

審議結果報告書

令和 8 年 4 月 28 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] ソーティクツ錠 6mg
[一 般 名] デュークラバシチニブ
[申 請 者 名] ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 6 月 6 日

[審 議 結 果]

令和 8 年 4 月 27 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。本品目の再審査期間は残余期間（令和 14 年 9 月 25 日まで）とされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和8年4月7日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名] ソーティクツ錠 6 mg
[一般名] デュークラバシチニブ
[申請者] ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社
[申請年月日] 令和7年6月6日
[剤形・含量] 1錠中にデュークラバシチニブ 6 mg を含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の既存治療で効果不十分な乾癬性関節炎に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

乾癬性関節炎

(下線部追加)

[用法及び用量]

通常、成人にはデュークラバシチニブとして1回 6 mg を1日1回経口投与する。

(変更なし)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和8年3月19日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ソーティクツ錠 6 mg
[一般名] デュークラバシチニブ
[申請者] ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社
[申請年月日] 令和7年6月6日
[剤形・含量] 1錠中にデュークラバシチニブ 6 mg を含有する錠剤

[申請時の効能・効果]

- 既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
○乾癬性関節炎

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

通常、成人にはデュークラバシチニブとして1回6 mgを1日1回経口投与する。

(変更なし)

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	3
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	4
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	32
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	32
10. その他	32

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

「ソーティクツ錠 6 mg」（本剤）の有効成分であるデュークラバシチニブ（本薬）は、米国 Bristol-Myers Squibb 社により創製された、JAK ファミリーに属する TYK2 の阻害薬である。本邦では、2022 年 9 月に尋常性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に係る効能・効果で承認されている。

乾癬性関節炎（PsA）は脊椎関節炎（SpA）に含まれる慢性の全身性炎症性疾患であり、炎症性角化症である乾癬と進行性の関節炎を特徴とし、皮膚、爪、腱付着部、末梢関節、体軸関節、指等の複数の組織に多様な症状が発現する。70～80%の PsA 患者で皮膚病変が先行し、同時発症や関節炎先行型はそれぞれ 10～15%ほどと報告されている（脊椎関節炎診療の手引き 2020）。国内の乾癬患者数は 2010 年度のレセプトデータベース研究では約 43 万人と推定されており（BMJ Open 2015; 5: e006450）、また別の報告では尋常性乾癬患者に占める PsA の有病率は約 10～15%程度とされている（PsA 診療ガイドライン 2019、脊椎関節炎診療の手引き 2020 等）。

PsA の治療目的は、関節の腫脹や圧痛、疼痛を緩和又は消失させ、身体機能障害の改善を通じて日常生活への弊害を取り除き、患者の QOL を向上させることであり、関節症状の緩和、不可逆的な関節破壊や変形の予防のための薬物療法を主体に、禁煙、体重減量等の生活指導等の非薬物療法も並行して行われる。薬物療法として、本邦では PsA の多様な臨床症状や重症度に応じて、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）、コルチコステロイド、MTX を中心とする従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬（csDMARDs）等が段階的に使用され、これらで効果不十分な場合に、生物製剤である腫瘍壊死因子（TNF）阻害薬、IL-12/23p40 阻害薬、IL-17A 阻害薬、IL-17 受容体 A 阻害薬、IL-17A/IL-17F 阻害薬及び IL-23p19 阻害薬並びにヤヌスキナーゼ（JAK）阻害薬が使用されている。

IL-23 は、PsA 発症における重要なエフェクター分子として知られている IL-17、IL-22 等の炎症性サイトカインの産生促進に寄与するとされている（Autoimmun Rev 2017; 16: 10-5）。また、乾癬には Th17 細胞及び Th1 細胞の発生・増殖等に影響を及ぼす IL-12 及び IL-23、自己免疫に重要な細胞及びシグナル伝達に影響を及ぼす I 型 IFN 等が関与するとされており（N Engl J Med 2009; 361: 496-509）、本薬は TYK2 のシュードキナーゼドメインに結合することにより、IL-12、IL-23、I 型 IFN 等、受容体下流に TYK2 を有するシグナル伝達経路を阻害することから、PsA に対する治療効果を期待し開発が進められた。

本剤の PsA に対する臨床開発は 2019 年 4 月より開始され、今般、日本を含む国際共同試験の成績に基づき製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。海外においては、2026 年 2 月現在、乾癬に対する治療薬として 50 を超える国と地域で承認されており、米国及び欧州において PsA にかかる効能・効果で審査中である。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血漿中の本薬濃度は LC-MS/MS により測定された（定量下限：0.05～0.5 ng/mL）。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、母集団薬物動態解析の成績等が提出された。

6.2.1 母集団薬物動態解析（CTD 5.3.3.5-1）

健康成人¹⁾及び PsA 患者を対象とした 14 試験²⁾から得られた血漿中本薬濃度データ（合計 1,685 例、16,645 測定点（うち PsA 患者 1,325 例、7,189 測定点））を用いて、母集団薬物動態解析が実施された（NONMEM version 7.5.1）。健康成人¹⁾及び尋常性乾癬患者のデータから構築された既存の母集団薬物動態モデル³⁾（既存モデル）が基本モデルとされた。共変量探索⁴⁾を行い、最終モデルでは、既存モデルに含まれていた共変量のうち、CL に対するベースラインの体重及び疾患の有無、中央コンパートメント分布容積に対するベースラインの体重、並びに吸収速度定数に対する食事の有無（食後／空腹時）及び製剤（カプセル剤／経口服液剤／錠剤）が共変量とされた。

最終モデルにより推定された、日本人及び外国人 PsA 患者に本剤 6 mg を 1 日 1 回経口投与したときの定常状態における本薬の薬物動態パラメータは、表 1 のとおりであり、日本人と外国人の間で明らかに異なる傾向は認められなかった。

表 1 最終モデルにより推定した定常状態における本薬の薬物動態パラメータ

用法・用量	患者集団	例数	C _{max} (ng/mL)	C _{min,ss} (ng/mL)	C _{avg,ss} (ng/mL)
本剤 6 mg 1 日 1 回 経口投与	日本人集団	13	62.2 (21.5)	9.62 (28.6)	27.6 (18.6)
	日本人以外のアジア人集団	113	58.2 (26.2)	9.33 (53.3)	26.7 (30)
	アジア人以外の集団	1,199	52.1 (29.8)	9.36 (67.9)	24.7 (38.7)

幾何平均値（幾何 CV%）

6.2.2 曝露－反応解析（CTD 5.3.3.5-2）

PsA 患者を対象とした IM011084 試験（7.1.1 項参照）、IM011055 試験（7.2.1 項参照）及び IM011054 試験（7.2.2 項参照）から得られた有効性及び安全性に係るデータ並びに母集団薬物動態モデル（6.2.1 項参照）に基づく個別推定値を用いて、曝露－反応解析が実施された。

¹⁾ 腎機能障害又は肝機能障害を有する治験参加者を含む

²⁾ 健康成人を対象とした第 I 相試験（IM011002、IM011031、IM011045、IM011048、IM011053、IM011061、IM011062、IM011067、IM011071、IM011090 及び IM011119 試験）並びに PsA 患者を対象とした第 II 相試験（IM011084 試験）及び第 III 相試験（IM011054 及び IM011055 試験）。

³⁾ ラグタイムのある 0 次吸収過程とそれに続く 1 次吸収過程を含み、バイオアベイラビリティが用量依存的に増加し飽和する 2 コンパートメントモデルに、共変量として CL に対してベースラインの体重、年齢、ベースラインの eGFR、疾患の有無及び性別、中央コンパートメント分布容積に対してベースラインの体重、疾患の有無、性別及び罹患期間、並びに吸収速度定数に対して食事の有無及び製剤が組み込まれたモデル（令和 4 年 8 月 17 日付け審査報告書「ソーティクツ錠 6 mg」参照）。

⁴⁾ 共変量として、CL に対してベースラインの体重、年齢、罹患期間、ベースラインの DAS28-CRP、疾患の有無、性別、生物製剤使用歴及び人種（東アジア人／非アジア人、非東アジア人／非アジア人）、中央コンパートメント分布容積に対してベースラインの体重、罹患期間、ベースラインの DAS28-CRP、疾患の有無、性別、生物製剤使用歴及び人種（東アジア人／非アジア人、非東アジア人／非アジア人）、並びに吸収速度定数に対して食事の有無（食後／空腹時）及び製剤（カプセル剤／経口服液剤／錠剤）がフルモデル法により検討された。

有効性について、 $C_{avg,ss}$ を曝露量の指標とする E_{max} モデルを用いた順序カテゴリカルロジスティック回帰モデルにより推定された、本薬の $C_{avg,ss}$ 変動時の投与 16 週時の ACR20、50 又は 70 達成率（定義は 10 項参照）は表 2 のとおりであり、本薬の曝露量に依存して ACR20、50 又は 70 達成率がわずかに増加したものの、本剤 6 mg の 1 日 1 回投与から 12 mg の 1 日 1 回投与への増量は有効性を有意に改善するとは予測されなかった。

表 2 本薬の $C_{avg,ss}$ 変動時の投与 16 週時の ACR20、50 又は 70 達成率

	ACR20 達成率	ACR50 達成率	ACR70 達成率
プラセボ	36.2 [33.5, 39.2]	14.7 [12.8, 16.5]	5.72 [4.72, 6.66]
50%減少	49.6 [44.8, 54.2]	23 [19.6, 26.6]	9.52 [7.74, 11.5]
基準値 ^{a)}	54.6 [50.1, 59.9]	26.7 [23.2, 30.5]	11.4 [9.27, 13.7]
100%増加	59.3 [53.6, 65.7]	30.7 [26.4, 36.3]	13.5 [10.7, 17.3]
200%増加	61.5 [54.3, 69.1]	32.7 [26.9, 40.2]	14.7 [11.1, 19.7]

予測値 [90%予測区間] (%)

a) 25 ng/mL (本剤 6 mg を 1 日 1 回経口投与したときの $C_{avg,ss}$ のおよその中央値)

安全性について、臨床試験において発現割合が高かった感染症（定義は 10 項参照）と本薬の曝露量との関係が検討された。本薬の $C_{avg,ss}$ の四分位別の感染症の発現割合は表 3 のとおりであり、本薬の曝露量と感染症の発現割合との間に明らかな傾向は認められなかった。

表 3 本薬の $C_{avg,ss}$ (ng/mL) の四分位別の感染症の発現割合

	本剤群				プラセボ群
	Q1	Q2	Q3	Q4	—
$C_{avg,ss}$ の範囲	9 以上 19.21 未満	19.21 以上 25.05 未満	25.05 以上 35.32 未満	35.32 以上 143 未満	—
投与 16 週時の 感染症の発現割合	30.9 (60/194)	34.5 (67/194)	30.6 (59/193)	32 (62/194)	21.8 (155/710)
$C_{avg,ss}$ の範囲	9 以上 18.71 未満	18.71 以上 24.12 未満	24.12 以上 33.06 未満	33.06 以上 92 未満	—
投与 52 週時の 感染症の発現割合	52.8 (85/161)	51.6 (83/161)	55 (88/160)	49.1 (79/161)	—

予測値 (% (例数))、—：設定なし、Q1/2/3/4：第 1/2/3/4 四分位

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、IM011084 試験、IM011055 試験及び IM011054 試験成績を本剤の有効性及び安全性の根拠として用いることについて、薬物動態の観点から特段の問題は示唆されていないと判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 4 に示す試験の成績が提出された。

表4 有効性及び安全性に関する評価資料

相	試験名 (jRCT 番号等)	実施 地域	対象患者	登録 例数	用法・用量の概略 (すべて経口投与)	主な評価項目 【主要評価項目】
II	IM011084 試験 (NCT03881059)	海外	活動性 PsA 患者	①70 ②67 ③66	①本剤 6 mg を 1 日 1 回 ②本剤 12 mg を 1 日 1 回 ③プラセボ	有効性・安全性 【投与 16 週時の ACR20 達成率】
III	IM011055 試験 (jRCT2031210418)	国際 共同	生物製剤未治療又は TNF 阻害薬で効果不十分な PsA 患者	①312 ②312 ③105	①本剤 6 mg を 1 日 1 回 ②プラセボ ③アプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回	有効性・安全性 【投与 16 週時の ACR20 達成率】
	IM011054 試験 (NCT04908202)	海外	生物製剤未治療の PsA 患者	①336 ②334	①本剤 6 mg を 1 日 1 回 ②プラセボ	有効性・安全性 【投与 16 週時の ACR20 達成率】

7.1 第II相試験

7.1.1 活動性 PsA 患者を対象とした海外試験 (CTD 5.3.5.1-3 (Part A)、5.3.5.1-4 (Part B) : IM011084 試験 (2019 年 4 月～2021 年 1 月) ⁵⁾)

活動性 PsA 患者 (表 5) (目標症例数 180 例 (各群 60 例) ⁶⁾) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験がポーランド、ロシア、米国等の 7 の国又は地域で実施された。

表5 主な選択・除外基準

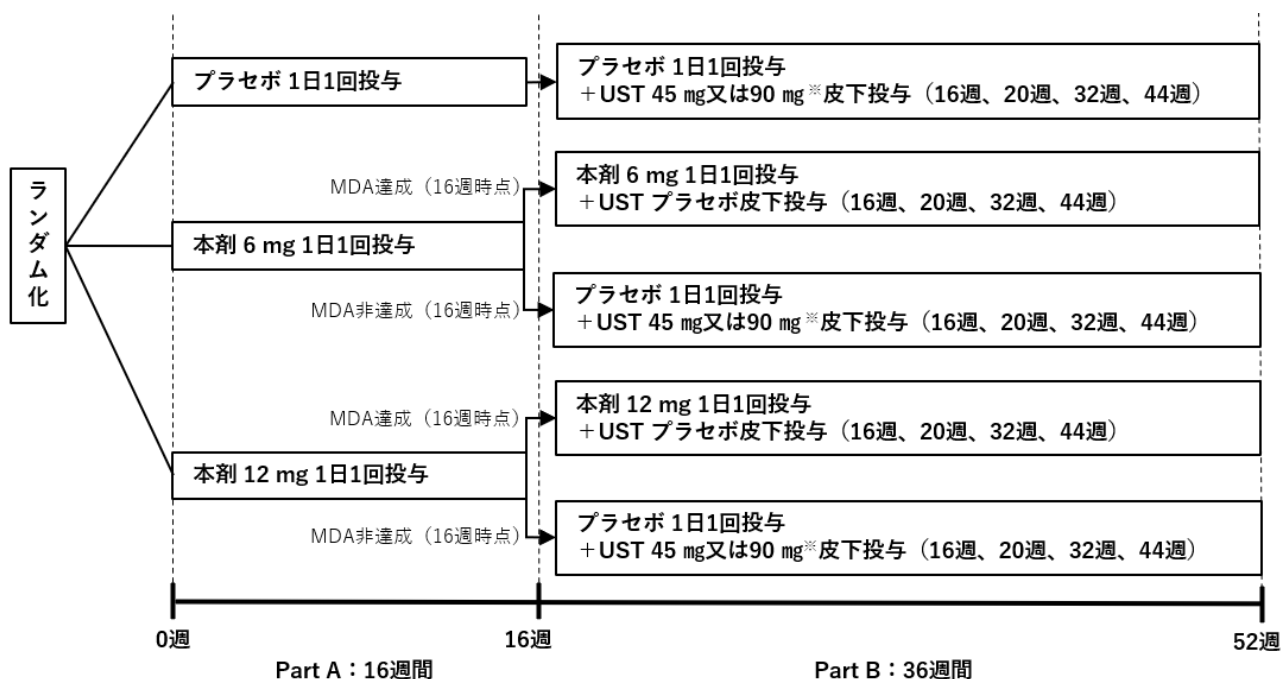
<p><主な選択基準></p> <ol style="list-style-type: none"> 18 歳以上 スクリーニング 6 カ月以上前に PsA と診断され、スクリーニング時に CASPAR 分類基準 (Arthritis Rheum 2006; 54: 2665-73) を満たす 少なくとも 1 つの csDMARD、NSAID 又はコルチコステロイドに対して効果不十分又は不耐容である 以下のいずれかを満たす <ol style="list-style-type: none"> 生物製剤の使用歴がない 既承認の 1 つの TNF 阻害薬に対して不耐容である又は承認された用法・用量で 3 カ月以上使用しても効果不十分であることがベースラインの 2 カ月以上前に確認されている スクリーニング時に 2 cm 以上の局面型皮疹を有する乾癬の皮膚病変を 1 つ以上有する スクリーニング時及びベースライン時に圧痛関節数 (TJC68) 及び腫脹関節数 (SJC66) がいずれも 3 以上 スクリーニング時の hsCRP が 3 mg/L 以上 <p><主な除外基準></p> <ol style="list-style-type: none"> スクリーニング時又はベースライン時に局面型皮疹を有する乾癬以外の乾癬 (滴状乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、薬剤性乾癬等) を有する 他の自己免疫疾患を合併する (ただし 12 カ月以上疾患活動性のない炎症性腸疾患又はぶどう膜炎の合併は除く) 活動性の線維筋痛症を有する 生物製剤の使用歴がある場合には、以下の i)～iii)の除外基準が適用された <ol style="list-style-type: none"> IL-12、IL-17 又は IL-23 に対する生物製剤の使用歴がある ベースライン前 2 カ月以内に TNF 阻害薬を使用した リンパ球輸送を調節する薬剤 (ナタリズマブ、efalizumab) 又は B 細胞若しくは T 細胞を調節する薬剤 (アレムツマブ、アバタセプト、alefacept、visilizumab) の使用歴がある JAK 阻害薬の使用歴がある 以下のいずれかによる治療を、ベースライン前の以下の期間に受けている <ol style="list-style-type: none"> 平均 30 mg/日を超えるモルヒネ又は相当量のオピオイド: 6 週間 乾癬に対する生物製剤以外の全身性免疫抑制剤、アプレミラスト、光線療法: 4 週間 乾癬の評価に影響を及ぼし得る外用療法: 2 週間
--

本試験は、プラセボ対照の二重盲検期 (Part A : 投与 16 週まで) 及び Part A を完了した患者が任意で参加可能な実薬対照の二重盲検期 (Part B : 投与 16 週以降投与 52 週まで) から構成された (図 1)。

