Table of Contents

1 製品開発の根拠 12
1.1 薬理学的分類 12
1.2 乾癬性関節炎の病態、疫学、現在の治療 12
1.2.1 乾癬性関節炎の病態及び疫学 12
1.2.2 現在の治療 13
1.2.3 アンメットメディカルニーズ 14
1.3 臨床開発計画 15
1.3.1 臨床データパッケージ 15
1.3.2 医薬品の臨床試験実施に関する基準（GCP）の遵守 20
1.3.3 国際共同試験及び海外試験のデータを国内申請に用いる妥当性 20
1.4 規制当局からの助言の経緯 20
2 生物薬剤学に関する概括評価 20
3 臨床薬理に関する概括評価 20
3.1 薬物動態 21
3.2 薬力学 21
3.3 曝露-反応 22
3.3.1 有効性の E-R 解析：ACR 20 22
3.3.2 安全性の E-R 解析 23
3.4 用法・用量 23
4 有効性の概括評価 23
4.1.1 統計手法 31
4.1.1.1 被験者数及び検出力 31
4.1.1.2 解析対象集団 32
4.1.1.3 有効性解析方法 32
4.1.1.4 欠測データの補完の調整 32
4.2 被験者の内訳 32
4.2.1 ベースラインの主な人口統計学的特性、疾患特性及び前治療歴 34
4.3 有効性試験の結果の比較検討 35
4.3.1 全有効性の結果 35
4.3.2 臨床アウトカム 40
4.3.2.1 ACR 20 改善率 40
4.3.2.2 PASI 75 達成率 42
4.3.2.3 付着部炎の消失（LEI による評価） 44
4.3.2.4 付着部炎の消失（SPARCC による評価） 46
4.3.2.5 指趾炎の消失 48
4.3.2.6 PGA-F 50
4.3.3 疾患活動性に関する複合評価項目 50

4.3.3.1 MDA 50
4.3.3.2 DAS28-CRP 51
4.3.3.3 DASPA 51
4.3.3.4 PASDAS 52
4.3.3.5 BASDAI 52
4.3.3.6 ASDAS-CRP 52
4.3.4 関節の構造的損傷（IM011054 試験） 52
4.3.4.1 事前に規定した解析 52
4.3.4.2 事後解析 53
4.3.5 患者報告アウトカム 54
4.3.5.1 HAQ-DI スコア 54
4.3.5.2 SF-36 PCS スコア 58
4.3.5.3 FACIT-Fatigue 59
4.3.6 055 試験の日本人被験者における有効性 59
4.3.7 TNF-IR 及び Bio-naïve 被験者に対する有効性 63
4.4 効果の持続、耐薬性 64
4.5 有効性のまとめ 66
5 安全性の概括評価 69
5.1 安全性評価の計画 69
5.1.1 安全性統合解析 69
5.1.2 日本人部分集団解析 71
5.1.3 安全性評価項目 71
5.1.3.1 有害事象 71
5.1.3.2 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図 71
5.1.4 全般的な曝露状況 72
5.1.4.1 被験者の内訳 72
5.1.4.2 治験薬の曝露 72
5.2 有害事象 72
5.2.1 比較的よく見られる有害事象 76
5.2.2 死亡 76
5.2.3 その他の重篤な有害事象 77
5.2.4 投与中止に至った有害事象 77
5.2.5 特に注目した有害事象 78
5.2.5.1 皮膚関連事象 78
5.2.5.2 感染症 79
5.2.5.3 悪性腫瘍 86
5.2.5.4 心血管事象 86
5.2.5.5 うつ病及び SIB 89
5.3 臨床検査値の評価、バイタルサイン及び心電図 90

5.3.1 臨床検査値の評価 90
5.3.1.1 血液学的検査 90
5.3.1.2 血液生化学検査 90
5.3.1.3 その他の臨床検査 95
5.3.2 心電図 96
5.3.3 バイタルサイン 96
5.4 特別な患者集団及び状況下における安全性 96
5.4.1 内因性要因及び外因性要因の影響の検討 96
5.4.2 日本人 PsA 被験者における安全性 96
5.5 市販後データ 97
5.6 安全性のまとめ 97
6 ベネフィットとリスクに関する結論 98
6.1 治療の背景 98
6.1.1 疾患又は症状 98
6.1.2 現行の治療 98
6.2 ベネフィット 99
6.3 リスク 102
6.4 ベネフィットリスク評価 103
7 参考文献 104

