチニブ群でプラセボ対照期間（投与 0 週～16 週）中に 1 例、投与 16 週以降に 4 例認められた。当該事象のうち、重篤な事象又は投与中止に至った事象はなかった。プラセボ群又はアプレミラスト群で帯状疱疹は認められなかった。
- ♦ 結核又は日和見感染症はいずれの群でも報告されなかった。

– 悪性腫瘍
  - ♦ デュークラバシチニブ群のみで、固形癌 1 例（乳癌）、血液癌 1 例（ホジキン病）及び非黒色腫皮膚癌 2 例（基底細胞癌及び汗腺の悪性新生物）の合計 4 例で悪性腫瘍が認められた（発現率：0.9/100 人年）。
– MACE 及び血栓塞栓性事象（VTE）
  - ♦ MACE 及び VTE の発現割合は、全ての投与群で低かった。
  - ♦ プラセボ対照期間（投与 0 週～16 週）中、MACE（心血管事象による死亡並びに非致死性の心筋梗塞及び脳卒中）はデュークラバシチニブ群で 1 例（0.3%）、プラセボ群で 2 例（1.2%）、アプレミラスト群で 1 例（0.6%）に認められ、Extended MACE（MACE＋不安定狭心症による入院）は、デュークラバシチニブ群で 1 例（0.3%）、プラセボ群で 3 例（1.8%）、アプレミラスト群で 1 例（0.6%）にみられた。
  - ♦ 投与 16 週以降に新たに認められた MACE はアプレミラスト群で 1 例、Extended MACE はデュークラバシチニブ群で 1 例であった。
  - ♦ VTE は投与 24 週以降にデュークラバシチニブ群で 1 例認められ、プラセボ群又はアプレミラスト群では認められなかった。
– SIB
  - ♦ 自殺念慮はアプレミラスト群の 1 例に 1 件認められた。いずれの投与群でも自殺行動は認められなかった。

- **臨床検査値の評価**
  – デュークラバシチニブ群では、投与 52 週までに血液学的パラメータ、血液生化学的パラメータ又は脂質パラメータに臨床的に意味のある変化又は傾向を示す所見は認められなかった。臨床検査値異常の大部分は一過性の変化であり、投与中断又は投与中止には至らなかった。
  – グレード 2 以上の CPK の上昇（ULN の 2.5 倍以上）は、デュークラバシチニブ群でより高頻度に認められた。ULN の 2.5 倍以上の CPK 上昇のほとんどはグレード 3 未満であり、高度と判断された事象、重篤と判断された事象、投与中止に至った事象は認められなかった。

試験期間中に認められた全ての有害事象及び治験薬と関連のある有害事象の表をそれぞれ APPENDIX 7 及び APPENDIX 8 に示す。

5.2.13 結論

<u>有効性</u>

- 投与 16 週の PASI 75 達成率及び sPGA（0/1）達成率の 2 つの主要評価項目で、デュークラバシチニブはプラセボに対する統計学的有意差を示した。
  - 様々な部分集団の解析により、デュークラバシチニブの有効性の頑健性が裏付けられた。ベースライン時の人口統計学的特性、疾患特性及び乾癬に対する前治療など、解析した複数の部分集団において、デュークラバシチニブでプラセボと比較して良好な一貫した治療効果が認められた。
- 順位化された複数の副次評価項目では、階層的検定手順を用いた各検定グループで最終順位の評価項目を除き、デュークラバシチニブ群のプラセボ群又はアプレミラスト群に対する統計学的有意差が示された。（Table 5.2.12.2-2）
  - 投与 16 週の PASI 75 達成率及び sPGA（0/1）達成率は、デュークラバシチニブでアプレミラストと比較して高かった。
  - 患者報告アウトカム及び頭皮の評価項目で、デュークラバシチニブは統計学的有意差を示した。
  - 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よりも高く維持した。
- デュークラバシチニブの投与を継続することで、PASI 75 達成率及び sPGA（0/1）達成率は投与 52 週まで持続した。

<u>安全性</u>

- デュークラバシチニブ 6 mg QD の投与は、おおむね安全で忍容性は良好であった。
- デュークラバシチニブ群では死亡は認められなかった。
- 重篤な有害事象の発現割合は低く、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。
- 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は、プラセボ群及びアプレミラスト群と比較して低く、明らかな傾向は認められなかった。
- デュークラバシチニブ群でよくみられた有害事象は上咽頭炎、上気道感染、下痢及び頭痛であり、重症度はいずれも軽度又は中等度であった。
- 皮膚関連事象はデュークラバシチニブ群でより多く認められたが、投与中止に至ることはまれであり、重篤な事象は認められなかった。したがって、デュークラバシチニブの長期投与での安全性及び忍容性の懸念はないと考えられる。
- デュークラバシチニブ群では、重篤な感染症の発現割合は低かった。また、侵襲性の真菌感染症、播種性のウイルス感染症及び全身性の日和見感染症の発現は認められなかった。デュークラバシチニブ群では帯状疱疹の発現割合は低く、帯状疱疹を発現した被験者の臨床経過は良好であり、デュークラバシチニブの継続投与を妨げるものではなかった。
- デュークラバシチニブの投与による悪性腫瘍又は MACE の全体的なリスクの増加はないと考えられる。
- デュークラバシチニブ群では、血液学的パラメータ、血液生化学的パラメータ又は脂質パラメータに臨床的に意味のある変化又は傾向を示す所見は認められなかった。

- その他の安全性パラメータ（尿検査、心電図、身体所見又は自殺傾向の評価）に臨床的に重要な安全性の所見は認められなかった。

5.3 IM011-047 試験（評価資料：M5.3.5.1-3）

5.3.1 試験の標題

A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo- And Active Comparator-Controlled Phase 3 Study with Randomized Withdrawal and Retreatment to Evaluate the Efficacy and Safety Of BMS-986165 in Subjects with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis【IM011047 CSR, Synopsis】

5.3.2 治験実施施設及び地域

16 ヵ国（オーストラリア、カナダ、チェコ共和国、フィンランド、フランス、ドイツ、ハンガリー、イスラエル、イタリア、ニュージーランド、ポーランド、プエルトリコ、スペイン、スウェーデン、英国及び米国）の 191 施設

5.3.3 試験期間

試験開始日：2018 年 7 月 26 日

試験終了日：2020 年 11 月 30 日

5.3.4 試験の相

第 3 相

5.3.5 目的

5.3.5.1 主要目的

- 中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬被験者を対象に、投与 16 週のデュークラバシチニブのプラセボに対する優越性を以下の項目により評価する。
  - 医師による静的総合評価（sPGA）スコアで 0 又は 1 を達成した被験者の割合［sPGA（0/1）達成率］
  - Psoriasis Area and Severity Index（PASI）スコアがベースラインから 75%以上改善した被験者の割合（PASI 75 達成率）

5.3.5.2 副次目的及びその他の目的

- 投与 16 週及び投与 24 週のデュークラバシチニブとアプレミラストとの間で以下の項目を比較する
  - sPGA（0/1）達成率
  - PASI 75 達成率
  - PASI スコアがベースラインから 90%以上改善した被験者の割合（PASI 90 達成率）
  - sPGA スコアが 0 を達成した被験者の割合［sPGA（0）達成率］

  - PASI スコアがベースラインから 100%改善した被験者の割合（PASI 100 達成率）
- 投与 16 週までのデュークラバシチニブとプラセボとの間で以下の項目を比較する
  - sPGA（0/1）達成率
  - PASI 75 達成率
  - PASI 90 達成率
  - sPGA（0）達成率
  - PASI 100 達成率
  - PASI のベースラインからの変化量及び変化率
  - 体表面積（BSA）のベースラインからの変化量及び変化率
  - BSA × sPGA のベースラインからの変化量及び変化率
- ベースラインの scalp specific Physician's Global Assessment（ss-PGA）スコアが 3 以上の頭皮病変を有する乾癬被験者を対象に、投与 16 週までのデュークラバシチニブとプラセボとの間、及びデュークラバシチニブとアプレミラストとの間で以下の項目を比較する
  - ss-PGA（0/1）達成率
  - Psoriasis Scalp Severity Index（PSSI）スコアのベースラインからの変化量
  - PSSI 90 達成率
- ベースラインの Physician's Global Assessment-Fingernail（PGA-F）スコアが 3 以上の爪病変を有する乾癬被験者を対象に、投与 16 週までのデュークラバシチニブとプラセボとの間、及びデュークラバシチニブとアプレミラストとの間で以下の項目を比較する
  - PGA-F スコアで 0 又は 1 を達成した被験者の割合［PGA-F（0/1）達成率］
  - Modified Nail Psoriasis Severity Index（mNAPSI）のベースラインからの変化量
  - mNAPSI スコアがベースラインから 75%以上改善した被験者の割合（mNAPSI 75 達成率）
- ベースラインの palmoplantar Physician's Global Assessment（pp-PGA）スコアが 3 以上の掌蹠病変を有する乾癬被験者を対象に、投与 16 週までのデュークラバシチニブとプラセボとの間で以下の項目を比較する
  - pp-PGA スコアが 2 ポイント以上改善し 0 又は 1 を達成した被験者の割合［pp-PGA（0/1）達成率］
  - Palmoplantar PASI（pp-PASI）のベースラインからの変化量
- 患者報告アウトカムの改善を、投与 16 週までのデュークラバシチニブとプラセボとの間及び投与 24 週までのデュークラバシチニブとアプレミラストとの間で、以下の項目により比較する
  - Psoriasis Symptoms and Signs Diary（PSSD）症状スコア、徴候スコア、総スコアのベースラインからの変化量
  - PSSD 総スコアが 0 を達成した被験者の割合（ベースライン値が 1 以上であった被験者が対象）
  - PSSD 症状スコアが 0 を達成した被験者の割合（ベースライン値が 1 以上であった被験者が対象）
  - PSSD 徴候スコアが 0 を達成した被験者の割合（ベースライン値が 1 以上であった被験者が対象）

- Dermatology Life Quality Index（DLQI）スコアのベースラインからの変化量
- DLQI スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合［DLQI（0/1）達成率］（ベースライン値が 2 以上であった被験者が対象）
- 被験者による関節痛評価の Visual analog scale（VAS）のベースラインからの変化量（ベースラインの VAS が 30 mm 以上の被験者が対象）
- 被験者による関節疾患の全般評価用の VAS スコア）のベースラインからの変化量（ベースラインの関節痛の VAS スコアが 30 mm 以上の被験者が対象）
- Hospital Anxiety and Depression Scale（HADS）の不安及び抑うつのコンポーネント・スコアのベースラインからの変化量
- 36-Item Short Form Health Survey（SF-36）の総スコア、Physical Component Summary（PCS）及び Mental Component Summary のベースラインからの変化量
- Euro Quality of Life Five Dimensions Questionnaire: 3-Level Version（EQ-5D-3L）の効用値スコアのベースラインからの変化量

- 投与 24 週に PASI 75 レスポンダーであり投与を継続している被験者を対象に、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し、投与 52 週までのデュークラバシチニブの効果の維持及び持続性を比較する
  - 投与 52 週の PASI 75 反応の維持
  - 投与 52 週の sPGA（0/1）反応の維持［投与 24 週に sPGA（0/1）であった被験者が対象］
  - 投与 52 週までの疾患の再発（ベースラインから投与 24 週までの PASI 改善率が 50%以上消失した被験者の割合）
  - 投与 52 週までに生じた再発までの期間（中央値）
  - 投与中止群での疾患のリバウンド（PASI スコアがベースライン 125%を超え、ベースラインと比較して乾癬の悪化が認められる被験者、又は治療中止後 2 ヵ月以内に新たな膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症若しくはより炎症性の乾癬を発現した被験者の割合）
  - 投与中止群でのリバウンドまでの期間（中央値）
  - 投与中止群で再発した後にデュークラバシチニブ 6 mg QD を再投与された被験者での回復率（投与 52 週の PASI 75 反応）

5.3.6 試験デザイン

本試験は、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て、デュークラバシチニブ 6 mg 1 日 1 回投与（QD）の有効性及び安全性をプラセボ及びアプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与（BID）と比較するための、再ランダム化による治療中止及び再投与を伴う多施設共同、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ及び実薬対照の第 3 相試験であった。本試験の参加期間は約 60 週間であり、スクリーニング期（最長 4 週間）、投与期（24 週間）、再ランダム化による治療中止及び維持投与期（28 週間）、追跡調査期（4 週間）で構成された。

スクリーニング期

治験手順を実施する前に被験者から同意を取得した。スクリーニング期間中に被験者を評価し、スクリーニング及びランダム化のための来院時に適格性基準を満たしていることを確認することとした。

投与 0 週～16 週（プラセボ対照期間）

スクリーニング検査により適格とされた被験者を盲検下でデュークラバシチニブ 6 mg QD 群（デュークラバシチニブ群）、プラセボ群又はアプレミラスト（30 mg BID まで漸増）群に 2:1:1 の比でランダムに割り付けた。ランダム化は地域（米国、その他）、生物学的製剤の治療歴の有無（乾癬、関節症性乾癬又はその他の炎症性疾患のみを対象とする）及び体重（90 kg 以上又は 90 kg 未満）で層別化した。

2 つの主要評価項目［sPGA（0/1）達成率及び PASI 75 達成率］及び主な副次評価項目の大部分を投与 16 週で評価した。

投与 16 週～24 週

投与 16 週に、プラセボ群の全ての被験者は盲検下でデュークラバシチニブ 6 mg QD に切り替えられ、デュークラバシチニブ 6 mg QD 又はアプレミラスト 30 mg BID にランダム化された被験者は同じ投与レジメンを投与 24 週まで継続することとした。

投与 24～52 週（再ランダム化による治療中止及び維持投与期）

投与 24 週：

効果の維持及び持続性、並びに再発又は効果消失までの期間を評価するため、投与 24 週の被験者の PASI 反応によって、以下のように管理した。

- デュークラバシチニブ群：投与 24 週に PASI 75 反応を達成しなかった被験者は、デュークラバシチニブの投与を継続することとした。PASI 75 反応を達成した被験者は、1:1 の比率でデュークラバシチニブ又はプラセボのいずれかに再ランダム化した。
- アプレミラスト群：投与 24 週に PASI 75 反応を達成しなかった被験者は、デュークラバシチニブに切り替えられ、PASI 75 反応を達成した被験者はプラセボに切り替えられた。
- プラセボ群：全ての被験者が投与 16 週にデュークラバシチニブに切り替えられ、投与 52 週まで投与を継続することとした。

デュークラバシチニブ群及びアプレミラスト群でプラセボに切り替えられた被験者で、いずれかの来院時に再発（ベースラインから投与 24 週までの PASI 改善率が 50%以上消失することと定義）が認められた場合、投与 52 週まで再びデュークラバシチニブに切り替えることとした。

また、sPGA が 3 以上又は ss-PGA が 3 以上の被験者は、身体又は頭皮の病変に対し、制限された外用治療薬又はシャンプーによる治療を治験担当医師の判断で投与 24 週に開始できることとし、投与

52 週まで継続可能とした。なお、これらの治療の開始時期は投与 24 週のみとし、その前後には開始されないこととした。

投与 52 週：

被験者は投与期を完了し、適格となった被験者は、長期継続試験である IM011-075 試験に移行し、投与を継続できることとした。早期に治験薬の投与を中止した被験者は、追跡調査を継続するために投与 52 週まで試験を継続することとした。

追跡調査期間

IM011-075 試験に参加しない被験者は、治験薬の投与を完了した 4 週間後に治験実施医療機関に再度来院し、安全性の追跡調査を完了することとした。

5.3.7 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：1000 例

解析時：1519 例をスクリーニングし、1020 例をランダムに割り付け、そのうち 1018 例に治験薬を投与した。

5.3.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

本試験には中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬があると診断された 18 歳以上の男女で、スクリーニング来院時及び Day 1 の両方で、PASI スコアが 12 以上、sPGA が 3 以上及び BSA の 10%以上の病変を有する患者を組み入れることとした。6 ヵ月以上にわたり、形態学的変化又は重大な再燃が認められない安定した局面型皮疹を有する乾癬があり、治験担当医師が光線療法又は全身療法が適応となると判断した患者を適格とした。

以下に該当する患者は除外した。

- 局面型皮疹を有する乾癬以外の乾癬（滴状乾癬、反対型乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症及び薬剤性乾癬）を有する患者
- 以下を含む、その他の除外基準に該当する患者
  - 活動性の急性又は慢性感染症［帯状疱疹の現病歴、重度の単純ヘルペス感染症若しくは重度の帯状疱疹の既往歴、B 型肝炎ウイルス、未治療の C 型肝炎ウイルス、HIV 又は結核］を含む感染症
  - 免疫に関連する特定の基準
  - 不安定な臨床状態の所見（腎臓、肝臓、血液、消化器、内分泌、肺、精神、神経、免疫又は限局性の活動性感染症／感染性の疾患など）
  - 過去 5 年以内のがんの罹患（ただし、切除された皮膚基底細胞癌及び扁平上皮癌、並びに治療済みの子宮頚部上皮内癌は除く）
  - 臨床的に重要なコントロール不良の精神神経疾患
  - 自殺念慮又は自殺行動の既往歴

– 特定の臨床検査の異常値

5.3.9 治験薬及び投与方法

5.3.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

治験薬は経口錠剤として提供された。

- デュークラバシチニブ 6 mg QD

5.3.9.2 対照薬、用法及び用量、投与期間

- アプレミラスト 30 mg BID（添付文書に従い最初は 5 日間かけて当該用量まで漸増する）
- プラセボ

5.3.10 評価項目

5.3.10.1 有効性

sPGA、PASI、乾癬の BSA、ss-PGA、PSSI、PGA-F、mNAPSI、pp-PGA 及び pp-PASI などにより有効性を評価した。また、患者報告アウトカムである PSSD、DLQI、HADS、SF-36、EQ-5D-3L、Psoriatic Arthritis Screening and Evaluation Questionnaire、被験者による末梢関節痛評価用の VAS 及び被験者による末梢関節疾患全般評価用の VAS を用いて、健康関連 Quality of Life（QOL）の変化を測定した。

5.3.10.2 安全性

バイタルサイン、身体所見、12 誘導心電図、臨床検査及び治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現した有害事象などにより安全性を評価した。チロシンキナーゼ 2（TYK2）を阻害するデュークラバシチニブの作用機序、乾癬に関連する併発疾患及び目標とする適応症や関連する疾患に対して既承認の免疫調節薬でみられる安全性事象に基づき、特に注目した有害事象（AESI）及び Adjudication committee による判定の対象となる有害事象（Adjudicated AE）を事前に規定した。AESI は、皮膚関連事象、感染症（インフルエンザ、帯状疱疹、日和見感染症及び結核）、クレアチンキナーゼ（CPK）の上昇［有害事象共通用語規準（CTCAE）第 5 版、グレード 2 以上］及び悪性腫瘍などとした。Adjudicated AE は、特に注目した感染症、主要心血管イベント（MACE）、自殺念慮及び自殺行動（SIB）とし、外部の独立した専門家からなる Adjudication committee を設置して、盲検下でレビューし判定した。

5.3.10.3 薬物動態

デュークラバシチニブと代謝物（BMT-153261 及び BMT-158170）の血漿中濃度測定用の血液検体を採取し、バリデートされた分析法を用いて分析した。プラセボ又はアプレミラストを投与された被験者から採取した検体は分析しなかった。本試験で収集した薬物動態（PK）データは母集団薬物動

態解析に使用することとした。また、代謝物分析を実施する可能性があるため、必要に応じて可能な限り血漿検体を保存した。

5.3.10.4 薬力学

アッセイ及びアッセイのバリデーションは米国で実施した。インターロイキン（IL）-17A、IL-19、IL-22 及び tumor necrosis factor（TNF）-α は、米国で高感度アッセイにより測定した。リポカリン-2 は、ビーズベースイムノアッセイにより測定した。バイオマーカーの解析及び追加解析を実施した。

5.3.11 統計手法

5.3.11.1 被験者数の設定

デュークラバシチニブ群で十分な数の被験者に治験薬の曝露をもたらすよう、被験者数を設定した。合計 1000 例の被験者を 2:1:1 の比率でデュークラバシチニブ群（500 例）、プラセボ群又はアプレミラスト群（それぞれ 250 例）に、盲検下でランダムに割り付ける計画とした。2 つの主要評価項目［投与 16 週の sPGA（0/1）達成率及び PASI 75 達成率］をデュークラバシチニブ群とプラセボ群との間で比較するための十分な検出力を有する。デュークラバシチニブ群の達成率は、第 2 相試験（IM011-011）に基づき推定した。プラセボ群の達成率は、プラセボ（公表された各治験）及びアプレミラスト（2017 年 6 月付の米国添付文書）の公表された達成率から推定した。両側カイ二乗検定で第 1 種の過誤 = 0.05 とし、デュークラバシチニブ群及びプラセボ群で予想される達成率をそれぞれ 60%及び 10%と仮定した場合、本試験は 2 つの主要評価項目のそれぞれで、デュークラバシチニブ群のプラセボ群に対する優越性を検定する際に 99%を超える検出力を有する。

また、主な副次評価項目についても十分な検出力を有する。両側カイ二乗検定で第 1 種の過誤 = 0.025 とし、デュークラバシチニブ群及びアプレミラスト群で予想される達成率をそれぞれ 60%及び 35%と仮定した場合、本試験は投与 16 週の sPGA（0/1）及び PASI 75 のそれぞれで、デュークラバシチニブ群のアプレミラスト群に対する優越性を検定する際に 99%を超える検出力を有する。

5.3.11.2 有効性

主要評価項目では、投与 16 週のデュークラバシチニブ 6 mg QD のプラセボに対する有意差を有意水準 0.05 で両側検定した。

- sPGA（0/1）達成率は、sPGA スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善して「0（無症状）」又は「1（ほぼ無症状）」を達成した被験者の割合として評価した。
- PASI 75 達成率は、PASI スコアがベースラインから 75%以上改善した被験者の割合として評価した。

主な副次評価項目は、2 つの主要評価項目の両方で統計学的有意差が認められた場合、デュークラバシチニブ 6 mg QD とプラセボ及びデュークラバシチニブ 6 mg QD とアプレミラストを比較し、両側有意水準 0.025 で検定した。主な副次評価項目の検定には階層的検定手順を用いた。帰無仮説が第

1 種の過誤 = 0.025 で棄却された場合にのみ、次の主な副次評価項目に進むこととした。その他の評価項目の検定は名目上のものとみなした。

全ての有効性の推定値とともに両側 95%信頼区間（CI）を算出した。

被験者が以下に当てはまる場合に、二値変数の有効性に関する主要評価項目及び副次評価項目にノンレスポンダー補完（NRI）法を用いた。

- 比較時点より前に治験薬の投与又は試験を中止した被験者
- 何らかの理由で、比較時点で評価項目のデータが欠測した被験者

各比較時点でのデュークラバシチニブ 6 mg QD とプラセボ間の変化、又はデュークラバシチニブ 6 mg QD とアプレミラスト間の変化を、共分散分析（ANCOVA）モデルを使用して比較した。投与群、自動応答技術（IRT）による層別因子及びベースライン値をモデルに含めた。デュークラバシチニブ群とプラセボ群又はアプレミラスト群との群間差に対し、調整済み最小 2 乗（LS）平均値、LS 平均値に基づく群間差及び両側 95% CI を算出した。

連続変数の主な副次評価項目は、欠測値に modified baseline observation carried forward（mBOCF）法を用いて補完した。効果不十分又は有害事象により治験薬の投与を中止した被験者は、中止以降の全ての評価時点で、ベースライン時の測定値を繰り越した。

他の理由で比較時点より前に治験薬の投与を中止した被験者、又は比較時点で欠測値があった被験者は、最後の有効な測定値（該当する場合、ベースライン値も含む）を繰り越した。ベースライン値が欠測している被験者は、ベースラインからの変化に関する評価項目の解析から除外した。

5.3.11.3 安全性

有害事象、重篤な有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、自殺傾向及びうつ病［Patient Health Questionnaire（PHQ）-8 depression scale 及び the electronic Columbia-Suicide Severity Rating Scale (eC-SSRS)］などの頻度及び割合を安全性データとして要約した。全ての有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 23.1 を使用し、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別にコード化した。計量値（例：ベースラインからの変化）は、特に明記しない限り、被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を用いて要約した。

プラセボ対照期間（投与 0 週～16 週）以降の安全性事象データは曝露期間で調整した有害事象の発現率（100 人年あたり）を用いて要約した。皮膚関連事象、感染症及び悪性腫瘍の AESI は事前に規定した PT でグループ化した。

5.3.12 結果

5.3.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

被験者の内訳

計 1519 例の被験者が 16 ヵ国の 191 施設でスクリーニングを受けた。適格となった被験者のうち、1020 例が 2:1:1 の比でデュークラバシチニブ群（511 例）、プラセボ群（255 例）又はアプレミラスト群（254 例）にランダムに割り付けられ、計 1018 例に治験薬が投与された（デュークラバシチニブ群の 1 例とプラセボ群の 1 例は投与されなかった）。

全体で 751 例（73.6%）が試験を完了し（投与 0 週～52 週）、このうち 703 例（68.9%）が IM011-075 試験に移行した。試験全体の主な中止理由は、同意撤回 128 例（12.5%）、有害事象 51 例（5.0%）、その他の理由 43 例（4.2%）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

人口統計学的特性及びベースライン特性は 3 つの投与群間でおおむね類似しており、中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者の試験対象集団を代表するものであった。

5.3.12.2 有効性

投与 16 週の sPGA（0/1）及び PASI 75 の 2 つの主要評価項目で、統計学的な有意差（両側有意水準 = 0.05）が認められ、デュークラバシチニブ 6 mg QD のプラセボに対する優越性が示された（Table 5.3.12.2-1）。

2 つの主要評価項目で統計学的有意差が示された後、主な副次評価項目の検定を Table 5.3.12.2-2 の階層的検定の順位で実施し、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両側有意水準 = 0.025 で並行して比較した。
順位付けされた主な副次評価項目のうち、階層的検定の各検定グループ内で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 6 mg QD はプラセボ及びアプレミラストと比較して統計学的に有意で、臨床的に意味のある改善を示した（Table 5.3.12.2-2）。

Table 5.3.12.2-1: 主要評価項目：投与 16 週の sPGA（0/1）達成率及び PASI 75 達成率

Endpoint	DEUC 6 mg QD N = 511	Placebo N = 255	P-value
sPGA 0/1, n (%)	253 (49.5)	22 (8.6)	< 0.0001
PASI 75, n (%)	271 (53.0)	24 (9.4)	< 0.0001

Endpoint Definitions:
sPGA 0/1: sPGA score of 0 or 1 in subjects with ≥ 2-point improvement from baseline
PASI 75: ≥ 75% improvement from baseline in the PASI score
p-value was obtained using a stratified Cochran-Mantel-Haenszel test.
Abbreviations: sPGA - static Physician's Global Assessment, PASI - Psoriasis Area and Severity Index

Table 5.3.12.2-2: 有効性の主な副次評価項目の結果

DEUC vs Placebo (2-sided alpha=0.025)					DEUC vs Apremilast (2-sided alpha=0.025)				
Rank	**Endpoint**	**DEUC N = 511**	**Placebo N = 255**	**p-value**	**Rank**	**Endpoint**	**DEUC N = 511**	**Apremilast N = 254**	**p-value**
1	PASI 90 at W16	27.0%	2.7%	< 0.0001	1	sPGA 0/1 at W16	49.5%	33.9%	< 0.0001
2	ss-PGA 0/1 at W16	59.7%	17.3%	< 0.0001	2	PASI 75 at W16	53.0%	39.8%	0.0004
3	sPGA 0 at W16	15.7%	1.2%	< 0.0001	3	PASI 90 at W16	27.0%	18.1%	0.0046
4	PASI 100 at W16	10.2%	1.2%	< 0.0001	4	sPGA 0/1 at W24	49.8%	29.5%	< 0.0001
5	PSSD Symptom Score 0 at W16	7.5%	1.3%	0.0005	5	PASI 75 at W24	58.7%	37.8%	< 0.0001
*	DLQI 0/1 at W16	37.6%	9.8%	< 0.0001	6	PASI 90 at W24	32.5%	19.7%	0.0001
*	Time To Relapse until W52 in Wk 24 PASI 75 responders[a]	--[b]	--[b]	< 0.0001	7	Change from baseline in PSSD Symptom Score at W16	-28.3	-21.1	< 0.0001
6	PGA-F 0/1 at W16	20.3%	7.9%	0.0621	8	ss-PGA 0/1 at W16	59.7%	36.7%	< 0.0001
					9	sPGA 0 at W16	15.7%	6.3%	0.0002
					10	PSSD Symptom Score 0 at W16	7.5%	4.3%	0.0928

* Endpoint in the Ex-US hierarchy only

[a] Median times are not estimable. P-value is for comparison of the distribution of time to relapse.

[b] Kaplan-Meier estimations. Time to relapse and median time to relapse are not available.

Endpoint Definitions:

sPGA 0/1: sPGA score of 0 or 1 in subjects with ≥ 2-point improvement from baseline

PASI 75: a ≥ 75% improvement from baseline in the PASI score

PASI 90: a ≥ 90% improvement from baseline in the PASI score

PASI 100: a 100% improvement from baseline in the PASI score

ss-PGA 0/1: ss-PGA of 0 or 1 in subjects with ≥ 2-point improvement from baseline and a baseline ss-PGA ≥ 3

PSSD symptom score of 0: PSSD symptom score of 0 in subjects with a baseline PSSD symptom score ≥ 1

DLQI 0/1: DLQI score of 0 or 1 in subjects with a baseline DLQI score ≥ 2

PGA F 0/1: PGA-F score of 0 or 1 in subjects with ≥ 2-point improvement from baseline and a baseline PGA F score ≥ 3

Relapse: ≥ 50% loss of Week 24 PASI percent improvement from baseline in Week 24 DEUC PASI 75 responders after switching to placebo through Week 52

Abbreviations: CFB - change from baseline, DLQI - Dermatology Quality Life Index; NA - not applicable; PASI - Psoriasis Area and Severity Index; PGA-F - Physician Global Assessment-Fingernails; PSSD - psoriasis symptoms and signs diary; sPGA - static Physician's Global Assessment; ss-PGA - scalp specific Physician's Global Assessment

5.3.12.3 安全性

プラセボ対照期間（投与 0 週～16 週）、アプレミラスト対照期間（投与 0 週～24 週）、維持投与期間（投与 24 週～52 週）及びデュークラバシチニブ曝露期間（投与 0 週～52 週）の全体的な安全性の要約をそれぞれ Table 5.3.12.3-1、Table 5.3.12.3-2、Table 5.3.12.3-3 及び Table 5.3.12.3-4 に示す。

- **死亡**
  - デュークラバシチニブ曝露期間（投与 0 週～52 週）で、デュークラバシチニブ群で 2 例（心不全及び敗血症 1 例、肝細胞癌 1 例）、アプレミラスト群で 1 例（肺癌及び胃腸出血）が死亡した。プラセボ群で死亡した被験者はいなかった。
- **その他の重篤な有害事象**
  - プラセボ対照期間（投与 0 週～16 週）中、重篤な有害事象の発現割合は低く、投与群間で同程度であった（デュークラバシチニブ群 1.6%、プラセボ群 1.2%、アプレミラスト群 0.4%）。いずれの投与群でも 2 例以上に発現した重篤な有害事象はなかった。
  - アプレミラスト対照期間（投与 0 週～24 週）中、重篤な有害事象の発現率は、デュークラバシチニブ群（5.6/100 人年）とアプレミラスト群（2.8/100 人年）の両群で低かったが、デュークラバシチニブ群で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発現率が高かった SOC 別の重篤な有害事象は「感染症および寄生虫症」であった（7 例、2.8/100 人年）。デュークラバシチニブ群で 2 例以上に発現した PT 別の重篤な有害事象は認められなかった。
  - 維持投与期間（投与 24 週～52 週）中、重篤な有害事象の発現割合は低かった。2 例以上の被験者に発現した重篤な有害事象は、SOC 別で「感染症および寄生虫症」に分類される事象のみであり、投与 0 週でプラセボ群に割り付けられ、投与 16 週でデュークラバシチニブに切り替えられた被験者 3 例で認められた。
  - デュークラバシチニブ曝露期間（投与 0 週～52 週）中、重篤な有害事象の発現率はデュークラバシチニブ群（4.3/100 人年）で低く維持していた。
- **投与中止に至った有害事象**
  - プラセボ対照期間（投与 0 週～16 週）中、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 2.7%であり、プラセボ群（3.5%）又はアプレミラスト群（4.7%）と比較して低かった。アプレミラスト群でみられた投与中止に至った有害事象の大部分が消化管に関連する事象であった。
  - アプレミラスト対照期間（投与 0 週～24 週）中、投与中止に至った有害事象の発現率はデュークラバシチニブ群（7.6/100 人年）でアプレミラスト群（13.1/100 人年）と比較して低かった。
  - 維持投与期間（投与 24 週～52 週）中、2 例以上に発現した投与中止に至った有害事象は乾癬のみであり、投与 0 週でアプレミラスト群に割り付けられ、投与 24 週でプラセボに切り替えられた被験者 3 例で認められた。
  - デュークラバシチニブ曝露期間（投与 0 週～52 週）中、投与中止に至った有害事象の発現率はデュークラバシチニブ群（5.2/100 人年）で低値を維持した。

- **全ての有害事象**
  - 大部分の有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。
  - プラセボ対照期間（投与 0 週～16 週）中、有害事象の発現割合はデュークラバシチニブ群（57.5%）、プラセボ群（54.3%）、アプレミラスト群（59.1%）で同程度であった。よくみられた有害事象（発現割合 5%以上）は、デュークラバシチニブ群では上咽頭炎（10.8%）、アプレミラスト群では下痢（13.0%）、頭痛（11.0%）、上咽頭炎及び悪心（各 9.1%）、上気道感染（5.5%）であり、プラセボ群では上咽頭炎（11.4%）、下痢（7.5%）、頭痛（5.5%）であった。
  - アプレミラスト対照期間（投与 0 週～24 週）中、有害事象の発現率はデュークラバシチニブ群（297.0/100 人年）とアプレミラスト群（329.6/100 人年）で同程度であった。デュークラバシチニブ群及びアプレミラスト群でみられた主な有害事象は、SOC 別で「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」に分類される事象であった。
  - 維持投与期間（投与 24 週～52 週）中、全ての投与群で、再ランダム化された被験者と再ランダム化されなかった被験者のいずれでもみられた主な有害事象は、SOC 別で「感染症および寄生虫症」に分類される事象であった。
  - デュークラバシチニブ曝露期間（投与 0 週～52 週）中、デュークラバシチニブ群での有害事象の発現率は 242.4/100 人年であった。デュークラバシチニブ群でみられた主な有害事象は、SOC 別で「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」に分類される事象であった。

Table 5.3.12.3-1: 安全性の要約（投与 0 週～16 週、As Treated 集団）

Adverse Event Category (%)	BMS-986165 6 mg QD N = 510	Placebo N = 254	Apremilast N = 254
DEATHs	1 (0.2)	0	1 (0.4)
SAEs	8 (1.6)	3 (1.2)	1 (0.4)
RELATED SAEs	1 (0.2)	1 (0.4)	0
AEs	293 (57.5)	138 (54.3)	150 (59.1)
RELATED AEs	99 (19.4)	45 (17.7)	73 (28.7)
DISCONTINUED TREATMENT DUE TO AEs	14 (2.7)	9 (3.5)	12 (4.7)

Note: The number of subjects who discontinued due to AEs in the subject disposition section is based on the period during which study treatment ended; in the safety subsection, the number of subjects who discontinued due to AEs is based on the AE onset period.

SAE = serious adverse event; AE = adverse event
Includes events with a start date between first dose and the Week 16 visit date [inclusive].
Treatment associated with the event is the treatment the subject was taking on the event start date.
MedDRA: 23.1

Table 5.3.12.3-2: 安全性の要約（曝露期間で調整した発現率、投与 0 週～24 週、As Treated 集団）

Total Subjects With an Event (%)	BMS-986165 6 mg QD N = 722			Placebo N = 254			Apremilast N = 254		
	n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
SAEs	14 (1.9)	251.8	5.6	3 (1.2)	74.0	4.1	3 (1.2)	108.3	2.8
AEs	419 (58.0)	141.1	297.0	138 (54.3)	44.5	310.4	172 (67.7)	52.2	329.6
DISCONTINUED TREATMENT DUE TO AEs	19 (2.6)	250.8	7.6	9 (3.5)	73.3	12.3	14 (5.5)	106.7	13.1

Includes events with a start date between first dose and the Week 24 visit date [inclusive].
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*365.25*(total number of subjects with the AE)/total exposure time for the selected AE under each treatment. EAIR = Exposure Adjusted Incidence Rate; MedDRA: 23.1

Table 5.3.12.3-3: 安全性の要約（投与 24 週～52 週、As Treated 集団）

Re-Randomized Subjects[a]

Total Subjects with an Event [n (%) m]	BMS-BMS-BMS N = 148		BMS-BMS-PBO N = 146		BMS-BMS (PBO-BMS) N = 4	
SAEs	3 (2.0)	4	1 (0.7)	1	0	
AEs	99 (66.9)	206	81 (55.5)	153	3 (75.0)	5
DISCONTINUED TREATEMENT DUE TO AEs	1 (0.7)	1	2 (1.4)	3	0	

Non-Re-Randomized Subjects[b]

Total Subjects with an Event [n (%) m]	BMS-BMS-BMS N = 142		PBO-BMS-BMS N = 203		APR-APR-BMS N = 111		APR-APR-PBO N = 97	
SAEs	2 (1.4)	3	6 (3.0)	11	0		1 (1.0)	2
AEs	79 (55.6)	162	133 (65.5)	267	65 (58.6)	128	58 (59.8)	121
DISCONTINUED TREATEMENT DUE TO AEs	2 (1.4)	3	4 (2.0)	5	3 (2.7)	3	5 (5.2)	5

Includes events with a start date between first dose in the Week 24 through Week 52 treatment period and +30 days post last dose date. n = number of subjects; m = number of events; MedDRA: 23.1;
APR = Apremilast; BMS = BMS-986165 6 mg QD; PBO = Placebo

[a] *Re-randomized subjects*: subjects originally randomized to DEUC who achieved PASI 75 response at Week 24 were re-randomized to either DEUC (BMS-BMS-BMS) or placebo (BMS-BMS-PBO)

[b] *Non-randomized subjects: 1)* subjects originally randomized to DEUC who did not achieve PASI 75 response at Week 24 were continued with DEUC (BMS-BMS-BMS); 2) subjects originally randomized to placebo who switched to DEUC at Week 16 (PBO-BMS-BMS); 3) subjects originally randomized to apremilast who achieved PASI 75 at Week 24 were switched to placebo (APR-APR-PBO), and 4) subjects originally randomized to apremilast who did not achieve PASI 75 were switched to DEUC (APR-APR-DEUC).