⁵⁾ Part A は評価資料として、Part B は参考資料として提出された。

⁶⁾ 主要評価項目である投与 16 週時の ACR20 達成率について、PsA 患者を対象とした他の薬剤の臨床試験成績を参考に、プラセボ群 30%、本剤 6 mg 群 50%、本剤 12 mg 群 55%と仮定し、両側有意水準 10%とする傾向性検定の下で、検出力 87.5%で有意な用量反応性を検出できる症例数として各群 60 例と設定された。

Part A の用法・用量は、本剤 6 mg 若しくは 12 mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与することとされ、ベースライン前の一定期間安定した用量で標準的な治療薬が投与されている場合⁷⁾は、試験期間を通じて併用可能とされたが、増量は行わないこととされた。Part B の用法・用量は、Part A のプラセボ群は UST 45 mg を投与 16 週時、20 週時、32 週時及び 44 週時に皮下投与することとされ、Part A の本剤群のうち投与 16 週時点で MDA (定義は 10 項参照) を達成した患者は Part A と同じ用法・用量を継続し、MDA 非達成の患者は UST 45 mg を投与 16 週時、20 週時、32 週時及び 44 週時に皮下投与することとされた (図 1)。投与 28 週時に医師が救済治療が必要と判断した場合には、NSAIDs 及び csDMARDs (MTX 又はサラゾスルファピリジン) の増量、NSAIDs の新たな薬剤の追加、OCS の一時的な増量 (20 mg/日以内 (prednisone 換算) で 2 週間以内)、並びにコルチコステロイド (関節内投与、筋肉内投与) による治療が許容された。



※：治験が実施された国又は地域で承認されている場合は、体重100 kg以上の患者はUST 90 mgを投与することとされた。

図 1 試験デザイン (IM011084 試験)

Part A において、無作為化⁸⁾された 203 例 (本剤 6 mg 群 70 例、本剤 12 mg 群 67 例、プラセボ群 66 例) 全例に治験薬が提供され、FAS とされた。治験薬が提供された全例に治験薬が 1 回以上投与され、Part A における安全性解析対象集団とされた。また、FAS が有効性解析対象集団とされた。Part A を完了した患者のうち、Part B に移行した 173 例 (本剤 6 mg 継続群 13 例、本剤 6 mg/UST 群 47 例、本剤 12 mg 継続群 16 例、本剤 12 mg/UST 群 42 例、プラセボ/UST 群 55 例) 全例に Part B で治験薬が 1 回以上投与され、Part B における安全性解析対象集団とされた。

⁷⁾ ①csDMARDs：ベースラインの 3 カ月以上前に投与を開始し、ベースラインの 28 日以上前から安定した用量で投与されている場合。なお、併用する csDMARDs は 1 剤のみとされた。②NSAIDs：ベースラインの 14 日以上前から安定した用量で投与されている場合。③OCS：ベースラインの 14 日以上前から 10 mg/日 (prednisone 換算) 以下の安定した用量で投与されている場合。④ベースラインの 14 日以上前から手掌、足底、顔面、間擦部の乾癬症状に対して外用ステロイド薬 (low potency) 又は皮膚病変に対して保湿剤を使用している場合。

⁸⁾ TNF 阻害薬使用歴の有無及び体重 (90 kg 未満/以上) が層別因子とされ、生物製剤の使用歴のない患者を約 70%、TNF 阻害薬の使用歴のある患者を約 30%組み入れることとされた。

Part A の試験中止例は、本剤 6 mg 群 10.0% (7/70 例)、本剤 12 mg 群 11.9% (8/67 例)、プラセボ群 12.1% (8/66 例) に認められ、主な中止理由は同意撤回 (本剤 6 mg 群 2.9% (2/70 例)、本剤 12 mg 群 4.5% (3/67 例)、プラセボ群 7.6% (5/66 例))、有害事象 (本剤 6 mg 群 4.3% (3/70 例)、本剤 12 mg 群 6.0% (4/67 例)、プラセボ群 1.5% (1/66 例)) であった。

Part B の試験中止例は、本剤 6 mg 継続群 7.7% (1/13 例)、本剤 6 mg/UST 群 8.5% (4/47 例)、本剤 12 mg 継続群 12.5% (2/16 例)、本剤 12 mg/UST 群 16.7% (7/42 例)、プラセボ/UST 群 16.4% (9/55 例) に認められ、主な中止理由は同意撤回 (本剤 6 mg 継続群 7.7% (1/13 例)、本剤 6 mg/UST 群 2.1% (1/47 例)、本剤 12 mg 継続群 6.3% (1/16 例)、本剤 12 mg/UST 群 4.8% (2/42 例)、プラセボ/UST 群 10.9% (6/55 例)) であった。

主要評価項目である投与 16 週時における ACR20 達成率 (定義は 10 項参照) は表 6 のとおりであった。

表 6 投与 16 週時の ACR20 達成率 (FAS)

	本剤 6 mg 群 (70 例)	本剤 12 mg 群 (67 例)	プラセボ群 (66 例)
投与 16 週時の ACR20 達成率	52.9 (37)	62.7 (42)	31.8 (21)
プラセボ群に対するオッズ比 [95%CI] ^{a)}	2.40 [1.19, 4.84]	3.59 [1.75, 7.35]	
p 値 ^{a)}	<0.001		

% (例数)

投与 16 週より前の治験薬投与中止、試験中止若しくは追跡不能又はその他の理由により投与 16 週時の ACR20 達成評価のためのデータが欠測している場合は非達成とされた。

a) 有意水準両側 10%、用量 (0 mg (プラセボ)、6 mg、12 mg) を連続量の説明変数とし、TNF 阻害薬使用歴の有無及び体重 (90 kg 未満/以上) を共変量としたロジスティック回帰モデル (傾向性検定)

Part A における有害事象は、本剤 6 mg 群 65.7% (46/70 例)、本剤 12 mg 群 65.7% (44/67 例)、プラセボ群 42.4% (28/66 例) に認められ、主な事象は表 7 のとおりであった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、プラセボ群 1.5% (1/66 例、深部静脈血栓症) に認められ、治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、本剤 6 mg 群 4.3% (3/70 例、発疹、酒さ、気管支炎各 1 例)、本剤 12 mg 群 6.0% (4/67 例、蕁麻疹、胃食道逆流性疾患、口腔内潰瘍形成、悪心、せつ、血圧上昇、浮動性めまい、頭痛各 1 例、重複あり)、プラセボ群 1.5% (1/66 例、乾癬) に認められ、このうち本剤 6 mg 群 3 例 (発疹、酒さ、気管支炎各 1 例)、本剤 12 mg 群 4 例 (蕁麻疹、口腔内潰瘍形成、悪心、せつ、血圧上昇、浮動性めまい、頭痛各 1 例、重複あり) については治験薬との因果関係は否定されなかった。

副作用は、本剤 6 mg 群 31.4% (22/70 例)、本剤 12 mg 群 25.4% (17/67 例)、プラセボ群 9.1% (6/66 例) に認められた。

表7 いずれかの群で2例以上に認められた有害事象 (Part A、安全性解析対象集団)

事象名	本剤 6 mg 群 (70 例)	本剤 12 mg 群 (67 例)	プラセボ群 (66 例)
頭痛	5 (7.1)	1 (1.5)	3 (4.5)
上咽頭炎	4 (5.7)	12 (17.9)	5 (7.6)
上気道感染	4 (5.7)	1 (1.5)	0
気管支炎	4 (5.7)	0	1 (1.5)
下痢	4 (5.7)	0	0
発疹	3 (4.3)	4 (6.0)	0
浮動性めまい	3 (4.3)	2 (3.0)	1 (1.5)
口腔ヘルペス	3 (4.3)	2 (3.0)	0
尿路感染	2 (2.9)	2 (3.0)	3 (4.5)
咽頭炎	2 (2.9)	2 (3.0)	1 (1.5)
ざ瘡様皮膚炎	2 (2.9)	2 (3.0)	0
ざ瘡	2 (2.9)	1 (1.5)	0
酒さ	2 (2.9)	1 (1.5)	0
口腔咽頭痛	2 (2.9)	1 (1.5)	0
乾癬	2 (2.9)	0	3 (4.5)
錯感覚	2 (2.9)	0	1 (1.5)
高血圧	2 (2.9)	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (1.4)	3 (4.5)	0
悪心	1 (1.4)	2 (3.0)	1 (1.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.4)	2 (3.0)	1 (1.5)
アフタ性潰瘍	1 (1.4)	2 (3.0)	0
貧血	1 (1.4)	1 (1.5)	2 (3.0)
関節痛	1 (1.4)	0	2 (3.0)
副鼻腔炎	0	5 (7.5)	0
胃炎	0	2 (3.0)	1 (1.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	2 (3.0)	1 (1.5)
単純ヘルペス	0	2 (3.0)	0
蕁麻疹	0	2 (3.0)	0
ヘモグロビン減少	0	2 (3.0)	0
糖尿病	0	2 (3.0)	0
ウイルス感染	0	0	3 (4.5)
肉離れ	0	0	2 (3.0)

例数 (%)

Part B における有害事象は、本剤 6 mg 継続群 84.6% (11/13 例)、本剤 6 mg/UST 群 55.3% (26/47 例)、本剤 12 mg 継続群 50.0% (8/16 例)、本剤 12 mg/UST 群 61.9% (26/42 例)、プラセボ/UST 群 54.5% (30/55 例) に認められ、主な事象は表 8 のとおりであった。

死亡は、本剤 6 mg/UST 群 1 例 (死亡)、本剤 12 mg/UST 群 1 例 (交通事故) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、本剤 6 mg 継続群 7.7% (1/13 例、乾癬性関節症/末梢性ニューロパチー)、本剤 6 mg/UST 群 6.4% (3/47 例、変形性関節症、悪心、死亡各 1 例)、本剤 12 mg/UST 群 9.5% (4/42 例、心房細動、肺炎、胸部損傷、交通事故各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、本剤 12 mg 継続群 6.3% (1/16 例、COVID-19)、本剤 12 mg/UST 群 4.8% (2/42 例、COVID-19、尿路感染各 1 例) に認められ、このうち本剤 12 mg 継続群 1 例 (COVID-19)、本剤 12 mg/UST 群 1 例 (尿路感染) については治験薬との因果関係は否定されなかった。

副作用は、本剤 6 mg 継続群 46.2% (6/13 例)、本剤 6 mg/UST 群 14.9% (7/47 例)、本剤 12 mg 継続群 12.5% (2/16 例)、本剤 12 mg/UST 群 14.3% (6/42 例)、プラセボ/UST 群 9.1% (5/55 例) に認められた。

表 8 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象 (Part B、安全性解析対象集団)

事象名	本剤 6 mg 継続群 (13 例)	本剤 6 mg /UST 群 (47 例)	本剤 12 mg 継続群 (16 例)	本剤 12 mg /UST 群 (42 例)	プラセボ /UST 群 (55 例)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (15.4)	0	1 (6.3)	2 (4.8)	0
高血圧	1 (7.7)	2 (4.3)	0	0	0
咳嗽	1 (7.7)	2 (4.3)	0	0	0
悪心	1 (7.7)	1 (2.1)	0	0	3 (5.5)
発熱	1 (7.7)	0	3 (18.8)	1 (2.4)	0
上咽頭炎	0	4 (8.5)	1 (6.3)	1 (2.4)	2 (3.6)
頭痛	0	3 (6.4)	0	1 (2.4)	5 (9.1)
変形性関節症	0	3 (6.4)	0	0	0
坐骨神経痛	0	2 (4.3)	0	0	0
COVID-19	0	1 (2.1)	1 (6.3)	5 (11.9)	0
上気道感染	0	1 (2.1)	1 (6.3)	0	4 (7.3)
リンパ球減少症	0	1 (2.1)	0	3 (7.1)	0
鼻漏	0	1 (2.1)	0	2 (4.8)	0
ヘモグロビン減少	0	1 (2.1)	0	2 (4.8)	0
白血球減少症	0	1 (2.1)	0	1 (2.4)	2 (3.6)
下痢	0	0	0	2 (4.8)	1 (1.8)
上腹部痛	0	0	0	2 (4.8)	0
胸部損傷	0	0	0	2 (4.8)	0
交通事故	0	0	0	2 (4.8)	0

例数 (%)

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 生物製剤未治療又は TNF 阻害薬で効果不十分な PsA 患者を対象とした国際共同試験 (CTD 5.3.5.1-1 : IM011055 試験 (2021 年 7 月～2024 年 11 月データカットオフ⁹⁾)

生物製剤による治療歴がない又は TNF 阻害薬で効果不十分若しくは不耐容かつ、NSAIDs 又は csDMARDs で効果不十分又は不耐容な PsA 患者 (表 9) (目標症例数 700 例 (本剤群 300 例、プラセボ群 300 例、アプレミラスト群 100 例)¹⁰⁾) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、ポーランド、チェコ等の 18 の国又は地域で実施された。

表 9 主な選択・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ol style="list-style-type: none"> 18 歳以上 スクリーニング 3 カ月以上前に PsA と診断され、スクリーニング時に CASPAR 分類基準 (Arthritis Rheum 2006; 54: 2665-73) を満たす スクリーニング時に活動性の局面型の乾癬性の皮膚病変を有する又は局面型皮疹を有する乾癬の既往を有する スクリーニング時及びベースライン時に圧痛関節数 (TJC68) 及び腫脹関節数 (SJC66) がいずれも 3 以上 スクリーニング時の hsCRP が 3 mg/L 以上 少なくとも以下の 1 つ以上の治療を行っても効果不十分又は不耐容であった <ol style="list-style-type: none"> ① PsA に対する csDMARDs (MTX、サラゾスルファピリジン、レフルノミド又はヒドロキシクロロキン) の最大耐容量での 12 週間以上の使用 ② PsA に対する NSAIDs の 4 週間以上の使用 ③ PsA 又は乾癬に対する TNF 阻害薬の以下の期間以上の使用 <ul style="list-style-type: none"> ・ エタネルセプト、アダリムマブ、ゴリムマブ又はセルトリズマブ ペゴル (バイオシミラー含む) : 12 週間 ・ インフリキシマブ (バイオシミラー含む) : 14 週間 <p><主な除外基準></p> <ol style="list-style-type: none"> スクリーニング時又はベースライン時に局面型皮疹を有する乾癬以外の乾癬 (滴状乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、薬剤性乾癬等) を有する 他の自己免疫疾患 (全身性エリテマトーデス、混合性結合組織病、多発性硬化症、血管炎等) を合併する
--

⁹⁾ 最後に組み入れられた患者が投与 52 週時の来院を完了した時点

¹⁰⁾ 主要評価項目である投与 16 週時の ACR20 達成率を本剤 6 mg 群 51%、プラセボ群 33%と仮定し、両側有意水準 5%の下、本剤群及びプラセボ群の目標症例数を各群 300 例と設定したときの検出力は 99%超になると計算された。なお、アプレミラスト群は安全性評価のための参照群として 100 例を組み入れることとされた。

3. 炎症性の関節疾患を来し得る他の疾患（痛風、反応性関節炎、関節リウマチ、強直性脊椎炎、ライム病等）の既往歴有する又は現在合併する
4. 活動性の線維筋痛症を有し、その症状又は治療が PsA の症状又は疾患活動性の評価に影響を与えると治験責任医師により判断された
5. PsA 若しくは乾癬に対して以下のいずれかの使用歴がある、又は1剤を超える TNF 阻害薬に対して効果不十分であった
 - ① TNF 阻害薬以外の生物製剤又は JAK 阻害薬
 - ② 2剤を超える TNF 阻害薬
 - ③ PDE4 阻害薬（アプレミラスト等）
6. 以下のいずれかの治療を、ベースライン前の以下の期間に受けている
 - ① インフリキシマブ（バイオシミラー含む）又はゴリムマブ静注：8週間
 - ② ゴリムマブ皮下注、アダリムマブ（バイオシミラー含む）又はセルトリズマブ ペゴル：6週間
 - ③ エタネルセプト（バイオシミラー含む）：4週間
 - ④ コルチコステロイド（関節内、筋肉内又は静脈内投与）、平均 30 mg/日を超えるモルヒネ若しくは相当量のオピオイド、又は光線療法：28日間
 - ⑤ 乾癬の評価に影響を及ぼし得る外用療法：14日間

本試験は、二重盲検下でのプラセボ対照期（投与 16 週まで）及び実薬投与期（投与 16 週以降投与 52 週まで）並びに任意の非盲検継続投与期（104 週間）から構成された。

プラセボ対照期の用法・用量は、本剤 6 mg 若しくはプラセボを 1 日 1 回又はアプレミラスト 30 mg¹¹⁾ を 1 日 2 回経口投与することとされた。実薬投与期の用法・用量は、プラセボ対照期のプラセボ群は本剤 6 mg の 1 日 1 回経口投与へ盲検下で切り換え、本剤群及びアプレミラスト群はそれぞれプラセボ対照期の治療を継続することとされた。非盲検継続投与期は全例で本剤 6 mg を 1 日 1 回経口投与することとされた。ベースライン前の一定期間安定した用量で標準的な治療薬が投与されている場合¹²⁾は、試験期間を通じて併用可能とされたが、用量変更は行わないこととされた。投与 16 週以降は救済治療として csDMARDs、NSAIDs 及び OCS の増量、csDMARDs 及び NSAIDs の新たな薬剤の開始、薬剤の変更又は追加、コルチコステロイドの関節内投与、並びに乾癬症状に対する外用ステロイド薬（high potency）の使用が許容された。

無作為化された 729 例¹³⁾（本剤群 312 例、プラセボ群 312 例、アプレミラスト群 105 例）が無作為化集団とされ、無作為化集団のうちアプレミラスト群を除く 624 例（本剤群 312 例、プラセボ群 312 例）が有効性解析対象集団とされた。また、無作為化集団のうち、治験薬が投与されなかったプラセボ群 1 例を除く、治験薬を 1 回以上投与された 728 例（本剤群 312 例、プラセボ群 311 例、アプレミラスト群 105 例）が安全性解析対象集団とされた。

