Table of Contents

1 非臨床試験計画概略 3
2 薬理試験 3
3 薬物動態試験 3
4 毒性試験 3
5 参考文献 4

用語及び略号一覧

略号	英語	日本語
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
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
STAT	signal transducer and activator of transcription	シグナル伝達兼転写活性因子
T_H	T helper (cells)	ヘルパーT 細胞
TYK2	tyrosine kinase 2	チロシンキナーゼ 2

1 非臨床試験計画概略

デュークラバシチニブ（別名 BMS-986165）は TYK2 に対する経口投与可能な阻害剤である。TYK2 は非受容体型のチロシンキナーゼであり、キナーゼ触媒ドメインとキナーゼ活性がないシュードキナーゼドメインを有する。TYK2 は、IL-12、IL-23 及び I 型 IFN などのサイトカインの受容体を介して活性化され、下流で STAT 蛋白をリン酸化して受容体に特異的な STAT 依存性転写及び機能的応答を活性化する[1,2,3,4]。これらのサイトカイン下流のシグナル伝達がデュークラバシチニブにより選択的に阻害される。デュークラバシチニブは、TYK2 のシュードキナーゼドメインに結合する機序により、キナーゼ触媒ドメインの ATP 結合部位に結合する機序を有する JAK 阻害剤と比較してより高い標的選択性を有する。

TYK2 の阻害は、IL-23 に誘導される T_H17 及び T_H22 経路、IL-12 に誘導される T_H1 経路並びに I 型 IFN が関連する多数の免疫経路に作用することにより、乾癬及び乾癬性関節炎を含む複数の免疫系疾患に効果を示すと考えられる。

デュークラバシチニブは「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」を効能・効果として 2022 年 9 月 26 日に本邦で製造販売承認を取得している。今回の一部変更承認申請で目的とするデュークラバシチニブの適応症は、乾癬性関節炎である。

デュークラバシチニブの非臨床試験としては、初回承認申請時（2021 年 11 月 30 日）に薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験の成績を提出しており、乾癬性関節炎の追加申請にあたり新たな非臨床試験は実施していない。

2 薬理試験

本追加申請にあたり新たな試験は実施していない。

3 薬物動態試験

本追加申請にあたり新たな試験は実施していない。

4 毒性試験

本追加申請にあたり新たな試験は実施していない。

5 参考文献

[1] Watford WT, Hissong BD, Bream JH, et al. Signaling by IL-12 and IL-23 and the immunoregulatory roles of STAT4. Immunol Rev 2004;202:139-56.

[2] Tokarski JS, Zupa-Fernandez A, Tredup JA, et al. Tyrosine kinase 2-mediated signal transduction in T lymphocytes is blocked by pharmacological stabilization of its pseudokinase domain. J Biol Chem 2015;290:11061-74.

[3] Shaw MH, Boyartchuk V, Wong S, et al. A natural mutation in the Tyk2 pseudokinase domain underlies altered susceptibility of B10.Q/J mice to infection and autoimmunity. Proc Natl Acad Sci U S A 2003;100:11594-9.

[4] Murray PJ. The JAK-STAT signaling pathway: input and output integration. J Immunol 2007;178:2623-9.