Table 5.3.12.3-4:　安全性の要約（曝露期間で調整した発現率、投与 0 週～52 週、As Treated 集団）

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 833 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Placebo N = 501 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Apremilast N = 254 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
SAEs	24 (2.9)	554.5	4.3	5 (1.0)	200.5	2.5	3 (1.2)	108.3	2.8
AEs	600 (72.0)	247.6	242.4	277 (55.3)	125.1	221.5	172 (67.7)	52.2	329.6
Related AEs	187 (22.4)	465.4	40.2	76 (15.2)	179.0	42.4	82 (32.3)	82.2	99.8
DISCONTINUED TREATMENT DUE TO AEs	29 (3.5)	557.6	5.2	16 (3.2)	199.4	8.0	14 (5.5)	106.7	13.1

Includes events with a start date between first dose and +30 days post last dose date.
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*365.25*(total number of subjects with the AE)/total exposure time for the selected AE under each treatment.
EAIR = Exposure Adjusted Incidence Rate
MedDRA: 23.1

- **AESI 及び Adjudicated AE**
  - 皮膚関連事象
    - プラセボ対照期間（投与 0 週～16 週）中、特に注目した皮膚関連事象はデュークラバシチニブ群でより多く認められ、発現割合はデュークラバシチニブ群で 8.4%、プラセボ群で 2.8%、アプレミラスト群で 2.8%であった。デュークラバシチニブ群でよくみられた有害事象は毛包炎（9 例、1.8%）及び発疹（6 例、1.2%）であり、重症度はいずれも軽度又は中等度であった。
    - デュークラバシチニブ曝露期間（投与 0 週～52 週）中、デュークラバシチニブの皮膚関連事象プロファイルは、プラセボ対照期間（投与 0 週～16 週）中と同様であり、デュークラバシチニブ群でよくみられた皮膚関連事象は、毛包炎（3.3/100 人年）、ざ瘡（2.3/100 人年）及び発疹（2.2/100 人年）であった。
    - 重篤な皮膚関連事象は認められず、投与中止に至った皮膚関連事象の発現割合は低かった［デュークラバシチニブ群：5 例（0.6%）、プラセボ群：8 例（1.6%）、アプレミラスト群：1 例（0.4%）］。
  - 感染症
    - プラセボ対照期間（投与 0 週～16 週）中、全ての投与群で多く報告された感染症は上咽頭炎（デュークラバシチニブ群 10.8%、プラセボ群 11.4%、アプレミラスト群 9.1%）及び上気道感染（デュークラバシチニブ群 4.9%、プラセボ群 4.3%、アプレミラスト群 5.5%）であり、重症度は大部分が軽度又は中等度であった。
    - プラセボ対照期間（投与 0 週～16 週）中、重篤な感染症はデュークラバシチニブ群で 4 例（0.8%）、プラセボ群で 1 例（0.4%）に認められ、アプレミラスト群ではみられなかった。投与中止に至った感染症は、デュークラバシチニブ群の 1 例（肺炎）及びプラセボ群の 2 例（蜂巣炎及び胃腸炎各 1 例）で認められた。
    - デュークラバシチニブ曝露期間（投与 0 週～52 週）を通して、重篤な感染症はデュークラバシチニブ群では少なかった（11 例、2.0/100 人年）。重篤な肺炎（3 例）を除き、重篤な感染症は全て 1 例に発現した。また本期間中、投与中止に至った感染症はデュークラバシチニブ群の 3 例で認められた［肺炎 1 例（投与 0 週～16 週に発現）、COVID-19 2 例（投与 16 週以降に発現）］。日和見感染症又は結核は報告されなかった。
    - プラセボ対照期間（投与 0 週～16 週）中、インフルエンザの発現割合は、デュークラバシチニブ群（2 例、0.4%）でプラセボ群（3 例、1.2%）と比較して低かった。帯状疱疹の発現割合はデュークラバシチニブ群（1 例、0.2%）とプラセボ群（1 例、0.4%）で同程度であった。アプレミラスト群では、特に注目した感染症であるインフルエンザ及び帯状疱疹は認められなかった。
    - デュークラバシチニブ曝露期間中（投与 0 週～52 週）にデュークラバシチニブ群でみられたインフルエンザ（9 例、1.6/100 人年）及び帯状疱疹（4 例、0.7/100 人年）は、大部分は軽度又は中等度であり、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

- 悪性腫瘍
  - 試験期間中に 8 例で悪性腫瘍が認められた。
    - デュークラバシチニブ群で悪性腫瘍は 6 例（1.1/100 人年）であった［固形癌 1 例（肝細胞癌）及び非黒色腫皮膚癌 5 例（基底細胞癌 3 例、扁平上皮癌 2 例）］。
    - アプレミラスト群の悪性腫瘍は 2 例（発現率：1.9/100 人年）であった［固形癌 1 例（肺腺癌）及び非黒色腫皮膚癌 1 例（扁平上皮癌）］。
- MACE 及び血栓塞栓性事象（VTE）
  - MACE（心血管事象による死亡並びに非致死性の心筋梗塞及び脳卒中）及び Extended MACE（MACE＋不安定狭心症による入院）は、デュークラバシチニブ群で 2 例（心不全 1 例及び脳血管発作 1 例）、アプレミラスト群で 1 例（虚血性脳卒中）に認められた。
  - VTE は、デュークラバシチニブ群で重篤な右下肢の虚血性血栓（投与 24 週～52 週で発現）が 1 例、非重篤な右橈骨静脈の血栓症（投与 0 週～16 週で発現）が 1 例の計 2 例で認められた。また、アプレミラスト群では下肢の表在静脈血栓症（投与 0 週～16 週で発現）が 1 例でみられた。デュークラバシチニブ群でみられた重篤な右下肢の虚血性血栓（血栓症）は、心血管系（CV）Adjudication Committee により「その他の CV を原因とした事象」と判定された。
- SIB
  - SIB として自殺念慮が 2 例で認められた。1 例はデュークラバシチニブ群で投与 16 週～24 週に認められ、1 例はプラセボ群（投与 24 週でデュークラバシチニブからプラセボに切り替えられた被験者）で投与 24 週～52 週にみられた。

- **臨床検査値の評価**
  - デュークラバシチニブ群では、投与 52 週までに血液学的パラメータ、血液生化学的パラメータ又は脂質パラメータに臨床的に意味のある変化又は傾向を示す所見は認められなかった。臨床検査値異常の大部分は一過性の変化であり、投与中断又は投与中止には至らなかった。
  - 基準値上限（ULN）の 2.5 倍以上の CPK の上昇（グレード 2 の上昇）を AESI として分類した。全ての投与群で、ULN の 2.5 倍以上の CPK 上昇のほとんどはグレード 3 未満であった。高度と判断された事象及び重篤な有害事象は認められず、投与中止に至った有害事象はまれであった。デュークラバシチニブ群で 6 例、アプレミラスト群で 1 例の被験者がグレード 4 の CPK 上昇により治験薬の投与を中止した。

試験期間中に認められた全ての有害事象及び治験薬と関連のある有害事象の表をそれぞれ APPENDIX 9 及び APPENDIX 10 に示す。

5.3.12.4 患者報告アウトカム

- 以下の主な副次評価項目で統計学的に有意な改善が認められた。
  - プラセボと比較した投与 16 週の PSSD 症状スコア 0 を達成した被験者の割合及び DLQI（0/1）達成率
  - アプレミラストと比較した投与 16 週の PSSD 症状スコアのベースラインからの変化量
- 以下のその他の評価項目で数値的な改善が認められた。

- プラセボと比較した投与 16 週及び、アプレミラストと比較した投与 24 週の PSSD 徴候スコアが 0 を達成した被験者の割合
- プラセボと比較した投与 16 週及び、アプレミラストと比較した投与 16 週と 24 週の PSSD 徴候スコアのベースラインからの平均変化量
- プラセボと比較した投与 16 週の PSSD 総スコアが 0 を達成した被験者の割合
- プラセボと比較した投与 16 週及び、アプレミラストと比較した投与 16 週と 24 週の PSSD 総スコアのベースラインからの変化量
- プラセボと比較した投与 16 週及び、アプレミラストと比較した投与 16 週と 24 週の DLQI スコアのベースラインからの変化量
- プラセボと比較した投与 16 週の HADS の不安及び抑うつの項目スコアのベースラインからの変化量

- デュークラバシチニブを投与された被験者で、以下の項目により QOL の改善が認められた。
  - プラセボと比較した投与 16 週及び、アプレミラストと比較した投与 16 週と 24 週の SF-36 PCS
  - プラセボと比較した投与 16 週の EQ-5D-3L VAS スコア
- スクリーニング時に末梢関節の症状を訴えた被験者で、デュークラバシチニブの投与により以下の項目の改善が認められた。
  - プラセボと比較した投与 16 週及び、アプレミラストと比較した投与 16 週と 24 週の関節痛評価用の VAS
  - プラセボと比較した投与 16 週の関節疾患全般評価用の VAS

5.3.12.5 薬物動態

デュークラバシチニブ、BMT-153261 及び BMT-158170 の血漿中濃度を測定した。測定したデータは母集団薬物動態解析に使用し、別途報告書を作成した。

5.3.12.6 薬力学

いずれの投与群でも血清中リポカリン-2 及び TNF-α に意味のある変化は認められなかった。IL-17A、IL-19 及び β-デフェンシンの濃度は、ベースライン時及び、デュークラバシチニブ又はアプレミラストの投与期間を含むその後の経時的な疾患活動性（PASI スコア）と有意に関連した。

5.3.13 結論

<u>有効性</u>

- 投与 16 週の PASI 75 達成率及び sPGA（0/1）達成率の 2 つの主要評価項目で、デュークラバシチニブはプラセボに対する統計学的有意差を示した。
  - 様々な部分集団の解析により、デュークラバシチニブの有効性の頑健性が裏付けられた。ベースライン時の人口統計学的特性、疾患特性及び乾癬に対する前治療など、解析した複数の部分集団において、デュークラバシチニブでプラセボと比較して良好な一貫した治療効果が認められた。

  - デュークラバシチニブの sPGA（0/1）達成率及び PASI 75 達成率は、それぞれ早くも投与 2 週及び投与 4 週からプラセボと比較して高かった。
- 順位化された複数の副次評価項目では、階層的検定手順を用いた各検定グループで最終順位の評価項目を除き、デュークラバシチニブはプラセボ及びアプレミラストに対する統計学的有意差を示した（Table 5.3.12.2-2）。
  - 投与 16 週の PASI 75 達成率及び sPGA（0/1）達成率で、デュークラバシチニブはアプレミラストに対する優越性を示した。
  - 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より高く維持した。
  - 患者報告アウトカム及び頭皮の評価項目で、デュークラバシチニブは統計学的有意差を示した。
- デュークラバシチニブの投与を継続することで、投与 24 週の PASI 75 反応及び sPGA（0/1）反応は投与 52 週まで維持された。プラセボに切り替えたデュークラバシチニブ群の PASI 75 レスポンダーで反応が消失するまでの期間の中央値は、PASI 75 反応が約 12 週間、sPGA（0/1）反応が約 8 週間であった。

<u>安全性</u>

- デュークラバシチニブ 6 mg QD の投与は、おおむね安全で忍容性は良好であった。
- デュークラバシチニブ群でよくみられた有害事象は上咽頭炎、上気道感染、頭痛及び下痢であり、重症度はいずれも軽度又は中等度であった。
- 重篤な有害事象の発現頻度は低く、投与群間で同程度であり、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。
- デュークラバシチニブ群で 2 例が死亡した。
- 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は、プラセボ群及びアプレミラスト群と比較して低く、事象の種類や発現頻度に特筆すべき傾向は認められなかった。
- デュークラバシチニブ群で重篤な感染症の発現頻度は低く、全ての投与群で同程度であった。デュークラバシチニブ群では、全身性の真菌感染症、日和見感染症、及び結核は認められなかった。デュークラバシチニブ群では帯状疱疹の発現頻度は低く、発現した場合でも重篤又は播種性ではなかった。帯状疱疹を発現した被験者の臨床経過は良好であり、デュークラバシチニブの投与継続を妨げるものではなかった。
- 皮膚関連事象はデュークラバシチニブ群でより多く認められたが、投与中止に至ることはまれであり、重篤な事象は認められなかった。
- デュークラバシチニブの投与は悪性腫瘍又は MACE の全体的なリスクの増加はないと考えられる。
- デュークラバシチニブ群では、血液学的パラメータ、血液生化学的パラメータ、CPK 又は脂質パラメータに臨床的に意味のある変化又は傾向を示す所見は認められなかった。
- その他の安全性パラメータ（尿検査、心電図、身体所見又は自殺傾向の評価）に臨床的に重要な安全性の所見は認められなかった。

5.4 IM011-066 試験（評価資料：M5.3.5.2-1）

5.4.1 試験の標題

An Open-Label, Single-arm, Multi-Center, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMS-986165 in Japanese Subjects with Moderate-to-Severe Psoriasis【IM011-066 CSR, Synopsis】

5.4.2 治験実施施設及び地域

国内 25 施設

5.4.3 試験期間

試験開始日：2019 年 4 月 10 日

試験終了日：2021 年 3 月 24 日

5.4.4 試験の相

第 3 相

5.4.5 目的

5.4.5.1 主要目的

- 中等症から重症の安定した局面型皮疹を有する乾癬（関節症性乾癬の有無を問わない）、汎発型膿疱性乾癬、又は乾癬性紅皮症と診断された被験者を対象に、投与 16 週のデュークラバシチニブ 6 mg 1 日 1 回投与（QD）の有効性及び安全性を以下の項目により評価する
  - 医師による静的総合評価（sPGA）スコアで 0 又は 1 を達成した被験者の割合［sPGA（0/1）達成率］
  - Psoriasis Area and Severity Index（PASI）スコアがベースラインから 75%以上改善した被験者の割合（PASI 75 達成率）

5.4.5.2 その他の目的

- デュークラバシチニブ 6 mg QD の安全性及び忍容性を、投与 52 週までの以下の項目により評価する
  - 有害事象、重篤な有害事象、並びに心電図、臨床検査値及びバイタルサインの異常値のモニタリング（ただし、これらに限定されない）
  - Patient Health Questionnaire（PHQ）-8 depression scale 及び the electronic Columbia-Suicide Severity Rating Scale（eC-SSRS）による、自殺念慮及びうつ病の評価
  - sPGA（0/1）達成率
  - PASI 75 達成率
  - PASI スコアがベースラインから 90%改善した被験者の割合（PASI 90 達成率）
  - PASI スコアがベースラインから 100%改善した被験者の割合（PASI 100 達成率）
  - sPGA スコアが 0 を達成した被験者の割合［sPGA （0）達成率］
  - PASI スコアのベースラインからの変化量及び変化率

- 体表面積（BSA）のベースラインからの変化量及び変化率
- BSA × sPGA のベースラインからの変化量及び変化率
- 関節症性乾癬が認められた被験者のうち、米国リウマチ学会（ACR）20 の基準を満たす被験者の割合（ACR20 反応）（以下の 3 条件を満たす被験者と定義）
  - 疼痛関節数がベースラインから 20%以上の改善（68 関節中）
  - 腫脹関節数がベースラインから 20%以上の改善（66 関節中）
  - 以下の 5 領域のうち 3 領域でベースラインから 20%以上の改善：
    - 被験者による関節症性乾癬の疾患活動性の全般評価［0～100 の Visual Analog Scale（VAS）で測定］
    - 医師による関節症性乾癬の疾患活動性の全般評価（0～100 の VAS で測定）
    - 被験者による関節症性乾癬の関節痛の評価（0～100 の VAS で測定）
    - Health Assessment Questionnaire-Disability Index（HAQ-DI）
    - 高感度 C 反応性蛋白（hs-CRP）
- Psoriasis Symptoms and Signs Diary（PSSD）（症状、徴候スコア及び総スコア）のベースラインからの変化量
  - PSSD 症状スコアが 0 を達成した被験者の割合（ベースライン値が 1 以上であった被験者を対象）
  - PSSD 徴候スコアが 0 を達成した被験者の割合（ベースライン値が 1 以上であった被験者を対象）
  - PSSD 総スコアが 0 を達成した被験者の割合（ベースライン値が 1 以上であった被験者を対象）
- ベースラインの scalp specific Physician’s Global Assessment（ss-PGA）スコアが 3 以上の頭皮病変を有する被験者を対象に、以下の項目を評価する。
  - ss-PGA スコアが 0 又は 1 であった被験者の割合［ss-PGA（0/1）達成率］
  - Psoriasis Scalp Severity Index（PSSI）スコアのベースラインからの変化量
- デュークラバシチニブによる皮膚の状態に関するアンケート［Dermatology Life Quality Index（DLQI）］スコアのベースラインからの変化量
  - DLQI スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合［DLQI （0/1）達成率］（ベースライン値が 2 以上であった被験者が対象）
- ベースラインの Physician’s Global Assessment-Fingernail（PGA-F）スコアが 3 以上の爪病変を有する被験者を対象に、以下の項目を評価する
  - PGA-F スコアで 0 又は 1 を達成した被験者の割合［PGA-F（0/1）達成率］
  - Modified Nail Psoriasis Severity Index（mNAPSI）スコアのベースラインからの変化量
  - mNAPSI スコアがベースラインから 75%以上改善した被験者の割合（mNAPSI 75 達成率）
- ベースラインの palmoplantar Physician’s Global Assessment（pp-PGA）スコアが 3 以上の掌蹠病変を有する被験者を対象に、以下の項目を評価する
  - pp-PGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合［pp-PGA（0/1）達成率］
  - Palmoplantar PASI（pp-PASI）スコアのベースラインからの変化量

- 被験者による関節痛評価の Visual Analog Scale（VAS）のベースラインからの変化量（ベースラインの VAS が 30 mm 以上の被験者が対象）
- 被験者による関節疾患の全般評価用の VAS のベースラインからの変化量（ベースラインの VAS が 30 mm 以上の被験者が対象）
- Hospital Anxiety and Depression Scale（HADS）の不安及び抑うつのコンポーネント・スコアのベースラインからの変化量
- 36-Item Short Form Health Survey（SF-36）の総スコア、Mental Component Summary（MCS）及び Physical Component Summary （PCS）のベースラインからの変化量
- Euro Quality of Life Five Dimensions Questionnaire: 3-Level Version（EQ-5D-3L）効用値スコアのベースラインからの変化量
- 乾癬性紅皮症患者及び汎発型膿疱性乾癬患者における全身症状のベースラインからの変化である Global Improvement Scores（GIS）
- 汎発型膿疱性乾癬患者における日本皮膚科学会（JDA）総スコアのベースラインからの変化量
- 薬物動態（PK）解析対象集団で、来院及び採取時点別で血漿中トラフ濃度（Ctrough）を要約する。必要に応じて、デュークラバシチニブの母集団薬物動態解析及び曝露-応答解析を実施する。PK 分析用の検体の頻回採取を実施した被験者のサブグループでは血漿中濃度データ及び PK パラメータを要約する
- バイオマーカー解析対象集団で、採取時点別に特定のバイオマーカーを要約し、実測値、ベースラインからの変化量及び変化率を要約する

5.4.6 試験デザイン

本試験は、中等症から重症の安定した局面型皮疹を有する乾癬患者、汎発型膿疱性乾癬患者、又は乾癬性紅皮症患者を対象とした 52 週間、多施設共同、オープンラベル、単群、第 3 相試験であった。本試験の参加期間は約 60 週間であり、スクリーニング期（最長 4 週間）、投与期（52 週間）及び追跡調査期（4 週間）で構成された。

スクリーニング

スクリーニング手順を完了し、選択／除外基準を満たした適格な被験者を Day 1 で登録し、デュークラバシチニブ 6 mg QD を投与した。

投与 16 週
主要評価項目である sPGA（0/1）達成率及び PASI 75 達成率を評価した。
投与 24 週

sPGA が 3 以上又は ss-PGA が 3 以上の被験者は、制限された外用治療薬又はシャンプーによる治療を治験担当医師の判断で投与 24 週に開始できることとし、投与 52 週まで継続可能とした。なお、これらの治療の開始時期は投与 24 週のみとし、その前後には開始されないこととした。

投与 52 週及び追跡調査期間

治験薬の投与を 52 週で終了した。4 週間の追跡調査期間中、重篤な有害事象及び有害事象のモニタリングを継続することとした。治験期間中のいずれかの時点で治験薬の投与を中止した被験者は、追跡調査のため、投与 52 週まで本試験を継続することとした。52 週間の投与を完了した被験者は、長期継続試験である IM011-075 試験に移行し投与を継続できることとした。IM011-075 試験に参加しない被験者は、治験薬の投与を完了した 4 週間後に治験実施医療機関に再度来院し、有害事象及び重篤な有害事象の追跡調査を完了することとした。

治験期間中の規定来院時に診察、12 誘導心電図、臨床検査及びその他の評価を実施し、有害事象をモニタリングした。バイオマーカー及び PK 分析用の血液検体を採取し、局面型皮疹を有する乾癬と診断された約 8 例の被験者ではさらに PK 分析用の血液検体の頻回採取を実施した。

5.4.7 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：局面型皮疹を有する乾癬患者（PP 集団）が約 60 例、汎発型膿疱性乾癬患者（GPP 集団）が約 10 例、乾癬性紅皮症患者（EP 集団）が約 10 例と推定した。

解析時：合計 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）。

5.4.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

20 歳以上の男女で、治験責任医師が光線療法又は全身療法の適応となると判断し、スクリーニング来院及び Day 1 で以下の基準を満たした患者を組み入れることとした。

- PP 集団：6 ヵ月以上にわたり、形態学的変化又は重大な再燃が認められない安定した局面型皮疹を有する乾癬と診断され、BSA の 10%以上の病変を有し、PASI スコア 12 以上、sPGA スコア 3 以上である者。局面型皮疹を有する乾癬患者には、関節炎症乾癬を有する者が含まれる（関節炎症乾癬の分類基準である CASPAR 基準により診断）。
- GPP 集団：JDA 基準により診断された汎発型膿疱性乾癬の併発又は既往歴があり、BSA の 10%以上の膿疱を伴う紅斑性病変部（皮膚症状スコアが 2 以上）を有する患者のうち、スクリーニング来院時点の JDA 重症度指標スコアが 14 未満であり、Day 1 前 2 週間以上にわたって安定した治療レジメンを受けている者。
- EP 集団：乾癬性紅皮症の併発又は既往歴を有する、又は局面型皮疹を有する乾癬の既往歴があり、BSA の 80%以上の病変を有する者。

また、局面型皮疹を有する乾癬以外の乾癬（滴状乾癬、反対型乾癬又は薬剤性乾癬）がある者、感染症若しくは免疫関連疾患の既往歴を有する者、又は活動性結核の徴候／症状を有する者は本試験から除外した。

5.4.9 治験薬及び投与方法

5.4.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

治験薬は経口錠剤として提供された。

- デュークラバシチニブ 6 mg QD

5.4.9.2 対照薬、用法及び用量、投与期間

該当せず。

5.4.10 評価項目

5.4.10.1 有効性

主要評価項目

投与 16 週の sPGA（0/1）達成率及び PASI75 達成率を評価することとした。

その他の評価項目

sPGA 反応、PASI 反応、乾癬の BSA、ss-PGA、PSSI、PGA-F、mNAPSI、pp-PGA 及び pp-PASI などにより有効性を評価した。また、患者報告アウトカムである PSSD、DLQI、被験者による末梢関節痛評価用の VAS、被験者による末梢関節疾患の全般評価用の VAS、HADS、SF-36、EQ-5D-3L を用いて、健康関連 Quality of Life の変化を測定した。

さらに、関節症性乾癬を有する被験者におけるデュークラバシチニブの有効性を評価するため、ACR20 反応を、汎発型膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症における有効性を評価するため、GIS 及び JDA 総スコア（GPP 集団のみ）を評価項目に含め、ベースラインからの変化量を評価した。

5.4.10.2 安全性

治験薬の初回投与後から最終投与後 30 日以内に発現した有害事象、重篤な有害事象、臨床症状、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図、身体所見、精神医学的評価などにより安全性を評価した。

また、特に注目した有害事象（AESI）及び Adjudication committee による判定の対象となる有害事象（Adjudicated AE）を事前に規定した。AESI は、皮膚関連事象、感染症（インフルエンザ、帯状疱疹、日和見感染症及び結核）、クレアチンキナーゼ（CPK）の上昇［有害事象共通用語規準（CTCAE）第 5 版、グレード 2 以上］及び悪性腫瘍などとした。Adjudicated AE は、特に注目した感染症、主要心血管イベント（MACE）、自殺念慮及び自殺行動（SIB）とし、外部の独立した専門家からなる Adjudication Committee を設置して、盲検下でレビューし判定した。

5.4.10.3 薬物動態

デュークラバシチニブ及びその代謝物の PK パラメータは、PK 評価のための頻回採血を実施したサブスタディに登録された被験者から得られた血漿中濃度-時間データ（許容される場合）から算出した。PK パラメータに加えて、評価可能な全ての被験者の Ctrough が報告された。

5.4.10.4 薬力学

バイオマーカーを解析した。

5.4.11 統計手法

5.4.11.1 被験者数の設定

被験者数は、安全性の評価のためデュークラバシチニブ 6 mg QD の投与を受ける日本人被験者数が十分な数になるよう設定した。80 名（PP 集団、GPP 集団、EP 集団の合計）では、3%以上の発現割合である有害事象が 1 例以上で発現する確率は約 90%である。また、60 名の PP 集団では、PASI 75 達成率を 60%と仮定すると、PASI 75 達成率の 95% 信頼区間（CI）の幅は 0.25 以内となる。

5.4.11.2 有効性

有効性は、治験薬を 1 回以上投与された被験者と定義する As-treated 集団を対象に評価した。本試験は単群試験であるため、群間比較のための統計学的検定は実施しなかった。カテゴリーデータは度数及び割合を用いて要約した。連続変数は、特に明記しない限り、被験者数、平均値、標準偏差（SD）、中央値、最小値及び最大値を用いて要約した。有効性評価項目は、評価された全ての時点について、PP 集団（関節症性乾癬を含む）、GPP 集団及び EP 集団でそれぞれ要約した。ACR20 反応は関節症性乾癬サブグループでのみ要約した。

5.4.11.3 安全性

有害事象、重篤な有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、自殺傾向及びうつ病などの安全性データを解析した。安全性は As-treated 集団を対象に要約した。カテゴリーデータは度数及び割合を用いて要約し、連続変数は、特に明記しない限り、被験者数、平均値、SD、中央値、最小値及び最大値を用いて要約した。

本要約に示す有害事象は、特に明記しない限り全て治験薬の初回投与後に発現した事象である。有害事象、重篤な有害事象及び死亡、治験薬の投与中止に至った有害事象、最大重症度別の有害事象、及び因果関係別の有害事象を、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の Version 23.1 を使用し、器官別大分類及び基本語（PT）別にコード化した。Adjudicated AE は、発現割合の高い順で PT 別に要約した。

バイタルサイン及び心電図は、実測値、ベースラインからの変化量及び、心電図異常所見の発現割合を要約した。

臨床検査項目は、実測値、ベースラインからの変化量並びに、異常値、高値又は低値の発現割合を要約した。

自殺傾向及びうつ病は eC-SSRS と PHQ-8 を用いて評価し、データは適宜要約した。

5.4.12 結果

5.4.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

被験者の内訳

国内 25 施設で 83 例の被験者がスクリーニングを受けた。そのうち 74 例の被験者が治験薬の投与を受け、As-treated 集団とされた。治験薬を投与された被験者のうち、全体で 68 例（91.9%）の被験者が投与を完了し、66 例（89.2%）が IM011-075 試験に移行した。6 例（8.1%）の被験者が治験薬を中止し、中止理由は、有害事象 4 例（5.4%）、被験者からの申し出 1 例（1.4%）、効果不十分 1 例（1.4%）であった。

ベースラインの人口統計学的特性

ベースラインの人口統計学的特性は、集団間でおおむね類似していた。投与を受けた 74 例の全ての被験者がアジア人であり、1 例（1.4%）を除き全て日本人であった。被験者の大部分は男性（77.0%）であった。ベースライン時の平均年齢は 48.6 歳（範囲：23～71 歳）であり、ほとんどの被験者（91.9%）が 65 歳未満であった。平均体重は 70.65 kg であり、平均体格指数（BMI）は 25.16 kg/m^2 であった。

5.4.12.2 有効性

主要評価項目

投与 16 週の sPGA（0/1）達成率は、全体で 75.7%（56 例）であった。PP 集団で 52 例（82.5%）、EP 集団で 4 例（50.0%）が sPGA（0/1）を達成したが、GPP 集団では認められなかった。さらに、投与 16 週の PASI 75 達成率は、全体で 71.6%であった。PP 集団で 48 例（76.2%）、GPP 集団で 2 例（66.7%）、EP 集団で 3 例（37.5%）が PASI 75 を達成した。

投与 52 週までのその他の評価項目

デュークラバシチニブによる sPGA（0/1）達成率及び PASI 75 達成率は、投与 4 週で早期から改善が認められた。また患者報告アウトカムを含む複数の評価項目で、デュークラバシチニブによる臨床的に意味のある改善が認められ、投与 52 週まで有効性が持続した。さらにデュークラバシチニブは頭皮の乾癬病変に有効であった。デュークラバシチニブは、患者報告アウトカムである PSSD 及び DLQI の改善も示した。手指爪及び掌蹠の乾癬病変についても、デュークラバシチニブによる改善が認められたが、被験者数が少ないため、結論づけることはできなかった。52 週まで投与を持続した被験者では、デュークラバシチニブの効果が維持された。

5.4.12.3 安全性

計 74 例の As-treated 集団［PP 集団（63 例）、GPP 集団（3 例）及び EP 集団（8 例）］で安全性を解析した。安全性の概要を Table 5.4.12.3-1 に示した。

- 死亡
  - 本試験で死亡は報告されなかった。
- 重篤な有害事象
  - 重篤な有害事象は全体で 5 例（6.8%）の被験者で認められ、内訳は PP 集団で 4 例（6.3%）、EP 集団で 1 例（12.5%）であった。GPP 集団では重篤な有害事象はみられなかった。
  - PP 集団では COVID-19、肺炎、正常圧水頭症、喘息が各 1 例、EP 集団ではホジキン病が 1 例みられた。
- 投与中止に至った有害事象
  - 投与中止に至った有害事象は 4 例（5.4%）に発現した。内訳は PP 集団で 2 例（3.2%）、EP 集団で 2 例（25%）であった。GPP 集団では投与中止に至った有害事象はみられなかった。
  - PP 集団では乾癬増悪、好中球数減少が各 1 例、EP 集団では光線過敏性反応、ホジキン病が各 1 例みられた。
- 全ての有害事象
  - 大部分の有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。
  - 全体の 77.0%（PP 集団で 74.6%、GPP 集団で 100%、EP 集団で 87.5%）に有害事象が発現した。発現割合が高かった有害事象（PP 集団で 5%以上、GPP 集団及び EP 集団でそれぞれ 2 例以上）は以下の通りであった。
    - PP 集団：上咽頭炎（20 例、31.7%）、ざ瘡（5 例、7.9%）、歯周炎（4 例、6.3%）、上気道感染（4 例、6.3%）
    - GPP 集団：発熱（2 例、66.7%）
    - EP 集団：上咽頭炎（3 例、37.5%）
- AESI 及び Adjudicated AE
  - 皮膚関連事象
    - 特に注目した皮膚関連事象は、全体の 23 例（31.1%）で報告され、その内訳は PP 集団で 18 例（28.6%）、GPP 集団で 3 例（100%）、EP 集団で 2 例（25.0%）であった。よくみられた皮膚関連事象はざ瘡（7 例、9.5%）、皮脂欠乏性湿疹（3 例、4.1%）及びそう痒症（3 例、4.1%）であり、いずれも軽度又は中等度であった。
    - 高度又は重篤な皮膚関連事象は認められなかった。PP 集団で乾癬憎悪が 1 例（1.6%）、EP 集団で光線過敏性反応が 1 例（12.5%）に認められ、投与中止に至った。
  - 感染症
    - 特に注目した感染症の発現割合は低く、PP 集団の 1 例で帯状疱疹が認められたが非重篤であり、投与中止には至らなかった。インフルエンザ、日和見感染症及び結核は報告されなかった。

- 悪性腫瘍
  - ♦ 特に注目した悪性腫瘍としてホジキン病が 1 例で認められ、投与中止に至った。本事象は高度で、重篤な事象として報告された。
- MACE 及び血栓塞栓性事象
  - ♦ 試験中、PP 集団、GPP 集団又は EP 集団で MACE 又は血栓塞栓性事象は認められなかった。
- SIB
  - ♦ 試験中、PP 集団、GPP 集団又は EP 集団で SIB はみられなかった。

- 臨床検査値の評価
  - 血液学的検査、血液生化学的検査及び脂質検査のパラメータに臨床的に意味のある変化又は傾向は認められなかった。臨床検査値異常の大部分は一過性の変化であり、概して投与の中断又は中止には至らなかった。
  - 基準値上限 2.5 倍以上の CPK の上昇（グレード 2 の上昇）は AESI として分類され、PP 集団の 1 例のみに発現した。本事象は、非重篤な血中クレアチンホスホキナーゼ上昇（軽度、治験薬と関連なし）として報告され、治験薬の投与中止には至らなかった。いずれの乾癬集団でもグレード 3 又はグレード 4 の CPK 上昇は認められなかった。

本試験期間中に認められた全ての有害事象及び治験薬と関連のある有害事象の表をそれぞれ APPENDIX 11 及び APPENDIX 12 に示す。

Table 5.4.12.3-1: 安全性の概括評価-As treated集団

Adverse Event Category (%)	Plaque Psoriasis N = 63	Generalized Pustular Psoriasis N = 3	Erythrodermic Psoriasis N = 8	Total N = 74
DEATHs	0	0	0	0
SAEs	4 (6.3)	0	1 (12.5)	5 (6.8)
RELATED SAEs	1 (1.6)	0	0	1 (1.4)
AEs	47 (74.6)	3 (100)	7 (87.5)	57 (77.0)
RELATED AEs	15 (23.8)	1 (33.3)	3 (37.5)	19 (25.7)
DISCONTINUED TREATMENT DUE TO AEs	2 (3.2)	0	2 (25.0)	4 (5.4)

SAE = serious adverse event; AE = adverse event
Includes events with a start date between first dose and last dose + 30 days.
MedDRA: 23.1

5.4.12.4 薬物動態

日本人被験者にデュークラバシチニブ 6 mg QD を反復投与したとき、定常状態において、

- デュークラバシチニブは速やかに吸収され、Tmax の中央値は約 1.79 時間（範囲：0.88～2.37 時間）であった。
- デュークラバシチニブの Cmax 及び AUC（TAU）の幾何平均値はそれぞれ 59 ng/mL 及び 556 h*ng/mL であった。
- デュークラバシチニブの血漿中トラフ濃度は、投与後の最初の検体採取時点である Day 8 までに定常状態に達しており、最終の検体採取時点である投与 52 週まで各採取時点で同程度であった。

5.4.13 結論

<u>有効性</u>

- 主要評価項目である投与 16 週の sPGA （0/1）達成率及び PASI 75 達成率で、デュークラバシチニブは臨床的に意味のある有効性を示した。
  - デュークラバシチニブの有効性の頑健性は、ベースライン時の人口統計学的特性、疾患の重症度及び乾癬に対する前治療などの様々な部分集団の解析により裏付けられた。
- 投与 52 週までの臨床及び患者報告アウトカムに関するその他の評価項目で、デュークラバシチニブは臨床的に意味のある改善を示した。
  - PASI 75 達成率及び sPGA（0/1）達成率は、デュークラバシチニブの継続投与で投与 52 週まで維持された。
  - デュークラバシチニブは頭皮の評価項目、PSSD スコア及び DLQI（0/1）達成率を改善した。

<u>安全性</u>

- デュークラバシチニブ 6 mg QD による治療はおおむね安全であり、忍容性は良好であった。
- 本試験で死亡は認められなかった。
- 重篤な有害事象の発現割合は低く、器官別に特に発現の多い事象はなかった。
- 投与中止に至った有害事象の発現割合は低く、器官別に特に発現の多い事象はなかった。
- 最も多く報告された有害事象は、上咽頭炎、ざ瘡、乾癬増悪、便秘、歯周炎、口内炎及び上気道感染であった。
- 重篤な感染症の発現割合は低かった。特に注目した感染症のうち、インフルエンザ、日和見感染症及び結核は認められなかった。特に注目した帯状疱疹は 1 例でみられたが、重症度は中等度であり、デュークラバシチニブの投与継続は可能であった。
- いずれの皮膚関連事象も軽度から中等度であり、投与中止に至った事象はまれで、重篤な事象はなかった。
- EP 集団で悪性腫瘍（ホジキン病）が 1 例で認められたが、デュークラバシチニブ投与による悪性腫瘍の全体的リスクの増加はないと考えられる。
- 本試験で MACE 又は血栓塞栓性事象は認められなかった。
- 本試験で SIB は認められなかった。

- 血液学的検査、血液生化学的検査又は脂質検査パラメータに臨床的に意味のある変化又は傾向は認められなかった。
- その他の安全性パラメータ（尿検査、心電図又は身体所見）では臨床的に重要な安全性所見は認められなかった。

5.5 IM011-075 試験（参考資料：M5.3.5.2-2）

5.5.1 試験の標題

An Open-Label, Multi-Center Extension Study to Characterize the Long-Term Safety and Efficacy of BMS-986165 (Deucravacitinib) in Subjects with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis【IM011075 Interim CSR, Synopsis】

5.5.2 治験実施施設及び地域

19 ヵ国［オーストラリア、カナダ、中国、チェコ共和国、フィンランド、フランス、ドイツ、ハンガリー、イスラエル、日本、韓国、ニュージーランド、ポーランド、ロシア連邦、スペイン、スウェーデン、台湾、英国及び米国（米国領プエルトリコを含む）］の 264 施設

5.5.3 試験期間

試験開始日：2019 年 8 月 12 日

データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

5.5.4 試験の相

第 3b 相

5.5.5 目的

5.5.5.1 主要目的

- 中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬被験者を対象に、デュークラバシチニブの長期投与時の安全性及び忍容性を評価する
  - 有害事象及び重篤な有害事象

5.5.5.2 副次目的及びその他の目的

- 中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬被験者を対象に、デュークラバシチニブの有効性の維持を以下の項目により検討する

副次評価項目

- 医師による静的総合評価（sPGA）スコアで 0 又は 1 を達成した被験者の割合［sPGA（0/1）達成率］
- Psoriasis Area and Severity Index（PASI）スコアがベースラインから 75%以上改善した被験者の割合（PASI 75 達成率）

その他の評価項目

- sPGA スコアが 0 を達成した被験者の割合［sPGA（0）達成率］
- PASI スコアがベースラインから 90%以上改善した被験者の割合（PASI 90 達成率）
- PASI スコアがベースラインから 100%改善した被験者の割合（PASI 100 達成率）
- 体表面積（BSA）のベースラインからの変化量及び変化率
- Psoriasis Symptoms and Signs Diary（PSSD）総スコアのベースラインからの変化量
- PSSD 症状スコアのベースラインからの変化量
- PSSD 徴候スコアのベースラインからの変化量
- PSSD 総スコアが 0 を達成した被験者の割合
- PSSD 症状スコアが 0 を達成した被験者の割合
- PSSD 徴候スコアが 0 を達成した被験者の割合
- Dermatology Life Quality Index（DLQI）スコアのベースラインからの変化量
- DLQI スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合［DLQI（0/1）達成率］
- Euro Quality of Life Five Dimensions Questionnaire: 3-Level Version（EQ-5D-3L）
- Work Limitations Questionnaire（WLQ）スコアのベースラインからの変化量
- Scalp specific Physician's Global Assessment（ss-PGA）スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合［ss-PGA（0/1）達成率］
- Physician's Global Assessment-Fingernail（PGA-F）スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合［PGA-F（0/1）達成率］

5.5.6 試験デザイン

本試験は、局面型皮疹を有する乾癬患者を対象として、デュークラバシチニブの長期安全性、忍容性及び有効性を評価する、多施設共同、オープンラベル、第 3b 相試験であった。先行試験である IM011-046 試験、IM011-047 試験、IM011-065 試験及び IM011-066 試験に参加した被験者が本長期継続試験に移行し、デュークラバシチニブ 6 mg 1 日 1 回投与（QD）の安全性及び有効性に関する追加データを得ることとした。本申請では IM011-046 試験又は IM011-047 試験のいずれかを完了し、本試験に移行した被験者の安全性、忍容性及び有効性のデータを示した。

先行試験での終了時来院の評価を本試験のベースラインとした。治験担当医師が以下の項目を確認した上で、本試験に参加できることとした。

- 本試験に適格であり、同意を取得していること。
- 先行試験で、被験者及び全ての治験スタッフの盲検が維持されていたこと。

本試験の参加期間は 240 週間であり、安全性の追跡調査としてさらに 30 日間を予定している。被験者は経過観察のため投与 4 週、8 週、16 週、24 週に来院し、その後は 12 週ごとに安全性の追跡調査のために定期来院することとした。

5.5.7 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：該当する先行試験で最終投与来院を完了した、全ての適格な患者を本試験に組み入れできることとした。IM011-046 試験からは 600 例、IM011-047 試験からは 1000 例の被験者が本試験に移行すると推定した。

解析時：1221 例が本試験に登録され、治験薬を投与された。

5.5.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

本試験には中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬と診断された 18 歳以上の男女で、スクリーニング来院時及び先行試験の Day 1 の両方で、PASI スコアが 12 以上、sPGA が 3 以上及び BSA の 10%以上の病変を有する患者を組み入れることとした。6 ヵ月以上にわたり、形態学的変化又は重大な再燃が認められない安定した局面型皮疹を有する乾癬があり、治験担当医師が光線療法又は全身療法が適応となると判断した患者を適格とした。