投与 16 週までの試験中止例は、本剤群 4.5%（14/312 例）、プラセボ群 5.8%（18/312 例）、アプレミラスト群 8.6%（9/105 例）に認められ、主な中止理由は、同意撤回（本剤群 2.9%（9/312 例）、プラセボ群 4.8%（15/312 例）、アプレミラスト群 3.8%（4/105 例））、有害事象（本剤群 0.6%（2/312 例）、プラセボ群 0.6%（2/312 例）、アプレミラスト群 4.8%（5/105 例））であった。投与 16 週以降投与 52 週までの試験中止例は、本剤/本剤群 6.2%（18/292 例）、プラセボ/本剤群 5.8%（17/292 例）、アプレミラスト群 8.9%（8/90 例）に認められ、主な中止理由は、同意撤回（本剤/本剤群 3.1%（9/292 例）、プラセ

¹¹⁾ アプレミラストの承認用法・用量に準じて、投与 1 日目の朝に 10 mg、投与 2 日目の朝夕に各 10 mg、投与 3 日目の朝に 10 mg、夕に 20 mg、投与 4 日目の朝夕に各 20 mg、投与 5 日目の朝に 20 mg、夕に 30 mg、投与 6 日目以降は朝夕に各 30 mg が投与された。

¹²⁾ ①csDMARDs：ベースラインの 12 週間以上前に投与開始し、ベースラインの 28 日以上前から安定した用量（MTX：25 mg/週以下、サラゾスルファピリジン：3 g/日以下、レフルノミド：20 mg/日以下、ヒドロキシクロロキン：400 mg/日以下）で投与されている場合。なお、併用する csDMARDs は 1 剤のみとされた。②NSAIDs：ベースラインの 14 日以上前から安定した用量で投与されている場合。③OCS：ベースラインの 28 日以上前から 10 mg/日（prednisone 換算）以下の安定した用量で投与されている場合。投与 32 週まで用量変更はしないこととされ、投与 32 週以降は治験責任医師の判断による減量は可能とされた。④ベースラインの 14 日以上前から手掌、足底、顔面、間擦部の乾癬症状に対して外用ステロイド薬（low potency）又は皮膚病変に対して保湿剤を使用している場合。

¹³⁾ TNF 阻害薬使用歴の有無、スクリーニング時の hsCRP（10 mg/L 未満/以上）及びベースライン時の csDMARDs 使用の有無が層別因子とされた。

ボ/本剤群 3.4% (10/292 例)、アプレミラスト群 4.4% (4/90 例)、有害事象(本剤/本剤群 1.0% (3/292 例)、プラセボ/本剤群 1.0% (3/292 例)、アプレミラスト群 3.3% (3/90 例))であった。

無作為化集団のうち、日本人部分集団は 24 例(本剤群 9 例、プラセボ群 8 例、アプレミラスト群 7 例)であり、投与 16 週までの試験中止例は、プラセボ群 12.5% (1/8 例、同意撤回)に認められた。投与 16 週以降投与 52 週までの試験中止例は、プラセボ/本剤群 14.3% (1/7 例、同意撤回)、アプレミラスト群 14.3% (1/7 例、同意撤回)に認められた。

主要評価項目である投与 16 週時における ACR20 達成率(定義は 10 項参照)は表 10 のとおりであり、プラセボ群と本剤群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤の優越性が検証された。また、日本人部分集団の成績は表 10 のとおりであった。

表 10 投与 16 週時の ACR20 達成率(無作為化集団)

	全体集団		日本人部分集団	
	本剤群 (312 例)	プラセボ群 (312 例)	本剤群 (9 例)	プラセボ群 (8 例)
ACR20 達成率	54.2 (169)	39.4 (123)	44.4 (4)	37.5 (3)
プラセボ群との差 [95%CI] ^{a)} p 値 ^{b)}	14.8 [7.0, 22.5] 0.0002		6.9 [-39.7, 53.6] —	

% (例数)

投与 16 週より前の治験薬の投与中止は非達成とされた。投与 16 週より前に救済治療を受けた患者については投与 16 週の評価が得られている場合には当該評価が解析に用いられた。欠測は非達成とされた。

a) Clopper-Pearson 法

b) 有意水準両側 5%、TNF 阻害薬使用歴の有無、スクリーニング時の hsCRP (10 mg/L 未満/以上)及びベースライン時の csDMARDs 使用の有無を層とした Cochran Mantel Haenszel 検定

投与 16 週までの有害事象は、本剤群 62.8% (196/312 例)、プラセボ群 54.7% (170/311 例)、アプレミラスト群 73.3% (77/105 例)に認められ、主な事象は表 11 のとおりであった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤群 1.9% (6/312 例、肺炎 2 例、四肢損傷、胃潰瘍、虚血性視神経症、虫垂炎各 1 例)、プラセボ群 1.0% (3/311 例、深部静脈血栓症、湿疹、急性腎障害、尿路結石各 1 例、重複あり)、アプレミラスト群 3.8% (4/105 例、穿孔性腸憩室炎、腹膜炎、脱水、腺癌、尿管結石症各 1 例、重複あり)に認められ、このうちプラセボ群 2 例(深部静脈血栓症、湿疹各 1 例)、アプレミラスト群 1 例(穿孔性腸憩室炎)については治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、本剤群 2.2% (7/312 例、薬物過敏症 2 例、ざ瘡、発疹、小水疱性皮疹、好酸球増加症、乾癬性関節症、うつ病各 1 例、重複あり)、プラセボ群 1.3% (4/311 例、湿疹、下痢、頭痛、深部静脈血栓症各 1 例)、アプレミラスト群 10.5% (11/105 例、悪心 3 例、下痢、浮動性めまい各 2 例、うつ病、腹部不快感、腹部膨満、消化不良、胃腸障害、嘔吐、穿孔性腸憩室炎、骨髄炎、腺癌、結腸直腸腺腫、頭痛、膀胱ポリープ各 1 例、重複あり)に認められ、このうち本剤群 7 例(薬物過敏症 2 例、ざ瘡、発疹、小水疱性皮疹、好酸球増加症、うつ病各 1 例)、プラセボ群 3 例(湿疹、頭痛、深部静脈血栓症各 1 例)、アプレミラスト群 10 例(悪心 3 例、浮動性めまい、下痢各 2 例、うつ病、腹部不快感、腹部膨満、消化不良、嘔吐、穿孔性腸憩室炎、頭痛、膀胱ポリープ各 1 例、重複あり)については治療薬との因果関係は否定されなかった。

副作用は、本剤群 30.4% (95/312 例)、プラセボ群 16.4% (51/311 例)、アプレミラスト群 41.9% (44/105 例)に認められた。

表 11 いずれかの群で2%以上に認められた有害事象（投与16週まで、安全性解析対象集団）

事象名	本剤群 (312例)	プラセボ群 (311例)	アプレミラスト群 (105例)
COVID-19	22 (7.1)	17 (5.5)	7 (6.7)
上気道感染	19 (6.1)	13 (4.2)	4 (3.8)
上咽頭炎	14 (4.5)	21 (6.8)	4 (3.8)
口腔内潰瘍形成	14 (4.5)	1 (0.3)	0
頭痛	13 (4.2)	11 (3.5)	8 (7.6)
発疹	12 (3.8)	3 (1.0)	1 (1.0)
下痢	11 (3.5)	15 (4.8)	11 (10.5)
ざ瘡	10 (3.2)	0	1 (1.0)
高血圧	8 (2.6)	8 (2.6)	7 (6.7)
咽頭炎	8 (2.6)	3 (1.0)	1 (1.0)
悪心	7 (2.2)	6 (1.9)	7 (6.7)
乾癬性関節症	5 (1.6)	10 (3.2)	2 (1.9)
浮動性めまい	5 (1.6)	4 (1.3)	4 (3.8)
疲労	4 (1.3)	7 (2.3)	2 (1.9)
高トリグリセリド血症	4 (1.3)	0	3 (2.9)
嘔吐	3 (1.0)	6 (1.9)	5 (4.8)
高尿酸血症	3 (1.0)	6 (1.9)	3 (2.9)
消化不良	2 (0.6)	2 (0.6)	3 (2.9)
動悸	2 (0.6)	0	3 (2.9)
気管支炎	1 (0.3)	0	3 (2.9)
片頭痛	0	0	3 (2.9)

例数 (%)

日本人部分集団における投与16週までの有害事象は、本剤群 88.9% (8/9 例)、プラセボ群 62.5% (5/8 例)、アプレミラスト群 42.9% (3/7 例) に認められ、2 例以上に認められた有害事象は、咽頭炎（本剤群 2 例）であった。

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。

重篤な有害事象は、プラセボ群 12.5% (1/8 例、尿路結石)、アプレミラスト群 14.3% (1/7 例、尿管結石症) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

副作用は、本剤群 22.2% (2/9 例)、プラセボ群 12.5% (1/8 例)、アプレミラスト群 14.3% (1/7 例) に認められた。

投与16週以降投与52週までの有害事象は、本剤/本剤群 62.7% (183/292 例)、プラセボ/本剤群 68.2% (199/292 例)、アプレミラスト群 67.8% (61/90 例) に認められ、主な事象は表12のとおりであった。死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤/本剤群 4.1% (12/292 例、半月板損傷、脛骨骨折、心房細動、頭痛、卵管炎、緊張性膀胱、パニック発作、大腸ポリープ、肺腺癌、脊柱管狭窄症、脊髄性跛行症、消化管穿孔、腎膨大細胞腫、乾癬性関節症各1例、重複あり)、プラセボ/本剤群 4.5% (13/292 例、肺炎2例、気管支炎、胃腸炎、尿失禁、背部痛、変形性関節症、貧血、裂肛、鼻中隔彎曲、急性心筋梗塞、手骨折、胃異形成、急性胆嚢炎、甲状腺乳頭癌、中耳炎各1例、重複あり)、アプレミラスト群 6.7% (6/90 例、兎径ヘルニア、変形性関節症、脊椎すべり症、急性心筋梗塞、尿路感染、尿管結石症各1例) に認められ、このうち本剤/本剤群 2 例（パニック発作、消化管穿孔各1例）、プラセボ/本剤群 2 例（肺炎2例）については治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、本剤/本剤群 2.7% (8/292 例、気管支炎、膿疱性皮疹、平滑筋腫、肺腺癌、消化管穿孔、糸球体濾過率減少、パニック発作、ざ瘡各1例)、プラセボ/本剤群 2.7% (8/292 例、乾癬性関節症2例、肺炎、細菌性扁桃炎、甲状腺乳頭癌、腹部不快感、うつ病、神経圧迫各1例)、ア

プレミラスト群 2.2% (2/90 例、消化不良、乾癬性関節症各 1 例) に認められ、本剤/本剤群 4 例 (膿疱性皮膚疹、消化管穿孔、パニック発作、ざ瘡各 1 例)、プラセボ/本剤群 4 例 (肺炎、細菌性扁桃炎、腹部不快感、うつ病各 1 例)、アプレミラスト群 1 例 (消化不良) については治験薬との因果関係は否定されなかった。

副作用は、本剤/本剤群 21.9% (64/292 例)、プラセボ/本剤群 29.5% (86/292 例)、アプレミラスト群 23.3% (21/90 例) に認められた。

表 12 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象 (投与 16 週以降投与 52 週まで、安全性解析対象集団)

事象名	本剤/本剤群 (292 例)	プラセボ/本剤群 (292 例)	アプレミラスト群 (90 例)
上咽頭炎	27 (9.2)	36 (12.3)	4 (4.4)
上気道感染	27 (9.2)	28 (9.6)	8 (8.9)
COVID-19	19 (6.5)	29 (9.9)	8 (8.9)
下痢	10 (3.4)	6 (2.1)	11 (12.2)
高脂血症	9 (3.1)	7 (2.4)	2 (2.2)
尿路感染	8 (2.7)	5 (1.7)	6 (6.7)
高血圧	7 (2.4)	8 (2.7)	0
扁桃炎	7 (2.4)	4 (1.4)	0
咽頭炎	6 (2.1)	9 (3.1)	0
インフルエンザ	6 (2.1)	1 (0.3)	2 (2.2)
乾癬性関節症	5 (1.7)	13 (4.5)	5 (5.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (1.7)	9 (3.1)	0
悪心	5 (1.7)	8 (2.7)	2 (2.2)
胃腸炎	5 (1.7)	6 (2.1)	0
発熱	5 (1.7)	6 (2.1)	0
頭痛	5 (1.7)	4 (1.4)	5 (5.6)
変形性関節症	5 (1.7)	4 (1.4)	2 (2.2)
口腔内潰瘍形成	4 (1.4)	9 (3.1)	0
副鼻腔炎	4 (1.4)	7 (2.4)	2 (2.2)
関節痛	4 (1.4)	2 (0.7)	2 (2.2)
高尿酸血症	3 (1.0)	4 (1.4)	3 (3.3)
歯髄炎	3 (1.0)	0	2 (2.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.7)	8 (2.7)	1 (1.1)
高コレステロール血症	2 (0.7)	6 (2.1)	3 (3.3)
気道感染	2 (0.7)	6 (2.1)	0
咳嗽	2 (0.7)	4 (1.4)	4 (4.4)
ざ瘡	1 (0.3)	10 (3.4)	0
背部痛	1 (0.3)	8 (2.7)	3 (3.3)
小結節	0	0	2 (2.2)

例数 (%)

日本人部分集団における投与 16 週以降投与 52 週までの有害事象は、本剤/本剤群 77.8% (7/9 例)、プラセボ/本剤群 57.1% (4/7 例)、アプレミラスト群 71.4% (5/7 例) に認められ、2 例以上に認められた有害事象は上咽頭炎 (本剤/本剤群 2 例、アプレミラスト群 1 例)、COVID-19 (本剤/本剤群 1 例、プラセボ/本剤群 1 例、アプレミラスト群 1 例)、ドライアイ (本剤/本剤群 1 例、アプレミラスト群 1 例)、アレルギー性鼻炎 (本剤/本剤群 1 例、アプレミラスト群 1 例)、アレルギー性結膜炎 (アプレミラスト群 2 例) であった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤/本剤群 11.1% (1/9 例、大腸ポリープ/肺腺癌)、プラセボ/本剤群 14.3% (1/7 例、急性心筋梗塞) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、本剤/本剤群 11.1% (1/9 例、肺腺癌) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

副作用は、本剤/本剤群 11.1% (1/9 例)、プラセボ/本剤群 28.6% (2/7 例) に認められた。

7.2.2 生物製剤未治療の PsA 患者を対象とした海外試験 (CTD 5.3.5.1-2 : IM011054 試験 (2021 年 7 月 ~2024 年 10 月データカットオフ¹⁴⁾)

生物製剤による治療歴がなく、NSAIDs 又は csDMARDs で効果不十分又は不耐容な PsA 患者 (表 13) (目標症例数 650 例 (各群 325 例)¹⁵⁾) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験がポーランド、アルゼンチン、チリ等の 21 の国又は地域で実施された。

表 13 主な選択・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ol style="list-style-type: none">1. 18 歳以上2. スクリーニング 3 カ月以上前に PsA と診断され、スクリーニング時に CASPAR 分類基準 (Arthritis Rheum 2006; 54: 2665-73) を満たす3. スクリーニング時に活動性の局面型の乾癬皮疹を有する又はその既往を有する4. スクリーニング時及びベースライン時に圧痛関節数 (TJC68) 及び腫脹関節数 (SJC66) がいずれも 3 以上5. スクリーニング時の hsCRP が 3 mg/L 以上6. 中央画像判定による X 線画像所見で PsA による手又は足の骨びらんが 1 カ所以上に認められる7. 少なくとも以下の 1 つ以上の治療を行っても効果不十分又は不耐容であった<ol style="list-style-type: none">① PsA に対する csDMARDs (MTX、サラゾスルファピリジン、レフルノミド又はヒドロキシクロロキン) の最大耐容量での 12 週間以上の使用又はアプレミラストの 12 週間以上の使用② PsA に対する NSAIDs の 4 週間以上の使用又は医師によって不耐容と判断された <p><主な除外基準></p> <ol style="list-style-type: none">1. スクリーニング時又はベースライン時に局面型皮疹を有する乾癬以外の乾癬 (滴状乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、薬剤性乾癬等) を有する2. 他の自己免疫疾患 (全身性エリテマトーデス、混合性結合組織病、多発性硬化症、血管炎等) を合併する3. 炎症性の関節疾患を来し得る他の疾患 (痛風、反応性関節炎、関節リウマチ、強直性脊椎炎、ライム病等) を合併する、又はその既往歴がある4. 活動性の線維筋痛症を有し、その症状又は治療が PsA の症状又は疾患活動性の評価に影響を与えると治験責任医師により判断された5. PsA 又は乾癬に対して生物製剤又は JAK 阻害薬の使用歴がある6. 以下のいずれかの治療を、ベースライン前の以下の期間に受けている<ol style="list-style-type: none">① PDE4 阻害薬 (アプレミラスト等)、コルチコステロイド (関節内、筋肉内又は静脈内投与)、平均 30 mg/日を超えるモルヒネ若しくは相当量のオピオイド、又は光線療法: 28 日間② 乾癬の評価に影響を及ぼし得る外用療法: 14 日間
--

本試験は、二重盲検下でのプラセボ対照期 (投与 16 週まで) 及び実薬投与期 (投与 16 週以降投与 52 週まで) 並びに任意の非盲検継続投与期 (104 週間) から構成された。

プラセボ対照期の用法・用量は、本剤 6 mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与することとされた。実薬投与期の用法・用量は、プラセボ対照期のプラセボ群は本剤 6 mg の 1 日 1 回経口投与へ盲検下で切り換え、本剤群は本剤投与を継続することとされた。非盲検継続投与期は全例で本剤 6 mg を 1 日 1 回経口投与することとされた。ベースライン前の一定期間安定した用量で標準的な治療薬が投与されている場合¹²⁾は、試験期間を通じて併用可能とされたが、用量変更は行わないこととされた。投与 16 週以降は救済治療として、csDMARDs、NSAIDs 及び OCS の増量、csDMARDs 及び NSAIDs の新たな薬剤の開始、薬剤の変更又は追加、コルチコステロイドの関節内投与、並びに乾癬症状に対する外用ステロイド薬 (high potency) の使用が許容された。

¹⁴⁾ 最後に組み入れられた患者が投与 16 週時の来院を完了した時点

¹⁵⁾ 主要評価項目である投与 16 週時の ACR20 達成率を本剤群 55%、プラセボ群 35%と仮定し、両側有意水準 5%の下、目標症例数を各群 325 例としたときの検出力は 99%超になると計算された。

無作為化された 670 例¹⁶⁾（本剤群 336 例、プラセボ群 334 例）が無作為化集団とされ、無作為化集団が有効性解析対象集団とされた。このうち治験薬を 1 回以上投与された 665 例（本剤群 332 例、プラセボ群 333 例）が安全性解析対象集団とされた。

投与 16 週までの試験中止例は、本剤群 7.7% (26/336 例)、プラセボ群 7.2% (24/334 例) に認められ、主な中止理由は、同意撤回（本剤群 1.8% (6/336 例)、プラセボ群 4.8% (16/334 例)）、有害事象（本剤群 2.1% (7/336 例)、プラセボ群 0.3% (1/334 例)）であった¹⁷⁾。投与 16 週以降投与 52 週まで¹⁸⁾の試験中止例は、本剤/本剤群 5.8% (18/309 例)、プラセボ/本剤群 8.2% (25/306 例) に認められ、主な中止理由は、同意撤回（本剤/本剤群 3.9% (12/309 例)、プラセボ/本剤群 4.9% (15/306 例)）、有害事象（本剤/本剤群 1.0% (3/309 例)、プラセボ/本剤群 1.6% (5/306 例)）であった。

主要評価項目である投与 16 週時における ACR20 達成率(定義は 10 項参照)は表 14 のとおりであり、プラセボ群と本剤群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤の優越性が検証された。

表 14 投与 16 週時の ACR20 達成率（無作為化集団）

	本剤群 (336 例)	プラセボ群 (334 例)
ACR20 達成率	54.2 (182)	34.1 (114)
プラセボ群との差 [95%CI] ^{a)}	20.0 [12.7, 27.4]	
p 値 ^{b)}	<0.0001	

% (例数)

投与 16 週より前の治験薬の投与中止は非達成とされた。投与 16 週より前に救済治療を受けた患者については投与 16 週の評価が得られている場合には当該評価が解析に用いられた。欠測は非達成とされた。

a) Clopper-Pearson 法

b) 有意水準両側 5%、スクリーニング時の hsCRP (10 mg/L 未満/以上) 及びベースライン時の csDMARDs 使用の有無を層とした Cochran Mantel Haenszel 検定

投与 16 週までの有害事象は本剤群 60.2% (200/332 例)、プラセボ群 48.0% (160/333 例) に認められ、主な事象は表 15 のとおりであった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤群 1.8% (6/332 例、蜂巣炎、丹毒、気道感染、尿路感染、女性外陰部蜂巣炎、手首関節骨折各 1 例)、プラセボ群 2.4% (8/333 例、軟部組織感染、心房細動、心筋梗塞、洞結節機能不全、虹彩毛様体炎、小腸閉塞、片頭痛、一過性脳虚血発作、大うつ病、臃血腫、乾癬各 1 例、重複あり) に認められ、このうち本剤群 2 例（尿路感染、女性外陰部蜂巣炎各 1 例）、プラセボ群 1 例（軟部組織感染/乾癬）については治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、本剤群 2.4% (8/332 例、蜂巣炎、帯状疱疹、糸球体濾過率異常、糸球体濾過率減少、上腹部痛、乾癬性関節症、浮動性めまい、腎機能障害各 1 例)、プラセボ群 1.8% (6/333 例、軟部組織感染、糸球体濾過率減少、トランスアミナーゼ上昇、腹痛、口唇浮腫、乾癬、蕁麻疹各 1 例、重複あり) に認められ、本剤群 3 例（帯状疱疹、上腹部痛、浮動性めまい各 1 例）、プラセボ群 3 例（軟部組織感染、口唇浮腫、乾癬、蕁麻疹各 1 例、重複あり) については治験薬との因果関係は否定されなかった。

副作用は、本剤群 19.3% (64/332 例)、プラセボ群 11.7% (39/333 例) に認められた。

¹⁶⁾ スクリーニング時の hsCRP (10 mg/L 未満/以上) 及びベースライン時の csDMARDs 使用の有無が層別因子とされた。

¹⁷⁾ その他の理由のうち、治験依頼者による管理上の理由でロシアの治験実施施設において組み入れられた本剤群 5 例、プラセボ群 5 例が試験を中止した。

¹⁸⁾ データカットオフ時点までに利用可能な各患者のデータに基づく

表 15 いずれかの群で 1%以上に認められた有害事象（投与 16 週まで、安全性解析対象集団）

事象名	本剤群 (332 例)	プラセボ群 (333 例)	事象名	本剤群 (332 例)	プラセボ群 (333 例)
上気道感染	17 (5.1)	10 (3.0)	副鼻腔炎	5 (1.5)	1 (0.3)
上咽頭炎	13 (3.9)	12 (3.6)	貧血	5 (1.5)	1 (0.3)
高血圧	11 (3.3)	10 (3.0)	口内炎	5 (1.5)	0
COVID-19	9 (2.7)	7 (2.1)	気管支炎	4 (1.2)	4 (1.2)
下痢	7 (2.1)	2 (0.6)	疲労	4 (1.2)	4 (1.2)
発疹	7 (2.1)	1 (0.3)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.2)	3 (0.9)
口腔内潰瘍形成	7 (2.1)	0	口腔ヘルペス	4 (1.2)	3 (0.9)
頭痛	6 (1.8)	7 (2.1)	高脂血症	4 (1.2)	1 (0.3)
尿路感染	6 (1.8)	5 (1.5)	アフタ性潰瘍	4 (1.2)	0
高尿酸血症	6 (1.8)	2 (0.6)	関節痛	3 (0.9)	5 (1.5)
悪心	6 (1.8)	2 (0.6)	乾癬性関節症	2 (0.6)	7 (2.1)
咽頭炎	6 (1.8)	0	上腹部痛	2 (0.6)	4 (1.2)
胃腸炎	5 (1.5)	4 (1.2)	脂質異常症	1 (0.3)	6 (1.8)
気道感染	5 (1.5)	3 (0.9)	乾癬	0	4 (1.2)

例数 (%)

投与 16 週以降投与 52 週まで¹⁸⁾の有害事象は、本剤/本剤群 58.3% (180/309 例)、プラセボ/本剤群 60.5% (185/306 例) に認められ、主な事象は表 16 のとおりであった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤/本剤群 3.9% (12/309 例、半月板損傷、橈骨骨折、脊椎圧迫骨折、胃腸出血、単径ヘルニア、神経膠芽細胞腫、前立腺癌、リンパ節炎、アルコール性肝疾患、虫垂炎、骨壊死、脳出血各 1 例)、プラセボ/本剤群 4.9% (15/306 例、半月板損傷、外傷性骨折、裂孔ヘルニア、子宮内膜癌第 0 期、COVID-19 肺炎、伝染性単核症肝炎、播種性帯状疱疹、口腔カンジダ症、肺炎、塞栓性脳卒中、不安定狭心症、心房細動、薬物過敏症、糖尿病性代謝代償不全、幻覚、精神病性障害各 1 例、重複あり) に認められ、このうち本剤/本剤群 1 例 (虫垂炎)、プラセボ/本剤群 4 例 (伝染性単核症肝炎、播種性帯状疱疹、口腔カンジダ症、薬物過敏症各 1 例) については治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、本剤/本剤群 1.9% (6/309 例、神経膠芽細胞腫、前立腺癌、脊椎圧迫骨折、乾癬性関節症、脳出血、蕁麻疹各 1 例)、プラセボ/本剤群 2.6% (8/306 例、浮動性めまい、頭痛、蕁麻疹、アレルギー性皮膚炎、発疹、薬物過敏症、口腔ヘルペス、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇各 1 例、重複あり) に認められ、本剤/本剤群 1 例 (乾癬性関節症)、プラセボ/本剤群 6 例 (浮動性めまい、頭痛、蕁麻疹、アレルギー性皮膚炎、発疹、薬物過敏症、口腔ヘルペス各 1 例、重複あり) については治験薬との因果関係は否定されなかった。

副作用は、本剤/本剤群 14.9% (46/309 例)、プラセボ/本剤群 16.3% (50/306 例) に認められた。

表 16 いずれかの群で1%以上に認められた有害事象 (投与 16 週以降投与 52 週まで、安全性解析対象集団)

事象名	本剤/本剤群 (309 例)	プラセボ/本剤群 (306 例)	事象名	本剤/本剤群 (309 例)	プラセボ/本剤群 (306 例)
上気道感染	26 (8.4)	25 (8.2)	単純ヘルペス	4 (1.3)	0
上咽頭炎	22 (7.1)	22 (7.2)	関節炎	4 (1.3)	0
高血圧	15 (4.9)	12 (3.9)	高尿酸血症	3 (1.0)	10 (3.3)
COVID-19	14 (4.5)	8 (2.6)	乾癬性関節症	3 (1.0)	5 (1.6)
尿路感染	12 (3.9)	7 (2.3)	高脂血症	3 (1.0)	4 (1.3)
気管支炎	8 (2.6)	9 (2.9)	口腔内潰瘍形成	2 (0.6)	6 (2.0)
下痢	8 (2.6)	6 (2.0)	関節痛	2 (0.6)	5 (1.6)
咽頭炎	8 (2.6)	4 (1.3)	発疹	2 (0.6)	5 (1.6)
扁桃炎	7 (2.3)	4 (1.3)	インフルエンザ	1 (0.3)	9 (2.9)
胃腸炎	7 (2.3)	3 (1.0)	ざ瘡	1 (0.3)	9 (2.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6 (1.9)	7 (2.3)	乾癬	1 (0.3)	5 (1.6)
口腔ヘルペス	6 (1.9)	3 (1.0)	頭痛	1 (0.3)	4 (1.3)
脂質異常症	5 (1.6)	6 (2.0)	耳感染	0	4 (1.3)
副鼻腔炎	5 (1.6)	4 (1.3)	口腔カンジダ症	0	4 (1.3)
気道感染	5 (1.6)	2 (0.7)	変形性関節症	0	4 (1.3)
背部痛	4 (1.3)	2 (0.7)	糖尿病	0	4 (1.3)

例数 (%)

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 開発について

申請者は、PsA に対する本剤の開発計画について、以下のように説明している。

本邦における PsA の診断には、国際的に広く使用されている CASPAR 分類基準が用いられており、PsA の疾患概念、病態及び診断に国内で大きな違いはない (PsA 診療ガイドライン 2019、Arthritis Rheumatol 2019; 71: 5-32 等)。本邦における治療は、EULAR、GRAPPA 及び ACR/NPF が作成したガイドライン¹⁹⁾を参照して作成された国内診療ガイドライン (PsA 診療ガイドライン 2019、脊椎関節炎診療の手引き 2020) に基づき行われており、治療方針についても国内外で大きな差異はない。また、本剤の既承認効能・効果である乾癬患者において、本薬の薬物動態に明らかな民族差は認められていない (令和 4 年 8 月 17 日付け審査報告書「ソーティクツ錠 6 mg」参照)。

以上より、本邦を含めた国際共同第Ⅲ相試験である IM011055 試験及び概ね同様の試験デザインで実施された海外第Ⅲ相試験 (IM011054 試験) の成績を中心に、PsA に関する臨床データパッケージを構築し、日本人 PsA 患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考えた。

また、申請者は IM011055 試験及び IM011054 試験の試験計画について、以下のように説明している。

● 対象患者について

PsA の治療体系を踏まえ、実臨床において本剤は、NSAIDs、csDMARDs、コルチコステロイド等の既存治療によっても効果不十分又はこれらの治療に不耐容な難治の PsA 患者に対して使用されるものと想定し、IM011055 試験及び IM011054 試験では CASPAR 分類基準を満たし、NSAIDs 又は csDMARDs で効果不十分又は不耐容で、圧痛関節が 68 カ所中 3 カ所以上及び腫脹関節が 66 カ所中 3 カ所以上の疾患活動性を有する PsA 患者を対象とした。また、海外第Ⅱ相試験 (IM011084 試験) において、生物製剤の使用歴の有無にかかわらず本剤の有効性が認められたことから²⁰⁾、IM011055 試験では生物製剤の使用

¹⁹⁾ EULAR による治療推奨 (Ann Rheum Dis 2016; 75: 499-510 及び Ann Rheum Dis 2020; 79: 700-12)、GRAPPA による治療推奨 (Arthritis Rheumatol 2016; 68: 1060-71)、ACR/NPF による治療ガイドライン (Arthritis Rheumatol 2019; 71: 5-32)

²⁰⁾ TNF 阻害薬使用歴の有無別の投与 16 週時の ACR20 達成率は、TNF 阻害薬使用歴あり：本剤 6 mg 群 41.7% (5/12 例)、本剤 12 mg 群 66.7% (6/9 例)、プラセボ群 27.3% (3/11 例)、TNF 阻害薬使用歴なし：本剤 6 mg 群 55.2% (32/58 例)、本剤 12 mg 群 62.1% (36/58 例)、プラセボ群 32.7% (18/55 例) であった。

歴がない患者に加え、1 剤の TNF 阻害薬で効果不十分な患者も対象とした。なお、IM011054 試験は、関節破壊の遅延又は予防に関する本剤の有効性を評価するため、均一な患者集団にする目的で生物製剤の使用歴のない患者集団を対象とし、手又は足の X 線検査において PsA に起因する骨びらんが 1 カ所以上認められる患者を組み入れることとした。

- 用法・用量について

海外第 II 相試験 (IM011084 試験) の有効性の主要評価項目である、投与 16 週時における ACR20 達成率について、本剤 6 mg 群及び 12 mg 群のいずれの用量でも、プラセボ群と比べ高い有効性を示し(表 6)、重篤な有害事象は本剤 6 mg 群及び 12 mg 群のいずれの用量でも認められなかった (7.1.1 項参照)。また、曝露-反応解析の結果、本剤 6 mg を 1 日 1 回投与したときの曝露量と比較して、本薬の曝露量が 100~200%増加した場合でも ACR 達成率はわずかに増加するのみと予測され、本薬 6 mg の 1 日 1 回投与から本薬 12 mg の 1 日 1 回投与への増量は有効性を有意に改善するとは予測されなかった (6.2.2 項参照)。以上を踏まえ、第 III 相試験における本剤の用法・用量は 6 mg を 1 日 1 回投与と設定した。

- 有効性の主要評価項目及び評価時期について

ACR20 達成率は、PsA に対する既承認薬の第 III 相試験で用いられ、関節炎の全般的な疾患活動性の評価に広く用いられている指標であることから、主要評価項目の評価指標として設定した。

また、主要評価項目の評価時期について、海外第 II 相試験 (IM011084 試験) Part A の投与 16 週時点において、本剤は 6 mg 及び 12 mg の 1 日 1 回投与の両用量において良好な有効性を示し、プラセボ群と比較して本剤群の患者において ACR 達成率が高く、低疾患活動性基準である MDA 達成率等の他の有効性評価指標においてもプラセボ群と比較して良好な結果が得られたこと²¹⁾から、投与 16 週時と設定することとした。

機構は、申請者の説明を了承し、IM011055 試験及び IM011054 試験を中心とした臨床試験成績に基づき、本剤の PsA に対する有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

7.R.2 有効性について

申請者は、PsA に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

- 臨床症状・徴候及び身体機能の改善効果について

IM011055 試験及び IM011054 試験のいずれにおいても、主要評価項目である投与 16 週時の ACR20 達成率について、本剤群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められた (表 10 及び表 14)。また、ACR コアセットの各構成要素並びにその他の臨床症状・徴候及び身体機能に関する評価項目の推移は表 17 及び表 18 のとおりであり、ほぼすべての項目で投与 16 週時において本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められ、投与期間を通じてその有効性は維持された。

IM011055 試験の日本人部分集団において、主要評価項目について全体集団と同様の傾向が認められた (表 10)。また、その他の臨床症状・徴候及び身体機能に関する評価項目の推移は表 18 のとおりで

²¹⁾ 投与 16 週時の ACR50 達成率は本剤 6 mg 群 24.3%、本剤 12 mg 群 32.8%、プラセボ群 10.6%、ACR70 達成率は本剤 6 mg 群 14.3%、本剤 12 mg 群 19.4%、プラセボ群 1.5%、MDA 達成率は本剤 6 mg 群 22.9%、本剤 12 mg 群 23.9%、プラセボ群 7.6%であった。