5.5.9 治験薬及び投与方法

5.5.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

- デュークラバシチニブ 6 mg QD

5.5.9.2 対照薬、用法及び用量、投与期間

該当せず

5.5.10 評価項目

5.5.10.1 有効性

sPGA、PASI 及び乾癬の BSA などにより有効性を評価した。

5.5.10.2 安全性

バイタルサイン、身体所見、12 誘導心電図、臨床検査及び治験薬の初回投与後からデータカットオフ日までに発現した有害事象などにより安全性を評価した。先行試験で継続していた事象が本試験で治験薬の投与開始後に悪化した場合も、有害事象として評価した。チロシンキナーゼ 2（TYK2）を阻害するデュークラバシチニブの作用機序、乾癬に関連する併発疾患及び目標とする適応症や関連する疾患に対して既承認の免疫調節薬でみられる安全性事象に基づき、特に注目した有害事象（AESI）及び Adjudication committee による判定の対象となる有害事象（Adjudicated AE）を事前に規定した。AESI は、皮膚関連事象、感染症（インフルエンザ、帯状疱疹、日和見感染症及び結核）、クレアチンホスホキナーゼ（CPK）の上昇［有害事象共通用語規準（CTCAE）第 5 版、グレード 2 以上］及び悪性腫瘍とした。Adjudicated AE は、特に注目した感染症、主要心血管イベント（MACE）、自殺念慮及び自殺行動（SIB）とし、外部の独立した専門家からなる Adjudication Committee を設置して、盲検下でレビューし判定した。

5.5.11 統計手法

5.5.11.1 被験者数の設定

本試験は観察を目的とするため、被験者数及び検出力は算出しなかった。先行試験で最終投与来院を終え、本試験に適格な被験者は全て参加可能とした。

5.5.11.2 有効性

本試験は、デュークラバシチニブの安全性及び長期的な有効性の維持を評価する単群試験であるため、群間比較のための統計学的検定は実施しなかった。カテゴリーデータは度数及び割合を用いて要約した。連続変数は、特に明記しない限り、被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を用いて要約した。有効性評価項目は、評価された全ての時点で「観察値」で要約した。また、有効性は治験薬を 1 回以上投与された被験者と定義する As-treated 集団を対象に要約した。

補完法は適用しなかった。

以下の先行試験での 3 つの投与群及び全ての被験者で要約した。

- 先行試験での最終投与がデュークラバシチニブであり、本試験で継続投与した被験者
- 先行試験での最終投与がアプレミラストであり、本試験でデュークラバシチニブに切り替えた被験者
- 先行試験での最終投与がプラセボであり、本試験でデュークラバシチニブに切り替えた被験者
- 全ての被験者

本試験の投与 0 週と先行試験の投与 52 週は同じ来院であるため、変数の大部分は同じ測定値となる。PASI スコア（PASI 75、PASI 90 及び PASI 100）の変化率を評価するため、先行試験での PASI スコアのベースラインを本試験のベースラインとし、先行試験での投与群ごとに比較した。

5.5.11.3 安全性

As-treated 集団の安全性データ（有害事象、重篤な有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図など）を投与期間及び先行試験での投与群別に示して要約した。全ての有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 23.0 を使用し、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別にコード化した。臨床検査値などの要約は、本試験での投与 0 週の測定値をベースラインとした。

カテゴリーデータ（例：事象の発現割合）は度数及び割合別に要約した。計量値（例：ベースラインからの変化）は、特に明記しない限り、被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を用いて要約した。皮膚関連事象、感染症及び悪性腫瘍の AESI は事前に規定した PT でグループ化した。CPK の上昇の AESI は、CTCAE グレード 2 以上で基準値上限（ULN）の 2.5 倍を超える上昇をグループ化した。

5.5.12 結果

5.5.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

被験者の内訳

先行試験で治験薬の投与を受けた 1221 例が本試験に移行した。先行試験での投与群別の被験者の内訳は以下の通りであった。

- 先行試験の最終投与がデュークラバシチニブであった被験者：944 例
- 先行試験の最終投与がアプレミラストであった被験者：80 例
- 先行試験の最終投与がプラセボであった被験者：197 例

先行試験の最終投与がデュークラバシチニブであった 944 例には、本試験への移行前に 28 週間、36 週間又は 52 週間のデュークラバシチニブの投与を受けた被験者が含まれた。

データカットオフ時点で、被験者の大部分である 1105 例（90.5%）が試験を継続中であり、1099 例（90.0%）が治験薬の投与を受けていた。一方、122 例（10.0%）が治験薬の投与を中止し、116 例（9.5%）が試験を中止した。治験薬の投与を中止した主な理由は、その他が 44 例（3.6%）、被験者の希望が 26 例（2.1%）、有害事象が 16 例（1.3%）、効果不十分が 13 例（1.1%）、追跡不能が 13 例（1.1%）であった。主な中止理由の「その他」は、効果不十分又は治験薬に対する不満による被験者からの申し出、同意撤回、及び有害事象又は有害事象の治療を優先するための同意撤回などであった。

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

先行試験の最終投与がデュークラバシチニブ、アプレミラスト又はプラセボであったそれぞれの被験者において、先行試験のベースラインの主な人口統計学的特性及び疾患特性はおおむね類似していた。全体として、先行試験のベースラインの疾患重症度は、中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者の集団を代表するものであった。

先行試験の最終来院時の疾患重症度は、最終投与がデュークラバシチニブ又はアプレミラストであった被験者でプラセボであった被験者よりも低い傾向がみられた。

5.5.12.2 有効性

投与 0 週から投与 84 週までの主な有効性評価項目について、先行試験の 3 つの投与群別及び全体集団での結果を示す。本試験は進行中であり、被験者の大部分は試験の後期に到達していないが、被験者の 50%超が投与 48 週に到達しており、有効性の持続を示す頑健なデータが得られている。また、被験者の約 20%が投与 60 週に到達しており、有効性の維持を示唆するデータが得られている。投与 60 週以降は被験者数が少ないため、明確な結論を出すには至っていない。

3 つの投与群及び全体集団での観測値に基づく有効性の結果から、乾癬の疾患活動性を示す複数の評価項目で、デュークラバシチニブ 6 mg QD の投与 60 週までの有効性の維持が示された。投与 60 週以降は被験者数が少ないため、現時点で結論を出すには至っていない。

先行試験の最終投与がデュークラバシチニブであった被験者の sPGA（0/1）達成率は、投与 0 週で 56.0%であり、投与 48 週（53.8%）及び投与 60 週（55.1%）まで維持された。また、PASI 75 達成率は投与 0 週で 70.8%であり、投与 48 週（72.9%）及び投与 60 週（73.6%）まで維持された。

同様に、先行試験の最終投与がアプレミラストであった被験者の sPGA（0/1）達成率は、投与 0 週で 53.8%であり、投与 48 週（66.1%）及び投与 60 週（75.0%）まで維持又は改善された。また、PASI 75 達成率は投与 0 週で 73.8%であり、投与 48 週（81.4%）及び投与 60 週（81.3%）まで維持された。

一方で、先行試験の最終投与がプラセボであった被験者の sPGA（0/1）達成率は、投与 0 週で 25.4%であり、投与 8 週で 63.6%、投与 16 週で 74.2%に上昇し、投与 48 週（66.0%）及び投与 60 週（61.5%）まで維持された。また、PASI 75 達成率は、投与 0 週で 34.5%であり、投与 8 週で 71.3%、投与 16 週で 84.0%に上昇し、投与 48 週（89.0%）及び投与 60 週（80.8%）まで維持された。

sPGA（0）、PASI 90、PASI 100 及び BSA など、その他の有効性評価項目も同様の傾向を示した。

5.5.12.3 安全性

本要約に示す有害事象は、特に明記しない限り全て本試験での治験薬の初回投与後に発現した事象である。本試験は COVID-19 の世界的なパンデミックの発生及び拡大と重なったため、試験に登録された全ての被験者が COVID-19 に感染するリスクを有していた。安全性の概要を Table 5.5.12.3-1 に示す。

- **死亡**
  - 試験期間中に 6 例が死亡した。そのうち 5 例は COVID-19、1 例は心嚢血腫及び胸部大動脈瘤破裂による死亡であった。
- **その他の重篤な有害事象**
  - 全体での重篤な有害事象の発現割合は 6.8%（83 例）と低かった。
  - 最も多く報告された重篤な有害事象は COVID-19［25 例（2.0%）］及び COVID-19 肺炎［13 例（1.1%）］であった。
- **投与中止に至った有害事象**
  - 投与中止に至った有害事象の発現割合は低く、1.9%（23 例）であった。
  - 2 例以上に発現した投与中止に至った有害事象は、COVID-19［3 例（0.2%）］、悪性黒色腫［2 例（0.2%）］及び乾癬［2 例（0.2%）］であった。

- **全ての有害事象**
  - 707 例（57.9%）の被験者に 1645 件の有害事象が認められた。これらの事象は、先行試験の 3 つの投与群で認められた事象と類似していた。
  - 最も多く報告された有害事象は COVID-19［112 例（9.2%）］及び上咽頭炎［54 例（4.4%）］であった。
  - 707 例中 637 例（90.1%）の被験者で認められた有害事象の重症度は、軽度又は中等度であった。

Table 5.5.12.3-1:　　安全性の概要（As-treated 解析対象集団）

Adverse Event Category (%)	BMS-986165 BMS-986165 6 mg QD to BMS-986165 6 mg QD N = 944	BMS-986165 Placebo to BMS-986165 6 mg QD N = 197	BMS-986165 Apremilast to BMS-986165 6 mg QD N = 80	Total N = 1221
DEATHs	5 (0.5)	1 (0.5)	0	6 (0.5)
SAEs	66 (7.0)	13 (6.6)	4 (5.0)	83 (6.8)
RELATED SAEs	7 (0.7)	2 (1.0)	2 (2.5)	11 (0.9)
AEs	559 (59.2)	104 (52.8)	44 (55.0)	707 (57.9)
RELATED AEs	81 (8.6)	21 (10.7)	12 (15.0)	114 (9.3)
DISCONTINUED TREATMENT DUE TO AEs	19 (2.0)	1 (0.5)	3 (3.8)	23 (1.9)

SAE = serious adverse event; AE = adverse event
Includes events with a start date between first dose through 30 days after last dose.
MedDRA: 23.1
Source: Table S.6.1

- **AESI 及び Adjudicated AE**
  - **感染症**
    - 最も多く報告された有害事象は、COVID-19 及び上咽頭炎であった。また、投与中止に至った感染症は COVID-19（3 例）及び COVID-19 肺炎（1 例）であった。
    - その他の特に注目した感染症は少なく、インフルエンザが 8 例、帯状疱疹が 7 例、活動性に転換しなかった潜伏結核が 3 例、肺結核が 1 例、水痘が 1 例、サイトメガロウイルス感染が 1 例で認められた。これらの事象は重篤ではなく、投与中止に至った事象は肺結核のみであった。
  - **皮膚関連事象**
    - 特に注目した皮膚関連事象の発現割合は全体で低く、64 例（5.2%）で 74 件が報告された。発現割合の高い事象は接触皮膚炎［12 例（1.0%）］、酒さ［11 例（0.9%）］及びざ瘡［8 例（0.7%）］であった。
  - **悪性腫瘍**
    - 悪性腫瘍は 12 例の被験者で計 16 件が報告された。基底細胞癌（BCC）が 3 例、扁平上皮癌（SCC）が 4 例、ボーエン病が 1 例、悪性黒色腫が 2 例、結腸直腸癌が 1 例及び、乳管内増殖性病変並びに浸潤性乳管癌が 1 例の被験者で認められた。また、急性前骨髄球性白血病、B 細胞性リンパ腫及び節性辺縁帯 B 細胞リンパ腫が各 1 例の被験者でみられた。BCC、SCC、ボーエン病及び節性辺縁帯 B 細胞リンパ腫は同一の被験者で認められた。
  - **MACE 及び血栓塞栓症事象**
    - Adjudication Committee の判定対象となった 27 例のうち 7 例で認められた事象が MACE（心血管事象による死亡並びに非致死性の心筋梗塞及び脳卒中）又は Extended MACE（MACE+不安定狭心症による入院）と判定された。内訳は、非 ST 上昇が 4 例、虚血性脳卒中、心血管出血、入院を要する不安定狭心症が各 1 例であった。
    - 第Ⅴ因子ライデン変異及び肺塞栓症の既往歴がある被験者 1 例で深部静脈血栓症が報告された。
  - **SIB**
    - 本試験で SIB は認められなかった。
- **臨床検査値の評価**

血液学的検査、血液生化学的検査、脂質検査、バイタルサイン及び心電図の平均値にベースラインからの臨床的に意味のある変化は認められず、累積的な傾向も認められなかった。

5.5.13 結論

<u>有効性</u>

- 先行試験の最終投与がデュークラバシチニブ又はアプレミラストであった被験者では、乾癬の疾病負荷に関する複数の評価項目で、デュークラバシチニブ 6 mg QD の長期継続投与による良好な臨床的有効性の持続が、少なくとも投与 48 週まで確認された。

- 先行試験の最終投与がデュークラバシチニブ又はアプレミラストであった被験者は、sPGA（0/1）達成率及び PASI 75 達成率が経時的に維持され、少なくとも投与 60 週まで長期の有効性の持続が確認された。
- 先行試験の最終投与がプラセボであった被験者では、sPGA（0/1）達成率及び PASI 75 達成率が投与 16 週まで増加し、投与 60 週まで維持された。さらに、症状の改善及び維持が速やかであった。
- sPGA（0）、PASI 90、PASI 100 及び BSA を含むその他の有効性評価項目でも 3 投与群で同様の傾向を示した。
- デュークラバシチニブのオープンラベルでの投与 52 週以降も、有効性の持続が示された。

<u>安全性</u>

- デュークラバシチニブ 6 mg QD はおおむね安全であり、忍容性も良好であった。
- 本試験では 6 例が死亡した。COVID-19 の世界的なパンデミックの中で試験を進行していたため、そのうち 5 例は COVID-19 による死亡であった。1 例は、既知の心血管リスク因子を有する被験者であり、胸部大動脈瘤の破裂により死亡した。
- COVID-19 を除き、重篤な有害事象の発現割合は低かった。最も多く報告された重篤な有害事象は COVID-19 及び COVID-19 肺炎であった。
- COVID-19 を除き、有害事象、重篤な有害事象、又は投与中止に至った有害事象の種類及び発現割合に、デュークラバシチニブの長期投与による顕著な増加は認められず、所見は先行試験で認められた事象と一貫していた。
- 投与中止に至った有害事象の発現割合は低かった。
- 最も多く報告された有害事象は、COVID-19 及び上咽頭炎であった。被験者の大部分で有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。
- 特に注目した皮膚事象の発現割合は低く、投与中止に至ることはまれで重篤な事象はなかった。したがって、デュークラバシチニブの長期投与に伴う安全性及び忍容性の懸念はないと考えられる。
- 帯状疱疹はまれであり、発現した帯状疱疹は局所性で良好な臨床経過をたどり、デュークラバシチニブの投与継続は可能であった。また、軽度の水痘が 1 例報告された。
- 判定された MACE 及び extended MACE が 7 例で報告された。全て既知の心血管リスク因子を有する被験者に発現した。
- 悪性腫瘍は 12 例（1.0%）に発現したが、致死性の事象はなかった。
- 血液学的検査、血液生化学検査又は脂質検査パラメータに臨床的に意味のある変化又は傾向は認められなかった。
- その他の安全性パラメータ（バイタルサイン、心電図、又は身体所見）に臨床的に重要な安全性所見は認められなかった。

APPENDIX 1　　IM011-002 試験：全ての有害事象（治験薬投与例）

All Treated Subjects (Part A: SAD)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	TOTAL N = 40	ANY BMS N = 30	Placebo N = 10	BMS 1 mg N = 6	BMS 3 mg N = 6	BMS 10 mg N = 6	BMS 20 mg N = 6	BMS 40 mg N = 6
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	15 (37.5)	11 (36.7)	4 (40.0)	1 (16.7)	3 (50.0)	3 (50.0)	0	4 (66.7)
神経系障害	8 (20.0)	5 (16.7)	3 (30.0)	0	2 (33.3)	1 (16.7)	0	2 (33.3)
頭痛	7 (17.5)	5 (16.7)	2 (20.0)	0	2 (33.3)	1 (16.7)	0	2 (33.3)
失神寸前の状態	1 (2.5)	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0
胃腸障害	7 (17.5)	7 (23.3)	0	0	2 (33.3)	3 (50.0)	0	2 (33.3)
消化不良	3 (7.5)	3 (10.0)	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	1 (16.7)
便秘	2 (5.0)	2 (6.7)	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)
悪心	2 (5.0)	2 (6.7)	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)
下痢	1 (2.5)	1 (3.3)	0	0	0	1 (16.7)	0	0
鼓腸	1 (2.5)	1 (3.3)	0	0	0	0	0	1 (16.7)
皮膚および皮下組織障害	3 (7.5)	2 (6.7)	1 (10.0)	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)
接触性皮膚炎	1 (2.5)	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0
そう痒症	1 (2.5)	1 (3.3)	0	1 (16.7)	0	0	0	0
紅斑性皮疹	1 (2.5)	1 (3.3)	0	0	0	0	0	1 (16.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (5.0)	1 (3.3)	1 (10.0)	0	0	1 (16.7)	0	0
咳嗽	1 (2.5)	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0
咽喉乾燥	1 (2.5)	1 (3.3)	0	0	0	1 (16.7)	0	0
心臓障害	1 (2.5)	1 (3.3)	0	0	0	0	0	1 (16.7)
心室性頻脈	1 (2.5)	1 (3.3)	0	0	0	0	0	1 (16.7)
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.5)	1 (3.3)	0	0	1 (16.7)	0	0	0
筋肉痛	1 (2.5)	1 (3.3)	0	0	1 (16.7)	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (2.5)	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0
月経困難症	1 (2.5)	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0

MEDDRA VERSION 19.0
Include data up to 30 days post last dose in the study

Source:Table S.6.4-1

All Treated Subjects (Part B: MAD, before IFN-alpha Challenge)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	TOTAL N = 60	ANY BMS N = 45	Placebo N = 15	BMS 2 mg BID N = 9	BMS 4 mg BID N = 9	BMS 6 mg BID N = 9	BMS 12 mg BID N = 9	BMS 12 mg QD N = 9
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	50 (83.3)	37 (82.2)	13 (86.7)	7 (77.8)	8 (88.9)	5 (55.6)	9 (100.0)	8 (88.9)
神経系障害	23 (38.3)	15 (33.3)	8 (53.3)	2 (22.2)	3 (33.3)	3 (33.3)	2 (22.2)	5 (55.6)
頭痛	16 (26.7)	11 (24.4)	5 (33.3)	1 (11.1)	3 (33.3)	3 (33.3)	1 (11.1)	3 (33.3)
浮動性めまい	4 (6.7)	2 (4.4)	2 (13.3)	1 (11.1)	0	0	0	1 (11.1)
失神寸前の状態	3 (5.0)	1 (2.2)	2 (13.3)	0	0	0	0	1 (11.1)
意識レベルの低下	1 (1.7)	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0
体位性めまい	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	0	0	1 (11.1)	0
緊張性頭痛	1 (1.7)	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	23 (38.3)	19 (42.2)	4 (26.7)	0	4 (44.4)	3 (33.3)	7 (77.8)	5 (55.6)
発疹	11 (18.3)	9 (20.0)	2 (13.3)	0	2 (22.2)	1 (11.1)	2 (22.2)	4 (44.4)
ざ瘡	6 (10.0)	6 (13.3)	0	0	0	1 (11.1)	5 (55.6)	0
接触性皮膚炎	2 (3.3)	2 (4.4)	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)
汗疹	2 (3.3)	1 (2.2)	1 (6.7)	0	0	0	0	1 (11.1)
紅斑性皮疹	2 (3.3)	2 (4.4)	0	0	1 (11.1)	0	1 (11.1)	0
皮膚乾燥	1 (1.7)	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0
多汗症	1 (1.7)	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0
蕁麻疹	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	0	1 (11.1)	0	0
胃腸障害	20 (33.3)	17 (37.8)	3 (20.0)	6 (66.7)	1 (11.1)	3 (33.3)	5 (55.6)	2 (22.2)
悪心	8 (13.3)	6 (13.3)	2 (13.3)	3 (33.3)	0	1 (11.1)	0	2 (22.2)
腹痛	5 (8.3)	4 (8.9)	1 (6.7)	1 (11.1)	1 (11.1)	0	2 (22.2)	0
下痢	4 (6.7)	3 (6.7)	1 (6.7)	2 (22.2)	0	0	1 (11.1)	0
消化不良	3 (5.0)	2 (4.4)	1 (6.7)	2 (22.2)	0	0	0	0
腹部不快感	2 (3.3)	2 (4.4)	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)
アフタ性潰瘍	2 (3.3)	2 (4.4)	0	1 (11.1)	0	1 (11.1)	0	0
便秘	2 (3.3)	2 (4.4)	0	2 (22.2)	0	0	0	0
腹部膨満	1 (1.7)	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	0	1 (11.1)	0	0
嘔吐	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	0	0	1 (11.1)	0
感染症および寄生虫症	14 (23.3)	11 (24.4)	3 (20.0)	1 (11.1)	4 (44.4)	1 (11.1)	3 (33.3)	2 (22.2)
上気道感染	11 (18.3)	8 (17.8)	3 (20.0)	1 (11.1)	3 (33.3)	1 (11.1)	2 (22.2)	1 (11.1)
蜂巣炎	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	1 (11.1)	0	0	0
毛包炎	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	0	0	1 (11.1)	0
せつ	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	0	0	0	1 (11.1)
扁桃炎	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	0	0	1 (11.1)	0

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	TOTAL N = 60	ANY BMS N = 45	Placebo N = 15	BMS 2 mg BID N = 9	BMS 4 mg BID N = 9	BMS 6 mg BID N = 9	BMS 12 mg BID N = 9	BMS 12 mg QD N = 9
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (21.7)	9 (20.0)	4 (26.7)	3 (33.3)	0	0	4 (44.4)	2 (22.2)
インフルエンザ様疾患	4 (6.7)	2 (4.4)	2 (13.3)	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)	0
疲労	3 (5.0)	1 (2.2)	2 (13.3)	1 (11.1)	0	0	0	0
異常感	2 (3.3)	1 (2.2)	1 (6.7)	0	0	0	0	1 (11.1)
カテーテル留置部位紅斑	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	0	0	1 (11.1)	0
胸痛	1 (1.7)	1 (2.2)	0	1 (11.1)	0	0	0	0
注射部位紅斑	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	0	0	1 (11.1)	0
医療機器使用部位反応	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	0	0	0	1 (11.1)
非心臓性胸痛	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	0	0	1 (11.1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (13.3)	6 (13.3)	2 (13.3)	2 (22.2)	1 (11.1)	0	3 (33.3)	0
口腔咽頭痛	4 (6.7)	3 (6.7)	1 (6.7)	1 (11.1)	1 (11.1)	0	1 (11.1)	0
鼻出血	2 (3.3)	2 (4.4)	0	0	0	0	2 (22.2)	0
鼻閉	2 (3.3)	1 (2.2)	1 (6.7)	1 (11.1)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	4 (6.7)	3 (6.7)	1 (6.7)	0	0	0	2 (22.2)	1 (11.1)
筋肉痛	2 (3.3)	2 (4.4)	0	0	0	0	2 (22.2)	0
筋攣縮	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	0	0	0	1 (11.1)
筋骨格痛	1 (1.7)	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	2 (3.3)	1 (2.2)	1 (6.7)	0	0	0	0	1 (11.1)
食欲減退	2 (3.3)	1 (2.2)	1 (6.7)	0	0	0	0	1 (11.1)
精神障害	2 (3.3)	2 (4.4)	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (11.1)
抑うつ気分	1 (1.7)	1 (2.2)	0	1 (11.1)	0	0	0	0
不眠症	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	0	0	0	1 (11.1)
腎および尿路障害	2 (3.3)	1 (2.2)	1 (6.7)	0	0	0	0	1 (11.1)
排尿困難	2 (3.3)	1 (2.2)	1 (6.7)	0	0	0	0	1 (11.1)
血液およびリンパ系障害	1 (1.7)	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0
リンパ節症	1 (1.7)	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0
心臓障害	1 (1.7)	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0
動悸	1 (1.7)	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	0	1 (11.1)	0	0
節足動物咬傷	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	0	1 (11.1)	0	0
生殖系および乳房障害	1 (1.7)	1 (2.2)	0	1 (11.1)	0	0	0	0
月経困難症	1 (1.7)	1 (2.2)	0	1 (11.1)	0	0	0	0
血管障害	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	0	1 (11.1)	0	0

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	TOTAL N = 60	ANY BMS N = 45	Placebo N = 15	BMS 2 mg BID N = 9	BMS 4 mg BID N = 9	BMS 6 mg BID N = 9	BMS 12 mg BID N = 9	BMS 12 mg QD N = 9
ほてり	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	0	1 (11.1)	0	0

MEDDRA VERSION 19.0
Include data up to 30 days post last dose in the study
Only include on-treatment events after first dose on Day 1 and before IFN-alpha challenge on Day 13.

Source:Table S.6.4-2

All Treated Subjects (Part B: MAD, after IFN-alpha Challenge)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	TOTAL N = 60	ANY BMS N = 45	Placebo N = 15	BMS 2 mg BID N = 9	BMS 4 mg BID N = 9	BMS 6 mg BID N = 9	BMS 12 mg BID N = 9	BMS 12 mg QD N = 9
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	48 (80.0)	36 (80.0)	12 (80.0)	6 (66.7)	7 (77.8)	8 (88.9)	8 (88.9)	7 (77.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	42 (70.0)	33 (73.3)	9 (60.0)	5 (55.6)	6 (66.7)	8 (88.9)	8 (88.9)	6 (66.7)
インフルエンザ様疾患	42 (70.0)	33 (73.3)	9 (60.0)	5 (55.6)	6 (66.7)	8 (88.9)	8 (88.9)	6 (66.7)
カテーテル留置部位紅斑	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	0	1 (11.1)	0	0
悪寒	1 (1.7)	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0
注射部位疼痛	1 (1.7)	1 (2.2)	0	1 (11.1)	0	0	0	0
神経系障害	12 (20.0)	7 (15.6)	5 (33.3)	2 (22.2)	2 (22.2)	0	1 (11.1)	2 (22.2)
頭痛	10 (16.7)	6 (13.3)	4 (26.7)	1 (11.1)	2 (22.2)	0	1 (11.1)	2 (22.2)
錯感覚	3 (5.0)	1 (2.2)	2 (13.3)	1 (11.1)	0	0	0	0
緊張性頭痛	1 (1.7)	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	8 (13.3)	4 (8.9)	4 (26.7)	0	0	1 (11.1)	3 (33.3)	0
発疹	4 (6.7)	2 (4.4)	2 (13.3)	0	0	0	2 (22.2)	0
蕁麻疹	2 (3.3)	1 (2.2)	1 (6.7)	0	0	1 (11.1)	0	0
ざ瘡	1 (1.7)	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0
点状出血	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	0	0	1 (11.1)	0
感染症および寄生虫症	6 (10.0)	3 (6.7)	3 (20.0)	1 (11.1)	0	1 (11.1)	0	1 (11.1)
上気道感染	4 (6.7)	2 (4.4)	2 (13.3)	1 (11.1)	0	0	0	1 (11.1)
眼帯状疱疹	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	0	1 (11.1)	0	0
口腔ヘルペス	1 (1.7)	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0
胃腸障害	4 (6.7)	3 (6.7)	1 (6.7)	0	1 (11.1)	0	2 (22.2)	0
悪心	2 (3.3)	1 (2.2)	1 (6.7)	0	0	0	1 (11.1)	0
腹部不快感	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	1 (11.1)	0	0	0
舌嚢胞	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	0	0	1 (11.1)	0
心臓障害	3 (5.0)	0	3 (20.0)	0	0	0	0	0
動悸	3 (5.0)	0	3 (20.0)	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (5.0)	2 (4.4)	1 (6.7)	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)
筋骨格系胸痛	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	0	0	0	1 (11.1)
筋骨格痛	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	1 (11.1)	0	0	0
筋肉痛	1 (1.7)	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0
眼障害	2 (3.3)	1 (2.2)	1 (6.7)	0	1 (11.1)	0	0	0
眼痛	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	1 (11.1)	0	0	0
羞明	1 (1.7)	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	TOTAL N = 60	ANY BMS N = 45	Placebo N = 15	BMS 2 mg BID N = 9	BMS 4 mg BID N = 9	BMS 6 mg BID N = 9	BMS 12 mg BID N = 9	BMS 12 mg QD N = 9
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (3.3)	2 (4.4)	0	0	0	0	2 (22.2)	0
咳嗽	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	0	0	1 (11.1)	0
喀血	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	0	0	1 (11.1)	0
耳および迷路障害	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	0	0	1 (11.1)	0
耳不快感	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0	0	0	1 (11.1)	0
精神障害	1 (1.7)	1 (2.2)	0	1 (11.1)	0	0	0	0
気分変化	1 (1.7)	1 (2.2)	0	1 (11.1)	0	0	0	0

MEDDRA VERSION 19.0
Include data up to 30 days post last dose in the study
Only include on-study events on or after IFN-alpha challenge on Day 13.

Source:Table S.6.4-3

All Treated Subjects (Part C: Japanese MAD)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	TOTAL N = 32	ANY BMS N = 24	Placebo N = 8	BMS 2 mg BID N = 6	BMS 6 mg BID N = 6	BMS 12 mg BID N = 6	BMS 12 mg QD N = 6
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	24 (75.0)	20 (83.3)	4 (50.0)	6 (100.0)	3 (50.0)	6 (100.0)	5 (83.3)
感染症および寄生虫症	11 (34.4)	11 (45.8)	0	4 (66.7)	1 (16.7)	3 (50.0)	3 (50.0)
上気道感染	8 (25.0)	8 (33.3)	0	4 (66.7)	1 (16.7)	0	3 (50.0)
口腔ヘルペス	2 (6.3)	2 (8.3)	0	0	0	2 (33.3)	0
カテーテル留置部位感染	1 (3.1)	1 (4.2)	0	0	0	1 (16.7)	0
咽頭炎	1 (3.1)	1 (4.2)	0	1 (16.7)	0	0	0
膿疱性皮疹	1 (3.1)	1 (4.2)	0	0	0	1 (16.7)	0
皮膚および皮下組織障害	10 (31.3)	8 (33.3)	2 (25.0)	0	0	5 (83.3)	3 (50.0)
ざ瘡	7 (21.9)	6 (25.0)	1 (12.5)	0	0	5 (83.3)	1 (16.7)
血管浮腫	1 (3.1)	1 (4.2)	0	0	0	1 (16.7)	0
皮膚乾燥	1 (3.1)	0	1 (12.5)	0	0	0	0
丘疹	1 (3.1)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (16.7)
発疹	1 (3.1)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (16.7)
紅斑性皮疹	1 (3.1)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (16.7)
胃腸障害	9 (28.1)	8 (33.3)	1 (12.5)	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	3 (50.0)
アフタ性潰瘍	4 (12.5)	4 (16.7)	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)
腹部不快感	2 (6.3)	1 (4.2)	1 (12.5)	1 (16.7)	0	0	0
下痢	1 (3.1)	1 (4.2)	0	0	0	1 (16.7)	0
消化不良	1 (3.1)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (16.7)
口腔内潰瘍形成	1 (3.1)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (16.7)
舌潰瘍	1 (3.1)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (16.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (18.8)	4 (16.7)	2 (25.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	0
鼻閉	2 (6.3)	1 (4.2)	1 (12.5)	0	1 (16.7)	0	0
口腔咽頭痛	2 (6.3)	2 (8.3)	0	0	0	2 (33.3)	0
咽喉乾燥	1 (3.1)	1 (4.2)	0	1 (16.7)	0	0	0
鼻出血	1 (3.1)	0	1 (12.5)	0	0	0	0
心臓障害	3 (9.4)	2 (8.3)	1 (12.5)	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)
心室性頻脈	3 (9.4)	2 (8.3)	1 (12.5)	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)
神経系障害	3 (9.4)	3 (12.5)	0	0	1 (16.7)	0	2 (33.3)
頭痛	3 (9.4)	3 (12.5)	0	0	1 (16.7)	0	2 (33.3)
生殖系および乳房障害	2 (6.3)	2 (8.3)	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)
子宮頚部上皮異形成	1 (3.1)	1 (4.2)	0	1 (16.7)	0	0	0
月経困難症	1 (3.1)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (16.7)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	TOTAL N = 32	ANY BMS N = 24	Placebo N = 8	BMS 2 mg BID N = 6	BMS 6 mg BID N = 6	BMS 12 mg BID N = 6	BMS 12 mg QD N = 6
眼障害	1 (3.1)	1 (4.2)	0	1 (16.7)	0	0	0
眼痛	1 (3.1)	1 (4.2)	0	1 (16.7)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (3.1)	1 (4.2)	0	0	0	1 (16.7)	0
カテーテル留置部位炎症	1 (3.1)	1 (4.2)	0	0	0	1 (16.7)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (3.1)	1 (4.2)	0	1 (16.7)	0	0	0
靭帯捻挫	1 (3.1)	1 (4.2)	0	1 (16.7)	0	0	0
血管障害	1 (3.1)	0	1 (12.5)	0	0	0	0
ほてり	1 (3.1)	0	1 (12.5)	0	0	0	0

MEDDRA VERSION 19.1
Include data up to 30 days post last dose in the study

Source:Table S.6.4-4

Run Date: 07FEB2017:05:08:43

All Treated Subjects (Part D: ClinPharm)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	ANY PERIOD N = 8	PERIOD 1 N = 8	PERIOD 2 N = 8	PERIOD 3 N = 8	PERIOD 4 N = 7	PERIOD 5 N = 6
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	7 (87.5)	1 (12.5)	5 (62.5)	2 (25.0)	2 (28.6)	2 (33.3)
心臓障害	3 (37.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	0	1 (14.3)	0
動悸	2 (25.0)	1 (12.5)	0	0	1 (14.3)	0
心室性頻脈	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	0	0
胃腸障害	3 (37.5)	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	1 (16.7)
悪心	2 (25.0)	0	0	1 (12.5)	0	1 (16.7)
舌潰瘍	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	0	0
神経系障害	3 (37.5)	0	0	1 (12.5)	1 (14.3)	2 (33.3)
頭痛	3 (37.5)	0	0	0	1 (14.3)	2 (33.3)
浮動性めまい	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0
体位性めまい	1 (12.5)	0	0	0	1 (14.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (25.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	0
胸部不快感	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	0	0
胸痛	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	0	0
感染症および寄生虫症	2 (25.0)	0	1 (12.5)	0	1 (14.3)	0
口腔ヘルペス	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	0	0
上気道感染	1 (12.5)	0	0	0	1 (14.3)	0
免疫系障害	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	0	0
季節性アレルギー	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	0	0
臨床検査	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	0	0
心電図異常T波	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	0	0
心電図T波逆転	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	0	0
関節痛	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0
喀血	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (16.7)
紅斑	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (16.7)

Treatment Decodes for PART D: PERIOD 1 = BMS 12 mg (Suspension); PERIOD 2 = BMS 12 mg (Capsule);
PERIOD 3 = Famotidine + BMS 12 mg; PERIOD 4 = BMS 12 mg (Capsule, Food Effect); PERIOD 5 = BMS 12 mg + Famotidine

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	ANY PERIOD N = 8	PERIOD 1 N = 8	PERIOD 2 N = 8	PERIOD 3 N = 8	PERIOD 4 N = 7	PERIOD 5 N = 6

MEDDRA VERSION 19.0
Include data up to 30 days post last dose in the study

Source:Table S.6.4-5

APPENDIX 2　　IM011-002 試験：治験薬と関連のある有害事象（治験薬投与例）

Related Adverse Event Summary by Intensity
All Treated Subjects
PART = PART A

Treatment Group: TOTAL N = 40

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Mild	Moderate	Severe	Very Severe	Unknown	Total
TOTAL SUBJECTS WITH AE	9 (22.5)	0	0	0	0	9 (22.5)
神経系障害	6 (15.0)	0	0	0	0	6 (15.0)
頭痛	6 (15.0)	0	0	0	0	6 (15.0)
胃腸障害	4 (10.0)	0	0	0	0	4 (10.0)
便秘	2 (5.0)	0	0	0	0	2 (5.0)
悪心	2 (5.0)	0	0	0	0	2 (5.0)
鼓腸	1 (2.5)	0	0	0	0	1 (2.5)
心臓障害	1 (2.5)	0	0	0	0	1 (2.5)
心室性頻脈	1 (2.5)	0	0	0	0	1 (2.5)
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.5)	0	0	0	0	1 (2.5)
筋肉痛	1 (2.5)	0	0	0	0	1 (2.5)
皮膚および皮下組織障害	1 (2.5)	0	0	0	0	1 (2.5)
紅斑性皮疹	1 (2.5)	0	0	0	0	1 (2.5)

MEDDRA VERSION 19.0

Source:Table S.6.6-1

Related Adverse Event Summary by Intensity
All Treated Subjects
PART = PART A

Treatment Group: ANY BMS N = 30

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Mild	Moderate	Severe	Very Severe	Unknown	Total
TOTAL SUBJECTS WITH AE	8 (26.7)	0	0	0	0	8 (26.7)
神経系障害	5 (16.7)	0	0	0	0	5 (16.7)
頭痛	5 (16.7)	0	0	0	0	5 (16.7)
胃腸障害	4 (13.3)	0	0	0	0	4 (13.3)
便秘	2 (6.7)	0	0	0	0	2 (6.7)
悪心	2 (6.7)	0	0	0	0	2 (6.7)
鼓腸	1 (3.3)	0	0	0	0	1 (3.3)
心臓障害	1 (3.3)	0	0	0	0	1 (3.3)
心室性頻脈	1 (3.3)	0	0	0	0	1 (3.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (3.3)	0	0	0	0	1 (3.3)
筋肉痛	1 (3.3)	0	0	0	0	1 (3.3)
皮膚および皮下組織障害	1 (3.3)	0	0	0	0	1 (3.3)
紅斑性皮疹	1 (3.3)	0	0	0	0	1 (3.3)

MEDDRA VERSION 19.0

Source:Table S.6.6-1

Related Adverse Event Summary by Intensity
All Treated Subjects
PART = PART A

Treatment Group: Placebo N = 10

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Mild	Moderate	Severe	Very Severe	Unknown	Total
TOTAL SUBJECTS WITH AE	1 (10.0)	0	0	0	0	1 (10.0)
神経系障害	1 (10.0)	0	0	0	0	1 (10.0)
頭痛	1 (10.0)	0	0	0	0	1 (10.0)

MEDDRA VERSION 19.0

Source:Table S.6.6-1

Related Adverse Event Summary by Intensity
All Treated Subjects
PART = PART A

Treatment Group: BMS 1 mg N = 6

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Mild	Moderate	Severe	Very Severe	Unknown	Total
NO DATA AVAILABLE FOR THIS REPORT						

MEDDRA VERSION 19.0

Source:Table S.6.6-1

Related Adverse Event Summary by Intensity
All Treated Subjects
PART = PART A

Treatment Group: BMS 3 mg N = 6

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Mild	Moderate	Severe	Very Severe	Unknown	Total
TOTAL SUBJECTS WITH AE	2 (33.3)	0	0	0	0	2 (33.3)
神経系障害	2 (33.3)	0	0	0	0	2 (33.3)
頭痛	2 (33.3)	0	0	0	0	2 (33.3)
胃腸障害	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
悪心	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
筋骨格系および結合組織障害	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
筋肉痛	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)

MEDDRA VERSION 19.0

Source:Table S.6.6-1

Related Adverse Event Summary by Intensity
All Treated Subjects
PART = PART A

Treatment Group: BMS 10 mg N = 6

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Mild	Moderate	Severe	Very Severe	Unknown	Total
TOTAL SUBJECTS WITH AE	2 (33.3)	0	0	0	0	2 (33.3)
胃腸障害	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
便秘	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
神経系障害	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
頭痛	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)

MEDDRA VERSION 19.0

Source:Table S.6.6-1

Source:Table S.6.6-1

Related Adverse Event Summary by Intensity
All Treated Subjects
PART = PART A

Treatment Group: BMS 20 mg N = 6

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Mild	Moderate	Severe	Very Severe	Unknown	Total
NO DATA AVAILABLE FOR THIS REPORT						

MEDDRA VERSION 19.0

Source:Table S.6.6-1

Related Adverse Event Summary by Intensity
All Treated Subjects
PART = PART A

Treatment Group: BMS 40 mg N = 6

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Mild	Moderate	Severe	Very Severe	Unknown	Total
TOTAL SUBJECTS WITH AE	4 (66.7)	0	0	0	0	4 (66.7)
胃腸障害	2 (33.3)	0	0	0	0	2 (33.3)
便秘	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
鼓腸	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
悪心	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
神経系障害	2 (33.3)	0	0	0	0	2 (33.3)
頭痛	2 (33.3)	0	0	0	0	2 (33.3)
心臓障害	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
心室性頻脈	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
皮膚および皮下組織障害	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
紅斑性皮疹	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)