あり、日本人症例数が限られているため結果の解釈には注意を要するが、全体集団の結果と概ね同様の傾向が認められた。

表 17 臨床症状・徴候及び身体機能に関する各評価指標の推移（無作為化集団）

評価項目	評価時点	IM011055 試験				IM011054 試験		
		全体集団		日本人部分集団		全体集団		
		本剤群	プラセボ/本剤群 ^{a)}	本剤群	プラセボ/本剤群 ^{a)}	本剤群	プラセボ/本剤群 ^{a)}	
ACR20 達成率 (NRI)	16 週 (◆)	54.2 (169/312)	39.4 (123/312)	44.4 (4/9)	37.5 (3/8)	54.2 (182/336)	34.1 (114/334)	
	32 週	63.8 (199/312)	60.3 (188/312)	44.4 (4/9)	62.5 (5/8)	—	—	
	52 週	62.2 (194/312)	67.3 (210/312)	33.3 (3/9)	75.0 (6/8)	—	—	
ACR50 達成率 (NRI)	16 週	28.8 (90/312)	16.3 (51/312)	22.2 (2/9)	25.0 (2/8)	24.7 (83/336)	13.5 (45/334)	
	32 週	39.1 (122/312)	34.9 (109/312)	33.3 (3/9)	50.0 (4/8)	—	—	
	52 週	40.7 (127/312)	42.9 (134/312)	33.3 (3/9)	50.0 (4/8)	—	—	
ACR70 達成率 (NRI)	16 週	10.6 (33/312)	5.4 (17/312)	22.2 (2/9)	12.5 (1/8)	11.6 (39/336)	5.4 (18/334)	
	32 週	20.5 (64/312)	19.9 (62/312)	33.3 (3/9)	25.0 (2/8)	—	—	
	52 週	26.0 (81/312)	27.6 (86/312)	22.2 (2/9)	37.5 (3/8)	—	—	
MDA 達成率 (NRI)	16 週	25.6 (80/312)	14.7 (46/312)	33.3 (3/9)	25.0 (2/8)	19.0 (64/336)	10.2 (34/334)	
	32 週	37.8 (118/312)	29.5 (92/312)	44.4 (4/9)	25.0 (2/8)	—	—	
	52 週	41.7 (130/312)	36.9 (115/312)	33.3 (3/9)	50.0 (4/8)	—	—	
ACR コアセット構成要素 (OC)	圧痛 関節数 (TJC68)	ベースライン	15.2±10.91 (312)	16.6±11.53 (312)	20.6±24.81 (9)	12.8±7.63 (8)	19.0±12.79 (334)	19.0±13.74 (333)
		16 週	6.6±7.85 (290)	10.5±11.12 (288)	8.0±9.68 (9)	17.0±21.02 (7)	9.4±11.20 (311)	11.8±12.09 (310)
		32 週	4.6±6.91 (280)	6.0±8.02 (283)	6.3±9.33 (9)	5.5±5.96 (6)	—	—
		52 週	4.1±6.83 (270)	4.8±7.52 (270)	10.1±12.93 (9)	2.3±4.08 (6)	—	—
	腫脹 関節数 (SJC66)	ベースライン	9.2±6.53 (312)	9.6±7.53 (312)	8.8±7.97 (9)	12.9±13.42 (8)	10.7±6.86 (334)	10.3±7.47 (333)
		16 週	3.7±6.60 (290)	5.5±8.42 (288)	4.3±5.59 (9)	9.6±13.02 (7)	4.1±5.44 (311)	5.9±7.25 (310)
		32 週	2.5±7.40 (280)	3.0±6.42 (283)	3.6±4.95 (9)	2.8±2.71 (6)	—	—
		52 週	1.9±5.58 (270)	2.2±5.80 (270)	3.4±3.61 (9)	2.0±2.45 (6)	—	—
	患者による 疾患活動性の 全般評価	ベースライン	58.7±22.03 (311)	61.2±21.92 (312)	53.7±21.52 (9)	69.0±15.86 (8)	63.6±22.55 (330)	63.4±20.12 (331)
		16 週	37.9±24.43 (293)	46.0±25.29 (293)	35.6±19.11 (9)	50.3±32.54 (7)	39.7±23.88 (313)	48.9±23.88 (311)
		32 週	31.6±23.89 (281)	35.1±24.97 (286)	36.1±25.55 (9)	21.5±18.12 (6)	—	—
		52 週	30.0±24.39 (272)	30.3±23.12 (272)	42.8±26.22 (9)	9.5±13.50 (6)	—	—
	医師による 疾患活動性の 全般評価	ベースライン	59.7±15.36 (312)	60.1±14.83 (312)	53.7±24.05 (9)	61.9±20.82 (8)	62.3±15.63 (329)	62.5±16.09 (331)
		16 週	28.3±19.16 (291)	37.4±21.43 (291)	25.1±20.25 (9)	41.1±26.43 (7)	29.8±20.65 (313)	43.2±21.35 (309)
		32 週	18.3±14.72 (281)	22.5±17.98 (284)	15.6±16.94 (9)	14.8±11.23 (6)	—	—
		52 週	16.9±15.99 (269)	16.5±15.76 (270)	26.6±27.62 (9)	11.5±14.73 (6)	—	—
	患者による 疼痛評価	ベースライン	58.9±20.52 (311)	60.2±21.26 (312)	52.9±19.02 (9)	60.6±26.91 (8)	64.5±20.03 (330)	62.6±20.07 (331)
		16 週	37.1±25.29 (293)	44.9±25.11 (293)	39.1±22.46 (9)	49.0±29.38 (7)	39.5±25.16 (313)	48.6±23.97 (311)
		32 週	31.0±24.05 (281)	33.1±24.85 (286)	35.2±25.77 (9)	19.3±20.26 (6)	—	—
		52 週	29.2±24.58 (272)	28.7±23.07 (272)	39.0±28.50 (9)	14.8±21.42 (6)	—	—
	HAQ-DI	ベースライン	1.10±0.63 (311)	1.18±0.64 (312)	0.71±0.65 (9)	0.48±0.51 (8)	1.40±0.63 (330)	1.33±0.62 (331)
		16 週	0.76±0.64 (293)	0.92±0.64 (293)	0.61±0.63 (9)	0.32±0.43 (7)	0.98±0.64 (313)	1.09±0.68 (311)
		32 週	0.66±0.62 (281)	0.75±0.65 (286)	0.49±0.61 (9)	0.06±0.10 (6)	—	—
		52 週	0.64±0.63 (272)	0.70±0.63 (272)	0.68±0.72 (9)	0.04±0.10 (6)	—	—
hsCRP (mg/L)	ベースライン	11.7±17.88 (312)	12.2±15.53 (312)	15.2±32.25 (9)	17.0±23.60 (8)	12.9±16.06 (336)	14.2±19.40 (334)	
	16 週	7.9±11.79 (289)	11.9±16.79 (283)	8.4±13.23 (9)	16.6±25.01 (7)	9.5±14.73 (303)	11.1±13.81 (297)	
	32 週	7.9±11.82 (271)	9.8±20.60 (282)	3.8±3.46 (9)	8.4±11.02 (6)	—	—	
	52 週	7.1±9.97 (258)	8.42±15.60 (265)	6.1±9.93 (9)	2.6±2.82 (6)	—	—	

達成率：%（例数）、ACR コアセット構成要素：平均値±標準偏差（例数）、—：報告なし、◆：主要評価項目

NRI：投与 16 週より前の治験薬の投与中止は非達成とされた。投与 16 週より前に救済治療を受けた患者については投与 16 週の評価が得られている場合には当該評価が解析に用いられた。欠測は非達成とされた。

OC：欠測は解析から除外され、中間事象にかかわらず実測値が用いられた。

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

表 18 末梢関節炎以外の臨床症状・徴候に関する各評価指標の反応率の推移（無作為化集団）

評価項目	評価時点	IM011055 試験				IM011054 試験		
		全体集団		日本人部分集団		全体集団		
		本剤群	プラセボ/本剤群 ^{a)}	本剤群	プラセボ/本剤群 ^{a)}	本剤群	プラセボ/本剤群 ^{a)}	
皮膚	PASI75 達成率	16 週	40.9 (63/154)	15.4 (23/149)	33.3 (1/3)	16.7 (1/6)	51.9 (84/162)	7.1 (12/170)
		32 週	56.5 (87/154)	57.0 (85/149)	66.7 (2/3)	50.0 (3/6)	—	—
		52 週	53.9 (83/154)	59.7 (89/149)	66.7 (2/3)	50.0 (3/6)	—	—
	PASI90 達成率	16 週	26.6 (41/154)	8.7 (13/149)	0 (0/3)	16.7 (1/6)	25.3 (41/162)	1.8 (3/170)
		32 週	29.2 (45/154)	32.2 (48/149)	66.7 (2/3)	33.3 (2/6)	—	—
		52 週	37.7 (58/154)	42.3 (63/149)	33.3 (1/3)	33.3 (2/6)	—	—
	PASI100 達成率	16 週	15.6 (24/154)	5.4 (8/149)	0 (0/3)	0 (0/6)	14.2 (23/162)	1.8 (3/170)
		32 週	20.1 (31/154)	20.8 (31/149)	33.3 (1/3)	16.7 (1/6)	—	—
		52 週	27.3 (42/154)	31.5 (47/149)	33.3 (1/3)	33.3 (2/6)	—	—
付着部炎	LEI 0 達成率	16 週	52.9 (74/140)	44.0 (66/150)	66.7 (4/6)	50.0 (1/2)	48.3 (86/178)	46.1 (77/167)
		32 週	62.1 (87/140)	56.7 (85/150)	66.7 (4/6)	100.0 (2/2)	—	—
		52 週	59.3 (83/140)	59.3 (89/150)	50.0 (3/6)	100.0 (2/2)	—	—
	SPARCC enthesitis index 0 達成率	16 週	48.6 (86/177)	38.3 (75/196)	33.3 (2/6)	20.0 (1/5)	45.8 (99/216)	34.1 (72/211)
		32 週	57.1 (101/177)	49.0 (96/196)	66.7 (4/6)	60.0 (3/5)	—	—
		52 週	59.3 (105/177)	57.7 (113/196)	16.7 (1/6)	60.0 (3/5)	—	—
指趾炎	LDI 0 達成率	16 週	55.1 (43/78)	45.0 (36/80)	50.0 (4/8)	33.3 (1/3)	59.1 (78/132)	43.5 (47/108)
		32 週	69.2 (54/78)	66.3 (53/80)	62.5 (5/8)	33.3 (1/3)	—	—
		52 週	71.8 (56/78)	61.3 (49/80)	87.5 (7/8)	33.3 (1/3)	—	—
脊椎炎	BASDAI50 達成率	16 週	35.4 (17/48)	8.3 (4/48)	50.0 (1/2)	0 (0/5)	25.5 (14/55)	14.3 (7/49)
		32 週	41.7 (20/48)	22.9 (11/48)	50.0 (1/2)	60.0 (3/5)	—	—
		52 週	43.8 (21/48)	22.9 (11/48)	0 (0/2)	60.0 (3/5)	—	—
	ASDAS-CRP ≥ 2 改善率	16 週	2.6 (8/312)	1.6 (5/312)	0 (0/9)	0 (0/8)	6.3 (5/80)	7.6 (6/79)
		32 週	4.5 (14/312)	2.2 (7/312)	11.1 (1/9)	12.5 (1/8)	—	—
		52 週	3.8 (12/312)	3.8 (12/312)	0 (0/9)	37.5 (3/8)	—	—
	ASDAS-CRP ≥ 1.1 改善率	16 週	7.7 (24/312)	4.5 (14/312)	22.2 (2/9)	0 (0/8)	27.5 (22/80)	21.5 (17/79)
		32 週	8.7 (27/312)	7.7 (24/312)	22.2 (2/9)	37.5 (3/8)	—	—
		52 週	8.3 (26/312)	9.3 (29/312)	11.1 (1/9)	37.5 (3/8)	—	—
爪	PGA-F 0/1 達成率	16 週	33.3 (17/51)	33.3 (15/45)	NA (0/0)	50.0 (1/2)	23.9 (17/71)	14.8 (9/61)
		32 週	47.1 (24/51)	46.7 (21/45)	NA (0/0)	50.0 (1/2)	—	—
		52 週	39.2 (20/51)	60.0 (27/45)	NA (0/0)	100.0 (2/2)	—	—

達成率・改善率：%（例数）、NA：Not applicable、—：報告なし

投与 16 週より前の治験薬の投与中止は非達成・非改善とされた。投与 16 週より前に救済治療を受けた患者については投与 16 週の評価が得られている場合には当該評価が解析に用いられた。欠測は非達成・非改善とされた。

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

患者背景別の投与 16 週時の ACR20 達成率は表 19 のとおりであり、一部の部分集団では症例数が限られていることから結果の解釈には注意を要するものの、ほとんどの部分集団で本剤群がプラセボ群を上回る傾向が認められた。

表 19 患者背景別の部分集団における投与 16 週時の ACR20 達成率（無作為化集団）

背景因子		IM011055 試験		IM011054 試験	
		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
全体集団		54.2 (169/312)	39.4 (123/312)	54.2 (182/336)	34.1 (114/334)
性別	男性	57.2 (91/159)	37.5 (54/144)	56.4 (97/172)	37.8 (62/164)
	女性	51.0 (78/153)	41.1 (69/168)	51.8 (85/164)	30.6 (52/170)
年齢	40 歳未満	48.7 (37/76)	33.3 (25/75)	59.1 (39/66)	33.9 (20/59)
	40 歳以上 65 歳未満	53.1 (110/207)	43.9 (87/198)	55.7 (122/219)	35.3 (77/218)
	65 歳以上	75.9 (22/29)	28.2 (11/39)	41.2 (21/51)	29.8 (17/57)
体重	90 kg 未満	59.4 (114/192)	33.0 (65/197)	55.5 (122/220)	37.9 (86/227)
	90 kg 以上	45.8 (55/120)	50.4 (58/115)	52.6 (60/114)	26.2 (28/107)
地域	北米	48.9 (23/47)	44.8 (26/58)	49.0 (25/51)	36.0 (18/50)
	南米/中南米	62.8 (27/43)	56.3 (18/32)	62.5 (55/88)	39.2 (38/97)
	欧州	54.6 (89/163)	37.4 (64/171)	52.6 (90/171)	30.2 (52/172)
	アジア	58.3 (28/48)	26.2 (11/42)	44.0 (11/25)	46.2 (6/13)
ベースラインの NSAIDs 使用	あり	59.5 (110/185)	37.2 (71/191)	54.0 (108/200)	35.1 (74/211)
	なし	46.5 (59/127)	43.0 (52/121)	54.4 (74/136)	32.5 (40/123)
ベースラインの csDMARDs 使用	あり	52.6 (102/194)	42.9 (84/196)	55.7 (132/237)	37.7 (87/231)
	なし	56.8 (67/118)	33.6 (39/116)	50.5 (50/99)	26.2 (27/103)
ベースラインの MTX 使用	あり	54.4 (93/171)	45.2 (76/168)	57.3 (114/199)	38.4 (73/190)
	なし	53.9 (76/141)	32.6 (47/144)	49.6 (68/137)	28.5 (41/144)
ベースラインの コルチコステロイド使用	あり	48.6 (18/37)	37.7 (23/61)	60.0 (42/70)	27.5 (19/69)
	なし	54.9 (151/275)	39.8 (100/251)	52.6 (140/266)	35.8 (95/265)
TNF 阻害薬の使用歴	あり	48.7 (19/39)	31.1 (14/45)		
	なし	54.9 (150/273)	40.8 (109/267)		
ベースラインの DAS28-CRP	5.1 未満	54.0 (114/211)	37.9 (72/190)	50.0 (91/182)	35.0 (64/183)
	5.1 以上	55.0 (55/100)	41.8 (51/122)	61.5 (91/148)	33.8 (50/148)
ベースラインの 腫脹関節数	4 以下	49.1 (27/55)	33.3 (21/63)	56.1 (32/57)	29.1 (16/55)
	4 超	55.3 (142/257)	41.0 (102/249)	54.2 (150/277)	35.3 (98/278)
ベースラインの 付着部炎	あり	53.6 (75/140)	36.7 (55/150)	55.1 (98/178)	36.5 (61/167)
	なし	54.7 (94/172)	42.2 (68/161)	54.5 (84/154)	32.1 (53/165)
ベースラインの 指趾炎	あり	55.1 (43/78)	31.3 (25/80)	56.1 (74/132)	32.4 (35/108)
	なし	53.8 (126/234)	42.4 (98/231)	53.8 (107/199)	35.3 (79/224)
スクリーニング時の hsCRP	10 mg/L 未満	53.2 (100/188)	39.6 (74/187)	56.3 (103/183)	36.3 (66/182)
	10 mg/L 以上	55.6 (69/124)	39.2 (49/125)	51.6 (79/153)	31.6 (48/152)

% (例数)

投与 16 週より前の治験薬の投与中止は非達成とされた。投与 16 週より前に救済治療を受けた患者については投与 16 週の評価が得られている場合には当該評価が解析に用いられた。欠測は非達成とされた。

以上より、PsA 患者における本剤の臨床症状・徴候及び身体機能に対する有効性は示されたと考える。

● 関節の構造的損傷の進展抑制効果について

X 線画像所見で 1 カ所以上の手又は足の骨びらんを有する患者が組み入れられた IM011054 試験において、X 線画像所見に基づき関節の構造的損傷の進展について評価した。投与 16 週時及び 52 週時における PsA-modified SvdH 総スコア（定義は 10 項参照）のベースラインからの変化量並びに X 線画像上での関節の構造的損傷の進展が認められなかった患者（PsA-modified SvdH 総スコアのベースラインからの変化量が 0 以下の患者）の割合の解析を、事前規定した許容期間²²⁾内に X 線検査を実施した集団に対して実施したところ、投与 16 週時の本剤群において、プラセボ群と比較して関節の構造的損傷の進展抑制傾向が認められ、投与 52 週時まで本剤を継続投与した患者で、関節の構造的損傷の進展抑制効果が維持された（表 20、図 2 及び図 3）。なお、約 20%の患者が X 線検査実施の許容期間を逸脱したため、本解析の対象から除外された。関節の構造的損傷が X 線所見の変化として顕在化するまでには時間を要することを踏まえ、X 線検査実施の許容期間を逸脱した患者を加えて X 線検査が実施された患者を可能な限

²²⁾ X 線検査実施の許容期間は、他の有効性評価項目と同一の設定とされ、ベースライン、投与 16 週時及び 52 週時の許容期間はそれぞれ投与前 38 日～投与前日、投与 100 日目～127 日目（ただし、実薬投与期の初回投与前まで）及び投与 352 日目～379 日目とされた。

り含めた集団に対して補足的な解析を行い、事前規定した許容期間内に X 線検査を実施した集団と同様の結果が得られることを確認している。

以上より、PsA 患者における本剤の関節の構造的損傷の進展抑制効果は期待できると考える。

表 20 X 線画像所見に基づく関節の構造的損傷の評価スコアの変化量及び関節の構造的損傷の進展が認められなかった患者の割合 (IM011054 試験)

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

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

a) 無作為化集団

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

c) Clopper-Pearson 法

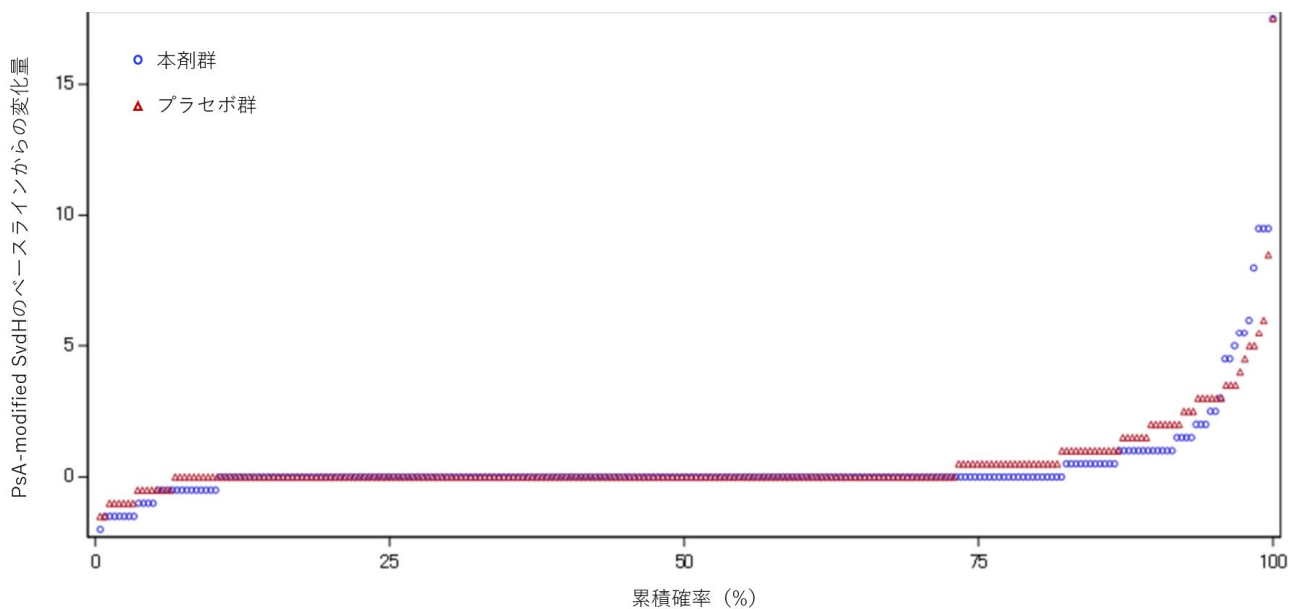


図 2 投与 16 週時における PsA-modified SvdH のベースラインからの変化量の累積確率分布 (IM011054 試験)