MEDDRA VERSION 19.0

Source:Table S.6.6-1

Related Adverse Event Summary by Intensity
All Treated Subjects
PART = PART B, before IFN-alpha Challenge

Treatment Group: TOTAL N = 60

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Mild	Moderate	Severe	Very Severe	Unknown	Total
TOTAL SUBJECTS WITH AE	26 (43.3)	12 (20.0)	0	0	0	38 (63.3)
皮膚および皮下組織障害	13 (21.7)	4 (6.7)	0	0	0	17 (28.3)
発疹	7 (11.7)	1 (1.7)	0	0	0	8 (13.3)
ざ瘡	3 (5.0)	2 (3.3)	0	0	0	5 (8.3)
紅斑性皮疹	2 (3.3)	0	0	0	0	2 (3.3)
皮膚乾燥	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
多汗症	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
蕁麻疹	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.7)
神経系障害	10 (16.7)	4 (6.7)	0	0	0	14 (23.3)
頭痛	6 (10.0)	4 (6.7)	0	0	0	10 (16.7)
失神寸前の状態	2 (3.3)	0	0	0	0	2 (3.3)
浮動性めまい	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
体位性めまい	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
胃腸障害	11 (18.3)	0	0	0	0	11 (18.3)
悪心	4 (6.7)	0	0	0	0	4 (6.7)
腹痛	3 (5.0)	0	0	0	0	3 (5.0)
下痢	3 (5.0)	0	0	0	0	3 (5.0)
腹部不快感	2 (3.3)	0	0	0	0	2 (3.3)
アフタ性潰瘍	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
消化不良	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
口腔内潰瘍形成	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
感染症および寄生虫症	9 (15.0)	2 (3.3)	0	0	0	11 (18.3)
上気道感染	8 (13.3)	1 (1.7)	0	0	0	9 (15.0)
毛包炎	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
せつ	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
扁桃炎	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (11.7)	0	0	0	0	7 (11.7)
口腔咽頭痛	4 (6.7)	0	0	0	0	4 (6.7)
鼻閉	2 (3.3)	0	0	0	0	2 (3.3)
鼻出血	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (5.0)	1 (1.7)	0	0	0	4 (6.7)
胸痛	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.7)
疲労	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
異常感	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
インフルエンザ様疾患	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (3.3)	0	0	0	2 (3.3)
筋肉痛	0	2 (3.3)	0	0	0	2 (3.3)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Mild	Moderate	Severe	Very Severe	Unknown	Total
腎および尿路障害	2 (3.3)	0	0	0	0	2 (3.3)
排尿困難	2 (3.3)	0	0	0	0	2 (3.3)
血液およびリンパ系障害	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
リンパ節症	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
代謝および栄養障害	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
食欲減退	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
精神障害	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
抑うつ気分	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)

MEDDRA VERSION 19.0

Source:Table S.6.6-1

Related Adverse Event Summary by Intensity
All Treated Subjects
PART = PART B, before IFN-alpha Challenge

Treatment Group: ANY BMS N = 45

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Mild	Moderate	Severe	Very Severe	Unknown	Total
TOTAL SUBJECTS WITH AE	20 (44.4)	10 (22.2)	0	0	0	30 (66.7)
皮膚および皮下組織障害	11 (24.4)	4 (8.9)	0	0	0	15 (33.3)
発疹	6 (13.3)	1 (2.2)	0	0	0	7 (15.6)
ざ瘡	3 (6.7)	2 (4.4)	0	0	0	5 (11.1)
紅斑性皮疹	2 (4.4)	0	0	0	0	2 (4.4)
蕁麻疹	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (2.2)
神経系障害	8 (17.8)	2 (4.4)	0	0	0	10 (22.2)
頭痛	5 (11.1)	2 (4.4)	0	0	0	7 (15.6)
浮動性めまい	1 (2.2)	0	0	0	0	1 (2.2)
体位性めまい	1 (2.2)	0	0	0	0	1 (2.2)
失神寸前の状態	1 (2.2)	0	0	0	0	1 (2.2)
感染症および寄生虫症	7 (15.6)	2 (4.4)	0	0	0	9 (20.0)
上気道感染	6 (13.3)	1 (2.2)	0	0	0	7 (15.6)
毛包炎	1 (2.2)	0	0	0	0	1 (2.2)
せつ	1 (2.2)	0	0	0	0	1 (2.2)
扁桃炎	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (2.2)
胃腸障害	8 (17.8)	0	0	0	0	8 (17.8)
悪心	3 (6.7)	0	0	0	0	3 (6.7)
腹部不快感	2 (4.4)	0	0	0	0	2 (4.4)
腹痛	2 (4.4)	0	0	0	0	2 (4.4)
下痢	2 (4.4)	0	0	0	0	2 (4.4)
アフタ性潰瘍	1 (2.2)	0	0	0	0	1 (2.2)
消化不良	1 (2.2)	0	0	0	0	1 (2.2)
口腔内潰瘍形成	1 (2.2)	0	0	0	0	1 (2.2)
呼吸器、胸郭および縦郭障害	5 (11.1)	0	0	0	0	5 (11.1)
口腔咽頭痛	3 (6.7)	0	0	0	0	3 (6.7)
鼻出血	1 (2.2)	0	0	0	0	1 (2.2)
鼻閉	1 (2.2)	0	0	0	0	1 (2.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (6.7)	1 (2.2)	0	0	0	4 (8.9)
胸痛	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (2.2)
疲労	1 (2.2)	0	0	0	0	1 (2.2)
異常感	1 (2.2)	0	0	0	0	1 (2.2)
インフルエンザ様疾患	1 (2.2)	0	0	0	0	1 (2.2)
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (4.4)	0	0	0	2 (4.4)
筋肉痛	0	2 (4.4)	0	0	0	2 (4.4)
代謝および栄養障害	1 (2.2)	0	0	0	0	1 (2.2)
食欲減退	1 (2.2)	0	0	0	0	1 (2.2)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Mild	Moderate	Severe	Very Severe	Unknown	Total
精神障害	1 (2.2)	0	0	0	0	1 (2.2)
抑うつ気分	1 (2.2)	0	0	0	0	1 (2.2)
腎および尿路障害	1 (2.2)	0	0	0	0	1 (2.2)
排尿困難	1 (2.2)	0	0	0	0	1 (2.2)

MEDDRA VERSION 19.0

Source:Table S.6.6-1

Related Adverse Event Summary by Intensity
All Treated Subjects
PART = PART B, before IFN-alpha Challenge

Treatment Group: Placebo N = 15

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Mild	Moderate	Severe	Very Severe	Unknown	Total
TOTAL SUBJECTS WITH AE	6 (40.0)	2 (13.3)	0	0	0	8 (53.3)
神経系障害	2 (13.3)	2 (13.3)	0	0	0	4 (26.7)
頭痛	1 (6.7)	2 (13.3)	0	0	0	3 (20.0)
失神寸前の状態	1 (6.7)	0	0	0	0	1 (6.7)
胃腸障害	3 (20.0)	0	0	0	0	3 (20.0)
腹痛	1 (6.7)	0	0	0	0	1 (6.7)
下痢	1 (6.7)	0	0	0	0	1 (6.7)
悪心	1 (6.7)	0	0	0	0	1 (6.7)
感染症および寄生虫症	2 (13.3)	0	0	0	0	2 (13.3)
上気道感染	2 (13.3)	0	0	0	0	2 (13.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (13.3)	0	0	0	0	2 (13.3)
鼻閉	1 (6.7)	0	0	0	0	1 (6.7)
口腔咽頭痛	1 (6.7)	0	0	0	0	1 (6.7)
皮膚および皮下組織障害	2 (13.3)	0	0	0	0	2 (13.3)
皮膚乾燥	1 (6.7)	0	0	0	0	1 (6.7)
多汗症	1 (6.7)	0	0	0	0	1 (6.7)
発疹	1 (6.7)	0	0	0	0	1 (6.7)
血液およびリンパ系障害	1 (6.7)	0	0	0	0	1 (6.7)
リンパ節症	1 (6.7)	0	0	0	0	1 (6.7)
腎および尿路障害	1 (6.7)	0	0	0	0	1 (6.7)
排尿困難	1 (6.7)	0	0	0	0	1 (6.7)

MEDDRA VERSION 19.0

Source:Table S.6.6-1

Related Adverse Event Summary by Intensity
All Treated Subjects
PART = PART B, before IFN-alpha Challenge

Treatment Group: BMS 2 mg BID N = 9

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Mild	Moderate	Severe	Very Severe	Unknown	Total
TOTAL SUBJECTS WITH AE	3 (33.3)	1 (11.1)	0	0	0	4 (44.4)
胃腸障害	2 (22.2)	0	0	0	0	2 (22.2)
悪心	2 (22.2)	0	0	0	0	2 (22.2)
腹痛	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)
下痢	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)
消化不良	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	0	2 (22.2)
胸痛	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (11.1)
疲労	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)
神経系障害	2 (22.2)	0	0	0	0	2 (22.2)
浮動性めまい	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)
頭痛	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (22.2)	0	0	0	0	2 (22.2)
鼻閉	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)
口腔咽頭痛	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)
感染症および寄生虫症	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)
上気道感染	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)
精神障害	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)
抑うつ気分	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)

MEDDRA VERSION 19.0

Source:Table S.6.6-1

Related Adverse Event Summary by Intensity
All Treated Subjects
PART = PART B, before IFN-alpha Challenge

Treatment Group: BMS 4 mg BID N = 9

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Mild	Moderate	Severe	Very Severe	Unknown	Total
TOTAL SUBJECTS WITH AE	6 (66.7)	1 (11.1)	0	0	0	7 (77.8)
感染症および寄生虫症	2 (22.2)	0	0	0	0	2 (22.2)
上気道感染	2 (22.2)	0	0	0	0	2 (22.2)
神経系障害	2 (22.2)	0	0	0	0	2 (22.2)
頭痛	2 (22.2)	0	0	0	0	2 (22.2)
皮膚および皮下組織障害	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	0	2 (22.2)
発疹	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (11.1)
紅斑性皮疹	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)
呼吸器、胸郭および縦郭障害	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)
口腔咽頭痛	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)

MEDDRA VERSION 19.0

Source:Table S.6.6-1

Related Adverse Event Summary by Intensity
All Treated Subjects
PART = PART B, before IFN-alpha Challenge

Treatment Group: BMS 6 mg BID N = 9

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Mild	Moderate	Severe	Very Severe	Unknown	Total
TOTAL SUBJECTS WITH AE	3 (33.3)	2 (22.2)	0	0	0	5 (55.6)
皮膚および皮下組織障害	1 (11.1)	2 (22.2)	0	0	0	3 (33.3)
ざ瘡	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (11.1)
発疹	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)
蕁麻疹	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (11.1)
胃腸障害	2 (22.2)	0	0	0	0	2 (22.2)
アフタ性潰瘍	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)
口腔内潰瘍形成	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)
神経系障害	2 (22.2)	0	0	0	0	2 (22.2)
頭痛	2 (22.2)	0	0	0	0	2 (22.2)
感染症および寄生虫症	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)
上気道感染	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)

MEDDRA VERSION 19.0

Source:Table S.6.6-1

Related Adverse Event Summary by Intensity
All Treated Subjects
PART = PART B, before IFN-alpha Challenge

Treatment Group: BMS 12 mg BID N = 9

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Mild	Moderate	Severe	Very Severe	Unknown	Total
TOTAL SUBJECTS WITH AE	5 (55.6)	4 (44.4)	0	0	0	9 (100.0)
皮膚および皮下組織障害	6 (66.7)	1 (11.1)	0	0	0	7 (77.8)
ざ瘡	3 (33.3)	1 (11.1)	0	0	0	4 (44.4)
発疹	2 (22.2)	0	0	0	0	2 (22.2)
紅斑性皮疹	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)
胃腸障害	3 (33.3)	0	0	0	0	3 (33.3)
腹部不快感	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)
腹痛	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)
下痢	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)
感染症および寄生虫症	1 (11.1)	2 (22.2)	0	0	0	3 (33.3)
上気道感染	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	0	2 (22.2)
毛包炎	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)
扁桃炎	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (11.1)
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (22.2)	0	0	0	2 (22.2)
筋肉痛	0	2 (22.2)	0	0	0	2 (22.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (22.2)	0	0	0	0	2 (22.2)
鼻出血	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)
口腔咽頭痛	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)
インフルエンザ様疾患	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)
神経系障害	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)
体位性めまい	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)

MEDDRA VERSION 19.0

Source:Table S.6.6-1

Related Adverse Event Summary by Intensity
All Treated Subjects
PART = PART B, before IFN-alpha Challenge

Treatment Group: BMS 12 mg QD N = 9

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Mild	Moderate	Severe	Very Severe	Unknown	Total
TOTAL SUBJECTS WITH AE	3 (33.3)	2 (22.2)	0	0	0	5 (55.6)
神経系障害	1 (11.1)	2 (22.2)	0	0	0	3 (33.3)
頭痛	0	2 (22.2)	0	0	0	2 (22.2)
失神寸前の状態	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)
皮膚および皮下組織障害	3 (33.3)	0	0	0	0	3 (33.3)
発疹	3 (33.3)	0	0	0	0	3 (33.3)
感染症および寄生虫症	2 (22.2)	0	0	0	0	2 (22.2)
せつ	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)
上気道感染	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)
胃腸障害	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)
腹部不快感	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)
悪心	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)
異常感	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)
代謝および栄養障害	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)
食欲減退	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)
腎および尿路障害	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)
排尿困難	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)

MEDDRA VERSION 19.0

Source:Table S.6.6-1

Related Adverse Event Summary by Intensity
All Treated Subjects
PART = PART B, after IFN-alpha Challenge

Treatment Group: TOTAL N = 60

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Mild	Moderate	Severe	Very Severe	Unknown	Total
TOTAL SUBJECTS WITH AE	8 (13.3)	3 (5.0)	0	0	0	11 (18.3)
皮膚および皮下組織障害	4 (6.7)	1 (1.7)	0	0	0	5 (8.3)
発疹	3 (5.0)	0	0	0	0	3 (5.0)
点状出血	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
蕁麻疹	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.7)
神経系障害	3 (5.0)	1 (1.7)	0	0	0	4 (6.7)
頭痛	2 (3.3)	1 (1.7)	0	0	0	3 (5.0)
錯感覚	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
緊張性頭痛	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
胃腸障害	2 (3.3)	0	0	0	0	2 (3.3)
腹部不快感	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
悪心	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
感染症および寄生虫症	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	2 (3.3)
眼帯状疱疹	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.7)
口腔ヘルペス	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
心臓障害	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
動悸	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
眼障害	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
眼痛	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
悪寒	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
呼吸器、胸郭および縦郭障害	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
咳嗽	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)

MEDDRA VERSION 19.0

Source:Table S.6.6-1

Related Adverse Event Summary by Intensity
All Treated Subjects
PART = PART B, after IFN-alpha Challenge

Treatment Group: ANY BMS N = 45

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Mild	Moderate	Severe	Very Severe	Unknown	Total
TOTAL SUBJECTS WITH AE	6 (13.3)	2 (4.4)	0	0	0	8 (17.8)
神経系障害	2 (4.4)	1 (2.2)	0	0	0	3 (6.7)
頭痛	2 (4.4)	1 (2.2)	0	0	0	3 (6.7)
皮膚および皮下組織障害	2 (4.4)	0	0	0	0	2 (4.4)
点状出血	1 (2.2)	0	0	0	0	1 (2.2)
発疹	1 (2.2)	0	0	0	0	1 (2.2)
眼障害	1 (2.2)	0	0	0	0	1 (2.2)
眼痛	1 (2.2)	0	0	0	0	1 (2.2)
胃腸障害	1 (2.2)	0	0	0	0	1 (2.2)
腹部不快感	1 (2.2)	0	0	0	0	1 (2.2)
感染症および寄生虫症	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (2.2)
眼帯状疱疹	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (2.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.2)	0	0	0	0	1 (2.2)
咳嗽	1 (2.2)	0	0	0	0	1 (2.2)

MEDDRA VERSION 19.0

Source:Table S.6.6-1

Related Adverse Event Summary by Intensity
All Treated Subjects
PART = PART B, after IFN-alpha Challenge

Treatment Group: Placebo N = 15

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Mild	Moderate	Severe	Very Severe	Unknown	Total
TOTAL SUBJECTS WITH AE	2 (13.3)	1 (6.7)	0	0	0	3 (20.0)
皮膚および皮下組織障害	2 (13.3)	1 (6.7)	0	0	0	3 (20.0)
発疹	2 (13.3)	0	0	0	0	2 (13.3)
蕁麻疹	0	1 (6.7)	0	0	0	1 (6.7)
心臓障害	1 (6.7)	0	0	0	0	1 (6.7)
動悸	1 (6.7)	0	0	0	0	1 (6.7)
胃腸障害	1 (6.7)	0	0	0	0	1 (6.7)
悪心	1 (6.7)	0	0	0	0	1 (6.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (6.7)	0	0	0	0	1 (6.7)
悪寒	1 (6.7)	0	0	0	0	1 (6.7)
感染症および寄生虫症	1 (6.7)	0	0	0	0	1 (6.7)
口腔ヘルペス	1 (6.7)	0	0	0	0	1 (6.7)
神経系障害	1 (6.7)	0	0	0	0	1 (6.7)
錯感覚	1 (6.7)	0	0	0	0	1 (6.7)
緊張性頭痛	1 (6.7)	0	0	0	0	1 (6.7)

MEDDRA VERSION 19.0

Source:Table S.6.6-1

Related Adverse Event Summary by Intensity
All Treated Subjects
PART = PART B, after IFN-alpha Challenge

Treatment Group: BMS 2 mg BID N = 9

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Mild	Moderate	Severe	Very Severe	Unknown	Total
TOTAL SUBJECTS WITH AE	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (11.1)
神経系障害	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (11.1)
頭痛	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (11.1)

MEDDRA VERSION 19.0

Source:Table S.6.6-1

Related Adverse Event Summary by Intensity
All Treated Subjects
PART = PART B, after IFN-alpha Challenge

Treatment Group: BMS 4 mg BID N = 9

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Mild	Moderate	Severe	Very Severe	Unknown	Total
TOTAL SUBJECTS WITH AE	3 (33.3)	0	0	0	0	3 (33.3)
眼障害	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)
眼痛	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)
胃腸障害	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)
腹部不快感	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)
神経系障害	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)
頭痛	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)

MEDDRA VERSION 19.0

Source:Table S.6.6-1

Related Adverse Event Summary by Intensity
All Treated Subjects
PART = PART B, after IFN-alpha Challenge

Treatment Group: BMS 6 mg BID N = 9

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Mild	Moderate	Severe	Very Severe	Unknown	Total
TOTAL SUBJECTS WITH AE	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (11.1)
感染症および寄生虫症	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (11.1)
眼帯状疱疹	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (11.1)

MEDDRA VERSION 19.0

Source:Table S.6.6-1

Related Adverse Event Summary by Intensity
All Treated Subjects
PART = PART B, after IFN-alpha Challenge

Treatment Group: BMS 12 mg BID N = 9

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Mild	Moderate	Severe	Very Severe	Unknown	Total
TOTAL SUBJECTS WITH AE	3 (33.3)	0	0	0	0	3 (33.3)
皮膚および皮下組織障害	2 (22.2)	0	0	0	0	2 (22.2)
点状出血	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)
発疹	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)
神経系障害	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)
頭痛	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)
咳嗽	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)

MEDDRA VERSION 19.0

Source:Table S.6.6-1

Related Adverse Event Summary by Intensity
All Treated Subjects
PART = PART B, after IFN-alpha Challenge

Treatment Group: BMS 12 mg QD N = 9

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Mild	Moderate	Severe	Very Severe	Unknown	Total
NO DATA AVAILABLE FOR THIS REPORT						

MEDDRA VERSION 19.0

Source:Table S.6.6-1

Related Adverse Event Summary by Intensity
All Treated Subjects (Part C: Japanese MAD)

Treatment Group: TOTAL N = 32

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Mild	Moderate	Severe	Very Severe	Unknown	Total
TOTAL SUBJECTS WITH AE	16 (50.0)	6 (18.8)	0	0	0	22 (68.8)
感染症および寄生虫症	5 (15.6)	5 (15.6)	0	0	0	10 (31.3)
上気道感染	4 (12.5)	4 (12.5)	0	0	0	8 (25.0)
口腔ヘルペス	1 (3.1)	1 (3.1)	0	0	0	2 (6.3)
咽頭炎	1 (3.1)	0	0	0	0	1 (3.1)
膿疱性皮疹	1 (3.1)	0	0	0	0	1 (3.1)
皮膚および皮下組織障害	9 (28.1)	1 (3.1)	0	0	0	10 (31.3)
ざ瘡	6 (18.8)	1 (3.1)	0	0	0	7 (21.9)
血管浮腫	0	1 (3.1)	0	0	0	1 (3.1)
皮膚乾燥	1 (3.1)	0	0	0	0	1 (3.1)
丘疹	1 (3.1)	0	0	0	0	1 (3.1)
発疹	1 (3.1)	0	0	0	0	1 (3.1)
紅斑性皮疹	1 (3.1)	0	0	0	0	1 (3.1)
胃腸障害	9 (28.1)	0	0	0	0	9 (28.1)
アフタ性潰瘍	4 (12.5)	0	0	0	0	4 (12.5)
腹部不快感	2 (6.3)	0	0	0	0	2 (6.3)
下痢	1 (3.1)	0	0	0	0	1 (3.1)
消化不良	1 (3.1)	0	0	0	0	1 (3.1)
口腔内潰瘍形成	1 (3.1)	0	0	0	0	1 (3.1)
舌潰瘍	1 (3.1)	0	0	0	0	1 (3.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (12.5)	0	0	0	0	4 (12.5)
鼻閉	2 (6.3)	0	0	0	0	2 (6.3)
咽喉乾燥	1 (3.1)	0	0	0	0	1 (3.1)
口腔咽頭痛	1 (3.1)	0	0	0	0	1 (3.1)
神経系障害	2 (6.3)	1 (3.1)	0	0	0	3 (9.4)
頭痛	2 (6.3)	1 (3.1)	0	0	0	3 (9.4)
眼障害	1 (3.1)	0	0	0	0	1 (3.1)
眼痛	1 (3.1)	0	0	0	0	1 (3.1)
血管障害	1 (3.1)	0	0	0	0	1 (3.1)
ほてり	1 (3.1)	0	0	0	0	1 (3.1)

MEDDRA VERSION 19.1

Source:Table S.6.6-2

Related Adverse Event Summary by Intensity
All Treated Subjects (Part C: Japanese MAD)

Treatment Group: ANY BMS N = 24

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Mild	Moderate	Severe	Very Severe	Unknown	Total
TOTAL SUBJECTS WITH AE	13 (54.2)	6 (25.0)	0	0	0	19 (79.2)
感染症および寄生虫症	5 (20.8)	5 (20.8)	0	0	0	10 (41.7)
上気道感染	4 (16.7)	4 (16.7)	0	0	0	8 (33.3)
口腔ヘルペス	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	2 (8.3)
咽頭炎	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (4.2)
膿疱性皮疹	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (4.2)
胃腸障害	8 (33.3)	0	0	0	0	8 (33.3)
アフタ性潰瘍	4 (16.7)	0	0	0	0	4 (16.7)
腹部不快感	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (4.2)
下痢	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (4.2)
消化不良	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (4.2)
口腔内潰瘍形成	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (4.2)
舌潰瘍	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (4.2)
皮膚および皮下組織障害	7 (29.2)	1 (4.2)	0	0	0	8 (33.3)
ざ瘡	5 (20.8)	1 (4.2)	0	0	0	6 (25.0)
血管浮腫	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (4.2)
丘疹	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (4.2)
発疹	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (4.2)
紅斑性皮疹	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (4.2)
神経系障害	2 (8.3)	1 (4.2)	0	0	0	3 (12.5)
頭痛	2 (8.3)	1 (4.2)	0	0	0	3 (12.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (12.5)	0	0	0	0	3 (12.5)
咽喉乾燥	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (4.2)
鼻閉	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (4.2)
口腔咽頭痛	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (4.2)
眼障害	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (4.2)
眼痛	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (4.2)

MEDDRA VERSION 19.1

Source:Table S.6.6-2

Related Adverse Event Summary by Intensity
All Treated Subjects (Part C: Japanese MAD)

Treatment Group: Placebo N = 8

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Mild	Moderate	Severe	Very Severe	Unknown	Total
TOTAL SUBJECTS WITH AE	3 (37.5)	0	0	0	0	3 (37.5)
皮膚および皮下組織障害	2 (25.0)	0	0	0	0	2 (25.0)
ざ瘡	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (12.5)
皮膚乾燥	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (12.5)
胃腸障害	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (12.5)
腹部不快感	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (12.5)
呼吸器、胸郭および縦郭障害	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (12.5)
鼻閉	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (12.5)
血管障害	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (12.5)
ほてり	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (12.5)

MEDDRA VERSION 19.1

Source:Table S.6.6-2

Related Adverse Event Summary by Intensity
All Treated Subjects (Part C: Japanese MAD)

Treatment Group: BMS 2 mg BID N = 6

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Mild	Moderate	Severe	Very Severe	Unknown	Total
TOTAL SUBJECTS WITH AE	4 (66.7)	1 (16.7)	0	0	0	5 (83.3)
感染症および寄生虫症	3 (50.0)	1 (16.7)	0	0	0	4 (66.7)
上気道感染	3 (50.0)	1 (16.7)	0	0	0	4 (66.7)
咽頭炎	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
眼障害	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
眼痛	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
胃腸障害	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
腹部不快感	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
咽喉乾燥	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)

MEDDRA VERSION 19.1

Source:Table S.6.6-2

Related Adverse Event Summary by Intensity
All Treated Subjects (Part C: Japanese MAD)

Treatment Group: BMS 6 mg BID N = 6

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Mild	Moderate	Severe	Very Severe	Unknown	Total
TOTAL SUBJECTS WITH AE	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	0	3 (50.0)
胃腸障害	2 (33.3)	0	0	0	0	2 (33.3)
アフタ性潰瘍	2 (33.3)	0	0	0	0	2 (33.3)
感染症および寄生虫症	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)
上気道感染	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)
神経系障害	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
頭痛	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
鼻閉	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)

MEDDRA VERSION 19.1

Source:Table S.6.6-2

Related Adverse Event Summary by Intensity
All Treated Subjects (Part C: Japanese MAD)

Treatment Group: BMS 12 mg BID N = 6

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Mild	Moderate	Severe	Very Severe	Unknown	Total
TOTAL SUBJECTS WITH AE	4 (66.7)	2 (33.3)	0	0	0	6 (100.0)
皮膚および皮下組織障害	4 (66.7)	1 (16.7)	0	0	0	5 (83.3)
ざ瘡	4 (66.7)	1 (16.7)	0	0	0	5 (83.3)
血管浮腫	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)
胃腸障害	2 (33.3)	0	0	0	0	2 (33.3)
アフタ性潰瘍	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
下痢	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
感染症および寄生虫症	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	2 (33.3)
口腔ヘルペス	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	2 (33.3)
膿疱性皮疹	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
口腔咽頭痛	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)

MEDDRA VERSION 19.1

Source:Table S.6.6-2

Related Adverse Event Summary by Intensity
All Treated Subjects (Part C: Japanese MAD)

Treatment Group: BMS 12 mg QD N = 6

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Mild	Moderate	Severe	Very Severe	Unknown	Total
TOTAL SUBJECTS WITH AE	3 (50.0)	2 (33.3)	0	0	0	5 (83.3)
胃腸障害	3 (50.0)	0	0	0	0	3 (50.0)
アフタ性潰瘍	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
消化不良	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
口腔内潰瘍形成	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
舌潰瘍	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
感染症および寄生虫症	1 (16.7)	2 (33.3)	0	0	0	3 (50.0)
上気道感染	1 (16.7)	2 (33.3)	0	0	0	3 (50.0)
皮膚および皮下組織障害	3 (50.0)	0	0	0	0	3 (50.0)
ざ瘡	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
丘疹	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
発疹	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
紅斑性皮疹	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
神経系障害	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	2 (33.3)
頭痛	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	2 (33.3)

MEDDRA VERSION 19.1

Source:Table S.6.6-2

Related Adverse Event Summary by Intensity
All Treated Subjects
PART = PART D

Treatment Group: ANY PERIOD N = 8

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Mild	Moderate	Severe	Very Severe	Unknown	Total
TOTAL SUBJECTS WITH AE	5 (62.5)	1 (12.5)	0	0	0	6 (75.0)
心臓障害	2 (25.0)	0	0	0	0	2 (25.0)
動悸	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (12.5)
心室性頻脈	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (12.5)
感染症および寄生虫症	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	0	2 (25.0)
口腔ヘルペス	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (12.5)
上気道感染	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (12.5)
神経系障害	2 (25.0)	0	0	0	0	2 (25.0)
頭痛	2 (25.0)	0	0	0	0	2 (25.0)
胃腸障害	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (12.5)
舌潰瘍	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (12.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (12.5)
胸部不快感	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (12.5)

MEDDRA VERSION 19.0

Source:Table S.6.6-1

Related Adverse Event Summary by Intensity
All Treated Subjects
PART = PART D

Treatment Group: BMS 12 mg (Suspension) N = 8

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Mild	Moderate	Severe	Very Severe	Unknown	Total
TOTAL SUBJECTS WITH AE	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (12.5)
心臓障害	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (12.5)
動悸	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (12.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (12.5)
胸部不快感	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (12.5)

MEDDRA VERSION 19.0

Source:Table S.6.6-1

Related Adverse Event Summary by Intensity
All Treated Subjects
PART = PART D

Treatment Group: BMS 12 mg (Capsule) N = 8

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Mild	Moderate	Severe	Very Severe	Unknown	Total
TOTAL SUBJECTS WITH AE	2 (25.0)	1 (12.5)	0	0	0	3 (37.5)
心臓障害	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (12.5)
心室性頻脈	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (12.5)
胃腸障害	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (12.5)
舌潰瘍	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (12.5)
感染症および寄生虫症	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (12.5)
口腔ヘルペス	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (12.5)

MEDDRA VERSION 19.0

Source:Table S.6.6-1

Related Adverse Event Summary by Intensity
All Treated Subjects
PART = PART D

Treatment Group: Famotidine + BMS 12 mg N = 8

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Mild	Moderate	Severe	Very Severe	Unknown	Total
NO DATA AVAILABLE FOR THIS REPORT						

MEDDRA VERSION 19.0

Source:Table S.6.6-1

Related Adverse Event Summary by Intensity
All Treated Subjects
PART = PART D

Treatment Group: BMS 12 mg (Capsule, Food Effect) N = 7

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Mild	Moderate	Severe	Very Severe	Unknown	Total
TOTAL SUBJECTS WITH AE	2 (28.6)	0	0	0	0	2 (28.6)
感染症および寄生虫症	1 (14.3)	0	0	0	0	1 (14.3)
上気道感染	1 (14.3)	0	0	0	0	1 (14.3)
神経系障害	1 (14.3)	0	0	0	0	1 (14.3)
頭痛	1 (14.3)	0	0	0	0	1 (14.3)

MEDDRA VERSION 19.0

Source:Table S.6.6-1

Related Adverse Event Summary by Intensity
All Treated Subjects
PART = PART D

Treatment Group: BMS 12 mg + Famotidine N = 6

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Mild	Moderate	Severe	Very Severe	Unknown	Total
TOTAL SUBJECTS WITH AE	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
神経系障害	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
頭痛	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)

MEDDRA VERSION 19.0

Source:Table S.6.6-1

APPENDIX 3　　IM011-048 試験：全ての有害事象（治験薬投与例）

System Organ Class Preferred Term	Treatment Placebo (N=39) n (%)	 BMS-986165 12 mg (N=39) n (%)	 BMS-986165 36 mg (N=39) n (%)	 Moxifloxacin (N=40) n (%)	Overall (N=40) n (%)
Total Subjects with at Least One TEAE	5 (12.8)	5 (12.8)	8 (20.5)	8 (20.0)	13 (32.5)
血液およびリンパ系障害	0	1 (2.6)	0	0	1 (2.5)
リンパ節症	0	1 (2.6)	0	0	1 (2.5)
胃腸障害	2 (5.1)	2 (5.1)	1 (2.6)	1 (2.5)	5 (12.5)
口腔内痛	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0	2 (5.0)
便秘	2 (5.1)	0	0	0	2 (5.0)
悪心	0	0	0	1 (2.5)	1 (2.5)
消化不良	0	1 (2.6)	0	0	1 (2.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	1 (2.5)	1 (2.5)
末梢性浮腫	0	0	0	1 (2.5)	1 (2.5)
感染症および寄生虫症	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0	2 (5.0)
咽頭炎	0	1 (2.6)	0	0	1 (2.5)
外耳炎	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.5)
蜂巣炎	0	1 (2.6)	0	0	1 (2.5)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	1 (2.5)	1 (2.5)
裂傷	0	0	0	1 (2.5)	1 (2.5)
臨床検査	0	0	0	1 (2.5)	1 (2.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	1 (2.5)	1 (2.5)
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (5.1)	0	0	2 (5.0)
開口障害	0	1 (2.6)	0	0	1 (2.5)
側腹部痛	0	1 (2.6)	0	0	1 (2.5)
神経系障害	1 (2.6)	3 (7.7)	6 (15.4)	4 (10.0)	8 (20.0)
頭痛	1 (2.6)	3 (7.7)	6 (15.4)	3 (7.5)	8 (20.0)
浮動性めまい	0	0	0	1 (2.5)	1 (2.5)
皮膚および皮下組織障害	1 (2.6)	0	2 (5.1)	1 (2.5)	4 (10.0)
ざ瘡様皮膚炎	1 (2.6)	0	1 (2.6)	0	2 (5.0)
ざ瘡	0	0	1 (2.6)	1 (2.5)	2 (5.0)
血管障害	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	1 (2.5)
ほてり	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	1 (2.5)

System Organ Class Preferred Term	Treatment Placebo (N=39) n (%)	 BMS-986165 12 mg (N=39) n (%)	 BMS-986165 36 mg (N=39) n (%)	 Moxifloxacin (N=40) n (%)	 Overall (N=40) n (%)

Coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities version 21.0.
Reference: Listing 16.2.7.1
Source:Table 14.3.1.2

Approved v1.0

APPENDIX 4　　IM011-048 試験：治験薬と関係のある有害事象（治験薬投与例）

System Organ Class Preferred Term	Relationship	Treatment Placebo (N=39) n (%)	BMS-986165 12 mg (N=39) n (%)	BMS-986165 36 mg (N=39) n (%)	Moxifloxacin (N=40) n (%)	Overall (N=40) n (%)
Total Subjects with at Least One TEAE		5 (12.8)	5 (12.8)	8 (20.5)	8 (20.0)	13 (32.5)
	Not Related	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.6)	5 (12.5)	3 (7.5)
	Related	4 (10.3)	4 (10.3)	7 (17.9)	3 (7.5)	10 (25.0)
血液およびリンパ系障害		0	1 (2.6)	0	0	1 (2.5)
	Not Related	0	0	0	0	0
	Related	0	1 (2.6)	0	0	1 (2.5)
リンパ節症		0	1 (2.6)	0	0	1 (2.5)
	Not Related	0	0	0	0	0
	Related	0	1 (2.6)	0	0	1 (2.5)
胃腸障害		2 (5.1)	2 (5.1)	1 (2.6)	1 (2.5)	5 (12.5)
	Not Related	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	2 (5.0)
	Related	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.5)	3 (7.5)
口腔内痛		0	1 (2.6)	1 (2.6)	0	2 (5.0)
	Not Related	0	1 (2.6)	0	0	1 (2.5)
	Related	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.5)
便秘		2 (5.1)	0	0	0	2 (5.0)
	Not Related	1 (2.6)	0	0	0	1 (2.5)
	Related	1 (2.6)	0	0	0	1 (2.5)
悪心		0	0	0	1 (2.5)	1 (2.5)
	Not Related	0	0	0	0	0
	Related	0	0	0	1 (2.5)	1 (2.5)
消化不良		0	1 (2.6)	0	0	1 (2.5)
	Not Related	0	0	0	0	0
	Related	0	1 (2.6)	0	0	1 (2.5)
一般・全身障害および投与部位の状態		0	0	0	1 (2.5)	1 (2.5)
	Not Related	0	0	0	1 (2.5)	1 (2.5)
	Related	0	0	0	0	0
末梢性浮腫		0	0	0	1 (2.5)	1 (2.5)
	Not Related	0	0	0	1 (2.5)	1 (2.5)
	Related	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症		0	1 (2.6)	1 (2.6)	0	2 (5.0)
	Not Related	0	0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	Relationship	Treatment Placebo (N=39) n (%)	BMS-986165 12 mg (N=39) n (%)	BMS-986165 36 mg (N=39) n (%)	Moxifloxacin (N=40) n (%)	Overall (N=40) n (%)
	Related	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0	2 (5.0)
咽頭炎		0	1 (2.6)	0	0	1 (2.5)
	Not Related	0	0	0	0	0
	Related	0	1 (2.6)	0	0	1 (2.5)
外耳炎		0	0	1 (2.6)	0	1 (2.5)
	Not Related	0	0	0	0	0
	Related	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.5)
蜂巣炎		0	1 (2.6)	0	0	1 (2.5)
	Not Related	0	0	0	0	0
	Related	0	1 (2.6)	0	0	1 (2.5)
傷害、中毒および処置合併症		0	0	0	1 (2.5)	1 (2.5)
	Not Related	0	0	0	1 (2.5)	1 (2.5)
	Related	0	0	0	0	0
裂傷		0	0	0	1 (2.5)	1 (2.5)
	Not Related	0	0	0	1 (2.5)	1 (2.5)
	Related	0	0	0	0	0
臨床検査		0	0	0	1 (2.5)	1 (2.5)
	Not Related	0	0	0	1 (2.5)	1 (2.5)
	Related	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加		0	0	0	1 (2.5)	1 (2.5)
	Not Related	0	0	0	1 (2.5)	1 (2.5)
	Related	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害		0	2 (5.1)	0	0	2 (5.0)
	Not Related	0	2 (5.1)	0	0	2 (5.0)
	Related	0	0	0	0	0
開口障害		0	1 (2.6)	0	0	1 (2.5)
	Not Related	0	1 (2.6)	0	0	1 (2.5)
	Related	0	0	0	0	0
側腹部痛		0	1 (2.6)	0	0	1 (2.5)
	Not Related	0	1 (2.6)	0	0	1 (2.5)
	Related	0	0	0	0	0
神経系障害		1 (2.6)	3 (7.7)	6 (15.4)	4 (10.0)	8 (20.0)
	Not Related	0	0	1 (2.6)	2 (5.0)	1 (2.5)
	Related	1 (2.6)	3 (7.7)	5 (12.8)	2 (5.0)	7 (17.5)

System Organ Class Preferred Term	Relationship	Treatment Placebo (N=39) n (%)	 BMS-986165 12 mg (N=39) n (%)	 BMS-986165 36 mg (N=39) n (%)	 Moxifloxacin (N=40) n (%)	Overall (N=40) n (%)
頭痛		1 (2.6)	3 (7.7)	6 (15.4)	3 (7.5)	8 (20.0)
	Not Related	0	0	1 (2.6)	2 (5.0)	1 (2.5)
	Related	1 (2.6)	3 (7.7)	5 (12.8)	1 (2.5)	7 (17.5)
浮動性めまい		0	0	0	1 (2.5)	1 (2.5)
	Not Related	0	0	0	0	0
	Related	0	0	0	1 (2.5)	1 (2.5)
皮膚および皮下組織障害		1 (2.6)	0	2 (5.1)	1 (2.5)	4 (10.0)
	Not Related	0	0	0	0	0
	Related	1 (2.6)	0	2 (5.1)	1 (2.5)	4 (10.0)
ざ瘡様皮膚炎		1 (2.6)	0	1 (2.6)	0	2 (5.0)
	Not Related	0	0	0	0	0
	Related	1 (2.6)	0	1 (2.6)	0	2 (5.0)
ざ瘡		0	0	1 (2.6)	1 (2.5)	2 (5.0)
	Not Related	0	0	0	0	0
	Related	0	0	1 (2.6)	1 (2.5)	2 (5.0)
血管障害		1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	1 (2.5)
	Not Related	0	0	0	0	0
	Related	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	1 (2.5)
ほてり		1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	1 (2.5)
	Not Related	0	0	0	0	0
	Related	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	1 (2.5)

Coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities version 21.0.
Subjects were counted once under the category of their most drug-related event within each system organ class or preferred term.
Reference: Listing 16.2.7.1
Source:Table 14.3.1.3

Approved v1.0

APPENDIX 5　　IM011-011 試験：全ての有害事象（治験薬投与例）

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Placebo N=45	BMS 3mg QOD N=44	BMS 3mg QD N=44	BMS 3mg BID N=45	BMS 6mg BID N=45	BMS 12mg QD N=44
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	23 (51.1)	26 (59.1)	24 (54.5)	29 (64.4)	36 (80.0)	34 (77.3)
感染症および寄生虫症	6 (13.3)	6 (13.6)	10 (22.7)	18 (40.0)	21 (46.7)	13 (29.5)
上咽頭炎	2 (4.4)	1 (2.3)	4 (9.1)	5 (11.1)	7 (15.6)	2 (4.5)
上気道感染	0	1 (2.3)	3 (6.8)	1 (2.2)	4 (8.9)	1 (2.3)
口腔ヘルペス	0	0	0	1 (2.2)	2 (4.4)	2 (4.5)
細菌尿	1 (2.2)	0	0	0	1 (2.2)	2 (4.5)
毛包炎	0	0	1 (2.3)	1 (2.2)	2 (4.4)	0
咽頭炎	2 (4.4)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)	0
胃腸炎	0	0	1 (2.3)	2 (4.4)	0	0
術後創感染	0	0	0	2 (4.4)	0	1 (2.3)
膿疱性皮疹	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)	0	1 (2.3)
副鼻腔炎	0	0	1 (2.3)	1 (2.2)	1 (2.2)	0
尿路感染	0	0	1 (2.3)	1 (2.2)	1 (2.2)	0
蜂巣炎	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (2.3)
耳感染	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)	0	0
麦粒腫	0	0	0	0	0	2 (4.5)
鼻ヘルペス	0	0	0	0	0	2 (4.5)
外耳炎	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (2.3)
ウイルス性気道感染	0	1 (2.3)	0	0	1 (2.2)	0
歯膿瘍	0	0	0	0	2 (4.4)	0
ダニ皮膚炎	0	0	0	0	1 (2.2)	0
歯槽骨炎	0	1 (2.3)	0	0	0	0
細菌感染	0	0	0	0	1 (2.2)	0
気管支炎	0	0	0	1 (2.2)	0	0
結膜炎	0	0	0	1 (2.2)	0	0
ロタウイルス胃腸炎	0	1 (2.3)	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	1 (2.2)	0
歯肉膿瘍	0	0	0	0	1 (2.2)	0
ヘリコバクター感染	0	0	0	1 (2.2)	0	0
インフルエンザ	1 (2.2)	0	0	0	0	0
ウイルス性喉頭炎	1 (2.2)	0	0	0	0	0
中耳炎	0	0	0	0	1 (2.2)	0
扁桃周囲膿瘍	0	0	0	1 (2.2)	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	0	1 (2.2)	0	0
鼻炎	0	0	0	0	1 (2.2)	0
細菌重複感染	1 (2.2)	0	0	0	0	0
癜風	0	0	0	0	1 (2.2)	0
扁桃炎	0	0	0	1 (2.2)	0	0

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Placebo N=45	BMS 3mg QOD N=44	BMS 3mg QD N=44	BMS 3mg BID N=45	BMS 6mg BID N=45	BMS 12mg QD N=44
胃腸障害	9 (20.0)	7 (15.9)	3 (6.8)	11 (24.4)	9 (20.0)	8 (18.2)
下痢	2 (4.4)	1 (2.3)	1 (2.3)	2 (4.4)	2 (4.4)	4 (9.1)
悪心	2 (4.4)	4 (9.1)	0	1 (2.2)	1 (2.2)	2 (4.5)
歯痛	1 (2.2)	1 (2.3)	1 (2.3)	1 (2.2)	3 (6.7)	1 (2.3)
上腹部痛	1 (2.2)	0	1 (2.3)	1 (2.2)	1 (2.2)	2 (4.5)
腹痛	2 (4.4)	0	0	2 (4.4)	0	0
アフタ性潰瘍	0	0	0	3 (6.7)	0	1 (2.3)
嘔吐	0	2 (4.5)	0	0	0	1 (2.3)
口内炎	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)	0
腹部不快感	0	0	1 (2.3)	0	0	0
十二指腸潰瘍	0	0	0	1 (2.2)	0	0
鼓腸	1 (2.2)	0	0	0	0	0
食中毒	0	0	0	0	1 (2.2)	0
胃炎	0	0	0	1 (2.2)	0	0
痔出血	1 (2.2)	0	0	0	0	0
過敏性腸症候群	0	0	0	0	0	1 (2.3)
口腔内痛	0	0	0	0	1 (2.2)	0
皮膚および皮下組織障害	4 (8.9)	4 (9.1)	4 (9.1)	5 (11.1)	13 (28.9)	8 (18.2)
そう痒症	2 (4.4)	0	1 (2.3)	1 (2.2)	3 (6.7)	2 (4.5)
ざ瘡	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)	2 (4.4)	4 (9.1)
乾癬	2 (4.4)	1 (2.3)	3 (6.8)	1 (2.2)	0	0
接触皮膚炎	0	1 (2.3)	0	0	1 (2.2)	0
発疹	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)	0
丘疹性皮疹	0	0	0	0	0	2 (4.5)
蕁麻疹	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)	0
脱毛症	0	0	0	1 (2.2)	0	0
水疱	0	0	0	0	1 (2.2)	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	0	1 (2.2)	0
薬疹	0	0	0	0	1 (2.2)	0
湿疹	0	0	0	0	1 (2.2)	0
多汗症	0	0	0	0	1 (2.2)	0
光線過敏性反応	0	0	0	0	1 (2.2)	0
全身性そう痒症	0	0	0	0	0	1 (2.3)
酒さ	0	0	0	0	1 (2.2)	0
脂漏	0	0	0	1 (2.2)	0	0
皮膚灼熱感	0	0	0	0	1 (2.2)	0
皮膚不快感	0	1 (2.3)	0	0	0	0
皮膚びらん	0	1 (2.3)	0	0	0	0
皮膚潰瘍	0	1 (2.3)	0	0	0	0
臨床検査	3 (6.7)	6 (13.6)	3 (6.8)	6 (13.3)	6 (13.3)	9 (20.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.2)	0	1 (2.3)	0	4 (8.9)	7 (15.9)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Placebo N=45	BMS 3mg QOD N=44	BMS 3mg QD N=44	BMS 3mg BID N=45	BMS 6mg BID N=45	BMS 12mg QD N=44
血中免疫グロブリンE増加	1 (2.2)	3 (6.8)	2 (4.5)	0	2 (4.4)	2 (4.5)
C－反応性蛋白増加	0	0	1 (2.3)	2 (4.4)	1 (2.2)	0
血中ブドウ糖増加	0	1 (2.3)	0	2 (4.4)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.2)	0	1 (2.3)	0	0	0
血中トリグリセリド増加	0	1 (2.3)	0	0	1 (2.2)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.2)	0	0	0	0	0
細菌検査陽性	0	1 (2.3)	0	0	0	0
血中コレステロール増加	0	1 (2.3)	0	0	0	0
血中免疫グロブリンA増加	0	0	0	0	0	1 (2.3)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	0	1 (2.3)
血圧上昇	0	0	0	0	1 (2.2)	0
体温上昇	0	0	0	1 (2.2)	0	0
尿中結晶陽性	0	0	0	1 (2.2)	0	0
心電図QT延長	0	1 (2.3)	0	0	0	0
心電図QT短縮	0	0	0	1 (2.2)	0	0
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0	0	1 (2.2)	0
ヘモグロビン減少	1 (2.2)	0	0	0	0	0
高比重リポ蛋白減少	0	1 (2.3)	0	0	0	0
リンパ節触知	0	0	0	1 (2.2)	0	0
リンパ球形態異常	0	0	0	0	0	1 (2.3)
尿中赤血球陽性	0	1 (2.3)	0	0	0	0
Tリンパ球数減少	0	0	0	1 (2.2)	0	0
神経系障害	3 (6.7)	6 (13.6)	5 (11.4)	6 (13.3)	5 (11.1)	6 (13.6)
頭痛	2 (4.4)	4 (9.1)	4 (9.1)	3 (6.7)	3 (6.7)	2 (4.5)
浮動性めまい	0	1 (2.3)	0	2 (4.4)	2 (4.4)	0
傾眠	0	0	0	2 (4.4)	0	1 (2.3)
脳動脈硬化症	0	0	0	0	0	1 (2.3)
知覚過敏	0	0	0	0	0	1 (2.3)
記憶障害	0	0	0	0	0	1 (2.3)
神経圧迫	1 (2.2)	0	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー	1 (2.2)	0	0	0	0	0
失神寸前の状態	0	0	1 (2.3)	0	0	0
坐骨神経痛	0	1 (2.3)	0	0	0	0
失神	0	1 (2.3)	0	0	0	0
緊張性頭痛	0	0	0	1 (2.2)	0	0
三叉神経炎	0	0	0	0	0	1 (2.3)
筋骨格系および結合組織障害	3 (6.7)	5 (11.4)	3 (6.8)	8 (17.8)	1 (2.2)	4 (9.1)
関節痛	1 (2.2)	1 (2.3)	1 (2.3)	2 (4.4)	0	2 (4.5)
背部痛	1 (2.2)	1 (2.3)	0	2 (4.4)	0	1 (2.3)
四肢痛	1 (2.2)	0	0	2 (4.4)	0	0
筋肉痛	0	2 (4.5)	0	0	0	0

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Placebo N=45	BMS 3mg QOD N=44	BMS 3mg QD N=44	BMS 3mg BID N=45	BMS 6mg BID N=45	BMS 12mg QD N=44
側腹部痛	0	1 (2.3)	0	0	0	0
筋痙縮	0	0	0	1 (2.2)	0	0
筋骨格痛	0	0	0	0	0	1 (2.3)
頚部痛	0	0	0	0	1 (2.2)	0
変形性脊椎症	0	0	0	1 (2.2)	0	0
脊椎痛	0	0	1 (2.3)	0	0	0
腱鞘炎	0	0	1 (2.3)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (4.4)	3 (6.8)	2 (4.5)	3 (6.7)	4 (8.9)	4 (9.1)
口腔咽頭痛	0	0	1 (2.3)	1 (2.2)	1 (2.2)	2 (4.5)
咳嗽	1 (2.2)	1 (2.3)	0	0	1 (2.2)	0
鼻漏	0	0	0	0	2 (4.4)	0
喘息	0	1 (2.3)	0	0	0	0
息詰まり感	0	0	1 (2.3)	0	0	0
咽喉乾燥	0	0	0	1 (2.2)	0	0
発声障害	0	1 (2.3)	0	0	0	0
鼻出血	1 (2.2)	0	0	0	0	0
鼻閉	0	0	0	1 (2.2)	0	0
肺線維症	0	0	0	1 (2.2)	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	1 (2.3)
副鼻腔痛	0	0	0	0	1 (2.2)	0
上気道咳症候群	0	0	0	0	0	1 (2.3)
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.2)	4 (9.1)	2 (4.5)	0	0	4 (9.1)
肉離れ	1 (2.2)	1 (2.3)	0	0	0	1 (2.3)
熱傷	0	1 (2.3)	0	0	0	1 (2.3)
擦過傷	0	0	0	0	0	1 (2.3)
眼外傷	0	0	1 (2.3)	0	0	0
足骨折	0	1 (2.3)	0	0	0	0
損傷	0	1 (2.3)	0	0	0	0
裂傷	0	0	0	0	0	1 (2.3)
四肢損傷	0	1 (2.3)	0	0	0	0
外傷後疼痛	0	0	0	0	0	1 (2.3)
サンバーン	0	0	1 (2.3)	0	0	0
外傷性血腫	0	0	0	0	0	1 (2.3)
腎および尿路障害	0	3 (6.8)	1 (2.3)	0	2 (4.4)	3 (6.8)
蛋白尿	0	0	0	0	2 (4.4)	2 (4.5)
排尿困難	0	1 (2.3)	0	0	0	0
糖尿	0	0	1 (2.3)	0	0	0
血尿	0	1 (2.3)	0	0	0	0
腎仙痛	0	1 (2.3)	0	0	0	0
腎嚢胞	0	0	0	0	0	1 (2.3)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Placebo N=45	BMS 3mg QOD N=44	BMS 3mg QD N=44	BMS 3mg BID N=45	BMS 6mg BID N=45	BMS 12mg QD N=44
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (4.5)	1 (2.3)	1 (2.2)	2 (4.4)	2 (4.5)
無力症	0	1 (2.3)	0	0	1 (2.2)	0
発熱	0	1 (2.3)	0	0	0	1 (2.3)
疲労	0	0	1 (2.3)	0	0	0
冷感	0	0	0	1 (2.2)	0	0
炎症	0	1 (2.3)	0	0	0	0
末梢腫脹	0	0	0	0	1 (2.2)	0
血管穿刺部位内出血	0	0	0	0	0	1 (2.3)
耳および迷路障害	1 (2.2)	1 (2.3)	0	1 (2.2)	1 (2.2)	3 (6.8)
耳痛	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)	0
耳不快感	0	0	0	0	0	1 (2.3)
耳垢分泌過多	0	1 (2.3)	0	0	0	0
メニエール病	0	0	0	0	0	1 (2.3)
耳鳴	1 (2.2)	0	0	0	0	0
回転性めまい	0	0	0	0	0	1 (2.3)
代謝および栄養障害	0	0	5 (11.4)	0	2 (4.4)	0
糖尿病	0	0	2 (4.5)	0	0	0
食欲減退	0	0	0	0	1 (2.2)	0
痛風	0	0	1 (2.3)	0	0	0
高コレステロール血症	0	0	0	0	1 (2.2)	0
高血糖	0	0	1 (2.3)	0	0	0
高カリウム血症	0	0	1 (2.3)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (2.2)	0	0	0	2 (4.4)	1 (2.3)
貧血	0	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.3)
出血性貧血	1 (2.2)	0	0	0	0	0
高γグロブリン血症	0	0	0	0	0	1 (2.3)
リンパ球減少症	0	0	0	0	1 (2.2)	0
生殖系および乳房障害	0	1 (2.3)	0	0	1 (2.2)	2 (4.5)
亀頭包皮炎	0	1 (2.3)	0	0	0	0
良性前立腺肥大症	0	0	0	0	0	1 (2.3)
不規則月経	0	0	0	0	1 (2.2)	0
非感染性精巣炎	0	0	0	0	0	1 (2.3)
肝胆道系障害	0	0	0	0	2 (4.4)	1 (2.3)
脂肪肝	0	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.3)
肝嚢胞	0	0	0	0	0	1 (2.3)
肝臓痛	0	0	0	0	1 (2.2)	0
免疫系障害	0	0	1 (2.3)	1 (2.2)	1 (2.2)	0
過敏症	0	0	1 (2.3)	1 (2.2)	1 (2.2)	0

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Placebo N=45	BMS 3mg QOD N=44	BMS 3mg QD N=44	BMS 3mg BID N=45	BMS 6mg BID N=45	BMS 12mg QD N=44
眼障害	0	0	0	2 (4.4)	0	0
眼乾燥	0	0	0	1 (2.2)	0	0
網膜出血	0	0	0	1 (2.2)	0	0
精神障害	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (2.3)
抑うつ気分	0	0	0	1 (2.2)	0	0
不眠症	0	0	0	1 (2.2)	0	0
パニック発作	0	0	0	0	0	1 (2.3)
血管障害	0	1 (2.3)	0	0	0	1 (2.3)
高血圧	0	0	0	0	0	1 (2.3)
静脈瘤	0	1 (2.3)	0	0	0	0
心臓障害	0	0	0	0	0	1 (2.3)
動悸	0	0	0	0	0	1 (2.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (2.3)	0	0	0
表皮内悪性黒色腫	0	0	1 (2.3)	0	0	0
メラノサイト性母斑	0	0	1 (2.3)	0	0	0

MedDRA Version: 20.1.
AEs are classified as treatment emergent (TEAEs) if they begin after the administration of study drug and within 30 days after the last dose.

Source: Table S8.1.2.1

APPENDIX 6　　IM011-011 試験：治験薬と関連のある有害事象（治験薬投与例）

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Placebo N=45	BMS 3mg QOD N=44	BMS 3mg QD N=44	BMS 3mg BID N=45	BMS 6mg BID N=45	BMS 12mg QD N=44
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	7 (15.6)	6 (13.6)	7 (15.9)	13 (28.9)	12 (26.7)	10 (22.7)
皮膚および皮下組織障害	1 (2.2)	1 (2.3)	2 (4.5)	2 (4.4)	8 (17.8)	4 (9.1)
そう痒症	1 (2.2)	0	1 (2.3)	1 (2.2)	1 (2.2)	2 (4.5)
ざ瘡	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.3)
乾癬	0	1 (2.3)	1 (2.3)	1 (2.2)	0	0
脱毛症	0	0	0	1 (2.2)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	0	1 (2.2)	0
薬疹	0	0	0	0	1 (2.2)	0
多汗症	0	0	0	0	1 (2.2)	0
光線過敏性反応	0	0	0	0	1 (2.2)	0
全身性そう痒症	0	0	0	0	0	1 (2.3)
発疹	0	0	0	0	1 (2.2)	0
丘疹性皮疹	0	0	0	0	0	1 (2.3)
酒さ	0	0	0	0	1 (2.2)	0
胃腸障害	2 (4.4)	4 (9.1)	1 (2.3)	6 (13.3)	1 (2.2)	2 (4.5)
下痢	1 (2.2)	1 (2.3)	0	1 (2.2)	1 (2.2)	2 (4.5)
悪心	0	3 (6.8)	0	1 (2.2)	1 (2.2)	0
上腹部痛	1 (2.2)	0	1 (2.3)	1 (2.2)	0	0
腹痛	0	0	0	1 (2.2)	0	0
アフタ性潰瘍	0	0	0	1 (2.2)	0	0
十二指腸潰瘍	0	0	0	1 (2.2)	0	0
胃炎	0	0	0	1 (2.2)	0	0
口内炎	0	0	0	1 (2.2)	0	0
嘔吐	0	1 (2.3)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	1 (2.2)	0	0	5 (11.1)	2 (4.4)	4 (9.1)
鼻ヘルペス	0	0	0	0	0	2 (4.5)
膿疱性皮疹	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (2.3)
蜂巣炎	0	0	0	0	0	1 (2.3)
毛包炎	0	0	0	0	1 (2.2)	0
胃腸炎	0	0	0	1 (2.2)	0	0
歯肉膿瘍	0	0	0	0	1 (2.2)	0
上咽頭炎	0	0	0	1 (2.2)	0	0
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	1 (2.3)
外耳炎	0	0	0	1 (2.2)	0	0
咽頭炎	1 (2.2)	0	0	0	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	0	1 (2.2)	0	0
臨床検査	1 (2.2)	1 (2.3)	1 (2.3)	2 (4.4)	4 (8.9)	2 (4.5)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Placebo N=45	BMS 3mg QOD N=44	BMS 3mg QD N=44	BMS 3mg BID N=45	BMS 6mg BID N=45	BMS 12mg QD N=44
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	3 (6.7)	1 (2.3)
血中免疫グロブリンE増加	1 (2.2)	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	0	1 (2.3)
C－反応性蛋白増加	0	0	1 (2.3)	0	0	0
心電図QT延長	0	1 (2.3)	0	0	0	0
心電図QT短縮	0	0	0	1 (2.2)	0	0
リンパ節触知	0	0	0	1 (2.2)	0	0
リンパ球形態異常	0	0	0	0	0	1 (2.3)
神経系障害	0	2 (4.5)	1 (2.3)	3 (6.7)	1 (2.2)	0
頭痛	0	2 (4.5)	0	2 (4.4)	0	0
浮動性めまい	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)	0
傾眠	0	0	0	2 (4.4)	0	0
失神寸前の状態	0	0	1 (2.3)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.2)	3 (6.8)	0	2 (4.4)	0	0
筋肉痛	0	2 (4.5)	0	0	0	0
四肢痛	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	0	0
関節痛	0	0	0	1 (2.2)	0	0
側腹部痛	0	1 (2.3)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)	1 (2.2)	0
無力症	0	1 (2.3)	0	0	0	0
冷感	0	0	0	1 (2.2)	0	0
末梢腫脹	0	0	0	0	1 (2.2)	0
発熱	0	1 (2.3)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (2.3)	1 (2.2)	1 (2.2)	0
息詰まり感	0	0	1 (2.3)	0	0	0
咳嗽	0	0	0	0	1 (2.2)	0
咽喉乾燥	0	0	0	1 (2.2)	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	1 (2.2)	0	0
代謝および栄養障害	0	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)	0
食欲減退	0	0	0	0	1 (2.2)	0
糖尿病	0	0	1 (2.3)	0	0	0
耳および迷路障害	1 (2.2)	0	0	0	0	0
耳鳴	1 (2.2)	0	0	0	0	0
眼障害	0	0	0	1 (2.2)	0	0
眼乾燥	0	0	0	1 (2.2)	0	0
免疫系障害	0	0	1 (2.3)	0	0	0

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Placebo N=45	BMS 3mg QOD N=44	BMS 3mg QD N=44	BMS 3mg BID N=45	BMS 6mg BID N=45	BMS 12mg QD N=44
過敏症	0	0	1 (2.3)	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	1 (2.3)	0	0	0	0
亀頭包皮炎	0	1 (2.3)	0	0	0	0

MedDRA Version: 20.1.
AEs are classified as treatment emergent (TEAEs) if they begin after the administration of study drug and within 30 days after the last dose.

Source: Table S8.1.2.2

APPENDIX 7　　IM011-046 試験：全ての有害事象（治験薬投与例）

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 531 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Placebo N = 165 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Apremilast N = 168 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	395 (74.4)	186.5	211.8	70 (42.4)	34.6	202.5	127 (75.6)	54.2	234.3
感染症および寄生虫症	255 (48.0)	292.7	87.1	24 (14.5)	44.5	54.0	55 (32.7)	91.4	60.2
上咽頭炎	96 (18.1)	377.8	25.4	7 (4.2)	47.5	14.7	26 (15.5)	107.0	24.3
上気道感染	50 (9.4)	398.9	12.5	6 (3.6)	48.1	12.5	6 (3.6)	114.5	5.2
ウイルス性上気道感染	15 (2.8)	418.9	3.6	0			2 (1.2)	117.6	1.7
インフルエンザ	13 (2.4)	418.7	3.1	0			2 (1.2)	117.3	1.7
咽頭炎	13 (2.4)	417.5	3.1	0			3 (1.8)	116.1	2.6
鼻炎	12 (2.3)	419.5	2.9	1 (0.6)	48.5	2.1	3 (1.8)	116.1	2.6
副鼻腔炎	10 (1.9)	419.7	2.4	0			0		
気管支炎	9 (1.7)	420.6	2.1	1 (0.6)	48.3	2.1	1 (0.6)	117.1	0.9
毛包炎	9 (1.7)	420.1	2.1	0			2 (1.2)	117.4	1.7
口腔ヘルペス	9 (1.7)	419.9	2.1	0			2 (1.2)	117.0	1.7
扁桃炎	7 (1.3)	421.4	1.7	0			0		
尿路感染	7 (1.3)	421.3	1.7	2 (1.2)	48.1	4.2	0		
蜂巣炎	5 (0.9)	422.4	1.2	0			1 (0.6)	117.9	0.8
帯状疱疹	5 (0.9)	423.8	1.2	0			0		
結膜炎	4 (0.8)	422.2	0.9	1 (0.6)	48.3	2.1	1 (0.6)	117.9	0.8
ウイルス性胃腸炎	4 (0.8)	422.8	0.9	1 (0.6)	48.5	2.1	0		
足部白癬	4 (0.8)	423.3	0.9	0			1 (0.6)	117.1	0.9
急性副鼻腔炎	3 (0.6)	424.0	0.7	0			1 (0.6)	117.3	0.9
胃腸炎	3 (0.6)	422.9	0.7	1 (0.6)	48.3	2.1	1 (0.6)	117.8	0.8

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 531 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Placebo N = 165 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Apremilast N = 168 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
歯肉炎	3 (0.6)	422.9	0.7	0			0		
肺炎	3 (0.6)	423.5	0.7	0			0		
気道感染	3 (0.6)	424.0	0.7	0			0		
歯膿瘍	3 (0.6)	423.3	0.7	1 (0.6)	48.5	2.1	0		
歯感染	3 (0.6)	423.3	0.7	1 (0.6)	48.3	2.1	1 (0.6)	117.0	0.9
無症候性細菌尿	2 (0.4)	423.8	0.5	0			0		
憩室炎	2 (0.4)	423.9	0.5	1 (0.6)	48.5	2.1	0		
皮膚真菌感染	2 (0.4)	423.0	0.5	0			0		
せつ	2 (0.4)	424.3	0.5	0			0		
消化管感染	2 (0.4)	424.3	0.5	0			0		
喉頭炎	2 (0.4)	423.7	0.5	0			1 (0.6)	117.4	0.9
限局性感染	2 (0.4)	424.4	0.5	0			1 (0.6)	117.1	0.9
口腔カンジダ症	2 (0.4)	424.1	0.5	0			0		
外耳炎	2 (0.4)	423.6	0.5	0			0		
中耳炎	2 (0.4)	423.9	0.5	0			0		
爪囲炎	2 (0.4)	424.6	0.5	0			0		
レンサ球菌性咽頭炎	2 (0.4)	423.8	0.5	0			0		
皮膚感染	2 (0.4)	423.1	0.5	0			0		
癜風	2 (0.4)	424.0	0.5	1 (0.6)	48.5	2.1	0		
腟感染	2 (0.4)	423.9	0.5	0			0		
四肢膿瘍	1 (0.2)	424.2	0.2	0			0		
歯槽骨炎	1 (0.2)	424.8	0.2	0			0		

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 531 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Placebo N = 165 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Apremilast N = 168 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
肛門膿瘍	1 (0.2)	424.5	0.2	0			0		
細菌性前立腺炎	1 (0.2)	424.7	0.2	0			0		
細菌性膣症	1 (0.2)	424.4	0.2	0			0		
カンジダ性亀頭炎	1 (0.2)	424.7	0.2	0			0		
体部白癬	1 (0.2)	424.3	0.2	0			0		
ウイルス性気管支炎	1 (0.2)	424.4	0.2	0			0		
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (0.2)	424.4	0.2	0			0		
よう	1 (0.2)	424.7	0.2	0			0		
結腸膿瘍	1 (0.2)	424.1	0.2	0			0		
膀胱炎	1 (0.2)	423.8	0.2	0			0		
細菌性膀胱炎	1 (0.2)	424.5	0.2	0			0		
耳感染	1 (0.2)	424.6	0.2	0			0		
真菌性耳感染	1 (0.2)	424.7	0.2	0			0		
紅色陰癬	1 (0.2)	424.1	0.2	0			0		
ノロウイルス性胃腸炎	1 (0.2)	424.5	0.2	0			0		
陰部ヘルペス	1 (0.2)	424.0	0.2	0			0		
ヘルペスウイルス感染	1 (0.2)	423.9	0.2	0			0		
伝染性単核症	1 (0.2)	424.6	0.2	0			0		
下気道感染	1 (0.2)	424.6	0.2	0			0		
口腔感染	1 (0.2)	423.9	0.2	0			0		
急性中耳炎	1 (0.2)	424.0	0.2	0			0		
軟骨膜炎	1 (0.2)	424.4	0.2	0			0		

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 531 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Placebo N = 165 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Apremilast N = 168 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
歯周炎	1 (0.2)	424.4	0.2	0			0		
扁桃周囲膿瘍	1 (0.2)	424.0	0.2	0			0		
咽頭扁桃炎	1 (0.2)	424.8	0.2	0			0		
毛巣嚢胞	1 (0.2)	424.2	0.2	0			0		
術後創感染	1 (0.2)	424.7	0.2	0			0		
歯髄炎	1 (0.2)	424.7	0.2	0			0		
腎盂腎炎	1 (0.2)	424.1	0.2	0			0		
鼻気管炎	1 (0.2)	424.0	0.2	0			0		
細菌性副鼻腔炎	1 (0.2)	424.1	0.2	0			0		
ブドウ球菌感染	1 (0.2)	424.2	0.2	0			0		
皮下組織膿瘍	1 (0.2)	424.2	0.2	0			0		
ＣＯＶＩＤ－１９の疑い	1 (0.2)	424.8	0.2	0			0		
気管気管支炎	1 (0.2)	424.0	0.2	0			0		
細菌性上気道感染	1 (0.2)	424.7	0.2	0			1 (0.6)	117.3	0.9
ウイルス感染	1 (0.2)	423.9	0.2	1 (0.6)	48.5	2.1	0		
ウイルス性鼻炎	1 (0.2)	424.3	0.2	0			0		
ウイルス性副鼻腔炎	1 (0.2)	424.6	0.2	0			0		
外陰部腟カンジダ症	1 (0.2)	424.4	0.2	0			0		
創傷感染	1 (0.2)	424.7	0.2	0			0		
眼瞼膿瘍	0			1 (0.6)	48.4	2.1	0		
ダニ皮膚炎	0			1 (0.6)	48.5	2.1	0		
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0			0			1 (0.6)	117.7	0.8

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 531 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Placebo N = 165 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Apremilast N = 168 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
歯肉膿瘍	0			0			1 (0.6)	117.4	0.9
麦粒腫	0			1 (0.6)	48.3	2.1	0		
膿炎	0			0			1 (0.6)	117.7	0.8
ウイルス性気道感染	0			0			1 (0.6)	117.4	0.9
白癬感染	0			1 (0.6)	48.5	2.1	0		
細菌性扁桃炎	0			0			1 (0.6)	117.7	0.8
細菌性尿路感染	0			0			2 (1.2)	117.0	1.7
胃腸障害	90 (16.9)	373.1	24.1	18 (10.9)	45.3	39.7	51 (30.4)	90.7	56.2
下痢	30 (5.6)	409.6	7.3	6 (3.6)	47.4	12.7	19 (11.3)	107.9	17.6
上腹部痛	7 (1.3)	421.1	1.7	0			5 (3.0)	115.7	4.3
アフタ性潰瘍	7 (1.3)	420.2	1.7	0			0		
悪心	7 (1.3)	418.3	1.7	4 (2.4)	47.5	8.4	21 (12.5)	105.7	19.9
歯痛	7 (1.3)	421.2	1.7	2 (1.2)	48.3	4.1	3 (1.8)	116.6	2.6
腹痛	6 (1.1)	422.1	1.4	2 (1.2)	48.4	4.1	2 (1.2)	116.8	1.7
便秘	5 (0.9)	421.4	1.2	2 (1.2)	48.4	4.1	0		
胃食道逆流性疾患	5 (0.9)	421.9	1.2	1 (0.6)	48.5	2.1	1 (0.6)	117.7	0.8
嘔吐	5 (0.9)	422.6	1.2	0			5 (3.0)	116.2	4.3
齲歯	4 (0.8)	422.4	0.9	0			1 (0.6)	117.7	0.8
口内炎	4 (0.8)	423.5	0.9	0			0		
口角口唇炎	3 (0.6)	423.7	0.7	0			0		
消化不良	3 (0.6)	423.0	0.7	0			6 (3.6)	114.3	5.2
痔核	3 (0.6)	423.9	0.7	0			0		

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 531 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Placebo N = 165 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Apremilast N = 168 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
腹部不快感	2 (0.4)	423.5	0.5	0			2 (1.2)	117.0	1.7
腸炎	2 (0.4)	424.6	0.5	0			0		
胃炎	2 (0.4)	424.4	0.5	0			1 (0.6)	117.7	0.8
過敏性腸症候群	2 (0.4)	423.5	0.5	0			1 (0.6)	117.7	0.8
口腔内潰瘍形成	2 (0.4)	423.5	0.5	0			1 (0.6)	117.9	0.8
急性腹症	1 (0.2)	424.0	0.2	0			0		
歯嚢胞	1 (0.2)	424.6	0.2	0			1 (0.6)	117.4	0.9
腸憩室	1 (0.2)	424.0	0.2	0			0		
変色便	1 (0.2)	424.2	0.2	0			0		
軟便	1 (0.2)	423.8	0.2	0			0		
食中毒	1 (0.2)	423.9	0.2	0			0		
排便回数増加	1 (0.2)	424.0	0.2	0			0		
胃潰瘍	1 (0.2)	424.7	0.2	0			0		
消化器痛	1 (0.2)	423.9	0.2	0			1 (0.6)	117.8	0.8
血便排泄	1 (0.2)	424.3	0.2	0			0		
裂孔ヘルニア	1 (0.2)	424.4	0.2	0			0		
イレウス	1 (0.2)	424.7	0.2	0			0		
閉塞性膵炎	1 (0.2)	424.2	0.2	0			0		
口腔粘膜紅斑	1 (0.2)	424.5	0.2	0			0		
レッチング	1 (0.2)	424.4	0.2	0			0		
臍ヘルニア	1 (0.2)	424.2	0.2	0			1 (0.6)	117.8	0.8
腹部膨満	0			0			1 (0.6)	116.9	0.9

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 531 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Placebo N = 165 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Apremilast N = 168 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
慢性胃炎	0			0			1 (0.6)	117.0	0.9
腸管皮膚瘻	0			1 (0.6)	48.5	2.1	0		
鼓腸	0			0			1 (0.6)	117.5	0.9
腹腔内液貯留	0			1 (0.6)	48.6	2.1	0		
口唇腫脹	0			0			1 (0.6)	117.9	0.8
慢性膵炎	0			1 (0.6)	48.4	2.1	0		
小腸穿孔	0			1 (0.6)	48.5	2.1	0		
皮膚および皮下組織障害	79 (14.9)	383.9	20.6	10 (6.1)	46.4	21.5	19 (11.3)	109.6	17.3
ざ瘡	15 (2.8)	414.6	3.6	0			0		
そう痒症	10 (1.9)	419.6	2.4	1 (0.6)	48.3	2.1	3 (1.8)	116.6	2.6
乾癬	9 (1.7)	421.0	2.1	7 (4.2)	47.2	14.8	5 (3.0)	115.6	4.3
蕁麻疹	7 (1.3)	421.1	1.7	1 (0.6)	48.3	2.1	2 (1.2)	117.3	1.7
接触皮膚炎	6 (1.1)	422.7	1.4	0			0		
酒さ	6 (1.1)	420.7	1.4	0			0		
発疹	4 (0.8)	422.9	0.9	0			1 (0.6)	117.8	0.8
脱毛症	3 (0.6)	423.6	0.7	0			0		
皮膚乾燥	3 (0.6)	423.1	0.7	0			2 (1.2)	116.6	1.7
多汗症	3 (0.6)	423.0	0.7	0			0		
光線角化症	2 (0.4)	424.2	0.5	0			1 (0.6)	117.2	0.9
アンドロゲン性脱毛症	2 (0.4)	423.9	0.5	0			0		
皮脂欠乏症	2 (0.4)	424.4	0.5	0			0		
水疱	2 (0.4)	423.8	0.5	0			1 (0.6)	117.9	0.8

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 531 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Placebo N = 165 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Apremilast N = 168 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
ざ瘡様皮膚炎	2 (0.4)	423.2	0.5	0			0		
乾癬様皮膚炎	2 (0.4)	424.3	0.5	0			0		
異汗性湿疹	2 (0.4)	423.7	0.5	0			0		
湿疹	2 (0.4)	424.4	0.5	1 (0.6)	48.4	2.1	0		
紅斑	2 (0.4)	423.7	0.5	0			2 (1.2)	117.4	1.7
機械性蕁麻疹	2 (0.4)	423.4	0.5	0			0		
脂漏性皮膚炎	2 (0.4)	424.4	0.5	0			0		
アレルギー性皮膚炎	1 (0.2)	424.8	0.2	0			0		
薬疹	1 (0.2)	424.3	0.2	0			0		
滴状乾癬	1 (0.2)	424.7	0.2	0			0		
黒子	1 (0.2)	424.5	0.2	0			0		
爪甲白斑	1 (0.2)	423.9	0.2	0			0		
汗疹	1 (0.2)	424.4	0.2	0			0		
爪乾癬	1 (0.2)	424.0	0.2	0			0		
脂漏	1 (0.2)	424.2	0.2	0			0		
敏感肌	1 (0.2)	424.4	0.2	0			0		
皮膚びらん	1 (0.2)	424.7	0.2	0			0		
皮膚亀裂	1 (0.2)	424.4	0.2	0			0		
皮膚潰瘍	1 (0.2)	424.1	0.2	0			0		
うっ滞性皮膚炎	1 (0.2)	424.8	0.2	0			0		
アトピー性皮膚炎	0			0			1 (0.6)	117.6	0.9
皮脂欠乏性湿疹	0			0			1 (0.6)	117.8	0.8

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 531 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Placebo N = 165 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Apremilast N = 168 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
過角化	0			0			1 (0.6)	117.9	0.8
丘疹	0			0			1 (0.6)	117.4	0.9
丘疹状蕁麻疹	0			0			1 (0.6)	117.1	0.9
筋骨格系および結合組織障害	67 (12.6)	391.0	17.1	8 (4.8)	47.4	16.9	27 (16.1)	107.6	25.1
関節痛	22 (4.1)	415.6	5.3	2 (1.2)	48.4	4.1	6 (3.6)	116.1	5.2
背部痛	13 (2.4)	418.0	3.1	2 (1.2)	48.2	4.1	5 (3.0)	116.1	4.3
筋骨格痛	5 (0.9)	421.9	1.2	0			1 (0.6)	117.8	0.8
筋痙縮	4 (0.8)	423.4	0.9	0			0		
変形性脊椎症	4 (0.8)	423.0	0.9	0			0		
椎間板変性症	3 (0.6)	423.7	0.7	0			0		
筋肉痛	3 (0.6)	424.5	0.7	0			6 (3.6)	115.2	5.2
四肢痛	3 (0.6)	423.5	0.7	0			5 (3.0)	115.1	4.3
関節硬直	2 (0.4)	423.5	0.5	0			0		
筋骨格系胸痛	2 (0.4)	423.4	0.5	0			1 (0.6)	117.7	0.8
頚部痛	2 (0.4)	424.1	0.5	0			0		
変形性関節症	2 (0.4)	424.2	0.5	0			1 (0.6)	117.8	0.8
足底筋膜炎	2 (0.4)	423.6	0.5	0			0		
乾癬性関節症	2 (0.4)	423.6	0.5	2 (1.2)	48.3	4.1	3 (1.8)	117.1	2.6
脊椎痛	2 (0.4)	423.1	0.5	0			1 (0.6)	117.2	0.9
滑膜炎	2 (0.4)	424.1	0.5	0			0		
関節炎	1 (0.2)	424.0	0.2	0			0		
骨痛	1 (0.2)	424.1	0.2	0			0		

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 531 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Placebo N = 165 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Apremilast N = 168 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
滑液包炎	1 (0.2)	424.5	0.2	0			0		
頚部脊柱管狭窄症	1 (0.2)	424.2	0.2	0			0		
椎間関節症候群	1 (0.2)	424.2	0.2	0			0		
線維筋痛	1 (0.2)	424.0	0.2	0			0		
側腹部痛	1 (0.2)	424.5	0.2	0			0		
関節腫脹	1 (0.2)	424.6	0.2	0			0		
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.2)	424.4	0.2	0			0		
骨端症	1 (0.2)	424.3	0.2	0			0		
横紋筋融解症	1 (0.2)	423.9	0.2	0			0		
滑液嚢腫	1 (0.2)	424.7	0.2	0			0		
弾発指	1 (0.2)	424.1	0.2	0			0		
指炎	0			1 (0.6)	48.5	2.1	0		
筋膜疼痛症候群	0			0			1 (0.6)	117.5	0.9
骨減少症	0			0			1 (0.6)	117.8	0.8
関節周囲炎	0			1 (0.6)	48.3	2.1	1 (0.6)	117.9	0.8
脊椎障害	0			0			1 (0.6)	117.6	0.8
開口障害	0			0			1 (0.6)	117.7	0.8
臨床検査	57 (10.7)	396.5	14.4	9 (5.5)	46.7	19.3	16 (9.5)	111.4	14.4
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	16 (3.0)	417.1	3.8	1 (0.6)	48.3	2.1	4 (2.4)	116.4	3.4
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (1.5)	420.7	1.9	0			1 (0.6)	117.6	0.9
Ｃ－反応性蛋白増加	5 (0.9)	422.6	1.2	1 (0.6)	48.3	2.1	1 (0.6)	117.9	0.8
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.8)	421.9	0.9	1 (0.6)	48.3	2.1	0		