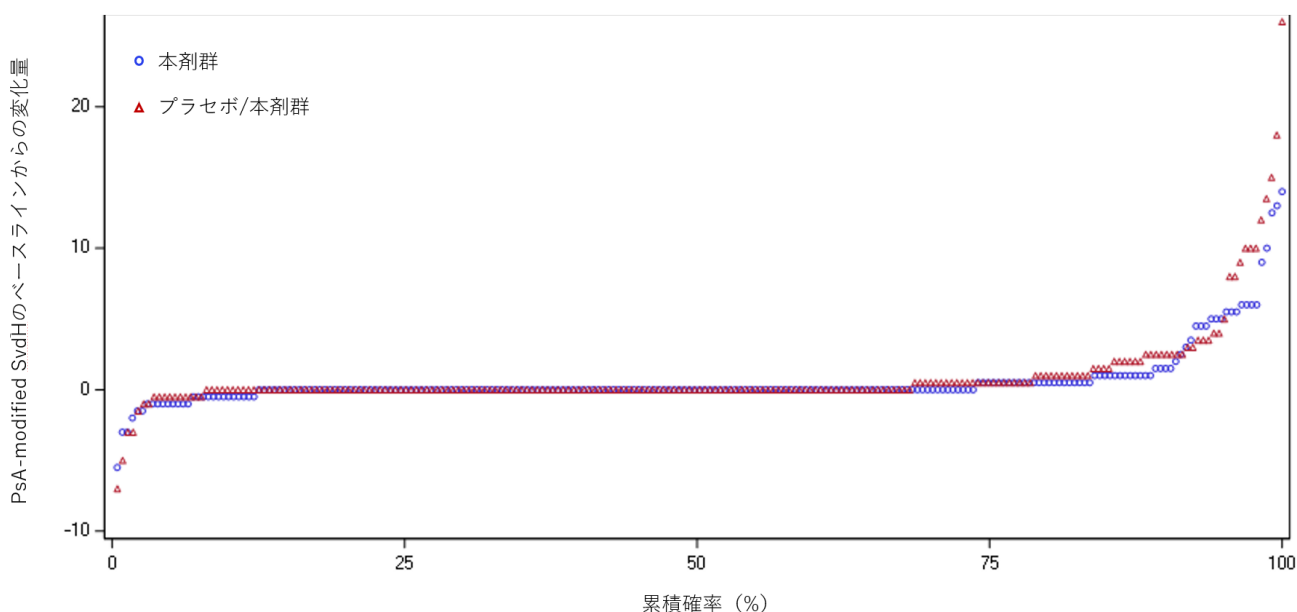


図3 投与52週時におけるPsA-modified SvdHのベースラインからの変化量の累積確率分布 (IM011054試験)

機構は、以下のように考える。

PsA患者を対象としたIM011055試験及びIM011054試験において、主要評価項目である投与16週時のACR20達成率についてプラセボに対する本剤の優越性が検証され、その他の臨床症状・徴候及び身体機能に関する評価項目についても、概ね一貫してプラセボ群と比較し本剤群の有効性が高い傾向が認められたことから、PsAの臨床症状・徴候及び身体機能に対する本剤の有効性は示されている。また、IM011055試験に参加した日本人部分集団における検討例数は限られているものの、主要評価項目を含む概ねすべての評価項目において全体集団と同様に本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向が示唆されていることから、本剤の日本人PsA患者における臨床症状・徴候及び身体機能に対する改善効果は期待できる。さらに、IM011054試験におけるX線画像所見に基づく関節の構造的損傷の評価について、投与16週時点でプラセボを投与した患者よりも本剤を投与した患者においてベースラインからの変化量が小さく、本剤が継続投与された患者では投与52週時点においても同様の傾向が維持されていることを踏まえると、PsA患者における本剤の関節の構造的損傷の進展防止効果についても期待できると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.3 安全性について

申請者は、PsA患者における本剤の安全性について、以下のように説明している。

7.R.3.1 安全性の概要

PsA患者を対象とした第Ⅲ相試験 (IM011055試験及びIM011054試験) 及び乾癬患者を対象とした国内外臨床試験における本剤の安全性の概要及び注目すべき有害事象等の発現状況は表21のとおりである。

った。既承認の乾癬患者と比較して PsA 患者において感染症、過敏症、ざ瘡等の皮膚関連事象及び貧血の発現率が高かった。

感染症に関して、重篤な事象及び投与中止に至った事象²³⁾の発現率は PsA 患者と乾癬患者で同程度であった。

ざ瘡等の皮膚関連事象は乾癬患者においても本剤の副作用として認められているが、PsA の臨床試験の実施中にざ瘡等の皮膚関連事象が本剤の副作用として治験を実施した国又は地域の添付文書に記載されたこと等が、乾癬患者と比べて PsA 患者でざ瘡等の皮膚関連事象の発現率が高かった要因として考えられた。これらのざ瘡等の皮膚関連事象について、いずれも重度又は重篤な事象ではなく、自然回復若しくは局所又は経口抗菌薬治療により回復した。

貧血関連事象は慢性炎症に関連し PsA 患者においてしばしば併発する合併症であること、PsA 患者を対象とした第Ⅲ相試験においては約 6 割の患者で MTX が併用されていたことも貧血関連事象の発現率が高かった要因として考えられる²⁴⁾。以上より、患者背景、試験実施期間等が異なるため安全性プロファイルの比較に限界はあるものの、PsA 患者に対する本剤投与について、安全性上の新たな懸念は示唆されていない。

また、IM011055 試験に組み入れられた日本人部分集団における安全性の概要及び注目すべき有害事象は表 21 のとおりであった。全体集団と比較して日本人部分集団において、全有害事象及び重篤な有害事象の発現率が高かったが、日本人部分集団に認められた重篤な有害事象²⁵⁾に特筆すべき傾向は認められなかった。また、日本人部分集団において真菌感染症の発現率が高かったが、いずれも軽度かつ非重篤であり、治験薬との因果関係は否定された。日本人部分集団でこれらの事象の発現率が高かった理由として、日本人部分集団の症例数が限られていたことが考えられることを踏まえると、日本人 PsA 患者に特有の新たな安全性上の懸念は示唆されていないと考える。

以上より、PsA 患者における本剤の安全性プロファイルは既承認の乾癬患者における安全性プロファイルと同様であり、既承認の乾癬患者に対して実施している安全対策を継続することにより、PsA 患者における本剤の安全性は管理可能であると考えられる。

²³⁾ 投与中止に至った感染症の発現例数(発現割合)及び発現率は、PsA 患者で 11 例(0.8%)、0.7 例/100 人・年、乾癬患者で 10 例(0.7%)、0.5 例/100 人・年であった。

²⁴⁾ 貧血関連事象は MTX の既知の副作用として知られており、添付文書において血液学的パラメータのモニタリングが推奨されている。

²⁵⁾ 肺腺癌、大腸ポリープ、急性心筋梗塞、裂孔原性網膜剥離及び前庭神経炎

表 21 本剤の安全性の概要 (安全性解析対象集団)

対象患者	PsA					乾癬
	全体集団			日本人部分集団		
併合集団	プラセボ対照期間 ^{a)}			全投与期間 ^{b)}	全投与期間 ^{c)}	第Ⅲ相併合集団 ^{d)}
投与群	本剤群	プラセボ群	アプレミラスト群	本剤投与例 ^{e)}	本剤投与例 ^{e)}	本剤投与例
例数	644	644	105	1,312	22	1,519
総曝露期間 (人・年)	191.0	190.1	29.1	1,527.2	24.3	2,166.9
有害事象	396 (61.5) 358.9	330 (51.2) 261.2	77 (73.3) 510.1	1,005 (76.6) 188.8	20 (90.9) 349.0	1,188 (78.2) 162.1
重篤な有害事象	12 (1.9) 6.3	11 (1.7) 5.8	4 (3.8) 13.8	103 (7.9) 7.0	4 (18.2) 18.2	130 (8.6) 6.2
死亡に至った有害事象	0	0	0	1 (0.1) 0.1	0	8 (0.5) 0.4
投与中止に至った有害事象	15 (2.3) 7.9	10 (1.6) 5.3	11 (10.5) 38.2	62 (4.7) 4.1	1 (4.5) 4.2	66 (4.3) 3.0
副作用	159 (24.7) 101.2	90 (14.0) 51.5	44 (41.9) 199.6	407 (31.0) 36.1	8 (36.4) 45.1	370 (24.4) 21.1
注目すべき有害事象等						
感染症	204 (31.7) 132.8	140 (21.7) 83.9	34 (32.4) 140.6	696 (53.0) 80.9	12 (54.5) 99.8	792 (52.1) 63.1
重篤な感染症	8 (1.2) 4.2	1 (0.2) 0.5	1 (1.0) 3.4	26 (2.0) 1.7	1 (4.5) 4.1	59 (3.9) 2.8
日和見感染症	1 (0.2) 0.5	0	0	3 (0.2) 0.2	0	1 (0.1) 0.0
潜伏結核	0	0	0	12 (0.9) 0.8	0	3 (0.2) 0.1
真菌感染症	13 (2.0) 6.9	2 (0.3) 1.1	1 (1.0) 3.4	40 (3.0) 2.7	4 (18.2) 19.0	46 (3.0) 2.2
帯状疱疹	2 (0.3) 1.0	3 (0.5) 1.6	0	18 (1.4) 1.2	1 (4.5) 4.3	16 (1.1) 0.7
単純ヘルペス	9 (1.4) 4.8	5 (0.8) 2.6	2 (1.9) 6.9	46 (3.5) 3.1	0	43 (2.8) 2.0
インフルエンザ	9 (1.4) 4.8	4 (0.6) 2.1	1 (1.0) 3.4	37 (2.8) 2.5	1 (4.5) 4.3	29 (1.9) 1.4
COVID-19	31 (4.8) 16.7	24 (3.7) 12.9	7 (6.7) 25.4	128 (9.8) 9.3	2 (9.1) 9.3	117 (7.7) 5.5
B型肝炎ウイルスの再活性化 ^{f)}	NA	NA	NA	NA	NA	0
皮膚関連事象	72 (11.2) 40.8	25 (3.9) 13.5	4 (3.8) 14.1	196 (14.9) 14.5	5 (22.7) 26.8	218 (14.4) 11.2
ざ瘡関連事象	43 (6.7) 23.8	6 (0.9) 3.2	2 (1.9) 6.9	106 (8.1) 7.4	0	84 (5.5) 4.0
悪性腫瘍	0	1 (0.2) 0.5	1 (1.0) 3.4	8 (0.6) 0.5	1 (4.5) 4.2	19 (1.3) 0.9
非黒色腫皮膚癌	0	1 (0.2) 0.5	0	1 (0.1) 0.1	0	10 (0.7) 0.5
非黒色腫皮膚癌を除いた悪性腫瘍	0	0	1 (1.0) 3.4	7 (0.5) 0.5	1 (4.5) 4.2	10 (0.7) 0.5
入院を必要とする主要心血管イベント及び不安定狭心症 (Extended MACE)	0	1 (0.2) 0.5	0	8 (0.6) 0.5	1 (4.5) 4.4	10 (0.7) 0.5
主要心血管イベント (MACE)	0	1 (0.2) 0.5	0	8 (0.6) 0.5	1 (4.5) 4.4	7 (0.5) 0.3
静脈血栓塞栓症	0	2 (0.3) 1.0	0	2 (0.2) 0.1	0	3 (0.2) 0.1
中枢神経系血管障害	0	1 (0.2) 0.5	0	8 (0.6) 0.5	0	NA
クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (0.8) 2.6	2 (0.3) 1.1	0	34 (2.6) 2.3	1 (4.5) 4.2	69 (4.5) 3.3
精神障害	13 (2.0) 6.9	12 (1.9) 6.4	5 (4.8) 17.6	46 (3.5) 3.1	0	60 (3.9) 2.8
うつ病	3 (0.5) 1.6	3 (0.5) 1.6	1 (1.0) 3.5	16 (1.2) 1.1	0	19 (1.3) 0.9
過敏症	50 (7.8) 27.6	23 (3.6) 12.4	2 (1.9) 6.9	131 (10.0) 9.3	4 (18.2) 19.6	112 (7.4) 5.4
重篤な過敏症	0	1 (0.2) 0.5	0	1 (0.1) 0.1	0	2 (0.1) 0.1
間質性肺疾患	0	0	0	1 (0.1) 0.1	0	1 (0.1) 0.0

対象患者	PsA					乾癬
	全体集団			日本人部分集団		
併合集団	プラセボ対照期間 ^{a)}			全投与期間 ^{b)}	全投与期間 ^{c)}	第Ⅲ相併合集団 ^{d)}
投与群	本剤群	プラセボ群	アプレミラスト群	本剤投与例 ^{e)}	本剤投与例 ^{e)}	本剤投与例
例数	644	644	105	1,312	22	1,519
総曝露期間 (人・年)	191.0	190.1	29.1	1,527.2	24.3	2,166.9
リンパ球数減少	1 (0.2) 0.5	1 (0.2) 0.5	1 (1.0) 3.5	5 (0.4) 0.3	0	2 (0.1) 0.1
ヘモグロビン値減少	3 (0.5) 1.6	0	0	4 (0.3) 0.3	0	2 (0.1) 0.1
貧血	13 (2.0) 6.9	5 (0.8) 2.6	2 (1.9) 6.9	29 (2.2) 1.9	0	8 (0.5) 0.4
消化管穿孔	0	0	1 (1.0) 3.4	2 (0.2) 0.1	0	3 (0.2) 0.1
肝機能障害	9 (1.4) 4.8	21 (3.3) 11.3	3 (2.9) 10.5	56 (4.3) 3.8	1 (4.5) 4.3	59 (3.9) 2.8
口内炎	6 (0.9) 3.2	0	0	7 (0.5) 0.5	1 (4.5) 4.3	7 (0.5) 0.3

上段：例数 (%)、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数、NA：Not applicable

a) IM011055 試験及び IM011054 試験の併合データ (投与 16 週時まで)、b) IM011055 試験及び IM011054 試験の併合データ

c) IM011055 試験のデータ、d) IM011-046 試験、IM011-047 試験及び IM011-075 試験の併合データ

e) プラセボ又はアプレミラストから本剤へ切り替えた患者を含む

f) PsA 患者を対象とした第Ⅲ相試験の試験期間中に HBV DNA が検出された本剤群 5 例、プラセボ群 1 例はいずれも、B 型肝炎ウイルスの再活性化に関連した症状は認められず、予防又は治療のための抗ウイルス薬の投与は行われなかった。これらは B 型肝炎ウイルスの再活性化に関する有害事象として報告されなかったことから、「NA」とされた。また、乾癬患者を対象とした臨床試験において 2 例が肝炎を発現したが、当該患者の既往歴及び経過、並びに B 型肝炎の既往歴を有する患者での有害事象発現状況から、いずれも B 型肝炎ウイルスの再活性化に関する有害事象ではないと医学的に判断された。

ニューモシスチス・イロベチイ肺炎はいずれの群においても認められなかった。

PsA 患者において、活動性結核、動脈血栓塞栓症、横紋筋融解/ミオパチー、自殺/自傷、アナフィラキシー反応及び好中球数減少は認められなかった。

7.R.3.2 重篤な過敏症について

IM011054 試験のプラセボ/本剤群 1 例に、試験中止に至った重篤な有害事象として薬物過敏症が認められた。当該症例では、本剤の開始及び再開に伴い、顔、前胸部、腹部等に発疹を伴う皮膚症状及び発熱を伴う皮膚病変の悪化が認められたが、本剤の中止及び標準治療により回復し、入院を要するものではなかった。なお、当該事象は、患者の既往歴、併用薬等の状況から、治験担当医師により治験薬との関連ありと判断された。PsA 患者を対象とした臨床試験において認められたほとんどの過敏症は軽度又は中等度で非重篤な皮膚症状²⁶⁾であり、重篤な事象は当該 1 例のみであったことから、重篤な過敏症は本剤の安全性上の新たなリスクではないと考える。また、これまでに実施されたすべての適応症を対象とした本剤の臨床試験において、5,600 例を超える治験参加者に本剤が投与されているが、2026 年 2 月 24 日までに報告された重篤な過敏症は上記の症例のほかは 5 例のみであった。いずれの症例も特定可能な病因又は交絡因子と関連しており、うち 4 例²⁷⁾は本剤との因果関係は否定され、残りの 1 例 (中毒性皮疹) は治験責任医師により本剤との関連ありと判定されたが、後に皮膚科専門医による臨床経過に基づく評価によりヘルペス様皮疹と診断された。

²⁶⁾ 5 例以上に発現した過敏症 (PT) は、発疹 40 例、蕁麻疹 15 例、湿疹 12 例、膿疱 11 例、ざ瘡様皮膚炎 10 例、皮膚炎、アレルギー性皮膚炎各 9 例、アレルギー性鼻炎、丘疹性皮疹、薬物過敏症各 5 例であり、このうち発疹では大部分がざ瘡様症状を示唆する特徴を有していた。

²⁷⁾ 蜂刺傷によるアナフィラキシー反応、急性腎障害に続発したショック、クリンダマイシンと関連する可能性のある急性汎発性発疹性膿疱症、毛髪色素曝露に起因する可能性のある血管性浮腫