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 531 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Placebo N = 165 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Apremilast N = 168 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
血圧上昇	4 (0.8)	423.1	0.9	0			1 (0.6)	117.6	0.9
血中トリグリセリド増加	4 (0.8)	421.6	0.9	0			0		
血中尿酸増加	3 (0.6)	422.9	0.7	0			2 (1.2)	117.3	1.7
糸球体濾過率減少	3 (0.6)	423.9	0.7	1 (0.6)	48.4	2.1	0		
血中クレアチニン増加	2 (0.4)	424.0	0.5	0			0		
血中免疫グロブリンE増加	2 (0.4)	423.8	0.5	1 (0.6)	48.4	2.1	0		
尿中血陽性	2 (0.4)	424.5	0.5	0			0		
脂質増加	2 (0.4)	423.0	0.5	0			0		
血中β－D－グルカン増加	1 (0.2)	424.7	0.2	0			0		
血中ビリルビン増加	1 (0.2)	424.7	0.2	0			1 (0.6)	117.5	0.9
血中クレアチンホスホキナーゼMB増加	1 (0.2)	424.8	0.2	0			0		
血中ブドウ糖増加	1 (0.2)	423.8	0.2	1 (0.6)	48.3	2.1	1 (0.6)	117.3	0.9
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.2)	423.9	0.2	0			0		
血中テストステロン減少	1 (0.2)	424.6	0.2	0			0		
好酸球数増加	1 (0.2)	424.0	0.2	0			0		
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	424.6	0.2	0			0		
肝酵素上昇	1 (0.2)	424.2	0.2	0			0		
A型インフルエンザウイルス検査陽性	1 (0.2)	424.5	0.2	0			0		
好中球数増加	1 (0.2)	424.5	0.2	0			0		
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.2)	424.7	0.2	0			0		
トロポニンＩ増加	1 (0.2)	424.8	0.2	0			0		
体重増加	1 (0.2)	424.1	0.2	1 (0.6)	48.3	2.1	0		

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 531 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Placebo N = 165 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Apremilast N = 168 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
白血球数増加	1 (0.2)	424.5	0.2	0			0		
尿中白血球陽性	1 (0.2)	424.5	0.2	0			0		
血中カリウム減少	0			0			1 (0.6)	117.5	0.9
グリコヘモグロビン異常	0			0			1 (0.6)	117.3	0.9
ヘモグロビン減少	0			1 (0.6)	48.3	2.1	0		
心拍数増加	0			0			1 (0.6)	117.3	0.9
肝機能検査異常	0			1 (0.6)	48.5	2.1	0		
血小板数減少	0			1 (0.6)	48.3	2.1	1 (0.6)	117.3	0.9
血小板数増加	0			1 (0.6)	48.3	2.1	0		
尿中蛋白陽性	0			0			1 (0.6)	117.6	0.9
腎機能検査異常	0			0			1 (0.6)	117.7	0.8
神経系障害	54 (10.2)	395.5	13.7	6 (3.6)	47.2	12.7	28 (16.7)	103.1	27.2
頭痛	35 (6.6)	405.1	8.6	5 (3.0)	47.4	10.5	23 (13.7)	106.2	21.7
感覚鈍麻	4 (0.8)	422.9	0.9	0			0		
浮動性めまい	2 (0.4)	423.1	0.5	1 (0.6)	48.3	2.1	3 (1.8)	115.5	2.6
末梢性ニューロパチー	2 (0.4)	424.0	0.5	0			0		
傾眠	2 (0.4)	423.0	0.5	0			0		
緊張性頭痛	2 (0.4)	424.1	0.5	0			0		
手根管症候群	1 (0.2)	423.9	0.2	0			0		
顔面麻痺	1 (0.2)	424.2	0.2	0			0		
反射減弱	1 (0.2)	424.8	0.2	0			0		
肋間神経痛	1 (0.2)	424.8	0.2	0			0		

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 531 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Placebo N = 165 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Apremilast N = 168 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
嗜眠	1 (0.2)	424.2	0.2	0			0		
片頭痛	1 (0.2)	424.6	0.2	0			0		
失神寸前の状態	1 (0.2)	424.7	0.2	0			1 (0.6)	117.0	0.9
坐骨神経痛	1 (0.2)	424.3	0.2	0			1 (0.6)	117.9	0.8
てんかん重積状態	1 (0.2)	424.7	0.2	0			0		
一過性脳虚血発作	1 (0.2)	424.2	0.2	0			0		
片麻痺	0			0			1 (0.6)	117.4	0.9
虚血性脳卒中	0			0			1 (0.6)	117.3	0.9
副鼻腔炎に伴う頭痛	0			1 (0.6)	48.3	2.1	0		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	42 (7.9)	405.9	10.3	5 (3.0)	47.4	10.5	12 (7.1)	113.3	10.6
咳嗽	15 (2.8)	418.5	3.6	3 (1.8)	47.7	6.3	2 (1.2)	116.4	1.7
口腔咽頭痛	8 (1.5)	420.9	1.9	1 (0.6)	48.6	2.1	3 (1.8)	117.2	2.6
鼻閉	5 (0.9)	422.9	1.2	0			2 (1.2)	117.6	1.7
アレルギー性鼻炎	4 (0.8)	423.7	0.9	0			2 (1.2)	116.8	1.7
鼻漏	3 (0.6)	424.0	0.7	0			0		
呼吸困難	2 (0.4)	423.7	0.5	0			0		
労作性呼吸困難	2 (0.4)	424.0	0.5	0			0		
呼吸障害	2 (0.4)	423.7	0.5	1 (0.6)	48.3	2.1	0		
無気肺	1 (0.2)	424.1	0.2	0			0		
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.2)	424.0	0.2	0			0		
鼻潰瘍	1 (0.2)	423.9	0.2	0			0		
器質化肺炎	1 (0.2)	424.7	0.2	0			0		

	BMS-986165 6 mg QD N = 531			Placebo N = 165			Apremilast N = 168		
System Organ Class Preferred Term	n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
肺臓炎	1 (0.2)	423.9	0.2	0			0		
湿性咳嗽	1 (0.2)	424.3	0.2	0			0		
肺塞栓症	1 (0.2)	424.7	0.2	0			0		
肺腫瘤	1 (0.2)	424.1	0.2	0			0		
逆流性喉頭炎	1 (0.2)	424.4	0.2	0			0		
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.2)	424.2	0.2	0			0		
上気道咳症候群	1 (0.2)	424.6	0.2	1 (0.6)	48.3	2.1	1 (0.6)	117.6	0.9
鼻中隔弯曲	0			0			1 (0.6)	117.5	0.9
呼吸時疼痛	0			0			1 (0.6)	117.8	0.8
胸水	0			0			1 (0.6)	117.8	0.8
代謝および栄養障害	31 (5.8)	410.3	7.6	8 (4.8)	46.9	17.1	13 (7.7)	111.4	11.7
高トリグリセリド血症	4 (0.8)	423.3	0.9	0			2 (1.2)	117.3	1.7
食欲減退	3 (0.6)	423.0	0.7	2 (1.2)	48.1	4.2	3 (1.8)	116.0	2.6
糖尿病	3 (0.6)	423.2	0.7	0			3 (1.8)	116.5	2.6
脂質異常症	3 (0.6)	422.8	0.7	1 (0.6)	48.4	2.1	0		
高血糖	3 (0.6)	423.6	0.7	1 (0.6)	48.5	2.1	0		
高脂血症	3 (0.6)	423.2	0.7	0			0		
２型糖尿病	3 (0.6)	424.1	0.7	1 (0.6)	48.3	2.1	2 (1.2)	116.5	1.7
ビタミンD欠乏	3 (0.6)	423.5	0.7	1 (0.6)	48.5	2.1	0		
高コレステロール血症	2 (0.4)	424.3	0.5	0			1 (0.6)	117.5	0.9
空腹時血中ブドウ糖不良	2 (0.4)	423.9	0.5	0			0		
耐糖能障害	1 (0.2)	424.7	0.2	0			0		

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 531 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Placebo N = 165 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Apremilast N = 168 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
痛風	1 (0.2)	424.4	0.2	1 (0.6)	48.4	2.1	0		
高カリウム血症	1 (0.2)	424.4	0.2	0			0		
高尿酸血症	1 (0.2)	424.7	0.2	0			0		
食欲亢進	1 (0.2)	424.0	0.2	0			0		
食欲障害	0			1 (0.6)	48.3	2.1	0		
コントロール不良の糖尿病	0			0			1 (0.6)	117.7	0.8
低カルシウム血症	0			1 (0.6)	48.3	2.1	0		
脂肪腫症	0			0			1 (0.6)	117.5	0.9
傷害、中毒および処置合併症	28 (5.3)	414.2	6.8	6 (3.6)	47.4	12.7	12 (7.1)	112.8	10.6
挫傷	4 (0.8)	423.2	0.9	2 (1.2)	48.0	4.2	3 (1.8)	116.0	2.6
靭帯捻挫	4 (0.8)	423.3	0.9	0			0		
転倒	3 (0.6)	422.9	0.7	0			1 (0.6)	117.0	0.9
皮膚裂傷	3 (0.6)	424.2	0.7	0			0		
関節損傷	2 (0.4)	423.9	0.5	0			0		
下肢骨折	2 (0.4)	424.5	0.5	0			0		
肉離れ	2 (0.4)	424.0	0.5	0			0		
節足動物咬傷	1 (0.2)	424.4	0.2	0			2 (1.2)	116.8	1.7
骨挫傷	1 (0.2)	424.0	0.2	0			0		
鎖骨骨折	1 (0.2)	424.7	0.2	0			0		
手骨折	1 (0.2)	424.3	0.2	1 (0.6)	48.4	2.1	1 (0.6)	117.7	0.8
四肢損傷	1 (0.2)	424.2	0.2	1 (0.6)	48.4	2.1	2 (1.2)	116.8	1.7
半月板損傷	1 (0.2)	424.1	0.2	0			0		

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 531 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Placebo N = 165 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Apremilast N = 168 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
術後高血圧	1 (0.2)	424.0	0.2	0			0		
反応性胃障害	1 (0.2)	424.7	0.2	0			0		
反復性挫傷	1 (0.2)	424.7	0.2	0			0		
歯牙破折	1 (0.2)	424.6	0.2	0			0		
各種物質毒性	1 (0.2)	424.7	0.2	0			0		
上肢骨折	1 (0.2)	424.8	0.2	0			0		
手首関節骨折	1 (0.2)	424.8	0.2	0			0		
足関節部骨折	0			1 (0.6)	48.4	2.1	0		
粉砕骨折	0			1 (0.6)	48.4	2.1	0		
転位骨折	0			1 (0.6)	48.5	2.1	0		
熱疲労	0			1 (0.6)	48.3	2.1	0		
処置による疼痛	0			0			1 (0.6)	117.8	0.8
皮膚擦過傷	0			0			3 (1.8)	116.6	2.6
サンバーン	0			0			1 (0.6)	117.7	0.8
滑膜断裂	0			0			1 (0.6)	117.5	0.9
腱損傷	0			1 (0.6)	48.4	2.1	0		
熱傷	0			0			1 (0.6)	117.7	0.8
一般・全身障害および投与部位の状態	21 (4.0)	412.4	5.1	4 (2.4)	47.6	8.4	8 (4.8)	113.4	7.1
疲労	8 (1.5)	420.6	1.9	1 (0.6)	48.3	2.1	2 (1.2)	116.6	1.7
発熱	4 (0.8)	423.5	0.9	0			0		
インフルエンザ様疾患	3 (0.6)	423.5	0.7	0			1 (0.6)	117.9	0.8
末梢性浮腫	2 (0.4)	423.5	0.5	0			0		

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 531 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Placebo N = 165 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Apremilast N = 168 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
無力症	1 (0.2)	424.0	0.2	0			0		
嚢胞	1 (0.2)	424.2	0.2	0			0		
熱感	1 (0.2)	423.8	0.2	0			1 (0.6)	117.0	0.9
倦怠感	1 (0.2)	424.8	0.2	0			0		
非心臓性胸痛	1 (0.2)	423.8	0.2	1 (0.6)	48.3	2.1	0		
疼痛	1 (0.2)	424.6	0.2	0			1 (0.6)	117.1	0.9
末梢腫脹	1 (0.2)	423.8	0.2	0			1 (0.6)	117.4	0.9
貯留嚢胞	1 (0.2)	424.0	0.2	0			0		
胸痛	0			0			1 (0.6)	117.8	0.8
嚢胞破裂	0			0			1 (0.6)	117.3	0.9
ヘルニア穿孔	0			1 (0.6)	48.5	2.1	0		
嵌頓ヘルニア	0			1 (0.6)	48.3	2.1	0		
精神障害	19 (3.6)	415.1	4.6	2 (1.2)	48.2	4.1	9 (5.4)	114.9	7.8
うつ病	4 (0.8)	423.1	0.9	1 (0.6)	48.5	2.1	1 (0.6)	117.7	0.8
不安	3 (0.6)	423.9	0.7	0			1 (0.6)	117.8	0.8
気分変化	3 (0.6)	423.5	0.7	1 (0.6)	48.3	2.1	0		
抑うつ気分	2 (0.4)	423.7	0.5	0			1 (0.6)	117.7	0.8
不眠症	2 (0.4)	424.1	0.5	0			3 (1.8)	116.2	2.6
異常な夢	1 (0.2)	423.8	0.2	0			0		
感情不安定	1 (0.2)	424.7	0.2	0			0		
アルコール離脱症候群	1 (0.2)	424.7	0.2	0			0		
不安障害	1 (0.2)	423.8	0.2	0			0		

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 531 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Placebo N = 165 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Apremilast N = 168 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
転導性	1 (0.2)	423.9	0.2	0			0		
幻覚	1 (0.2)	424.0	0.2	0			0		
リビドー減退	1 (0.2)	424.2	0.2	0			0		
歯ぎしり	0			0			1 (0.6)	117.7	0.8
消極的思考	0			0			1 (0.6)	117.9	0.8
睡眠障害	0			0			1 (0.6)	117.5	0.9
自殺念慮	0			0			1 (0.6)	117.8	0.8
血管障害	19 (3.6)	414.3	4.6	0			11 (6.5)	113.7	9.7
高血圧	14 (2.6)	416.8	3.4	0			9 (5.4)	114.1	7.9
大動脈解離	1 (0.2)	424.7	0.2	0			0		
血腫	1 (0.2)	423.7	0.2	0			0		
起立性低血圧	1 (0.2)	424.2	0.2	0			0		
表在性血栓性静脈炎	1 (0.2)	424.6	0.2	0			0		
血管拡張	1 (0.2)	424.4	0.2	0			0		
進行性高血圧	0			0			1 (0.6)	117.7	0.8
本態性高血圧症	0			0			1 (0.6)	117.8	0.8
眼障害	15 (2.8)	418.9	3.6	3 (1.8)	48.1	6.2	2 (1.2)	117.5	1.7
アレルギー性結膜炎	3 (0.6)	424.0	0.7	1 (0.6)	48.5	2.1	0		
霰粒腫	2 (0.4)	424.1	0.5	0			0		
眼そう痒症	2 (0.4)	423.6	0.5	0			0		
眼精疲労	1 (0.2)	424.3	0.2	0			0		
乱視	1 (0.2)	424.8	0.2	0			0		

	BMS-986165 6 mg QD N = 531			Placebo N = 165			Apremilast N = 168		
System Organ Class Preferred Term	n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
白内障	1 (0.2)	424.2	0.2	1 (0.6)	48.5	2.1	0		
ドライアイ	1 (0.2)	424.2	0.2	0			0		
眼の障害	1 (0.2)	424.7	0.2	0			0		
眼刺激	1 (0.2)	424.6	0.2	0			0		
眼部腫脹	1 (0.2)	424.2	0.2	0			0		
近視	1 (0.2)	424.2	0.2	0			0		
老視	1 (0.2)	424.2	0.2	0			0		
屈折障害	1 (0.2)	424.2	0.2	0			0		
漿液性網膜剥離	1 (0.2)	424.5	0.2	0			0		
霧視	1 (0.2)	424.6	0.2	0			0		
硝子体脱失	1 (0.2)	424.3	0.2	0			0		
結膜出血	0			0			1 (0.6)	117.9	0.8
角膜びらん	0			1 (0.6)	48.3	2.1	0		
眼瞼浮腫	0			0			1 (0.6)	117.6	0.9
血液およびリンパ系障害	14 (2.6)	417.4	3.4	1 (0.6)	48.5	2.1	4 (2.4)	115.7	3.5
白血球減少症	4 (0.8)	422.8	0.9	0			0		
貧血	3 (0.6)	423.3	0.7	0			2 (1.2)	116.6	1.7
好酸球増加症	3 (0.6)	423.3	0.7	0			0		
好中球減少症	3 (0.6)	423.0	0.7	0			0		
鉄欠乏性貧血	2 (0.4)	423.8	0.5	0			1 (0.6)	117.6	0.9
ビタミンＢ１２欠乏性貧血	1 (0.2)	424.6	0.2	0			0		
白血球増加症	1 (0.2)	424.0	0.2	0			0		

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 531 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Placebo N = 165 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Apremilast N = 168 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
リンパ球増加症	1 (0.2)	424.3	0.2	0			0		
リンパ球減少症	1 (0.2)	424.6	0.2	1 (0.6)	48.5	2.1	0		
脾腫	1 (0.2)	424.5	0.2	0			0		
リンパ節症	0			0			1 (0.6)	117.4	0.9
心臓障害	10 (1.9)	420.7	2.4	4 (2.4)	47.7	8.4	4 (2.4)	116.7	3.4
心房細動	2 (0.4)	424.6	0.5	0			0		
冠動脈疾患	2 (0.4)	424.3	0.5	0			1 (0.6)	117.8	0.8
動悸	2 (0.4)	423.7	0.5	0			0		
心膜炎	2 (0.4)	424.6	0.5	0			0		
不安定狭心症	1 (0.2)	424.6	0.2	1 (0.6)	48.3	2.1	0		
心拡大	1 (0.2)	424.4	0.2	0			0		
心筋梗塞	1 (0.2)	424.7	0.2	0			1 (0.6)	117.8	0.8
洞性徐脈	1 (0.2)	424.1	0.2	0			1 (0.6)	117.5	0.9
上室性頻脈	1 (0.2)	424.2	0.2	1 (0.6)	48.2	2.1	0		
心室性頻脈	1 (0.2)	424.0	0.2	0			0		
急性心筋梗塞	0			1 (0.6)	48.3	2.1	0		
冠動脈硬化症	0			0			1 (0.6)	117.8	0.8
高血圧性心疾患	0			1 (0.6)	48.5	2.1	0		
洞性頻脈	0			0			1 (0.6)	117.9	0.8
頻脈	0			0			1 (0.6)	117.3	0.9
肝胆道系障害	10 (1.9)	420.7	2.4	2 (1.2)	48.3	4.1	1 (0.6)	117.8	0.8
胆石症	3 (0.6)	423.4	0.7	1 (0.6)	48.5	2.1	0		

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 531 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Placebo N = 165 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Apremilast N = 168 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
脂肪肝	3 (0.6)	423.0	0.7	0			1 (0.6)	117.8	0.8
急性胆嚢炎	2 (0.4)	424.1	0.5	0			0		
胆管結石	1 (0.2)	424.2	0.2	0			0		
胆嚢ポリープ	1 (0.2)	424.6	0.2	0			0		
肝機能異常	1 (0.2)	424.7	0.2	0			0		
肝腫瘤	1 (0.2)	424.4	0.2	0			0		
非アルコール性脂肪性肝疾患	1 (0.2)	424.7	0.2	0			0		
慢性胆嚢炎	0			1 (0.6)	48.4	2.1	0		
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	9 (1.7)	421.0	2.1	3 (1.8)	48.1	6.2	1 (0.6)	117.8	0.8
皮膚乳頭腫	3 (0.6)	424.2	0.7	1 (0.6)	48.6	2.1	1 (0.6)	117.8	0.8
アクロコルドン	1 (0.2)	424.6	0.2	0			0		
基底細胞癌	1 (0.2)	424.5	0.2	0			0		
乳癌	1 (0.2)	424.7	0.2	0			0		
乳房新生物	1 (0.2)	424.7	0.2	0			0		
大腸腺腫	1 (0.2)	424.0	0.2	0			0		
ホジキン病	1 (0.2)	424.8	0.2	0			0		
Ｌ鎖病	1 (0.2)	424.1	0.2	0			0		
脂肪腫	1 (0.2)	424.4	0.2	0			0		
汗腺の悪性新生物	1 (0.2)	423.9	0.2	0			0		
脂漏性角化症	1 (0.2)	423.9	0.2	0			0		
肝臓血管腫	0			1 (0.6)	48.4	2.1	0		

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 531 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Placebo N = 165 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Apremilast N = 168 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
化膿性肉芽腫	0			1 (0.6)	48.3	2.1	0		
腎および尿路障害	9 (1.7)	419.4	2.1	2 (1.2)	48.3	4.1	5 (3.0)	116.5	4.3
腎結石症	2 (0.4)	424.4	0.5	1 (0.6)	48.4	2.1	3 (1.8)	116.6	2.6
急性腎障害	1 (0.2)	424.7	0.2	0			0		
尿路結石	1 (0.2)	424.1	0.2	1 (0.6)	48.5	2.1	0		
血尿	1 (0.2)	424.5	0.2	0			1 (0.6)	117.8	0.8
頻尿	1 (0.2)	423.8	0.2	0			0		
蛋白尿	1 (0.2)	424.2	0.2	0			0		
腎機能障害	1 (0.2)	424.3	0.2	0			0		
腹圧性尿失禁	1 (0.2)	424.0	0.2	0			0		
尿管結石症	1 (0.2)	423.9	0.2	0			1 (0.6)	117.9	0.8
尿道痛	1 (0.2)	424.0	0.2	0			0		
白血球尿	0			0			1 (0.6)	117.9	0.8
耳および迷路障害	5 (0.9)	423.1	1.2	0			1 (0.6)	117.5	0.9
回転性めまい	3 (0.6)	423.7	0.7	0			0		
耳漏	1 (0.2)	424.2	0.2	0			0		
前庭障害	1 (0.2)	424.8	0.2	0			0		
耳垢栓塞	0			0			1 (0.6)	117.5	0.9
生殖系および乳房障害	4 (0.8)	422.6	0.9	0			4 (2.4)	116.7	3.4
良性前立腺肥大症	1 (0.2)	424.1	0.2	0			1 (0.6)	117.7	0.8
乳房圧痛	1 (0.2)	424.2	0.2	0			0		
前立腺炎	1 (0.2)	424.1	0.2	0			0		

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 531 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Placebo N = 165 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Apremilast N = 168 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
陰嚢腫瘤	1 (0.2)	424.2	0.2	0			0		
外陰腟不快感	1 (0.2)	424.5	0.2	0			0		
子宮内膜症	0			0			1 (0.6)	117.1	0.9
勃起不全	0			0			1 (0.6)	117.8	0.8
月経過多	0			0			1 (0.6)	117.9	0.8
内分泌障害	2 (0.4)	423.6	0.5	0			0		
甲状腺機能低下症	2 (0.4)	423.6	0.5	0			0		
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.2)	424.8	0.2	0			0		
自然流産	1 (0.2)	424.8	0.2	0			0		
社会環境	1 (0.2)	424.4	0.2	0			0		
職場でのストレス	1 (0.2)	424.4	0.2	0			0		

Includes events with a start date between first dose and +30 days post last dose date.
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*365.25*(total number of subjects with the AE)/total exposure time for the selected AE under each treatment.
MedDRA: 23.0
Source: Table S.6.2.3

APPENDIX 8　　IM011-046 試験：治験薬と関係のある有害事象（治験薬投与例）

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 531 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Placebo N = 165 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Apremilast N = 168 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	117 (22.0)	353.9	33.1	20 (12.1)	44.3	45.2	45 (26.8)	96.0	46.9
感染症および寄生虫症	49 (9.2)	399.7	12.3	4 (2.4)	48.0	8.3	8 (4.8)	113.7	7.0
上咽頭炎	13 (2.4)	417.0	3.1	0			2 (1.2)	116.8	1.7
上気道感染	12 (2.3)	419.1	2.9	3 (1.8)	48.4	6.2	3 (1.8)	116.7	2.6
毛包炎	4 (0.8)	422.4	0.9	0			0		
帯状疱疹	4 (0.8)	424.5	0.9	0			0		
咽頭炎	4 (0.8)	422.7	0.9	0			2 (1.2)	117.0	1.7
気管支炎	2 (0.4)	423.8	0.5	0			0		
口腔ヘルペス	2 (0.4)	423.2	0.5	0			1 (0.6)	117.4	0.9
尿路感染	2 (0.4)	423.4	0.5	1 (0.6)	48.3	2.1	0		
体部白癬	1 (0.2)	424.3	0.2	0			0		
蜂巣炎	1 (0.2)	424.3	0.2	0			0		
真菌性耳感染	1 (0.2)	424.7	0.2	0			0		
せつ	1 (0.2)	424.5	0.2	0			0		
インフルエンザ	1 (0.2)	424.3	0.2	0			0		
喉頭炎	1 (0.2)	424.1	0.2	0			0		
扁桃周囲膿瘍	1 (0.2)	424.0	0.2	0			0		
肺炎	1 (0.2)	424.4	0.2	0			0		
鼻炎	1 (0.2)	424.5	0.2	0			0		
副鼻腔炎	1 (0.2)	424.7	0.2	0			0		
足部白癬	1 (0.2)	424.6	0.2	0			0		

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 531 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Placebo N = 165 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Apremilast N = 168 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
歯膿瘍	1 (0.2)	424.2	0.2	0			0		
限局性感染	0			0			1 (0.6)	117.1	0.9
白癬感染	0			1 (0.6)	48.5	2.1	0		
胃腸障害	32 (6.0)	401.3	8.0	7 (4.2)	47.2	14.8	26 (15.5)	104.1	25.0
下痢	14 (2.6)	415.3	3.4	5 (3.0)	47.6	10.5	11 (6.5)	113.0	9.7
悪心	6 (1.1)	419.3	1.4	1 (0.6)	48.3	2.1	15 (8.9)	110.4	13.6
アフタ性潰瘍	4 (0.8)	421.9	0.9	0			0		
腹痛	2 (0.4)	423.5	0.5	1 (0.6)	48.5	2.1	1 (0.6)	117.1	0.9
消化不良	2 (0.4)	423.7	0.5	0			1 (0.6)	117.0	0.9
腹部不快感	1 (0.2)	423.9	0.2	0			0		
上腹部痛	1 (0.2)	424.3	0.2	0			1 (0.6)	117.7	0.8
口角口唇炎	1 (0.2)	424.4	0.2	0			0		
腸炎	1 (0.2)	424.7	0.2	0			0		
軟便	1 (0.2)	423.8	0.2	0			0		
食中毒	1 (0.2)	423.9	0.2	0			0		
排便回数増加	1 (0.2)	424.0	0.2	0			0		
胃食道逆流性疾患	1 (0.2)	423.9	0.2	0			0		
口腔内潰瘍形成	1 (0.2)	423.8	0.2	0			1 (0.6)	117.9	0.8
口内炎	1 (0.2)	424.3	0.2	0			0		
鼓腸	0			0			1 (0.6)	117.5	0.9
消化器痛	0			0			1 (0.6)	117.8	0.8
嘔吐	0			0			4 (2.4)	116.7	3.4

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 531 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Placebo N = 165 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Apremilast N = 168 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
皮膚および皮下組織障害	26 (4.9)	409.4	6.4	3 (1.8)	47.9	6.3	6 (3.6)	116.5	5.2
ざ瘡	4 (0.8)	422.0	0.9	0			0		
そう痒症	4 (0.8)	422.6	0.9	1 (0.6)	48.3	2.1	1 (0.6)	117.7	0.8
酒さ	4 (0.8)	421.8	0.9	0			0		
蕁麻疹	4 (0.8)	422.4	0.9	1 (0.6)	48.3	2.1	1 (0.6)	117.4	0.9
発疹	3 (0.6)	423.5	0.7	0			1 (0.6)	117.8	0.8
ざ瘡様皮膚炎	2 (0.4)	423.2	0.5	0			0		
多汗症	2 (0.4)	423.6	0.5	0			0		
脱毛症	1 (0.2)	424.7	0.2	0			0		
皮膚乾燥	1 (0.2)	424.3	0.2	0			1 (0.6)	117.6	0.9
紅斑	1 (0.2)	423.8	0.2	0			1 (0.6)	117.8	0.8
乾癬	1 (0.2)	424.7	0.2	1 (0.6)	48.5	2.1	0		
皮脂欠乏性湿疹	0			0			1 (0.6)	117.8	0.8
臨床検査	12 (2.3)	418.8	2.9	3 (1.8)	47.8	6.3	0		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (0.8)	423.0	0.9	1 (0.6)	48.3	2.1	0		
Ｃ－反応性蛋白増加	2 (0.4)	423.5	0.5	0			0		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	423.9	0.2	0			0		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	423.9	0.2	1 (0.6)	48.3	2.1	0		
血中β－Ｄ－グルカン増加	1 (0.2)	424.7	0.2	0			0		
血中免疫グロブリンＥ増加	1 (0.2)	424.5	0.2	0			0		
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.2)	423.9	0.2	0			0		
血中尿酸増加	1 (0.2)	424.1	0.2	0			0		

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 531 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Placebo N = 165 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Apremilast N = 168 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
好酸球数増加	1 (0.2)	424.0	0.2	0			0		
糸球体濾過率減少	1 (0.2)	424.7	0.2	0			0		
ヘモグロビン減少	0			1 (0.6)	48.3	2.1	0		
神経系障害	12 (2.3)	417.0	2.9	4 (2.4)	47.7	8.4	11 (6.5)	112.0	9.8
頭痛	10 (1.9)	418.6	2.4	4 (2.4)	47.7	8.4	9 (5.4)	113.5	7.9
浮動性めまい	1 (0.2)	423.8	0.2	0			2 (1.2)	116.4	1.7
傾眠	1 (0.2)	424.1	0.2	0			0		
筋骨格系および結合組織障害	6 (1.1)	421.6	1.4	0			2 (1.2)	117.2	1.7
背部痛	2 (0.4)	423.4	0.5	0			0		
筋骨格痛	1 (0.2)	424.3	0.2	0			0		
筋肉痛	1 (0.2)	424.7	0.2	0			1 (0.6)	117.5	0.9
四肢痛	1 (0.2)	424.6	0.2	0			0		
横紋筋融解症	1 (0.2)	423.9	0.2	0			0		
関節痛	0			0			1 (0.6)	117.6	0.9
血液およびリンパ系障害	5 (0.9)	422.2	1.2	0			1 (0.6)	117.0	0.9
白血球減少症	4 (0.8)	422.8	0.9	0			0		
好酸球増加症	2 (0.4)	423.9	0.5	0			0		
リンパ球増加症	1 (0.2)	424.3	0.2	0			0		
リンパ球減少症	1 (0.2)	424.6	0.2	0			0		
好中球減少症	1 (0.2)	424.3	0.2	0			0		
貧血	0			0			1 (0.6)	117.0	0.9
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (0.9)	420.5	1.2	0			3 (1.8)	115.9	2.6

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 531 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Placebo N = 165 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Apremilast N = 168 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
疲労	3 (0.6)	422.0	0.7	0			2 (1.2)	116.6	1.7
無力症	1 (0.2)	424.0	0.2	0			0		
非心臓性胸痛	1 (0.2)	423.8	0.2	0			0		
発熱	1 (0.2)	424.3	0.2	0			0		
嚢胞破裂	0			0			1 (0.6)	117.3	0.9
代謝および栄養障害	4 (0.8)	422.1	0.9	2 (1.2)	48.2	4.2	2 (1.2)	116.2	1.7
食欲減退	1 (0.2)	424.3	0.2	1 (0.6)	48.5	2.1	2 (1.2)	116.2	1.7
高血糖	1 (0.2)	424.1	0.2	0			0		
高トリグリセリド血症	1 (0.2)	424.1	0.2	0			0		
食欲亢進	1 (0.2)	424.0	0.2	0			0		
食欲障害	0			1 (0.6)	48.3	2.1	0		
精神障害	4 (0.8)	422.5	0.9	2 (1.2)	48.2	4.1	3 (1.8)	117.5	2.6
気分変化	3 (0.6)	423.5	0.7	1 (0.6)	48.3	2.1	0		
異常な夢	1 (0.2)	423.8	0.2	0			0		
不安	1 (0.2)	424.6	0.2	0			1 (0.6)	117.8	0.8
うつ病	0			1 (0.6)	48.5	2.1	1 (0.6)	117.7	0.8
消極的思考	0			0			1 (0.6)	117.9	0.8
自殺念慮	0			0			1 (0.6)	117.8	0.8
心臓障害	2 (0.4)	424.0	0.5	0			1 (0.6)	117.8	0.8
心筋梗塞	1 (0.2)	424.7	0.2	0			1 (0.6)	117.8	0.8
洞性徐脈	1 (0.2)	424.1	0.2	0			0		
冠動脈硬化症	0			0			1 (0.6)	117.8	0.8

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 531 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Placebo N = 165 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Apremilast N = 168 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
冠動脈疾患	0			0			1 (0.6)	117.8	0.8
肝胆道系障害	1 (0.2)	424.7	0.2	0			0		
肝機能異常	1 (0.2)	424.7	0.2	0			0		
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.2)	424.8	0.2	0			0		
自然流産	1 (0.2)	424.8	0.2	0			0		
腎および尿路障害	1 (0.2)	423.8	0.2	0			0		
頻尿	1 (0.2)	423.8	0.2	0			0		
生殖系および乳房障害	1 (0.2)	424.1	0.2	0			0		
前立腺炎	1 (0.2)	424.1	0.2	0			0		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.2)	423.8	0.2	1 (0.6)	48.3	2.1	1 (0.6)	117.7	0.8
鼻閉	1 (0.2)	423.8	0.2	0			1 (0.6)	117.7	0.8
咳嗽	0			1 (0.6)	48.3	2.1	0		
血管障害	0			0			2 (1.2)	117.8	1.7
高血圧	0			0			2 (1.2)	117.8	1.7

Includes events with a start date between first dose and +30 days post last dose date.
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*365.25*(total number of subjects with the AE)/total exposure time for the selected AE under each treatment.
MedDRA: 23.0
Source: Table S.6.3.2

APPENDIX 9　　IM011-047 試験：全ての有害事象（治験薬投与例）

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 833 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Placebo N = 501 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Apremilast N = 254 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	600 (72.0)	247.6	242.4	277 (55.3)	125.1	221.5	172 (67.7)	52.2	329.6
感染症および寄生虫症	381 (45.7)	374.2	101.8	134 (26.7)	167.5	80.0	83 (32.7)	87.8	94.5
上咽頭炎	133 (16.0)	498.1	26.7	47 (9.4)	190.2	24.7	28 (11.0)	101.1	27.7
上気道感染	74 (8.9)	525.0	14.1	27 (5.4)	195.6	13.8	21 (8.3)	103.9	20.2
咽頭炎	28 (3.4)	550.5	5.1	4 (0.8)	200.3	2.0	2 (0.8)	108.3	1.8
尿路感染	22 (2.6)	554.3	4.0	6 (1.2)	199.5	3.0	4 (1.6)	107.3	3.7
口腔ヘルペス	19 (2.3)	552.7	3.4	2 (0.4)	201.0	1.0	0		
気管支炎	18 (2.2)	554.3	3.2	3 (0.6)	200.8	1.5	4 (1.6)	107.8	3.7
毛包炎	18 (2.2)	553.3	3.3	0			0		
胃腸炎	16 (1.9)	555.8	2.9	6 (1.2)	199.6	3.0	4 (1.6)	107.2	3.7
ウイルス性上気道感染	15 (1.8)	553.2	2.7	6 (1.2)	200.5	3.0	1 (0.4)	108.2	0.9
鼻炎	14 (1.7)	555.5	2.5	4 (0.8)	200.8	2.0	8 (3.1)	106.1	7.5
副鼻腔炎	14 (1.7)	553.7	2.5	4 (0.8)	200.2	2.0	6 (2.4)	107.1	5.6
ウイルス性胃腸炎	9 (1.1)	557.7	1.6	1 (0.2)	201.4	0.5	4 (1.6)	107.6	3.7
耳感染	8 (1.0)	558.6	1.4	2 (0.4)	200.8	1.0	1 (0.4)	108.4	0.9
インフルエンザ	8 (1.0)	557.7	1.4	6 (1.2)	199.5	3.0	2 (0.8)	108.3	1.8
肺炎	8 (1.0)	558.6	1.4	1 (0.2)	201.3	0.5	0		
扁桃炎	8 (1.0)	557.7	1.4	1 (0.2)	201.0	0.5	0		
単純ヘルペス	7 (0.8)	557.3	1.3	3 (0.6)	200.3	1.5	1 (0.4)	108.1	0.9
結膜炎	6 (0.7)	559.4	1.1	0			1 (0.4)	108.2	0.9
外耳炎	6 (0.7)	559.3	1.1	2 (0.4)	201.0	1.0	0		

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 833 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Placebo N = 501 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Apremilast N = 254 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
歯感染	6 (0.7)	559.4	1.1	0			0		
下気道感染	5 (0.6)	559.3	0.9	0			2 (0.8)	108.2	1.8
中耳炎	5 (0.6)	560.3	0.9	1 (0.2)	201.4	0.5	1 (0.4)	108.5	0.9
ウイルス感染	5 (0.6)	559.6	0.9	0			0		
外陰膣真菌感染	5 (0.6)	560.5	0.9	0			1 (0.4)	108.4	0.9
ＣＯＶＩＤ－１９	4 (0.5)	561.3	0.7	2 (0.4)	201.1	1.0	0		
麦粒腫	4 (0.5)	559.8	0.7	0			1 (0.4)	108.5	0.9
レンサ球菌性咽頭炎	4 (0.5)	560.2	0.7	0			0		
歯膿瘍	4 (0.5)	560.3	0.7	1 (0.2)	201.0	0.5	1 (0.4)	108.2	0.9
蜂巣炎	3 (0.4)	560.6	0.5	3 (0.6)	200.9	1.5	0		
膀胱炎	3 (0.4)	560.3	0.5	1 (0.2)	200.9	0.5	1 (0.4)	108.5	0.9
せつ	3 (0.4)	560.5	0.5	0			1 (0.4)	108.4	0.9
消化管感染	3 (0.4)	560.6	0.5	0			0		
歯肉炎	3 (0.4)	560.1	0.5	0			1 (0.4)	108.1	0.9
ヘリコバクター感染	3 (0.4)	561.1	0.5	0			0		
帯状疱疹	3 (0.4)	560.2	0.5	1 (0.2)	201.4	0.5	0		
喉頭炎	3 (0.4)	560.7	0.5	0			1 (0.4)	108.2	0.9
急性副鼻腔炎	2 (0.2)	561.5	0.4	0			0		
憩室炎	2 (0.2)	560.7	0.4	0			0		
膿痂疹	2 (0.2)	560.9	0.4	0			0		
口腔カンジダ症	2 (0.2)	560.5	0.4	0			0		
急性中耳炎	2 (0.2)	561.3	0.4	0			0		

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 833 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Placebo N = 501 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Apremilast N = 254 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
爪囲炎	2 (0.2)	560.7	0.4	3 (0.6)	201.0	1.5	0		
膿疱性皮疹	2 (0.2)	560.8	0.4	0			0		
気道感染	2 (0.2)	560.4	0.4	0			1 (0.4)	108.2	0.9
皮下組織膿瘍	2 (0.2)	561.3	0.4	0			0		
ＣＯＶＩＤ－１９の疑い	2 (0.2)	561.4	0.4	0			0		
肛門膿瘍	1 (0.1)	561.8	0.2	1 (0.2)	201.4	0.5	0		
細菌尿	1 (0.1)	561.9	0.2	1 (0.2)	201.2	0.5	0		
ウイルス性結膜炎	1 (0.1)	561.6	0.2	0			0		
歯瘻	1 (0.1)	561.4	0.2	0			0		
ウイルス性耳感染	1 (0.1)	561.7	0.2	0			0		
膿瘡	1 (0.1)	561.6	0.2	0			0		
子宮内膜炎	1 (0.1)	561.0	0.2	0			0		
ウイルス性腸炎	1 (0.1)	561.6	0.2	0			0		
大腸菌性尿路感染	1 (0.1)	561.5	0.2	0			0		
眼感染	1 (0.1)	561.7	0.2	0			0		
皮膚真菌感染	1 (0.1)	561.3	0.2	1 (0.2)	201.0	0.5	0		
細菌性消化管感染	1 (0.1)	561.3	0.2	0			0		
ウイルス性消化管感染	1 (0.1)	561.0	0.2	1 (0.2)	201.2	0.5	0		
手足口病	1 (0.1)	561.0	0.2	0			0		
咬傷感染	1 (0.1)	561.3	0.2	0			0		
伝染性単核症	1 (0.1)	561.5	0.2	0			0		
迷路炎	1 (0.1)	561.0	0.2	0			0		

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 833 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Placebo N = 501 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Apremilast N = 254 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
鼓膜炎	1 (0.1)	561.5	0.2	0			0		
眼帯状疱疹	1 (0.1)	561.6	0.2	0			0		
歯周炎	1 (0.1)	561.7	0.2	0			0		
クラミジア性肺炎	1 (0.1)	561.5	0.2	0			0		
マイコプラズマ性肺炎	1 (0.1)	561.5	0.2	0			0		
前立腺感染	1 (0.1)	561.5	0.2	0			0		
化膿	1 (0.1)	561.5	0.2	0			0		
膿疱	1 (0.1)	561.0	0.2	0			0		
腎盂腎炎	1 (0.1)	561.0	0.2	0			0		
ウイルス性気道感染	1 (0.1)	561.1	0.2	1 (0.2)	201.3	0.5	0		
敗血症	1 (0.1)	561.8	0.2	0			0		
皮膚カンジダ	1 (0.1)	561.5	0.2	1 (0.2)	201.3	0.5	0		
皮膚感染	1 (0.1)	561.1	0.2	0			0		
レンサ球菌性菌血症	1 (0.1)	561.8	0.2	0			0		
レンサ球菌感染	1 (0.1)	561.1	0.2	0			1 (0.4)	108.4	0.9
足部白癬	1 (0.1)	561.2	0.2	1 (0.2)	201.1	0.5	0		
癜風	1 (0.1)	561.6	0.2	0			1 (0.4)	108.3	0.9
細菌性扁桃炎	1 (0.1)	561.6	0.2	0			0		
気管炎	1 (0.1)	561.0	0.2	0			0		
腟感染	1 (0.1)	561.1	0.2	0			0		
移植血管感染	1 (0.1)	561.2	0.2	0			0		
ウイルス性下痢	1 (0.1)	561.4	0.2	0			0		

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 833 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Placebo N = 501 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Apremilast N = 254 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
ウイルス性迷路炎	1 (0.1)	561.9	0.2	1 (0.2)	201.4	0.5	0		
ウイルス性咽頭炎	1 (0.1)	561.8	0.2	0			0		
外陰部腟カンジダ症	1 (0.1)	561.8	0.2	1 (0.2)	201.3	0.5	0		
創傷感染	1 (0.1)	561.9	0.2	0			0		
四肢膿瘍	0			1 (0.2)	201.0	0.5	0		
細菌性腟症	0			0			1 (0.4)	108.3	0.9
ブラストシスティス感染	0			0			1 (0.4)	108.2	0.9
丹毒	0			1 (0.2)	201.3	0.5	0		
ウイルス性胃炎	0			0			1 (0.4)	108.1	0.9
性器感染	0			1 (0.2)	201.1	0.5	0		
真菌性性器感染	0			0			1 (0.4)	108.2	0.9
細菌性角膜炎	0			1 (0.2)	201.0	0.5	0		
ライム病	0			1 (0.2)	201.2	0.5	0		
マイコプラズマ感染	0			0			1 (0.4)	108.6	0.9
爪真菌症	0			1 (0.2)	201.2	0.5	0		
口腔細菌感染	0			1 (0.2)	201.4	0.5	0		
細菌性咽頭炎	0			1 (0.2)	201.0	0.5	0		
咽頭扁桃炎	0			1 (0.2)	201.4	0.5	0		
ブドウ球菌感染	0			0			1 (0.4)	108.4	0.9
股部白癬	0			2 (0.4)	200.5	1.0	0		
レンサ球菌性扁桃炎	0			0			1 (0.4)	108.3	0.9
外陰腟炎	0			1 (0.2)	200.9	0.5	1 (0.4)	108.1	0.9

	BMS-986165 6 mg QD N = 833			Placebo N = 501			Apremilast N = 254		
System Organ Class Preferred Term	n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
シュードモナス性創感染	0			0			1 (0.4)	108.3	0.9
ブドウ球菌性創感染	0			0			1 (0.4)	108.3	0.9
胃腸障害	115 (13.8)	504.3	22.8	55 (11.0)	187.5	29.3	73 (28.7)	83.9	87.0
下痢	39 (4.7)	538.9	7.2	22 (4.4)	195.9	11.2	35 (13.8)	96.0	36.5
悪心	13 (1.6)	554.5	2.3	6 (1.2)	199.7	3.0	26 (10.2)	99.7	26.1
歯痛	13 (1.6)	557.2	2.3	4 (0.8)	200.9	2.0	1 (0.4)	108.2	0.9
嘔吐	13 (1.6)	555.9	2.3	7 (1.4)	199.4	3.5	4 (1.6)	107.5	3.7
アフタ性潰瘍	11 (1.3)	556.1	2.0	0			0		
腹痛	10 (1.2)	557.2	1.8	3 (0.6)	200.5	1.5	6 (2.4)	107.3	5.6
齲歯	7 (0.8)	558.9	1.3	4 (0.8)	200.6	2.0	1 (0.4)	108.3	0.9
鼓腸	6 (0.7)	559.5	1.1	1 (0.2)	201.2	0.5	2 (0.8)	108.0	1.9
消化不良	5 (0.6)	558.8	0.9	1 (0.2)	201.3	0.5	2 (0.8)	107.7	1.9
上腹部痛	4 (0.5)	558.9	0.7	2 (0.4)	200.8	1.0	3 (1.2)	107.5	2.8
便秘	4 (0.5)	559.5	0.7	4 (0.8)	200.5	2.0	1 (0.4)	108.0	0.9
腹部不快感	3 (0.4)	560.9	0.5	2 (0.4)	200.9	1.0	2 (0.8)	108.3	1.8
腹部膨満	3 (0.4)	561.2	0.5	0			0		
胃炎	3 (0.4)	560.6	0.5	0			2 (0.8)	107.9	1.9
胃食道逆流性疾患	3 (0.4)	560.6	0.5	1 (0.2)	201.3	0.5	7 (2.8)	106.7	6.6
食中毒	2 (0.2)	560.8	0.4	0			1 (0.4)	108.1	0.9
血便排泄	2 (0.2)	560.8	0.4	0			0		
痔核	2 (0.2)	560.8	0.4	0			1 (0.4)	108.4	0.9
口内炎	2 (0.2)	560.4	0.4	1 (0.2)	200.9	0.5	0		

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 833 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Placebo N = 501 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Apremilast N = 254 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
舌潰瘍	2 (0.2)	560.8	0.4	0			0		
下腹部痛	1 (0.1)	561.4	0.2	0			0		
裂肛	1 (0.1)	561.6	0.2	0			0		
口角口唇炎	1 (0.1)	561.7	0.2	0			1 (0.4)	108.3	0.9
腹水	1 (0.1)	561.8	0.2	0			0		
憩室	1 (0.1)	561.6	0.2	0			0		
心窩部不快感	1 (0.1)	561.7	0.2	0			0		
軟便	1 (0.1)	561.2	0.2	0			0		
胃腸出血	1 (0.1)	561.8	0.2	0			1 (0.4)	108.5	0.9
歯肉出血	1 (0.1)	561.4	0.2	0			0		
歯肉痛	1 (0.1)	561.9	0.2	0			0		
裂孔ヘルニア	1 (0.1)	561.2	0.2	1 (0.2)	201.3	0.5	0		
単径ヘルニア	1 (0.1)	561.6	0.2	0			0		
大腸ポリープ	1 (0.1)	561.6	0.2	0			0		
口腔内潰瘍形成	1 (0.1)	561.4	0.2	2 (0.4)	200.7	1.0	0		
膵腫瘤	1 (0.1)	561.8	0.2	0			0		
口の錯感覚	1 (0.1)	561.3	0.2	0			0		
直腸出血	1 (0.1)	561.8	0.2	0			0		
舌障害	1 (0.1)	561.7	0.2	0			0		
歯の吸収症	1 (0.1)	561.5	0.2	0			0		
肛門ポリープ	0			1 (0.2)	201.1	0.5	0		
排便回数増加	0			2 (0.4)	201.0	1.0	0		

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 833 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Placebo N = 501 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Apremilast N = 254 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
歯肉不快感	0			1 (0.2)	201.2	0.5	0		
歯肉腫脹	0			1 (0.2)	201.2	0.5	0		
過敏性腸症候群	0			0			1 (0.4)	108.5	0.9
口唇潰瘍	0			1 (0.2)	201.1	0.5	0		
非感染性歯肉炎	0			1 (0.2)	201.3	0.5	0		
溢流性下痢	0			0			1 (0.4)	108.3	0.9
直腸ポリープ	0			0			1 (0.4)	108.4	0.9
流涎過多	0			0			1 (0.4)	108.1	0.9
ストレス潰瘍	0			0			1 (0.4)	108.5	0.9
皮膚および皮下組織障害	106 (12.7)	510.7	20.8	39 (7.8)	190.7	20.4	16 (6.3)	103.8	15.4
乾癬	20 (2.4)	552.6	3.6	24 (4.8)	195.3	12.3	5 (2.0)	107.0	4.7
ざ瘡	13 (1.6)	556.0	2.3	1 (0.2)	201.4	0.5	0		
発疹	12 (1.4)	557.7	2.2	0			0		
湿疹	8 (1.0)	556.5	1.4	0			1 (0.4)	108.3	0.9
脂漏性皮膚炎	8 (1.0)	558.8	1.4	0			0		
そう痒症	7 (0.8)	558.2	1.3	4 (0.8)	200.3	2.0	4 (1.6)	107.2	3.7
酒さ	7 (0.8)	558.6	1.3	1 (0.2)	201.3	0.5	2 (0.8)	108.2	1.8
蕁麻疹	5 (0.6)	560.2	0.9	1 (0.2)	200.9	0.5	3 (1.2)	107.9	2.8
脱毛症	4 (0.5)	560.7	0.7	1 (0.2)	201.1	0.5	0		
皮膚炎	4 (0.5)	559.5	0.7	1 (0.2)	201.4	0.5	0		
皮膚乾燥	3 (0.4)	559.3	0.5	0			0		
口囲皮膚炎	3 (0.4)	559.7	0.5	0			0		

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 833 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Placebo N = 501 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Apremilast N = 254 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
光線角化症	2 (0.2)	560.3	0.4	0			0		
水疱	2 (0.2)	561.0	0.4	1 (0.2)	201.1	0.5	0		
接触皮膚炎	2 (0.2)	561.2	0.4	1 (0.2)	201.3	0.5	1 (0.4)	108.2	0.9
紅斑	2 (0.2)	561.7	0.4	2 (0.4)	200.9	1.0	0		
間擦疹	2 (0.2)	561.2	0.4	1 (0.2)	200.8	0.5	0		
皮膚臭異常	2 (0.2)	560.8	0.4	0			0		
円形脱毛症	1 (0.1)	561.5	0.2	0			0		
斑状出血	1 (0.1)	561.4	0.2	0			0		
過剰肉芽組織	1 (0.1)	561.5	0.2	0			0		
環状肉芽腫	1 (0.1)	561.7	0.2	0			0		
滴状乾癬	1 (0.1)	561.5	0.2	0			0		
汗腺炎	1 (0.1)	561.8	0.2	0			0		
多汗症	1 (0.1)	560.9	0.2	1 (0.2)	201.1	0.5	0		
嵌入爪	1 (0.1)	561.5	0.2	0			0		
苔癬様角化症	1 (0.1)	561.4	0.2	0			0		
汗疹	1 (0.1)	561.6	0.2	0			0		
爪乾癬	1 (0.1)	561.0	0.2	0			0		
神経皮膚炎	1 (0.1)	561.5	0.2	1 (0.2)	201.2	0.5	0		
爪破損	1 (0.1)	561.2	0.2	0			1 (0.4)	108.2	0.9
点状出血	1 (0.1)	561.1	0.2	0			0		
炎症後色素沈着変化	1 (0.1)	561.4	0.2	0			0		
丘疹性皮疹	1 (0.1)	561.3	0.2	0			0		

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 833 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Placebo N = 501 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Apremilast N = 254 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
そう痒性皮疹	1 (0.1)	561.3	0.2	0			0		
脂腺過形成	1 (0.1)	561.3	0.2	0			0		
皮膚灼熱感	1 (0.1)	561.2	0.2	0			0		
皮膚変色	1 (0.1)	561.7	0.2	0			0		
皮膚病変	1 (0.1)	561.3	0.2	0			0		
皮膚浮腫	1 (0.1)	561.6	0.2	0			0		
皮膚潰瘍	1 (0.1)	561.6	0.2	0			0		
尋常性白斑	1 (0.1)	561.7	0.2	0			0		
アトピー性皮膚炎	0			1 (0.2)	200.9	0.5	0		
黒子	0			0			1 (0.4)	108.3	0.9
寝汗	0			1 (0.2)	200.9	0.5	0		
爪甲剥離症	0			0			1 (0.4)	108.0	0.9
丘疹	0			0			1 (0.4)	108.1	0.9
アレルギー性そう痒症	0			0			1 (0.4)	108.2	0.9
筋骨格系および結合組織障害	96 (11.5)	518.4	18.5	49 (9.8)	190.7	25.7	35 (13.8)	98.7	35.5
関節痛	29 (3.5)	549.9	5.3	19 (3.8)	197.2	9.6	10 (3.9)	105.9	9.4
背部痛	14 (1.7)	555.0	2.5	6 (1.2)	200.3	3.0	12 (4.7)	105.7	11.4
乾癬性関節症	12 (1.4)	557.0	2.2	8 (1.6)	199.2	4.0	4 (1.6)	107.5	3.7
筋肉痛	10 (1.2)	555.9	1.8	3 (0.6)	201.3	1.5	5 (2.0)	107.2	4.7
四肢痛	6 (0.7)	559.3	1.1	4 (0.8)	200.1	2.0	2 (0.8)	108.0	1.9
筋痙縮	4 (0.5)	559.0	0.7	1 (0.2)	201.3	0.5	1 (0.4)	108.4	0.9
筋骨格痛	4 (0.5)	560.2	0.7	0			0		

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 833 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Placebo N = 501 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Apremilast N = 254 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
頚部痛	4 (0.5)	560.0	0.7	1 (0.2)	201.3	0.5	1 (0.4)	108.4	0.9
変形性関節症	3 (0.4)	560.5	0.5	1 (0.2)	201.4	0.5	0		
滑液包炎	2 (0.2)	561.1	0.4	0			0		
関節腫脹	2 (0.2)	560.1	0.4	0			0		
足底筋膜炎	2 (0.2)	561.5	0.4	0			0		
脊椎痛	2 (0.2)	561.0	0.4	0			1 (0.4)	108.1	0.9
腱炎	2 (0.2)	560.6	0.4	0			0		
関節障害	1 (0.1)	561.4	0.2	0			0		
腋窩腫瘤	1 (0.1)	561.5	0.2	0			0		
末梢部腫瘤	1 (0.1)	561.7	0.2	0			0		
関節硬直	1 (0.1)	561.6	0.2	0			0		
中足骨痛	1 (0.1)	561.6	0.2	0			0		
筋骨格硬直	1 (0.1)	561.6	0.2	1 (0.2)	201.2	0.5	1 (0.4)	108.1	0.9
骨壊死	1 (0.1)	561.0	0.2	0			0		
骨粗鬆症	1 (0.1)	561.0	0.2	1 (0.2)	201.4	0.5	0		
横紋筋融解症	1 (0.1)	561.8	0.2	0			0		
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.1)	561.9	0.2	0			0		
変形性脊椎症	1 (0.1)	561.5	0.2	1 (0.2)	201.1	0.5	1 (0.4)	108.1	0.9
滑液嚢腫	1 (0.1)	561.7	0.2	0			0		
関節炎	0			1 (0.2)	201.2	0.5	2 (0.8)	108.0	1.9
結晶性関節障害	0			1 (0.2)	201.1	0.5	0		
デュプイトラン拘縮	0			1 (0.2)	201.2	0.5	0		

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 833 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Placebo N = 501 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Apremilast N = 254 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
半月板変性	0			0			1 (0.4)	108.1	0.9
臨床検査	87 (10.4)	520.8	16.7	31 (6.2)	193.1	16.1	12 (4.7)	106.0	11.3
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	29 (3.5)	546.8	5.3	10 (2.0)	198.1	5.0	4 (1.6)	107.4	3.7
体重増加	7 (0.8)	559.8	1.3	0			0		
血中リン減少	6 (0.7)	559.1	1.1	2 (0.4)	201.1	1.0	1 (0.4)	108.3	0.9
血中トリグリセリド増加	6 (0.7)	558.7	1.1	1 (0.2)	201.3	0.5	3 (1.2)	108.0	2.8
C－反応性蛋白増加	5 (0.6)	558.6	0.9	1 (0.2)	201.1	0.5	2 (0.8)	108.1	1.9
血中クレアチニン増加	4 (0.5)	559.2	0.7	2 (0.4)	200.9	1.0	0		
糸球体濾過率減少	4 (0.5)	561.0	0.7	0			0		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.4)	560.4	0.5	2 (0.4)	200.8	1.0	1 (0.4)	108.4	0.9
血中ブドウ糖増加	3 (0.4)	561.3	0.5	1 (0.2)	201.1	0.5	0		
血中免疫グロブリンE増加	3 (0.4)	560.3	0.5	3 (0.6)	200.8	1.5	0		
血圧上昇	3 (0.4)	560.2	0.5	0			0		
尿中白血球陽性	3 (0.4)	561.4	0.5	1 (0.2)	201.3	0.5	0		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.2)	561.3	0.4	7 (1.4)	199.2	3.5	1 (0.4)	108.4	0.9
血中コレステロール増加	2 (0.2)	561.4	0.4	1 (0.2)	201.3	0.5	0		
血中尿酸増加	2 (0.2)	559.9	0.4	0			1 (0.4)	108.4	0.9
好中球数増加	2 (0.2)	560.0	0.4	0			0		
ビタミンD減少	2 (0.2)	561.1	0.4	0			0		
白血球数増加	2 (0.2)	560.0	0.4	0			0		
血中ビリルビン増加	1 (0.1)	561.6	0.2	1 (0.2)	201.1	0.5	0		
血中非抱合ビリルビン増加	1 (0.1)	561.6	0.2	1 (0.2)	201.1	0.5	0		

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 833 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Placebo N = 501 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Apremilast N = 254 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
血中ブドウ糖減少	1 (0.1)	560.9	0.2	0			0		
血圧低下	1 (0.1)	561.0	0.2	0			0		
血中ナトリウム異常	1 (0.1)	561.7	0.2	0			0		
心電図２相性T波	1 (0.1)	561.2	0.2	0			0		
好酸球数増加	1 (0.1)	561.5	0.2	0			0		
グリコヘモグロビン増加	1 (0.1)	561.2	0.2	0			0		
肝酵素上昇	1 (0.1)	561.4	0.2	0			1 (0.4)	108.4	0.9
ホルモン値異常	1 (0.1)	561.5	0.2	0			0		
B型インフルエンザウイルス検査陽性	1 (0.1)	561.6	0.2	0			0		
低比重リポ蛋白増加	1 (0.1)	561.5	0.2	0			0		
リンパ球数減少	1 (0.1)	561.1	0.2	0			0		
リンパ球数増加	1 (0.1)	560.9	0.2	0			0		
好中球数減少	1 (0.1)	561.5	0.2	0			0		
ブドウ球菌検査陽性	1 (0.1)	561.0	0.2	0			0		
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.1)	561.5	0.2	1 (0.2)	201.4	0.5	0		
体重減少	1 (0.1)	561.8	0.2	1 (0.2)	201.2	0.5	0		
白血球数減少	1 (0.1)	561.5	0.2	2 (0.4)	200.8	1.0	0		
抱合ビリルビン増加	0			1 (0.2)	201.1	0.5	0		
血中クレアチンホスホキナーゼMB増加	0			1 (0.2)	201.1	0.5	0		
血中尿素増加	0			2 (0.4)	200.7	1.0	0		
血小板数減少	0			1 (0.2)	201.1	0.5	0		
ビタミンＢ１２減少	0			1 (0.2)	201.3	0.5	0		

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 833 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Placebo N = 501 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Apremilast N = 254 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
神経系障害	81 (9.7)	522.2	15.5	27 (5.4)	195.3	13.8	47 (18.5)	94.1	49.9
頭痛	45 (5.4)	539.1	8.3	16 (3.2)	198.0	8.1	30 (11.8)	97.8	30.7
浮動性めまい	8 (1.0)	557.6	1.4	1 (0.2)	201.3	0.5	4 (1.6)	107.5	3.7
坐骨神経痛	6 (0.7)	559.3	1.1	2 (0.4)	200.8	1.0	1 (0.4)	108.2	0.9
片頭痛	5 (0.6)	558.8	0.9	2 (0.4)	200.7	1.0	3 (1.2)	107.8	2.8
手根管症候群	4 (0.5)	560.8	0.7	0			1 (0.4)	108.3	0.9
顔面麻痺	3 (0.4)	560.8	0.5	1 (0.2)	201.3	0.5	0		
感覚鈍麻	2 (0.2)	560.3	0.4	2 (0.4)	201.2	1.0	0		
錯感覚	2 (0.2)	561.9	0.4	0			0		
傾眠	2 (0.2)	560.2	0.4	0			2 (0.8)	107.9	1.9
健忘	1 (0.1)	561.7	0.2	0			0		
失声症	1 (0.1)	560.9	0.2	0			0		
脳血管発作	1 (0.1)	561.8	0.2	0			0		
糖尿病性ニューロパチー	1 (0.1)	561.3	0.2	0			0		
異常感覚	1 (0.1)	560.9	0.2	0			0		
てんかん	1 (0.1)	561.4	0.2	0			0		
顔面痙攣	1 (0.1)	561.7	0.2	0			0		
反射減弱	1 (0.1)	561.0	0.2	0			0		
意識消失	1 (0.1)	561.3	0.2	0			0		
前兆を伴う片頭痛	1 (0.1)	561.0	0.2	0			0		
ミオクロニーてんかん	1 (0.1)	561.6	0.2	0			0		
ヘルペス後神経痛	1 (0.1)	561.2	0.2	0			0		

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 833 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Placebo N = 501 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Apremilast N = 254 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
下肢静止不能症候群	1 (0.1)	561.8	0.2	0			0		
痙攣発作	1 (0.1)	561.8	0.2	0			0		
感覚障害	1 (0.1)	561.2	0.2	0			0		
一過性脳虚血発作	1 (0.1)	561.8	0.2	0			0		
味覚不全	0			0			1 (0.4)	108.0	0.9
企図振戦	0			0			1 (0.4)	108.2	0.9
肋間神経痛	0			1 (0.2)	201.3	0.5	0		
虚血性脳卒中	0			0			1 (0.4)	108.5	0.9
嗜眠	0			1 (0.2)	200.9	0.5	1 (0.4)	108.4	0.9
失神寸前の状態	0			0			2 (0.8)	108.5	1.8
神経根痛	0			0			1 (0.4)	108.4	0.9
失神	0			1 (0.2)	201.1	0.5	0		
緊張性頭痛	0			0			2 (0.8)	107.9	1.9
振戦	0			0			1 (0.4)	108.4	0.9
呼吸器、胸郭および縦隔障害	60 (7.2)	533.0	11.3	22 (4.4)	195.9	11.2	9 (3.5)	106.0	8.5
口腔咽頭痛	18 (2.2)	553.1	3.3	4 (0.8)	200.3	2.0	1 (0.4)	108.1	0.9
咳嗽	11 (1.3)	557.4	2.0	4 (0.8)	200.4	2.0	2 (0.8)	107.7	1.9
アレルギー性鼻炎	6 (0.7)	559.5	1.1	3 (0.6)	200.4	1.5	1 (0.4)	108.1	0.9
喘息	5 (0.6)	559.1	0.9	0			1 (0.4)	108.6	0.9
鼻漏	4 (0.5)	560.3	0.7	2 (0.4)	200.7	1.0	0		
副鼻腔うっ血	3 (0.4)	560.9	0.5	0			0		
呼吸困難	2 (0.2)	561.6	0.4	0			1 (0.4)	108.3	0.9

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 833 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Placebo N = 501 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Apremilast N = 254 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
鼻出血	2 (0.2)	560.5	0.4	2 (0.4)	201.1	1.0	1 (0.4)	108.3	0.9
鼻閉	2 (0.2)	561.3	0.4	0			3 (1.2)	107.7	2.8
鼻中隔弯曲	2 (0.2)	560.9	0.4	0			0		
副鼻腔痛	2 (0.2)	560.6	0.4	0			0		
睡眠時無呼吸症候群	2 (0.2)	560.5	0.4	0			0		
カタル	1 (0.1)	561.2	0.2	0			0		
労作性呼吸困難	1 (0.1)	560.9	0.2	0			0		
鼻潰瘍	1 (0.1)	561.1	0.2	0			0		
湿性咳嗽	1 (0.1)	561.4	0.2	1 (0.2)	201.2	0.5	0		
呼吸不全	1 (0.1)	561.7	0.2	0			0		
くしゃみ	1 (0.1)	561.0	0.2	0			0		
咽喉刺激感	1 (0.1)	561.2	0.2	0			0		
扁桃の炎症	1 (0.1)	561.9	0.2	0			0		
上気道の炎症	1 (0.1)	561.2	0.2	0			0		
声帯の炎症	1 (0.1)	561.8	0.2	0			0		
急性呼吸不全	0			1 (0.2)	201.3	0.5	0		
慢性閉塞性肺疾患	0			2 (0.4)	201.1	1.0	0		
咽喉乾燥	0			1 (0.2)	201.3	0.5	0		
鼻部不快感	0			0			1 (0.4)	108.3	0.9
肺うっ血	0			2 (0.4)	201.1	1.0	0		
副鼻腔ポリープ	0			1 (0.2)	201.1	0.5	0		
傷害、中毒および処置合併症	59 (7.1)	537.3	11.0	16 (3.2)	197.4	8.1	15 (5.9)	104.6	14.3

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 833 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Placebo N = 501 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Apremilast N = 254 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
靭帯捻挫	9 (1.1)	559.2	1.6	3 (0.6)	200.8	1.5	2 (0.8)	107.9	1.9
肉離れ	8 (1.0)	557.5	1.4	0			1 (0.4)	108.1	0.9
挫傷	6 (0.7)	559.7	1.1	3 (0.6)	200.7	1.5	2 (0.8)	107.8	1.9
皮膚裂傷	4 (0.5)	560.9	0.7	0			1 (0.4)	108.2	0.9
節足動物咬傷	3 (0.4)	560.5	0.5	1 (0.2)	201.2	0.5	0		
動物咬傷	2 (0.2)	560.4	0.4	1 (0.2)	201.3	0.5	0		
第１度熱傷	2 (0.2)	560.9	0.4	0			0		
関節損傷	2 (0.2)	560.5	0.4	1 (0.2)	201.1	0.5	0		
四肢損傷	2 (0.2)	561.0	0.4	0			1 (0.4)	108.4	0.9
筋損傷	2 (0.2)	561.0	0.4	0			0		
処置による疼痛	2 (0.2)	561.0	0.4	0			0		
交通事故	2 (0.2)	561.0	0.4	0			0		
熱傷	2 (0.2)	560.8	0.4	0			0		
動物による引っかき傷	1 (0.1)	561.8	0.2	0			0		
骨挫傷	1 (0.1)	561.7	0.2	0			0		
歯科修復不成功	1 (0.1)	561.6	0.2	0			0		
転倒	1 (0.1)	561.4	0.2	0			1 (0.4)	108.1	0.9
足骨折	1 (0.1)	561.8	0.2	0			0		
手骨折	1 (0.1)	561.2	0.2	0			0		
頭部損傷	1 (0.1)	561.5	0.2	0			0		
創部炎症	1 (0.1)	560.9	0.2	0			0		
関節脱臼	1 (0.1)	561.9	0.2	1 (0.2)	201.3	0.5	0		

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 833 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Placebo N = 501 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Apremilast N = 254 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
靭帯断裂	1 (0.1)	561.6	0.2	0			0		
持続性角膜上皮欠損	1 (0.1)	561.8	0.2	0			0		
処置後出血	1 (0.1)	561.8	0.2	0			1 (0.4)	108.4	0.9
外傷後疼痛	1 (0.1)	561.3	0.2	0			0		
引っかき傷	1 (0.1)	561.5	0.2	0			0		
皮膚擦過傷	1 (0.1)	561.5	0.2	1 (0.2)	201.2	0.5	1 (0.4)	108.4	0.9
ストレス骨折	1 (0.1)	561.6	0.2	0			0		
サンバーン	1 (0.1)	560.9	0.2	0			0		
腱断裂	1 (0.1)	561.6	0.2	0			0		
節足動物刺傷	0			0			2 (0.8)	108.1	1.9
第２度熱傷	0			0			1 (0.4)	108.2	0.9
胸部損傷	0			0			2 (0.8)	108.5	1.8
鎖骨骨折	0			0			1 (0.4)	108.1	0.9
顔面骨骨折	0			2 (0.4)	200.7	1.0	0		
前腕骨折	0			1 (0.2)	201.2	0.5	0		
鼻部損傷	0			1 (0.2)	201.4	0.5	0		
処置後発熱	0			1 (0.2)	201.4	0.5	0		
処置によるめまい	0			0			1 (0.4)	108.1	0.9
軟部組織損傷	0			1 (0.2)	201.2	0.5	0		
歯牙破折	0			0			1 (0.4)	108.4	0.9
外傷性血腫	0			1 (0.2)	201.0	0.5	0		
代謝および栄養障害	52 (6.2)	535.2	9.7	20 (4.0)	198.6	10.1	8 (3.1)	106.0	7.5

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 833 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Placebo N = 501 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Apremilast N = 254 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
糖尿病	11 (1.3)	556.2	2.0	3 (0.6)	201.0	1.5	0		
高コレステロール血症	8 (1.0)	558.1	1.4	1 (0.2)	201.2	0.5	0		
高血糖	6 (0.7)	559.1	1.1	2 (0.4)	201.0	1.0	1 (0.4)	108.2	0.9
高トリグリセリド血症	5 (0.6)	559.0	0.9	4 (0.8)	201.0	2.0	2 (0.8)	107.8	1.9
低リン酸血症	4 (0.5)	558.5	0.7	0			1 (0.4)	108.1	0.9
２型糖尿病	4 (0.5)	560.8	0.7	0			1 (0.4)	108.4	0.9
食欲減退	3 (0.4)	559.8	0.5	2 (0.4)	200.9	1.0	1 (0.4)	108.3	0.9
脱水	3 (0.4)	560.4	0.5	1 (0.2)	201.3	0.5	0		
痛風	3 (0.4)	560.5	0.5	0			1 (0.4)	108.1	0.9
高尿酸血症	3 (0.4)	560.1	0.5	0			0		
高脂血症	2 (0.2)	560.8	0.4	0			0		
低血糖	2 (0.2)	560.8	0.4	0			1 (0.4)	108.1	0.9
コントロール不良の糖尿病	1 (0.1)	560.9	0.2	0			0		
耐糖能障害	1 (0.1)	561.8	0.2	0			0		
高リン酸塩血症	1 (0.1)	561.7	0.2	1 (0.2)	201.2	0.5	0		
空腹時血中ブドウ糖不良	1 (0.1)	560.9	0.2	0			0		
鉄欠乏	1 (0.1)	561.6	0.2	0			0		
ビタミンD欠乏	1 (0.1)	561.8	0.2	3 (0.6)	201.2	1.5	0		
低カリウム血症	0			1 (0.2)	201.3	0.5	0		
低ナトリウム血症	0			1 (0.2)	201.3	0.5	0		
ビタミンＢ１２欠乏	0			1 (0.2)	201.4	0.5	0		
一般・全身障害および投与部位の状態	46 (5.5)	538.1	8.5	20 (4.0)	196.3	10.2	12 (4.7)	105.4	11.4

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 833 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Placebo N = 501 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Apremilast N = 254 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
疲労	12 (1.4)	553.9	2.2	4 (0.8)	200.3	2.0	3 (1.2)	108.2	2.8
発熱	11 (1.3)	556.7	2.0	3 (0.6)	201.0	1.5	0		
インフルエンザ様疾患	7 (0.8)	558.8	1.3	1 (0.2)	201.4	0.5	2 (0.8)	107.9	1.9
末梢性浮腫	4 (0.5)	559.8	0.7	3 (0.6)	200.7	1.5	1 (0.4)	108.2	0.9
非心臓性胸痛	3 (0.4)	559.6	0.5	0			0		
倦怠感	2 (0.2)	560.6	0.4	0			0		
無力症	1 (0.1)	561.2	0.2	1 (0.2)	201.2	0.5	0		
胸痛	1 (0.1)	561.8	0.2	0			0		
冷感	1 (0.1)	561.6	0.2	0			0		
全身健康状態悪化	1 (0.1)	560.9	0.2	0			0		
小結節	1 (0.1)	561.2	0.2	1 (0.2)	200.9	0.5	0		
骨盤腔内腫瘤	1 (0.1)	561.3	0.2	0			0		
恥骨上痛	1 (0.1)	561.6	0.2	0			0		
顔面腫脹	1 (0.1)	561.6	0.2	1 (0.2)	200.9	0.5	0		
温度変化不耐症	1 (0.1)	561.2	0.2	0			0		
血管穿刺部位内出血	1 (0.1)	561.6	0.2	0			0		
血管穿刺部位血腫	1 (0.1)	561.6	0.2	0			0		
血管穿刺部位静脈炎	1 (0.1)	561.6	0.2	0			0		
胸部不快感	0			1 (0.2)	201.2	0.5	0		
悪寒	0			0			2 (0.8)	107.7	1.9
嚢胞	0			2 (0.4)	200.7	1.0	1 (0.4)	108.2	0.9
宿酔	0			0			1 (0.4)	108.1	0.9

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 833 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Placebo N = 501 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Apremilast N = 254 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
疼痛	0			0			1 (0.4)	108.5	0.9
末梢腫脹	0			2 (0.4)	201.0	1.0	1 (0.4)	108.2	0.9
乾燥症	0			1 (0.2)	201.3	0.5	0		
血管障害	33 (4.0)	546.9	6.0	8 (1.6)	199.9	4.0	9 (3.5)	106.3	8.5
高血圧	25 (3.0)	548.8	4.6	5 (1.0)	200.6	2.5	7 (2.8)	106.9	6.5
深部静脈血栓症	1 (0.1)	561.8	0.2	0			0		
血腫	1 (0.1)	561.8	0.2	0			0		
ルリッシュ症候群	1 (0.1)	561.6	0.2	0			0		
悪性高血圧	1 (0.1)	561.1	0.2	0			0		
末梢冷感	1 (0.1)	561.5	0.2	0			0		
ショック	1 (0.1)	561.7	0.2	0			0		
血栓症	1 (0.1)	561.8	0.2	0			0		
静脈瘤	1 (0.1)	561.7	0.2	0			0		
動脈硬化症	0			1 (0.2)	201.2	0.5	0		
低血圧	0			1 (0.2)	201.1	0.5	0		
腸骨動脈閉塞	0			1 (0.2)	201.2	0.5	0		
末梢動脈閉塞性疾患	0			0			1 (0.4)	108.1	0.9
末梢動脈閉塞	0			1 (0.2)	201.4	0.5	1 (0.4)	108.1	0.9
表在性血栓性静脈炎	0			0			1 (0.4)	108.4	0.9
静脈瘤破裂	0			1 (0.2)	201.2	0.5	0		
精神障害	26 (3.1)	552.3	4.7	11 (2.2)	199.5	5.5	7 (2.8)	106.5	6.6
不安	7 (0.8)	560.0	1.2	1 (0.2)	201.1	0.5	2 (0.8)	108.3	1.8

	BMS-986165 6 mg QD N = 833			Placebo N = 501			Apremilast N = 254		
System Organ Class Preferred Term	n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
不眠症	6 (0.7)	559.4	1.1	2 (0.4)	201.1	1.0	2 (0.8)	107.8	1.9
抑うつ気分	5 (0.6)	560.2	0.9	1 (0.2)	201.2	0.5	1 (0.4)	108.2	0.9
うつ病	4 (0.5)	559.9	0.7	3 (0.6)	201.1	1.5	0		
パニック発作	3 (0.4)	561.4	0.5	0			0		
睡眠障害	2 (0.2)	560.3	0.4	0			0		
リビドー減退	1 (0.1)	561.4	0.2	1 (0.2)	201.1	0.5	0		
気分動揺	1 (0.1)	561.8	0.2	0			0		
自殺念慮	1 (0.1)	561.8	0.2	1 (0.2)	201.3	0.5	0		
攻撃性	0			0			1 (0.4)	108.1	0.9
怒り	0			0			1 (0.4)	108.1	0.9
不安障害	0			1 (0.2)	201.2	0.5	0		
注意欠如・多動性障害	0			1 (0.2)	201.4	0.5	0		
初期不眠症	0			1 (0.2)	201.2	0.5	0		
大うつ病	0			1 (0.2)	201.3	0.5	0		
腎および尿路障害	22 (2.6)	550.8	4.0	6 (1.2)	199.2	3.0	6 (2.4)	107.2	5.6
血尿	6 (0.7)	558.1	1.1	1 (0.2)	201.2	0.5	1 (0.4)	108.4	0.9
腎結石症	5 (0.6)	559.5	0.9	2 (0.4)	200.6	1.0	1 (0.4)	108.2	0.9
急性腎障害	2 (0.2)	561.3	0.4	0			0		
腎機能障害	2 (0.2)	561.5	0.4	0			1 (0.4)	108.2	0.9
着色尿	1 (0.1)	561.8	0.2	0			0		
慢性腎臓病	1 (0.1)	561.8	0.2	1 (0.2)	201.3	0.5	1 (0.4)	108.3	0.9
非感染性膀胱炎	1 (0.1)	561.9	0.2	0			0		

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 833 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Placebo N = 501 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Apremilast N = 254 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
多尿	1 (0.1)	560.9	0.2	0			0		
蛋白尿	1 (0.1)	561.2	0.2	0			1 (0.4)	108.4	0.9
腎仙痛	1 (0.1)	561.0	0.2	1 (0.2)	201.1	0.5	1 (0.4)	108.2	0.9
腎嚢胞	1 (0.1)	561.3	0.2	0			0		
尿失禁	1 (0.1)	561.0	0.2	0			0		
尿路結石	0			0			1 (0.4)	108.2	0.9
排尿困難	0			1 (0.2)	201.2	0.5	0		
腎不全	0			1 (0.2)	201.0	0.5	0		
腎損傷	0			1 (0.2)	201.0	0.5	0		
腹圧性尿失禁	0			1 (0.2)	201.0	0.5	0		
尿路障害	0			0			1 (0.4)	108.6	0.9
生殖系および乳房障害	20 (2.4)	553.5	3.6	5 (1.0)	199.9	2.5	5 (2.0)	107.0	4.7
勃起不全	3 (0.4)	561.3	0.5	1 (0.2)	201.1	0.5	0		
前立腺炎	3 (0.4)	561.2	0.5	0			0		
良性前立腺肥大症	2 (0.2)	561.6	0.4	1 (0.2)	201.3	0.5	0		
無月経	1 (0.1)	560.9	0.2	0			0		
亀頭包皮炎	1 (0.1)	561.1	0.2	0			0		
乳房腫大	1 (0.1)	561.3	0.2	0			0		
乳房痛	1 (0.1)	561.0	0.2	0			0		
子宮頚部上皮異形成	1 (0.1)	561.4	0.2	0			0		
月経困難症	1 (0.1)	561.1	0.2	0			0		
月経遅延	1 (0.1)	561.6	0.2	0			0		