加えて、本剤の国際誕生日である 2022 年 9 月 9 日から 2026 年 2 月 24 日までに製造販売後において報告された重篤な過敏症は国内報告 3 例²⁸⁾及び海外報告 61 例²⁹⁾であった。国内報告はいずれも情報不足、原疾患の悪化が疑われる等の理由から報告者又は申請者により本剤との因果関係は否定されている。海外報告の多くは非医療従事者による報告であり、評価に必要な情報が不足しており、本剤との因果関係に関する十分な評価を行うことはできなかったが、報告者又は申請者のいずれかにより本剤との関連があると判断された重篤な過敏症は 28 例（薬物過敏症 6 例、アナフィラキシー反応³⁰⁾、過敏症、発疹各 3 例、多形紅斑 2 例、アナフィラキシーショック、血管性浮腫、水疱性皮膚炎、全身性剥脱性皮膚炎、薬疹、喉頭浮腫、そう痒性皮膚疹、小水疱性皮膚疹、蕁麻疹、口腔咽頭水疱形成、免疫性血小板減少症各 1 例）であった。このうち報告者及び申請者ともに本剤との関連があると判断した重篤な過敏症は 5 例（過敏症、薬物過敏症、薬疹、多形紅斑、発疹各 1 例）であり、いずれも標準治療又は本剤の休薬・中止で回復し、十分に管理可能であった。以上の検討を踏まえ、現時点では、本剤投与と重篤な過敏症との関連を裏付けるエビデンスは不十分であることから、現行の添付文書のとおり副作用の項での注意喚起は不要であり、追加の安全確保措置は不要と考える。

以上、7.R.3.1 項及び 7.R.3.2 項に示す成績及び検討を踏まえると、現在実施されている既承認の乾癬患者に対する安全対策を引き続き実施することにより、PsA 患者における本剤投与時の安全性は管理可能と考える。

機構は、以下のように考える。

提出された臨床試験成績及び申請者の説明を踏まえると、患者背景、試験実施期間、併用薬等が試験間で異なるため比較には限界があるものの、PsA 患者における本剤の安全性プロファイルについて、既承認の乾癬患者と比較して明らかに異なる傾向は示されていない。したがって、PsA 患者においても、既知の副作用の発現に留意するとともに、PsA の治療に精通している医師のもとで本剤を使用する旨の注意喚起を行う等、既承認の乾癬患者で実施されている内容と同様の安全対策を継続する必要がある。

また、重篤な過敏症について、IM011054 試験において本剤投与と関連した薬物過敏症が認められていること、既承認の乾癬患者においても製造販売後に本剤投与後にアナフィラキシー反応を発現した症例の報告がなされていることを踏まえ、RMP の重要な特定されたリスクとして設定した上で、重篤な過敏症を添付文書の重大な副作用の項において注意喚起することが適切と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

²⁸⁾ 薬疹、全身性剥脱性皮膚炎、過敏性肺臓炎各 1 例

²⁹⁾ 発疹 10 例、過敏症 8 例、薬物過敏症 6 例、アナフィラキシー反応、血管性浮腫各 5 例、そう痒性皮膚疹、多形紅斑、顔面腫脹各 3 例、結節性紅斑 2 例、口腔咽頭水疱形成、丘疹性皮膚疹、肥満細胞活性化症候群、免疫性血小板減少症、薬疹、急性汎発性発疹性膿疱症、剥脱性皮膚炎、蕁麻疹、全身性剥脱性皮膚炎、咽頭腫脹、水疱性皮膚炎、アレルギー性浮腫、小水疱性皮膚疹、アナフィラキシーショック、処置によるショック、喉頭浮腫各 1 例

³⁰⁾ うち 1 例は、中等症から重症の尋常性乾癬患者を対象とした製造販売後臨床研究における報告であった。本剤 6 mg の 1 日 1 回投与を開始した 5 日後にグレード 1 のアナフィラキシー反応（顔面紅潮、全身のかゆみ、呼吸困難、咳症状）を発現した。当該患者において本事象に関連する既往歴、その他の病因はなく、報告者により本剤との因果関係ありと判定された。当該事象に対して検査は行われず、併用薬等の情報が不足していたため、申請者は本事象と本剤投与に合理的な因果関係があるとは結論付けることはできなかった、と説明している。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

7.R.4.1 PsA 治療における本剤の臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、想定される本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

本邦における PsA の治療法は、第一選択薬として NSAIDs による薬物療法が推奨され、必要に応じてコルチコステロイドの短期間投与が行われる。これらの治療に対し、効果不十分又は不耐容の場合には MTX を中心とする csDMARDs による全身療法が行われ、さらに csDMARDs で効果不十分な患者に対して生物製剤等による治療が行われる（PsA 診療ガイドライン 2019）。

IM011055 試験及び IM011054 試験では、NSAIDs 又は csDMARDs で効果不十分又は不耐容、かつ疾患活動性を有する患者において、本剤による PsA の疾患活動性、関節外症状及び患者報告アウトカムの臨床指標の改善が認められた（表 17 及び表 18）。また、両試験における本剤の安全性は既承認の乾癬患者で得られた安全性プロファイルと一致しており、新たな安全性シグナルは認められなかった（表 21）。以上を踏まえ、本剤の効能・効果を申請時から変更し、「既存治療で効果不十分な乾癬性関節炎」とすることが適切と考える。

また、治療早期の PsA 患者に対する本剤の有効性及び安全性をより詳細に検討することを目的として、ベースライン時に付着部炎及び関節炎を有しており、前治療又はベースライン時に csDMARDs 及び生物製剤を使用しておらず、NSAIDs を使用している患者集団を対象とした部分集団解析を行った結果、当該患者における有効性及び安全性はそれぞれ表 22 及び表 23 のとおりであり、全体集団の結果と大きく異ならなかった。

表 22 投与 16 週時における ACR20 達成率（IM011055 試験及び IM011054 試験）
（前治療又はベースライン時に csDMARDs 及び生物製剤を使用しておらず、NSAIDs を使用している患者）

	IM011055 試験		IM011054 試験	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
投与 16 週時における ACR20 達成率	47.1 (8/17)	26.1 (6/23)	43.8 (7/16)	31.6 (6/19)

%（例数）

投与 16 週より前の治験薬の投与中止は非達成とされた。投与 16 週より前に救済治療を受けた患者については投与 16 週の評価が得られている場合には当該評価が解析に用いられた。欠測は非達成とされた。

表 23 投与 52 週までの安全性の概要（IM011055 試験及び IM011054 試験）
（前治療又はベースライン時に csDMARDs 及び生物製剤を使用しておらず、NSAIDs を使用している患者）

	本剤/本剤群	プラセボ/本剤群
例数 ^{a)}	33	40
総曝露期間（人・年）	27.5	25.6
有害事象	27 (81.8) 245.1	29 (72.5) 278.7
重篤な有害事象	3 (9.1) 11.2	3 (7.5) 12.1
死亡に至った有害事象	0	0
投与中止に至った有害事象	2 (6.1) 7.4	0
副作用	15 (45.5) 85.4	13 (32.5) 69.6

上段：例数（%）、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数

a) 投与 16 週以降の実薬投与期に移行できなかった患者を除く。

以上を踏まえ、実臨床において本剤は、NSAIDs 又は csDMARDs で効果不十分又は不耐容、かつ疾患活動性を有する PsA 患者における治療選択肢になると考える。

機構は、以下のように考える。

IM011055 試験及び IM011054 試験における対象患者として、NSAIDs 又は csDMARDs で効果不十分又は不耐容な患者が組み入れられており、ベースライン時に NSAIDs のみを使用していた患者においても本剤の有効性について全体集団と概ね同様の結果が得られ、安全性について特段の懸念は認められていない。しかしながら、本剤が既承認の PsA 治療薬である生物製剤と類似のシグナル伝達経路を阻害することを踏まえると、本剤には既承認の生物製剤と同様に重篤な感染症等の発現リスクがあり、また、投与に先立ち結核感染の有無の確認を行う等の適切な患者選択が必要な薬剤であると考えられる。したがって、本剤の PsA に係る効能・効果は、「既存治療で効果不十分な乾癬性関節炎」とすることが適切であり、本剤は PsA の適応を有する生物製剤及び JAK 阻害薬と同様の位置付けの薬剤となると考える。なお、これまでに TYK2 阻害薬は PsA 治療薬として承認されていないことから、PsA の治療体系における本剤の臨床的位置付けについては、製造販売後に得られる情報等も踏まえて、今後、関連学会等において議論されていくことが望まれる。

7.R.4.2 既存の治療法との併用について

申請者は、既存の治療法との併用について、以下のように説明している。

本剤との併用が想定される NSAIDs、csDMARDs 及びコルチコステロイドとの併用の有無別の有効性について、IM011055 試験及び IM011054 試験において治験期間中に 1 回以上対象薬剤を投与された患者における部分集団解析結果は表 24 のとおりであり、投与 16 週時の ACR20 達成率はいずれの部分集団においても概ね全体集団と同様の傾向が認められた。

また、NSAIDs、csDMARDs 及びコルチコステロイドとの併用の有無別の安全性に関して、IM011055 試験及び IM011054 試験における有害事象の発現状況は表 25 のとおりであった。コルチコステロイドとの併用において、有害事象の発現割合が高い傾向が認められたが、これは感染症の発現割合が高かったことによるものと考えられ³¹⁾、発現した感染症の多くは非重篤で投与中止に至らず、管理可能であった。なお、コルチコステロイド併用の集団は治験期間中に 1 回以上コルチコステロイドが投与された患者であり、有害事象の治療薬としてコルチコステロイドが投与されている患者も含まれたこと等から、有害事象発現時に必ずしもコルチコステロイドが併用されていたとは限らないことに留意が必要である。

³¹⁾ IM011055 試験及び IM011054 試験におけるコルチコステロイド併用有無別の投与 16 週時までの感染症の発現割合は、併用あり本剤群 41.2% (28/68 例) (IM011055 試験) 及び 36.5% (35/96 例) (IM011054 試験) (以下同順)、併用ありプラセボ群 24.0% (23/96 例) 及び 27.2% (25/92 例)、併用なし本剤群 23.8% (58/244 例) 及び 18.6% (44/236 例)、併用なしプラセボ群 19.1% (41/215 例) 及び 10.4% (25/241 例) であった。全投与期間における感染症の発現割合は、併用あり 63.2% (43/68 例) 及び 57.3% (55/96 例)、併用なし 45.1% (110/244 例) 及び 39.4% (93/236 例) であった。

表 24 併用薬の有無別の投与 16 週時における ACR20 達成率 (IM011055 試験及び IM011054 試験)

併用薬		IM011055 試験		IM011054 試験	
		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
NSAIDs+csDMARDs+ コルチコステロイド併用	あり	46.7 (14/30)	32.0 (16/50)	60.5 (26/43)	46.0 (23/50)
	なし ^{a)}	55.0 (155/282)	40.8 (107/262)	53.2 (156/293)	32.0 (91/284)
NSAIDs 併用 ^{b)}	あり	57.9 (124/214)	35.8 (82/229)	53.7 (122/227)	34.6 (80/231)
	なし	45.9 (45/98)	49.4 (41/83)	55.0 (60/109)	33.0 (34/103)
csDMARDs 併用 ^{b)}	あり	52.2 (108/207)	40.6 (84/207)	56.1 (134/239)	37.1 (88/237)
	なし	58.1 (61/105)	37.1 (39/105)	49.5 (48/97)	26.8 (26/97)
コルチコステロイド併用 ^{b)}	あり	41.2 (28/68)	35.4 (34/96)	59.4 (57/96)	30.4 (28/92)
	なし	57.8 (141/244)	41.2 (89/216)	52.1 (125/240)	35.5 (86/242)
NSAIDs、csDMARDs、コルチコステロイドの いずれも併用なし		59.3 (16/27)	38.9 (7/18)	45.5 (10/22)	29.4 (5/17)

% (例数)

投与 16 週より前の治験薬の投与中止は非達成とされた。投与 16 週より前に救済治療を受けた患者については投与 16 週の評価が得られている場合には当該評価が解析に用いられた。欠測は非達成とされた。

a) NSAIDs、csDMARDs 及びコルチコステロイドの 3 剤を併用した患者以外のすべての患者が含まれる。

b) 対象薬剤以外の併用薬 (NSAIDs、csDMARDs 及びコルチコステロイド) の併用状況を問わない。

表 25 併用薬の有無別の有害事象発現状況 (安全性解析対象集団)

併用薬		投与 16 週まで				全投与期間	
		IM011055 試験		IM011054 試験		IM011055 試験	IM011054 試験
		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤/本剤群	本剤/本剤群
NSAIDs+csDMARDs+ コルチコステロイド 併用	あり	73.3 (22/30)	62.0 (31/50)	76.7 (33/43)	60.0 (30/50)	93.3 (28/30)	76.7 (33/43)
	なし ^{a)}	61.7 (174/282)	53.3 (139/261)	57.8 (167/289)	45.9 (130/283)	79.4 (224/282)	57.8 (167/289)
NSAIDs 併用 ^{b)}	あり	65.4 (140/214)	56.8 (130/229)	63.0 (143/227)	53.7 (124/231)	82.2 (176/214)	78.9 (179/227)
	なし	57.1 (56/98)	48.8 (40/82)	54.3 (57/105)	35.3 (36/102)	77.6 (76/98)	72.4 (76/105)
csDMARDs 併用 ^{b)}	あり	62.8 (130/207)	55.6 (115/207)	60.3 (144/239)	46.4 (110/237)	79.2 (164/207)	77.8 (186/239)
	なし	62.9 (66/105)	52.9 (55/104)	60.2 (56/93)	52.1 (50/96)	83.8 (88/105)	74.2 (69/93)
コルチコステロイド併 用 ^{b)}	あり	80.9 (55/68)	56.3 (54/96)	70.8 (68/96)	56.5 (52/92)	95.6 (65/68)	82.3 (79/96)
	なし	57.8 (141/244)	54.0 (116/215)	55.9 (132/236)	44.8 (108/241)	76.6 (187/244)	74.6 (176/236)
NSAIDs、csDMARDs、コルチコ ステロイドのいずれも併用なし		48.1 (13/27)	52.9 (9/17)	66.7 (12/18)	43.8 (7/16)	77.8 (21/27)	83.3 (15/18)

% (例数)

a) NSAIDs、csDMARDs 及びコルチコステロイドの 3 剤を併用した患者以外のすべての患者が含まれる。

b) 対象薬剤以外の併用薬 (NSAIDs、csDMARDs 及びコルチコステロイド) の併用状況を問わない。

以上より、現時点では本剤と既存療法である NSAIDs、csDMARDs 及びコルチコステロイドと併用したときの安全性について特段の懸念はなく、本剤は、PsA の疾患活動性のコントロール状況等を踏まえて既存療法との併用又は単独で使用可能な薬剤になると考える。

機構は、以下のように考える。

PsA の治療体系、本剤の臨床試験における既存療法との併用状況、並びに併用時の有効性及び安全性プロファイルを踏まえると、PsA の適応を有する生物製剤及び JAK 阻害薬と同様に、実臨床において本剤は NSAIDs、csDMARDs 及びコルチコステロイドとの併用又は単独で使用されることが想定される。IM011055 試験及び IM011054 試験において、特にコルチコステロイドと併用した患者で感染症を含む有害事象の発現割合が高かったことを踏まえると、本剤と免疫抑制作用のある全身療法との併用時には免疫抑制作用の増強による感染症の発現リスクに十分に注意する必要がある。

また、本剤と PsA の適応を有する生物製剤及び JAK 阻害薬との併用に関する情報は得られていないこと、関節リウマチ患者においては、生物製剤同士の併用で重篤な感染症の発現率が上がったとの報告があること（Ann Rheum Dis 2007; 66: 228-34）、並びに PsA に対して承認された生物製剤及び JAK 阻害薬においても他の生物製剤及び JAK 阻害薬との併用は避けるよう注意喚起されていることを踏まえ、本剤と PsA の適応を有する生物製剤及び JAK 阻害薬との併用は避けるよう、添付文書等で注意喚起を行うことが適切と判断した。

7.R.4.1 項及び 7.R.4.2 項を踏まえ、機構は、本剤の投与対象患者の選択及び他剤との併用は、PsA の治療に精通している医師が、個々の患者で想定されるベネフィットとリスクを慎重に評価した上で判断することが重要であると考えます。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.5 用法・用量について

機構は、提出された資料並びに 7.R.2 項及び 7.R.3 項における検討から、第Ⅲ相試験で設定された用法・用量で PsA 患者に対する本剤の有効性が確認でき、安全性は許容可能であることから、本剤の用法・用量を申請のとおり「通常、成人にはデュークラバンチニブとして 1 回 6 mg を 1 日 1 回経口投与する。」と設定することは可能と判断した。

また、PsA において本剤投与後の治療反応は通常 24 週までに得られること等から、既承認効能・効果である乾癬と同様に、添付文書の用法・用量に関連する注意の項において、24 週までに治療反応が得られない場合には本剤の治療計画の継続を慎重に判断するよう注意喚起することが重要と考えた。

以上の機構の判断については、専門協議において協議したい。

7.R.6 製造販売後の検討事項及び安全対策について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本剤長期投与時の安全性を確認することを目的に、通常の医薬品安全性監視活動に加え、既承認の乾癬患者を対象として実施を計画している製造販売後データベース調査（安全性検討事項：重篤な感染症及び悪性腫瘍）の対象に PsA 患者を追加することを計画している。

機構は、以下のように考える。

7.R.3 項における検討のとおり、PsA 患者を対象とした臨床試験成績からは、既承認の乾癬患者における安全性リスクを上回る新たな懸念は示唆されていない。重篤な過敏症については、当該リスクが PsA 患者に限定されるものではないと想定されることを考慮すると、乾癬患者に対して行われている安全対策と同様の安全対策が行われることを前提とすれば、PsA 患者における本剤の安全性は許容可能であり、PsA 患者を対象とした製造販売後の調査等を実施する必要は低いと考える。また、本剤の PsA 患者における安全性プロファイルが乾癬患者と同様であることを踏まえ、PsA 患者においても、既承認の乾癬患者を対象に実施を計画している製造販売後データベース調査において評価予定の重篤な感染症及び悪性腫瘍のリスクを指標に、使用実態下における本剤投与時の安全性を評価するとの申請者の計画は適切と判断した。