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 833 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Placebo N = 501 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Apremilast N = 254 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
不規則月経	1 (0.1)	561.5	0.2	1 (0.2)	200.9	0.5	0		
不正子宮出血	1 (0.1)	561.5	0.2	0			0		
卵巣嚢胞破裂	1 (0.1)	561.6	0.2	0			0		
多嚢胞性卵巣	1 (0.1)	561.9	0.2	0			0		
陰嚢嚢胞	1 (0.1)	561.1	0.2	1 (0.2)	201.3	0.5	0		
腟出血	1 (0.1)	561.8	0.2	0			1 (0.4)	108.3	0.9
外陰腟そう痒症	1 (0.1)	561.3	0.2	0			0		
乳房嚢胞	0			0			1 (0.4)	108.1	0.9
乳房圧痛	0			0			1 (0.4)	108.1	0.9
線維嚢胞性乳腺疾患	0			0			1 (0.4)	108.3	0.9
卵巣嚢胞	0			1 (0.2)	201.1	0.5	1 (0.4)	108.4	0.9
血液およびリンパ系障害	16 (1.9)	556.0	2.9	8 (1.6)	199.2	4.0	4 (1.6)	107.5	3.7
白血球減少症	5 (0.6)	559.8	0.9	2 (0.4)	201.1	1.0	1 (0.4)	108.1	0.9
好中球減少症	4 (0.5)	560.0	0.7	1 (0.2)	201.1	0.5	1 (0.4)	108.1	0.9
リンパ球減少症	3 (0.4)	561.0	0.5	2 (0.4)	200.9	1.0	1 (0.4)	108.3	0.9
貧血	2 (0.2)	561.5	0.4	1 (0.2)	201.1	0.5	1 (0.4)	108.4	0.9
鉄欠乏性貧血	2 (0.2)	560.9	0.4	0			0		
リンパ節症	2 (0.2)	560.7	0.4	2 (0.4)	200.9	1.0	0		
内出血発生の増加傾向	1 (0.1)	561.8	0.2	1 (0.2)	201.2	0.5	0		
単球減少症	1 (0.1)	561.4	0.2	0			0		
赤血球増加症	1 (0.1)	561.7	0.2	0			0		
白血球増加症	0			0			1 (0.4)	108.2	0.9

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 833 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Placebo N = 501 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Apremilast N = 254 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
心臓障害	14 (1.7)	555.4	2.5	5 (1.0)	200.6	2.5	0		
心室性期外収縮	4 (0.5)	559.9	0.7	0			0		
動悸	3 (0.4)	560.6	0.5	2 (0.4)	201.1	1.0	0		
心房細動	2 (0.2)	560.6	0.4	0			0		
不安定狭心症	1 (0.1)	561.4	0.2	0			0		
不整脈	1 (0.1)	561.8	0.2	0			0		
冠動脈硬化症	1 (0.1)	561.8	0.2	0			0		
右脚ブロック	1 (0.1)	561.3	0.2	0			0		
心停止	1 (0.1)	561.8	0.2	0			0		
心不全	1 (0.1)	561.8	0.2	0			0		
期外収縮	1 (0.1)	561.2	0.2	0			0		
心筋虚血	1 (0.1)	561.8	0.2	0			0		
頻脈	1 (0.1)	561.0	0.2	1 (0.2)	201.3	0.5	0		
拡張機能障害	0			1 (0.2)	201.2	0.5	0		
心嚢液貯留	0			1 (0.2)	201.3	0.5	0		
眼障害	14 (1.7)	556.2	2.5	1 (0.2)	201.2	0.5	2 (0.8)	108.0	1.9
ドライアイ	3 (0.4)	559.8	0.5	0			0		
眼瞼炎	1 (0.1)	561.8	0.2	0			0		
白内障	1 (0.1)	561.3	0.2	0			0		
霰粒腫	1 (0.1)	561.7	0.2	0			0		
アレルギー性結膜炎	1 (0.1)	561.4	0.2	0			0		
眼瞼湿疹	1 (0.1)	561.9	0.2	0			0		

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 833 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Placebo N = 501 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Apremilast N = 254 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
眼の炎症	1 (0.1)	561.7	0.2	0			0		
眼刺激	1 (0.1)	561.8	0.2	0			0		
眼そう痒症	1 (0.1)	561.0	0.2	0			0		
眼部腫脹	1 (0.1)	560.9	0.2	0			0		
流涙増加	1 (0.1)	561.0	0.2	0			0		
網膜剥離	1 (0.1)	561.8	0.2	0			0		
霧視	1 (0.1)	561.8	0.2	0			2 (0.8)	108.0	1.9
眼のアレルギー	0			1 (0.2)	201.2	0.5	0		
耳および迷路障害	13 (1.6)	554.3	2.3	5 (1.0)	200.0	2.5	4 (1.6)	107.3	3.7
回転性めまい	6 (0.7)	558.1	1.1	3 (0.6)	200.9	1.5	1 (0.4)	108.1	0.9
耳鳴	2 (0.2)	561.0	0.4	1 (0.2)	201.0	0.5	1 (0.4)	108.0	0.9
耳垢栓塞	1 (0.1)	561.2	0.2	0			0		
耳痛	1 (0.1)	561.5	0.2	1 (0.2)	200.9	0.5	1 (0.4)	108.3	0.9
耳管機能障害	1 (0.1)	561.4	0.2	0			0		
外耳痛	1 (0.1)	561.3	0.2	0			0		
頭位性回転性めまい	1 (0.1)	561.0	0.2	0			1 (0.4)	108.5	0.9
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	13 (1.6)	556.8	2.3	3 (0.6)	200.9	1.5	3 (1.2)	107.7	2.8
基底細胞癌	3 (0.4)	560.8	0.5	0			0		
皮膚乳頭腫	2 (0.2)	561.3	0.4	1 (0.2)	201.3	0.5	0		
大腸腺腫	1 (0.1)	561.8	0.2	0			0		
肝細胞癌	1 (0.1)	561.8	0.2	0			0		

	BMS-986165 6 mg QD N = 833			Placebo N = 501			Apremilast N = 254		
System Organ Class Preferred Term	n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
脂肪腫	1 (0.1)	561.2	0.2	0			0		
化膿性肉芽腫	1 (0.1)	561.5	0.2	1 (0.2)	201.1	0.5	0		
脂漏性角化症	1 (0.1)	561.4	0.2	0			1 (0.4)	108.2	0.9
扁平上皮癌	1 (0.1)	561.4	0.2	0			1 (0.4)	108.1	0.9
皮膚有棘細胞癌	1 (0.1)	561.4	0.2	0			0		
子宮平滑筋腫	1 (0.1)	561.2	0.2	0			0		
乳腺腺腫	0			1 (0.2)	201.4	0.5	0		
肺腺癌	0			0			1 (0.4)	108.4	0.9
肝胆道系障害	4 (0.5)	560.7	0.7	3 (0.6)	201.0	1.5	0		
胆石症	2 (0.2)	561.4	0.4	1 (0.2)	201.4	0.5	0		
胆嚢ポリープ	1 (0.1)	561.2	0.2	0			0		
脂肪肝	1 (0.1)	561.6	0.2	2 (0.4)	201.0	1.0	0		
肝炎	1 (0.1)	561.8	0.2	0			0		
薬物性肝障害	0			1 (0.2)	201.2	0.5	0		
免疫系障害	4 (0.5)	560.0	0.7	2 (0.4)	201.0	1.0	1 (0.4)	108.2	0.9
アナフィラキシー反応	1 (0.1)	561.1	0.2	0			0		
薬物過敏症	1 (0.1)	561.3	0.2	0			0		
過敏症	1 (0.1)	561.8	0.2	1 (0.2)	201.3	0.5	0		
季節性アレルギー	1 (0.1)	561.4	0.2	1 (0.2)	201.2	0.5	1 (0.4)	108.2	0.9
動物アレルギー	0			1 (0.2)	201.2	0.5	0		
植物アレルギー	0			1 (0.2)	201.2	0.5	0		
内分泌障害	3 (0.4)	560.1	0.5	1 (0.2)	200.9	0.5	0		

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 833 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Placebo N = 501 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Apremilast N = 254 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
甲状腺機能低下症	2 (0.2)	561.1	0.4	1 (0.2)	200.9	0.5	0		
副甲状腺機能亢進症	1 (0.1)	560.9	0.2	0			0		
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.1)	561.7	0.2	0			1 (0.4)	108.5	0.9
５型高脂血症	1 (0.1)	561.7	0.2	0			0		
胃腸管動静脈奇形	0			0			1 (0.4)	108.5	0.9
社会環境	0			0			1 (0.4)	108.1	0.9
男性更年期	0			0			1 (0.4)	108.1	0.9

Includes events with a start date between first dose and +30 days post last dose date.
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*365.25*(total number of subjects with the AE)/total exposure time for the selected AE under each treatment.
EAIR = Exposure Adjusted Incidence Rate
MedDRA: 23.1
Source: Table S.6.2.3

APPENDIX 10　　IM011-047 試験：治験薬と関係のある有害事象（治験薬投与例）

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 833 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Placebo N = 501 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Apremilast N = 254 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	187 (22.4)	465.4	40.2	76 (15.2)	179.0	42.4	82 (32.3)	82.2	99.8
感染症および寄生虫症	78 (9.4)	526.0	14.8	21 (4.2)	195.4	10.7	20 (7.9)	103.4	19.3
上咽頭炎	20 (2.4)	552.6	3.6	6 (1.2)	200.1	3.0	3 (1.2)	108.0	2.8
上気道感染	18 (2.2)	553.1	3.3	6 (1.2)	199.6	3.0	9 (3.5)	106.3	8.5
口腔ヘルペス	10 (1.2)	557.0	1.8	1 (0.2)	201.3	0.5	0		
副鼻腔炎	8 (1.0)	557.5	1.4	1 (0.2)	200.9	0.5	0		
咽頭炎	6 (0.7)	559.9	1.1	2 (0.4)	200.8	1.0	1 (0.4)	108.3	0.9
単純ヘルペス	4 (0.5)	559.4	0.7	2 (0.4)	200.5	1.0	1 (0.4)	108.1	0.9
気管支炎	3 (0.4)	560.9	0.5	0			0		
毛包炎	3 (0.4)	560.9	0.5	0			0		
外陰膣真菌感染	3 (0.4)	561.1	0.5	0			0		
ＣＯＶＩＤ－１９	2 (0.2)	561.7	0.4	0			0		
帯状疱疹	2 (0.2)	560.6	0.4	1 (0.2)	201.4	0.5	0		
インフルエンザ	2 (0.2)	560.6	0.4	1 (0.2)	200.9	0.5	0		
中耳炎	2 (0.2)	561.5	0.4	0			0		
鼻炎	2 (0.2)	560.4	0.4	0			3 (1.2)	107.7	2.8
扁桃炎	2 (0.2)	561.2	0.4	0			0		
尿路感染	2 (0.2)	561.5	0.4	0			0		
ウイルス性上気道感染	2 (0.2)	561.4	0.4	0			0		
蜂巣炎	1 (0.1)	561.6	0.2	1 (0.2)	201.3	0.5	0		
膀胱炎	1 (0.1)	561.5	0.2	0			0		

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 833 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Placebo N = 501 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Apremilast N = 254 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
眼感染	1 (0.1)	561.7	0.2	0			0		
胃腸炎	1 (0.1)	561.6	0.2	0			1 (0.4)	108.1	0.9
ウイルス性胃腸炎	1 (0.1)	561.5	0.2	0			0		
麦粒腫	1 (0.1)	561.5	0.2	0			1 (0.4)	108.5	0.9
眼帯状疱疹	1 (0.1)	561.6	0.2	0			0		
外耳炎	1 (0.1)	561.6	0.2	0			0		
肺炎	1 (0.1)	561.8	0.2	0			0		
クラミジア性肺炎	1 (0.1)	561.5	0.2	0			0		
マイコプラズマ性肺炎	1 (0.1)	561.5	0.2	0			0		
気道感染	1 (0.1)	561.3	0.2	0			1 (0.4)	108.2	0.9
皮膚カンジダ	1 (0.1)	561.5	0.2	0			0		
細菌性扁桃炎	1 (0.1)	561.6	0.2	0			0		
ウイルス感染	1 (0.1)	561.6	0.2	0			0		
結膜炎	0			0			1 (0.4)	108.2	0.9
耳感染	0			1 (0.2)	201.1	0.5	0		
歯肉炎	0			0			1 (0.4)	108.1	0.9
マイコプラズマ感染	0			0			1 (0.4)	108.6	0.9
爪囲炎	0			1 (0.2)	201.4	0.5	0		
足部白癬	0			1 (0.2)	201.1	0.5	0		
胃腸障害	38 (4.6)	539.8	7.0	19 (3.8)	196.2	9.7	47 (18.5)	92.2	51.0
下痢	15 (1.8)	552.6	2.7	11 (2.2)	198.5	5.5	20 (7.9)	101.1	19.8
アフタ性潰瘍	7 (0.8)	558.5	1.3	0			0		

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 833 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Placebo N = 501 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Apremilast N = 254 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
悪心	7 (0.8)	557.3	1.3	3 (0.6)	200.8	1.5	21 (8.3)	101.5	20.7
腹痛	3 (0.4)	559.7	0.5	1 (0.2)	201.1	0.5	5 (2.0)	107.5	4.7
上腹部痛	3 (0.4)	559.3	0.5	1 (0.2)	201.1	0.5	3 (1.2)	107.5	2.8
消化不良	3 (0.4)	560.1	0.5	0			1 (0.4)	108.1	0.9
鼓腸	3 (0.4)	560.0	0.5	0			2 (0.8)	108.0	1.9
嘔吐	3 (0.4)	561.1	0.5	0			0		
腹部不快感	1 (0.1)	561.7	0.2	0			2 (0.8)	108.3	1.8
便秘	1 (0.1)	560.9	0.2	2 (0.4)	200.9	1.0	0		
心窩部不快感	1 (0.1)	561.7	0.2	0			0		
軟便	1 (0.1)	561.2	0.2	0			0		
胃食道逆流性疾患	1 (0.1)	561.2	0.2	0			1 (0.4)	108.1	0.9
歯肉出血	1 (0.1)	561.4	0.2	0			0		
血便排泄	1 (0.1)	560.9	0.2	0			0		
口内炎	1 (0.1)	561.4	0.2	1 (0.2)	200.9	0.5	0		
舌障害	1 (0.1)	561.7	0.2	0			0		
排便回数増加	0			2 (0.4)	201.0	1.0	0		
胃炎	0			0			1 (0.4)	108.1	0.9
口腔内潰瘍形成	0			1 (0.2)	201.1	0.5	0		
皮膚および皮下組織障害	37 (4.4)	545.6	6.8	14 (2.8)	196.7	7.1	9 (3.5)	106.1	8.5
ざ瘡	8 (1.0)	557.8	1.4	0			0		
乾癬	7 (0.8)	558.9	1.3	9 (1.8)	198.4	4.5	3 (1.2)	107.9	2.8
発疹	5 (0.6)	560.9	0.9	0			0		

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 833 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Placebo N = 501 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Apremilast N = 254 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
蕁麻疹	4 (0.5)	561.0	0.7	0			2 (0.8)	108.1	1.9
湿疹	3 (0.4)	559.6	0.5	0			0		
そう痒症	2 (0.2)	561.0	0.4	2 (0.4)	200.8	1.0	3 (1.2)	107.6	2.8
酒さ	2 (0.2)	561.3	0.4	0			0		
脱毛症	1 (0.1)	561.5	0.2	1 (0.2)	201.1	0.5	0		
滴状乾癬	1 (0.1)	561.5	0.2	0			0		
口囲皮膚炎	1 (0.1)	560.8	0.2	0			0		
点状出血	1 (0.1)	561.1	0.2	0			0		
炎症後色素沈着変化	1 (0.1)	561.4	0.2	0			0		
丘疹性皮疹	1 (0.1)	561.3	0.2	0			0		
そう痒性皮疹	1 (0.1)	561.3	0.2	0			0		
脂漏性皮膚炎	1 (0.1)	561.7	0.2	0			0		
皮膚灼熱感	1 (0.1)	561.2	0.2	0			0		
皮膚変色	1 (0.1)	561.7	0.2	0			0		
皮膚病変	1 (0.1)	561.3	0.2	0			0		
皮膚臭異常	1 (0.1)	561.3	0.2	0			0		
尋常性白斑	1 (0.1)	561.7	0.2	0			0		
アトピー性皮膚炎	0			1 (0.2)	200.9	0.5	0		
紅斑	0			1 (0.2)	201.1	0.5	0		
多汗症	0			1 (0.2)	201.1	0.5	0		
丘疹	0			0			1 (0.4)	108.1	0.9
臨床検査	28 (3.4)	547.5	5.1	7 (1.4)	199.3	3.5	7 (2.8)	107.2	6.5

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 833 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Placebo N = 501 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Apremilast N = 254 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	10 (1.2)	556.7	1.8	3 (0.6)	200.4	1.5	1 (0.4)	108.1	0.9
血中クレアチニン増加	2 (0.2)	560.5	0.4	0			0		
血中免疫グロブリンE増加	2 (0.2)	560.3	0.4	0			0		
血中リン減少	2 (0.2)	560.8	0.4	1 (0.2)	201.3	0.5	1 (0.4)	108.3	0.9
糸球体濾過率減少	2 (0.2)	561.5	0.4	0			0		
好中球数増加	2 (0.2)	560.0	0.4	0			0		
白血球数増加	2 (0.2)	560.0	0.4	0			0		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.1)	561.8	0.2	1 (0.2)	201.1	0.5	0		
血中ビリルビン増加	1 (0.1)	561.6	0.2	1 (0.2)	201.1	0.5	0		
血中非抱合ビリルビン増加	1 (0.1)	561.6	0.2	1 (0.2)	201.1	0.5	0		
血中コレステロール増加	1 (0.1)	561.7	0.2	0			0		
血中ブドウ糖減少	1 (0.1)	560.9	0.2	0			0		
血中トリグリセリド増加	1 (0.1)	561.7	0.2	0			2 (0.8)	108.2	1.8
血中尿酸増加	1 (0.1)	560.9	0.2	0			0		
C－反応性蛋白増加	1 (0.1)	560.9	0.2	0			1 (0.4)	108.4	0.9
好酸球数増加	1 (0.1)	561.5	0.2	0			0		
肝酵素上昇	1 (0.1)	561.4	0.2	0			1 (0.4)	108.4	0.9
リンパ球数減少	1 (0.1)	561.1	0.2	0			0		
リンパ球数増加	1 (0.1)	560.9	0.2	0			0		
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.1)	561.5	0.2	1 (0.2)	201.4	0.5	0		
体重増加	1 (0.1)	561.7	0.2	0			0		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0			1 (0.2)	201.1	0.5	1 (0.4)	108.4	0.9

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 833 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Placebo N = 501 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Apremilast N = 254 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
抱合ビリルビン増加	0			1 (0.2)	201.1	0.5	0		
血中クレアチンホスホキナーゼMB増加	0			1 (0.2)	201.1	0.5	0		
血中尿素増加	0			1 (0.2)	201.0	0.5	0		
血小板数減少	0			1 (0.2)	201.1	0.5	0		
白血球数減少	0			1 (0.2)	201.1	0.5	0		
神経系障害	20 (2.4)	550.1	3.6	4 (0.8)	200.5	2.0	14 (5.5)	103.8	13.5
頭痛	13 (1.6)	553.5	2.3	4 (0.8)	200.5	2.0	11 (4.3)	104.5	10.5
健忘	1 (0.1)	561.7	0.2	0			0		
浮動性めまい	1 (0.1)	561.1	0.2	0			1 (0.4)	108.1	0.9
異常感覚	1 (0.1)	560.9	0.2	0			0		
顔面麻痺	1 (0.1)	561.7	0.2	0			0		
顔面痙攣	1 (0.1)	561.7	0.2	0			0		
錯感覚	1 (0.1)	561.8	0.2	0			0		
坐骨神経痛	1 (0.1)	561.4	0.2	0			0		
傾眠	1 (0.1)	561.2	0.2	0			1 (0.4)	108.1	0.9
嗜眠	0			0			1 (0.4)	108.4	0.9
振戦	0			0			1 (0.4)	108.4	0.9
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (1.6)	554.0	2.3	4 (0.8)	199.9	2.0	4 (1.6)	107.6	3.7
疲労	5 (0.6)	559.2	0.9	1 (0.2)	201.1	0.5	2 (0.8)	108.3	1.8
無力症	1 (0.1)	561.2	0.2	1 (0.2)	201.2	0.5	0		
胸痛	1 (0.1)	561.8	0.2	0			0		
冷感	1 (0.1)	561.6	0.2	0			0		

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 833 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Placebo N = 501 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Apremilast N = 254 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
全身健康状態悪化	1 (0.1)	560.9	0.2	0			0		
インフルエンザ様疾患	1 (0.1)	561.3	0.2	0			1 (0.4)	108.2	0.9
小結節	1 (0.1)	561.2	0.2	0			0		
非心臓性胸痛	1 (0.1)	560.9	0.2	0			0		
末梢性浮腫	1 (0.1)	560.9	0.2	1 (0.2)	201.0	0.5	0		
発熱	1 (0.1)	560.9	0.2	0			0		
悪寒	0			0			1 (0.4)	108.1	0.9
顔面腫脹	0			1 (0.2)	200.9	0.5	0		
筋骨格系および結合組織障害	10 (1.2)	556.5	1.8	7 (1.4)	199.9	3.5	7 (2.8)	106.5	6.6
関節痛	2 (0.2)	560.7	0.4	4 (0.8)	200.6	2.0	2 (0.8)	107.9	1.9
背部痛	2 (0.2)	560.2	0.4	0			2 (0.8)	108.2	1.8
筋肉痛	2 (0.2)	561.1	0.4	0			1 (0.4)	108.1	0.9
乾癬性関節症	2 (0.2)	561.3	0.4	2 (0.4)	200.9	1.0	1 (0.4)	108.2	0.9
筋痙縮	1 (0.1)	560.9	0.2	0			1 (0.4)	108.4	0.9
頚部痛	1 (0.1)	561.6	0.2	0			0		
関節炎	0			1 (0.2)	201.2	0.5	1 (0.4)	108.1	0.9
血液およびリンパ系障害	9 (1.1)	558.5	1.6	3 (0.6)	200.6	1.5	2 (0.8)	107.9	1.9
白血球減少症	4 (0.5)	560.5	0.7	2 (0.4)	201.1	1.0	1 (0.4)	108.1	0.9
リンパ球減少症	3 (0.4)	561.0	0.5	2 (0.4)	200.9	1.0	1 (0.4)	108.3	0.9
好中球減少症	2 (0.2)	561.3	0.4	0			1 (0.4)	108.1	0.9
内出血発生の増加傾向	1 (0.1)	561.8	0.2	0			0		
リンパ節症	1 (0.1)	560.8	0.2	0			0		

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 833 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Placebo N = 501 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Apremilast N = 254 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (1.0)	557.9	1.4	7 (1.4)	199.9	3.5	1 (0.4)	108.3	0.9
咳嗽	3 (0.4)	560.2	0.5	1 (0.2)	201.3	0.5	0		
口腔咽頭痛	3 (0.4)	560.8	0.5	2 (0.4)	201.0	1.0	0		
カタル	1 (0.1)	561.2	0.2	0			0		
湿性咳嗽	1 (0.1)	561.4	0.2	0			0		
鼻漏	1 (0.1)	561.4	0.2	1 (0.2)	201.0	0.5	0		
副鼻腔痛	1 (0.1)	561.5	0.2	0			0		
急性呼吸不全	0			1 (0.2)	201.3	0.5	0		
咽喉乾燥	0			1 (0.2)	201.3	0.5	0		
呼吸困難	0			0			1 (0.4)	108.3	0.9
アレルギー性鼻炎	0			1 (0.2)	201.2	0.5	0		
精神障害	6 (0.7)	559.1	1.1	3 (0.6)	200.6	1.5	4 (1.6)	107.3	3.7
不眠症	4 (0.5)	560.1	0.7	0			2 (0.8)	107.8	1.9
抑うつ気分	1 (0.1)	561.6	0.2	1 (0.2)	201.2	0.5	0		
うつ病	1 (0.1)	561.3	0.2	0			0		
リビドー減退	1 (0.1)	561.4	0.2	1 (0.2)	201.1	0.5	0		
自殺念慮	1 (0.1)	561.8	0.2	0			0		
攻撃性	0			0			1 (0.4)	108.1	0.9
不安	0			1 (0.2)	201.1	0.5	1 (0.4)	108.4	0.9
代謝および栄養障害	5 (0.6)	558.8	0.9	3 (0.6)	201.0	1.5	1 (0.4)	108.3	0.9
食欲減退	2 (0.2)	560.7	0.4	1 (0.2)	201.2	0.5	1 (0.4)	108.3	0.9
脱水	1 (0.1)	560.9	0.2	0			0		

System Organ Class Preferred Term	BMS-986165 6 mg QD N = 833 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Placebo N = 501 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	Apremilast N = 254 n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
高脂血症	1 (0.1)	561.2	0.2	0			0		
低血糖	1 (0.1)	561.6	0.2	0			0		
高トリグリセリド血症	0			2 (0.4)	201.3	1.0	0		
腎および尿路障害	5 (0.6)	559.3	0.9	2 (0.4)	200.7	1.0	0		
急性腎障害	1 (0.1)	561.5	0.2	0			0		
腎結石症	1 (0.1)	561.5	0.2	0			0		
多尿	1 (0.1)	560.9	0.2	0			0		
蛋白尿	1 (0.1)	561.2	0.2	0			0		
腎機能障害	1 (0.1)	561.8	0.2	0			0		
排尿困難	0			1 (0.2)	201.2	0.5	0		
腎損傷	0			1 (0.2)	201.0	0.5	0		
耳および迷路障害	3 (0.4)	559.8	0.5	0			0		
回転性めまい	3 (0.4)	559.8	0.5	0			0		
血管障害	3 (0.4)	560.1	0.5	0			1 (0.4)	108.3	0.9
高血圧	3 (0.4)	560.1	0.5	0			1 (0.4)	108.3	0.9
心臓障害	2 (0.2)	560.7	0.4	1 (0.2)	201.3	0.5	0		
心房細動	1 (0.1)	561.3	0.2	0			0		
心室性期外収縮	1 (0.1)	561.3	0.2	0			0		
心嚢液貯留	0			1 (0.2)	201.3	0.5	0		
眼障害	2 (0.2)	560.8	0.4	1 (0.2)	201.2	0.5	0		
霰粒腫	1 (0.1)	561.7	0.2	0			0		
眼そう痒症	1 (0.1)	561.0	0.2	0			0		

	BMS-986165 6 mg QD N = 833			Placebo N = 501			Apremilast N = 254		
System Organ Class Preferred Term	n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y	n (%)	P-Y	IR/ 100 P-Y
流涙増加	1 (0.1)	561.0	0.2	0			0		
眼のアレルギー	0			1 (0.2)	201.2	0.5	0		
免疫系障害	1 (0.1)	561.8	0.2	1 (0.2)	201.3	0.5	0		
過敏症	1 (0.1)	561.8	0.2	1 (0.2)	201.3	0.5	0		
生殖系および乳房障害	1 (0.1)	561.5	0.2	1 (0.2)	201.1	0.5	1 (0.4)	108.1	0.9
勃起不全	1 (0.1)	561.5	0.2	1 (0.2)	201.1	0.5	0		
乳房圧痛	0			0			1 (0.4)	108.1	0.9
肝胆道系障害	0			1 (0.2)	201.2	0.5	0		
薬物性肝障害	0			1 (0.2)	201.2	0.5	0		

Includes events with a start date between first dose and +30 days post last dose date.
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*365.25*(total number of subjects with the AE)/total exposure time for the selected AE under each treatment.
EAIR = Exposure Adjusted Incidence Rate
MedDRA: 23.1
Source: Table S.6.3.2

APPENDIX 11　　IM011-066 試験：全ての有害事象（治験薬投与例）

System Organ Class Preferred Term [n (%) m]	Plaque Psoriasis N = 63		Generalized Pustular Psoriasis N = 3		Erythrodermic Psoriasis N = 8		Total N = 74	
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	47 (74.6)	166	3 (100)	12	7 (87.5)	23	57 (77.0)	201
感染症および寄生虫症	35 (55.6)	65	2 (66.7)	2	3 (37.5)	5	40 (54.1)	72
上咽頭炎	20 (31.7)	25	0		3 (37.5)	3	23 (31.1)	28
歯周炎	4 (6.3)	4	0		0		4 (5.4)	4
上気道感染	4 (6.3)	4	0		0		4 (5.4)	4
咽頭炎	3 (4.8)	4	0		0		3 (4.1)	4
膀胱炎	1 (1.6)	1	0		1 (12.5)	1	2 (2.7)	2
憩室炎	2 (3.2)	2	0		0		2 (2.7)	2
胃腸炎	2 (3.2)	2	0		0		2 (2.7)	2
歯肉炎	2 (3.2)	3	0		0		2 (2.7)	3
単純ヘルペス	1 (1.6)	1	1 (33.3)	1	0		2 (2.7)	2
副鼻腔炎	1 (1.6)	1	0		1 (12.5)	1	2 (2.7)	2
足部白癬	2 (3.2)	2	0		0		2 (2.7)	2
扁桃炎	2 (3.2)	2	0		0		2 (2.7)	2
気管支炎	1 (1.6)	1	0		0		1 (1.4)	1
COVID－19	1 (1.6)	3	0		0		1 (1.4)	3
毛包炎	1 (1.6)	1	0		0		1 (1.4)	1
せつ	1 (1.6)	1	0		0		1 (1.4)	1
帯状疱疹	1 (1.6)	1	0		0		1 (1.4)	1
伝染性単核症	1 (1.6)	1	0		0		1 (1.4)	1
口腔ヘルペス	1 (1.6)	1	0		0		1 (1.4)	1
外耳炎	1 (1.6)	1	0		0		1 (1.4)	1
爪囲炎	0		1 (33.3)	1	0		1 (1.4)	1
肺炎	1 (1.6)	2	0		0		1 (1.4)	2
歯髄炎	1 (1.6)	1	0		0		1 (1.4)	1
癜風	1 (1.6)	1	0		0		1 (1.4)	1
皮膚および皮下組織障害	22 (34.9)	31	2 (66.7)	2	3 (37.5)	3	27 (36.5)	36
ざ瘡	5 (7.9)	5	1 (33.3)	1	1 (12.5)	1	7 (9.5)	7
乾癬	3 (4.8)	3	0		1 (12.5)	1	4 (5.4)	4
皮脂欠乏性湿疹	2 (3.2)	2	1 (33.3)	1	0		3 (4.1)	3
そう痒症	3 (4.8)	4	0		0		3 (4.1)	4
接触皮膚炎	2 (3.2)	4	0		0		2 (2.7)	4
手皮膚炎	2 (3.2)	2	0		0		2 (2.7)	2
脂漏性皮膚炎	2 (3.2)	3	0		0		2 (2.7)	3
皮膚嚢腫	1 (1.6)	1	0		0		1 (1.4)	1
皮膚炎	1 (1.6)	1	0		0		1 (1.4)	1
アトピー性皮膚炎	1 (1.6)	1	0		0		1 (1.4)	1

System Organ Class Preferred Term [n (%) m]	Plaque Psoriasis N = 63	Generalized Pustular Psoriasis N = 3	Erythrodermic Psoriasis N = 8	Total N = 74
乾癬様皮膚炎	1 (1.6) 1	0	0	1 (1.4) 1
異汗性湿疹	1 (1.6) 1	0	0	1 (1.4) 1
過角化	1 (1.6) 1	0	0	1 (1.4) 1
汗疹	1 (1.6) 1	0	0	1 (1.4) 1
光線過敏性反応	0	0	1 (12.5) 1	1 (1.4) 1
発疹	1 (1.6) 1	0	0	1 (1.4) 1
胃腸障害	13 (20.6) 17	1 (33.3) 4	1 (12.5) 3	15 (20.3) 24
便秘	3 (4.8) 4	0	1 (12.5) 1	4 (5.4) 5
口内炎	3 (4.8) 4	1 (33.3) 4	0	4 (5.4) 8
腹部不快感	2 (3.2) 2	0	0	2 (2.7) 2
齲歯	2 (3.2) 2	0	0	2 (2.7) 2
食中毒	2 (3.2) 2	0	0	2 (2.7) 2
歯痛	1 (1.6) 1	0	1 (12.5) 1	2 (2.7) 2
下痢	1 (1.6) 1	0	0	1 (1.4) 1
十二指腸潰瘍	1 (1.6) 1	0	0	1 (1.4) 1
胃潰瘍	0	0	1 (12.5) 1	1 (1.4) 1
筋骨格系および結合組織障害	7 (11.1) 12	0	2 (25.0) 2	9 (12.2) 14
背部痛	3 (4.8) 3	0	0	3 (4.1) 3
乾癬性関節症	1 (1.6) 2	0	1 (12.5) 1	2 (2.7) 3
関節痛	1 (1.6) 1	0	0	1 (1.4) 1
椎間板突出	1 (1.6) 1	0	0	1 (1.4) 1
関節腫脹	1 (1.6) 1	0	0	1 (1.4) 1
頚部痛	1 (1.6) 2	0	0	1 (1.4) 2
骨減少症	1 (1.6) 1	0	0	1 (1.4) 1
関節周囲炎	0	0	1 (12.5) 1	1 (1.4) 1
腱鞘炎	1 (1.6) 1	0	0	1 (1.4) 1
傷害、中毒および処置合併症	5 (7.9) 6	0	1 (12.5) 1	6 (8.1) 7
節足動物咬傷	1 (1.6) 1	0	0	1 (1.4) 1
挫傷	1 (1.6) 1	0	0	1 (1.4) 1
骨外性骨化	1 (1.6) 1	0	0	1 (1.4) 1
靭帯捻挫	1 (1.6) 1	0	0	1 (1.4) 1
処置による疼痛	1 (1.6) 1	0	0	1 (1.4) 1
皮膚裂傷	1 (1.6) 1	0	0	1 (1.4) 1
歯牙破折	0	0	1 (12.5) 1	1 (1.4) 1
臨床検査	5 (7.9) 8	0	1 (12.5) 1	6 (8.1) 9
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.6) 1	0	0	1 (1.4) 1
血中尿酸増加	1 (1.6) 3	0	0	1 (1.4) 3
好酸球数増加	1 (1.6) 1	0	0	1 (1.4) 1
肝酵素上昇	1 (1.6) 1	0	0	1 (1.4) 1

System Organ Class Preferred Term [n (%) m]	Plaque Psoriasis N = 63	Generalized Pustular Psoriasis N = 3	Erythrodermic Psoriasis N = 8	Total N = 74
好中球数減少	1 (1.6) 1	0	0	1 (1.4) 1
尿潜血陽性	1 (1.6) 1	0	0	1 (1.4) 1
尿中白血球陽性	0	0	1 (12.5) 1	1 (1.4) 1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (7.9) 8	0	1 (12.5) 1	6 (8.1) 9
喘息	2 (3.2) 3	0	0	2 (2.7) 3
口腔咽頭痛	1 (1.6) 1	0	1 (12.5) 1	2 (2.7) 2
咳嗽	1 (1.6) 1	0	0	1 (1.4) 1
呼吸困難	1 (1.6) 1	0	0	1 (1.4) 1
鼻漏	1 (1.6) 1	0	0	1 (1.4) 1
上気道の炎症	1 (1.6) 1	0	0	1 (1.4) 1
肝胆道系障害	3 (4.8) 3	0	1 (12.5) 2	4 (5.4) 5
脂肪肝	2 (3.2) 2	0	0	2 (2.7) 2
アルコール性肝疾患	0	0	1 (12.5) 2	1 (1.4) 2
胆道仙痛	1 (1.6) 1	0	0	1 (1.4) 1
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.6) 1	2 (66.7) 4	0	3 (4.1) 5
発熱	1 (1.6) 1	2 (66.7) 3	0	3 (4.1) 4
末梢性浮腫	0	1 (33.3) 1	0	1 (1.4) 1
代謝および栄養障害	2 (3.2) 4	0	1 (12.5) 2	3 (4.1) 6
脂質異常症	2 (3.2) 2	0	0	2 (2.7) 2
糖尿病	0	0	1 (12.5) 1	1 (1.4) 1
高血糖	1 (1.6) 1	0	0	1 (1.4) 1
高脂血症	0	0	1 (12.5) 1	1 (1.4) 1
高尿酸血症	1 (1.6) 1	0	0	1 (1.4) 1
血液およびリンパ系障害	2 (3.2) 2	0	0	2 (2.7) 2
貧血	2 (3.2) 2	0	0	2 (2.7) 2
耳および迷路障害	2 (3.2) 2	0	0	2 (2.7) 2
耳垢栓塞	1 (1.6) 1	0	0	1 (1.4) 1
感音性難聴	1 (1.6) 1	0	0	1 (1.4) 1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	2 (25.0) 2	2 (2.7) 2
良性毛包腫瘍	0	0	1 (12.5) 1	1 (1.4) 1
ホジキン病	0	0	1 (12.5) 1	1 (1.4) 1
神経系障害	1 (1.6) 3	0	1 (12.5) 1	2 (2.7) 4
感覚鈍麻	0	0	1 (12.5) 1	1 (1.4) 1
正常圧水頭症	1 (1.6) 2	0	0	1 (1.4) 2

System Organ Class Preferred Term [n (%) m]	Plaque Psoriasis N = 63	Generalized Pustular Psoriasis N = 3	Erythrodermic Psoriasis N = 8	Total N = 74
ヘルペス後神経痛	1 (1.6) 1	0	0	1 (1.4) 1
血管障害	2 (3.2) 2	0	0	2 (2.7) 2
高血圧	1 (1.6) 1	0	0	1 (1.4) 1
静脈瘤	1 (1.6) 1	0	0	1 (1.4) 1
内分泌障害	1 (1.6) 1	0	0	1 (1.4) 1
甲状腺腫瘤	1 (1.6) 1	0	0	1 (1.4) 1
眼障害	1 (1.6) 1	0	0	1 (1.4) 1
眼瞼湿疹	1 (1.6) 1	0	0	1 (1.4) 1

Includes events with a start date between first dose and last dose + 30 days.
n = number of subjects; m = number of events
MedDRA: 23.1
Source: Table S.6.2.1

APPENDIX 12　　IM011-066 試験：治験薬と関係のある有害事象（治験薬投与例）

System Organ Class Preferred Term [n (%) m]	Plaque Psoriasis N = 63		Generalized Pustular Psoriasis N = 3		Erythrodermic Psoriasis N = 8		Total N = 74	
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	15 (23.8)	23	1 (33.3)	5	3 (37.5)	4	19 (25.7)	32
皮膚および皮下組織障害	4 (6.3)	5	1 (33.3)	1	2 (25.0)	2	7 (9.5)	8
ざ瘡	0		1 (33.3)	1	1 (12.5)	1	2 (2.7)	2
皮膚嚢腫	1 (1.6)	1	0		0		1 (1.4)	1
接触皮膚炎	1 (1.6)	1	0		0		1 (1.4)	1
乾癬様皮膚炎	1 (1.6)	1	0		0		1 (1.4)	1
光線過敏性反応	0		0		1 (12.5)	1	1 (1.4)	1
そう痒症	1 (1.6)	2	0		0		1 (1.4)	2
感染症および寄生虫症	5 (7.9)	9	1 (33.3)	1	0		6 (8.1)	10
上咽頭炎	3 (4.8)	3	0		0		3 (4.1)	3
毛包炎	1 (1.6)	1	0		0		1 (1.4)	1
せつ	1 (1.6)	1	0		0		1 (1.4)	1
胃腸炎	1 (1.6)	1	0		0		1 (1.4)	1
単純ヘルペス	0		1 (33.3)	1	0		1 (1.4)	1
肺炎	1 (1.6)	2	0		0		1 (1.4)	2
扁桃炎	1 (1.6)	1	0		0		1 (1.4)	1
胃腸障害	3 (4.8)	3	1 (33.3)	2	1 (12.5)	1	5 (6.8)	6
口内炎	3 (4.8)	3	1 (33.3)	2	0		4 (5.4)	5
便秘	0		0		1 (12.5)	1	1 (1.4)	1
臨床検査	3 (4.8)	3	0		0		3 (4.1)	3
好酸球数増加	1 (1.6)	1	0		0		1 (1.4)	1
肝酵素上昇	1 (1.6)	1	0		0		1 (1.4)	1
好中球数減少	1 (1.6)	1	0		0		1 (1.4)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	0		1 (33.3)	1	0		1 (1.4)	1
末梢性浮腫	0		1 (33.3)	1	0		1 (1.4)	1
代謝および栄養障害	1 (1.6)	1	0		0		1 (1.4)	1
高血糖	1 (1.6)	1	0		0		1 (1.4)	1
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.6)	2	0		0		1 (1.4)	2
乾癬性関節症	1 (1.6)	2	0		0		1 (1.4)	2
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0		0		1 (12.5)	1	1 (1.4)	1
良性毛包腫瘍	0		0		1 (12.5)	1	1 (1.4)	1

System Organ Class Preferred Term [n (%) m]	Plaque Psoriasis N = 63	Generalized Pustular Psoriasis N = 3	Erythrodermic Psoriasis N = 8	Total N = 74

Includes events with a start date between first dose and last dose + 30 days.
n = number of subjects; m = number of events
MedDRA: 23.1
Source: Table S.6.2.2