また、PsA 患者への本剤の使用に当たっては、既承認の乾癬患者に対する安全対策と同様に、本剤に関する十分な知識を有し、PsA の治療に精通した医師により使用されること、重篤な感染症等の副作用発現時には感染症治療の知識・経験を有する医師と連携して対応することが重要である。

以上の機構の判断及び更なる安全対策の必要性については、専門協議で議論したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の既存治療で効果不十分な PsA に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は PsA 治療における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。また、機構は、PsA 治療における本剤の臨床的位置付けについて、さらに検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

10. その他

本品目の臨床試験における有効性評価方法、評価項目の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
ACR20、50 又は 70 達成率	以下の ACR コアセット 7 項目のうち、①及び②が 20%、50%又は 70%以上減少し、かつ、③～⑦の項目のうち 3 項目以上で、20%、50%又は 70%以上改善を達成した患者の割合 ① TJC68 ② SJC66 ③ 患者による VAS (0～100 mm) を用いた疼痛評価 ④ 患者による VAS (0～100 mm) を用いた疾患活動性の全般評価 ⑤ 医師による VAS (0～100 mm) を用いた疾患活動性の全般評価 ⑥ HAQ-DI スコア ⑦ hsCRP (mg/L)
ASDAS-CRP	SpA の疾患活動性を評価する指標であり、BASDAI のスコア及び hsCRP を用いて、以下の計算式で算出されるスコア (高値ほど疾患活動性が高い) $ASDAS = 0.121 \times (\text{脊椎痛の程度 [BASDAI の②]}) + 0.110 \times (\text{患者による NRS (0～10) を用いた疾患活動性の全般評価}) + 0.073 \times (\text{末梢関節炎の程度 [BASDAI の③]}) + 0.058 \times (\text{朝のこわばりの継続時間 [BASDAI の⑥]}) + 0.579 \times \ln(\text{CRP [mg/L]} + 1)$
ASDAS-CRP ≥ 1.1 又は 2 改善率	ASDAS-CRP が 1.1 unit 又は 2.0 unit 以上改善した患者の割合
BASDAI	体軸病変の重症度を評価する指標であり、SpA の 5 つの主要症状に関する 6 つの質問に対する患者による NRS (0～10) を用いた評価から、以下の計算式により算出されるスコア (範囲 0～10：高値ほど疾患活動性が高い) $BASDAI = 0.2 \times ((\text{①} + \text{②} + \text{③} + \text{④} + 0.5 \times [\text{⑤} + \text{⑥}]))$ ① 疲労感の程度

項目	定義
	② 脊椎痛の程度 ③ 末梢関節炎の程度 ④ 付着部炎の程度 ⑤ 朝のこわばりの程度 ⑥ 朝のこわばりの継続時間
BASDAI50 達成率	BASDAI がベースラインから 50%以上低下した患者の割合
HAQ-DI スコア	患者による直接評価を用いて日常生活動作に関連する身体機能を評価する指標であり、日常生活動作に関連する 8 つの分野（衣服の着脱/身支度、起立、食事、歩行、衛生、届く範囲、握力及び家事や雑用）からなる計 20 項目の質問に対して、各動作の難易度を 0（何の困難もなくできる）～3（全くできない）でスコア化し、各分野における最大スコアを当該分野のスコアとしたときの、各分野のスコアの平均値（範囲 0～3：高値ほど日常生活の機能/活動への支障が大きい）
LDI スコア	指趾炎の疾患活動性を評価する指標であり、四肢の 20 本の指すべてにおける、罹患指の周径（A）、反対側の非罹患指又は基準指の周径（B）及び罹患指の圧痛スコア（C：圧痛なし=0、圧痛あり=1）から以下の計算式のとおり算出される各指のスコアの合計値（高値ほど疾患活動性が高い） LDI スコア = $(A/B - 1) \times 100 \times C$
LDI 0 達成率	LDI スコアが 0 を達成した患者（指趾炎が消失した患者）の割合
LEI スコア	付着部炎の疾患活動性を評価する指標であり、両側の上腕骨外側上顆、大腿骨内側顆及びアキレス腱近位付着部の計 6 部位それぞれについて、検査時の圧痛を 1（あり）又は 0（なし）で評価したときの合計値（範囲 0～6：高値ほど疾患活動性が高い）
LEI 0 達成率	LEI スコアが 0 を達成した患者（付着部炎が消失した患者）の割合
MDA 達成率	以下の MDA 基準を、7 項目中 5 項目以上達成した患者の割合 ① TJC68 1 以下 ② SJC66 1 以下 ③ PASI スコア 1 以下又は BSA 3%以下 ④ 患者による VAS（0～100 mm）を用いた疼痛評価が 15 mm 以下 ⑤ 患者による VAS（0～100 mm）を用いた疾患活動性の全般評価が 20 mm 以下 ⑥ HAQ-DI スコアが 0.5 以下 ⑦ 付着部圧痛点が 1 以下
PASI スコア	乾癬皮疹の重症度を評価する指標であり、全身を頭部、体幹、上肢、下肢の 4 部位に区分し、各部位について紅斑、浸潤・肥厚及び鱗屑の症状を 0（なし）～4（極めて高度）で評価したときの合計スコアに、BSA に対する病変面積の割合及び各部位の病変面積の占有割合（頭部 10%、上肢 20%、体幹 30%、下肢 40%）を乗じたスコア（範囲 0～72.0：高値ほど重症）
PASI75、90 又は 100 達成率	PASI スコアがベースラインから 75%以上、90%以上又は 100%減少した患者の割合
PGA-F スコア	爪床及び爪母の徴候を、0（無症状）～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。
PGA-F 0/1 達成率	ベースラインの PGA-F スコアが 3 以上であった患者を対象に、0 又は 1 を達成した患者の割合
PsA-modified SvdH 総スコア	関節の構造的損傷の程度を評価する指標であり、骨びらんスコア及び関節裂隙狭小化スコアの合計値（範囲 0～528：高値ほど関節破壊が高度）
骨びらんスコア	関節の骨びらんの程度を評価する指標であり、X 線画像に基づき両手/両手首の 40 関節について 0～5 で、両足の 12 関節について 0～10 で、それぞれ骨びらんの程度をスコア化したときの合計値（範囲 0～320：高値ほど重症）
関節裂隙狭小化スコア	関節の裂隙狭小化の程度を評価する指標であり、X 線画像に基づき両手/両手首の 40 関節及び両足の 12 関節について、それぞれ 0（正常）～4（骨性強直又は完全脱臼）で関節裂隙の狭小化、関節強直、脱臼の程度をスコア化したときの合計値（範囲 0～208：高値ほど重症）
SPARCC enthesitis index	付着部炎の疾患活動性を評価する指標であり、以下の 8 か所（いずれも両側）について、0（圧痛なし）又は 1（圧痛あり）でスコア化し、合計したもの（範囲 0～16：高値ほど疾患活動性が高度） ・大転子 ・大腿四頭筋腱の膝蓋骨付着部 ・膝蓋靭帯付着部 ・アキレス腱付着部 ・足底筋膜付着部 ・上腕骨内側上顆 ・上腕骨外側上顆 ・上腕骨大結節棘上筋付着部
SPARCC enthesitis index 0 達成率	SPARCC enthesitis index が 0 を達成した患者の割合

7.R.3 項に記載した各事象の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
感染症	感染症および寄生虫症（SOC）
重篤な感染症	感染症のうち、重篤な事象
日和見感染症	申請者が選択した 363 の PT からなる事象

項目	定義
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 (PT)
活動性結核	結核感染 (HLT) より Infection Adjudication Committee が判断した事象
潜伏結核	潜伏結核 (PT)
真菌感染症	真菌感染症 (HLGT)
帯状疱疹	先天性水痘感染症、播種性水痘、播種性水痘帯状疱疹ワクチンウイルス感染、播種性水痘帯状疱疹ウイルス感染、陰部帯状疱疹、出血性水痘症候群、帯状疱疹、皮膚播種性帯状疱疹、神経合併症を伴う帯状疱疹感染、帯状疱疹性髄膜炎、帯状疱疹性髄膜脳炎、帯状疱疹性髄膜脊髄炎、帯状疱疹性髄膜神経根炎、帯状疱疹性壊死性網膜炎、耳帯状疱疹、帯状疱疹性咽頭炎、帯状疱疹再燃、ヘルペス性神経根障害、眼帯状疱疹、水痘、水痘性角膜炎、ワクチン接種後の水痘、水痘帯状疱疹性胃炎、水痘帯状疱疹性食道炎、水痘帯状疱疹性肺炎、水痘帯状疱疹性敗血症、水痘帯状疱疹性ウイルス感染 (PT)
単純ヘルペス	ヘルペスウイルス感染 (HLT) から「zoster」を含む PT を除く
インフルエンザ	鳥インフルエンザ、H1N1 インフルエンザ、H2N2 インフルエンザ、H3N2 インフルエンザ、インフルエンザ、A 型インフルエンザウイルス検査、A 型インフルエンザウイルス検査陽性、B 型インフルエンザウイルス検査、B 型インフルエンザウイルス検査陽性、C 型インフルエンザウイルス検査、C 型インフルエンザウイルス検査陽性、インフルエンザウイルス検査、インフルエンザウイルス検査陽性、インフルエンザ性肺炎 (PT)
COVID-19	COVID-19 (PT)
皮膚関連事象	ざ瘡、発疹および皮疹 NEC、皮膚炎および湿疹、蕁麻疹、そう痒症 NEC、水疱形成、酒さ、表皮剥脱及び特定の物質による皮膚炎 (HLT)
ざ瘡関連事象	ざ瘡、集簇性ざ瘡、化粧品性ざ瘡、膿疱性ざ瘡、電撃性ざ瘡、職業性ざ瘡、膿疱性ざ瘡、熱帯性ざ瘡、痘瘡状ざ瘡、ざ瘡様皮膚炎、肉芽腫性酒さ、機械的ざ瘡、油性ざ瘡、丘疹、丘疹膿疱性酒さ、膿疱、発疹、丘疹性皮疹、膿疱性皮疹、酒さ (PT) 乾癬での集計で用いた定義：ざ瘡、膿疱性ざ瘡、ざ瘡様皮膚炎、丘疹、膿疱、発疹、丘疹性皮疹、膿疱性皮疹、酒さ (PT)
悪性腫瘍	悪性腫瘍 (SMQ)
非黒色腫皮膚癌	悪性腫瘍より医学的に判断したが、乾癬での集計で用いた定義を用いた結果と同様であった。乾癬での集計で用いた定義：基底細胞癌、ボーエン病、扁平上皮癌、皮膚有棘細胞癌、汗腺の悪性新生物 (PT)
非黒色腫皮膚癌を除いた悪性腫瘍	非黒色腫皮膚がんを判断した事象以外の悪性腫瘍
Extended MACE	心血管事象による死亡、非致死性の心筋梗塞及び脳卒中並びに入院を要する不安定狭心症
MACE	心血管事象による死亡、非致死性の心筋梗塞及び脳卒中
静脈血栓塞栓症	心血管 Adjudication Committee が判断した深部静脈血栓症又は肺塞栓症
動脈血栓塞栓症	心血管 Adjudication Committee が判断したルリッシュ症候群、腸骨動脈閉塞、末梢動脈閉塞性疾患、末梢動脈閉塞又は血栓症
中枢神経系血管障害	中枢神経系血管障害 (SMQ)
クレアチンホスホキナーゼ増加	血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (PT)
横紋筋融解症/ミオパチー	横紋筋融解症/ミオパチー (SMQ、狭域)
精神障害	精神障害 (SOC)
うつ病	うつ病 (自殺/自傷を除く) (SMQ、狭域)
自殺/自傷	自殺/自傷 (SMQ)
過敏症	過敏症 (SMQ、狭域)
重篤な過敏症	過敏症 (SMQ、狭域) に含まれる重篤な事象
アナフィラキシー反応	アナフィラキシー反応 (SMQ、狭域)
間質性肺疾患	間質性肺疾患 (SMQ、狭域)
好中球数減少	好中球数減少 (PT)
リンパ球数減少	リンパ球数減少 (PT)
ヘモグロビン値減少	ヘモグロビン減少 (PT)
貧血	貧血、鉄欠乏性貧血、ビタミン B12 欠乏性貧血、正球形貧血、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、グリコヘモグロビン異常 (PT)
消化管穿孔	消化管の穿孔 (SMQ、狭域)
肝機能障害	薬剤に関連する肝障害—包括的検索 (SMQ)
口内炎	口内炎 (PT)

以上

審査報告 (2)

令和 8 年 4 月 7 日

申請品目

[販 売 名] ソーティクツ錠 6 mg
[一 般 名] デュークラバシチニブ
[申 請 者] ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 6 月 6 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 有効性、臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した本剤の有効性、臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、本剤の投与対象となる患者については、添付文書の効能又は効果に関連する注意等で適切に情報提供する必要があるとの意見が出された。

機構は、臨床的位置付けに関する専門協議での議論等を踏まえ、PsA の適応を有する生物製剤及び JAK 阻害薬と同様に、既存の全身療法で十分な効果が得られない患者に本剤を使用する旨を効能又は効果に関連する注意にて注意喚起するよう申請者に指示し、申請者は対応する旨を回答した。

1.2 安全性、製造販売後の検討事項及び安全対策並びに医薬品リスク管理計画 (案) について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した本剤の安全性並びに製造販売後の検討事項及び安全対策に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、重篤な過敏症について、添付文書の重大な副作用の項において注意喚起することが適切であり、製造販売後も引き続き情報収集することが重要であるとの意見が出された。

機構は、審査報告 (1) の「7.R.6 製造販売後の検討事項及び安全対策について」の項における検討、専門協議での議論等を踏まえ、本剤の医薬品リスク管理計画 (案) について、表 26 に示す安全性検討事項を設定した上で、表 27 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することは適切と判断した。なお、重篤な過敏症については、現時点で本剤投与時の発現頻度は低く、当該リスクは PsA 患者に限定されるものではないと想定されることも考慮すると、当面は通常的安全性監視活動により安全性情報を収集し、新たな懸念を示唆する情報が得られた段階で製造販売後調査等の実施を検討することが適切と判断した。

以上より、機構は上記に対応するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応する旨を回答した。

表 26 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 重篤な感染症 重篤な過敏症 	<ul style="list-style-type: none"> 悪性腫瘍 心血管系事象 静脈血栓塞栓症 横紋筋融解症、ミオパチー B型肝炎ウイルスの再活性化 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

(下線部追加)

表 27 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査（乾癬性関節炎） 特定使用成績調査（尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症） 製造販売後データベース調査（重篤な感染症、悪性腫瘍）（尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、乾癬性関節炎） 製造販売後臨床試験（尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症） 	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供（乾癬性関節炎） 医療従事者向け資料（適正使用ガイド）の作成と提供

(下線部：本申請の対象患者で実施予定の活動)

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能医薬品としての申請であるものの、既に付与されている再審査期間の残余期間が4年以上であることから、再審査期間は残余期間（令和14年9月25日まで）と設定することが適切と判断する。

[効能又は効果]

- 既存治療で効果不十分な下記疾患
- 尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
- 乾癬性関節炎

(申請時より下線部追加、取消線部削除)

[用法及び用量]

通常、成人にはデュークラバシチニブとして1回6mgを1日1回経口投与する。

(申請時より変更なし)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACR	American College of Rheumatology	米国リウマチ学会
ASDAS-CRP	Ankylosing spondylitis disease activity score with CRP	—
BASDAI	Bath ankylosing spondylitis disease activity index	—
BSA	Body surface area	体表面積
CASPAR	Classification criteria for psoriatic arthritis	—
$C_{avg,ss}$	Average drug concentration at steady state	定常状態における平均濃度
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Clearance	クリアランス
C_{max}	Maximum drug concentration	最高濃度
$C_{min,ss}$	Minimum drug concentration at steady state	定常状態における最低濃度
CRP	C-reactive protein	C-反応性タンパク
csDMARDs	Conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs	従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬
CV	Coefficient of variation	変動係数
DAS28-CRP	Disease activity score 28 with C-reactive protein	—
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
E_{max}	Maximum effect	最大効果
EULAR	European Alliance of Associations for Rheumatology	欧州リウマチ学会
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GRAPPA	Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis	—
HAQ-DI	Health assessment questionnaire – disability index	—
HLGT	High level group terms	高位グループ語
HLT	High level terms	高位語
hsCRP	High sensitivity CRP	高感度 CRP
IFN	Interferon	インターフェロン
IL	Interleukin	インターロイキン
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
LC-MS/MS	Liquid chromatography with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LDI	Leeds dactylitis index	—
LEI	Leeds enthesitis index	—
MACE	Major adverse cardiovascular event	主要心血管イベント
MDA	Minimal disease activity	—
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
NPF	National Psoriasis Foundation	米国乾癬財団
NRI	Non responder imputation	ノンレスポonder補完法
NRS	Numerical rating scale	数値評価スケール

略語	英語	日本語
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
OC	Observed case	欠測値の補完を行わないデータ
OCS	Oral corticosteroid	経口コルチコステロイド
PASI	Psoriasis area and severity index	—
PDE4	Phosphodiesterase 4	ホスホジエステラーゼ 4
PGA-F	Physician's global assessment-fingernails	—
PsA	Psoriatic arthritis	乾癬性関節炎
PsA 診療ガイドライン 2019	—	乾癬性関節炎診療ガイドライン 2019 日本皮膚科学会編
PT	Preferred terms	基本語
QOL	Quality of life	生活の質
SJC66	66 swollen joint count	66 関節における腫脹関節数
SMQ	Standardized MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
SpA	Spondyloarthritis	脊椎関節炎
SPARCC	Spondyloarthritis Research Consortium of Canada	カナダ脊椎関節炎研究コンソーシアム
TJC68	68 tender joint count	68 関節における圧痛関節数
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
TYK2	Tyrosine kinase 2	チロシンキナーゼ 2
UST	Ustekinumab	ウスティクヌマブ (遺伝子組換え)
VAS	Visual analogue scale	視覚的アナログスケール
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
脊椎関節炎診療の手引き 2020	—	脊椎関節炎診療の手引き 診断と治療社; 2020
本剤	—	ソーティクツ錠 6 mg
本薬	Deucravacitinib	デュークラバシチニブ

※生物製剤の一般名については、「(遺伝子組換え)」を省略して記載した。