List Of Tables

Table 1.3.1-1: 本承認申請における有効性及び安全性試験の一覧 17

Table 4-1: 有効性評価の目的及び評価項目（IM011055 試験、IM011054 試験及び ISE） 25

Table 4.3.1-1: Week 16 時点での主要評価項目及び階層的検定における主な副次評価項目の結果：ランダム化集団（IM011055 試験、IM011054 試験、Phase 3 Efficacy Pool） 38

Table 4.3.2.1-1: Week 16 時点の ACR 20 改善率：ランダム化集団（IM011055 試験及び IM011054 試験） 40

Table 4.3.2.1-2: Week 16 時点の ACR 20 改善率：ランダム化集団（Phase 3 Efficacy Pool） 41

Table 4.3.2.2-1: Week 16 時点の PASI 75 達成率：ランダム化集団（IM011055 試験及び IM011054 試験） 43

Table 4.3.2.2-2: Week 16 時点の PASI 75 達成率：ランダム化集団（Phase 3 Efficacy Pool） 44

Table 4.3.2.3-1: Week 16 時点での付着部炎の消失（LEI による評価）：ランダム化集団（IM011055 試験及び IM011054 試験） 45

Table 4.3.2.3-2: Week 16 時点での付着部炎の消失（LEI による評価）：ランダム化集団（Phase 3 Efficacy Pool） 46

Table 4.3.2.4-1: Week 16 時点での付着部炎の消失（SPARCC による評価）：ランダム化集団（IM011055 試験及び IM011054 試験） 47

Table 4.3.2.4-2: Week 16 時点での付着部炎の消失（SPARCC による評価）：ランダム化集団（Phase 3 Efficacy Pool） 47

Table 4.3.2.5-1: Week 16 時点での指趾炎の消失：ランダム化集団（IM011055 試験及び IM011054 試験） 48

Table 4.3.2.5-2: Week 16 時点での指趾炎の消失：プラセボ対照期間 - ランダム化集団（Phase 3 Efficacy Pool） 50

Table 4.3.4.2-1: 事後解析：Week 16 時点での PsA-modified SvdH 総スコアのベースラインからの変化量（順位付けされた ANCOVA）：集団 1、集団 2、集団 3（IM011054 試験） 54

Table 4.3.5.1-1: Week 16 時点での HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量：ランダム化集団（IM011055 試験、IM011054 試験、Phase 3 Efficacy Pool） 55

Table 4.3.5.1-2: Week 16 時点で HAQ-DI スコアに臨床的に意味のある改善が認められた被験者の割合：ランダム化集団（IM011055 試験及び IM011054 試験）.....57

Figure 4.3.5.1-1: HAQ-DI スコアのベースラインからの平均変化量の経時変化：プラセボ対照期間 - ランダム化集団（Phase 3 Efficacy Pool）.....58

Table 4.3.6-1: Week 16 時点の日本人被験者における有効性の概要（IM011055 試験、ランダム化集団、日本人部分集団）.....61

Table 4.3.7-1: 部分集団解析：TNF 阻害剤の使用歴別の Week 16 時点での ACR 20 改善率：ランダム化集団（Phase 3 Efficacy Pool）.....63

Table 5.1.1-1: 安全性の解析対象期間及び対象集団（055 試験、054 試験及び 084 試験パート A）.....70

Table 5.2-1: 安全性の要約：プラセボ対照期間 - All PsA Safety Pool - 治験薬投与集団.....74

Table 5.2-2: 安全性の要約：52 週間統合期間 - Phase 3 Safety Pool - 治験薬投与集団.....75

List Of Figures

Figure 4.3.5.1-1: HAQ-DI スコアのベースラインからの平均変化量の経時変化：プラセボ対照期間 - ランダム化集団（Phase 3 Efficacy Pool）.....58

用語及び略号一覧

略号	英語	日本語
ACR	American College of Rheumatology	米国リウマチ学会
ADME	absorption, distribution, metabolism, and excretion	吸収、分布、代謝及び排泄
AESI	adverse event of special interest	特に注目した有害事象
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
APR	apremilast	－
ASDAS-CRP	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score with C-reactive protein	強直性脊椎炎疾患活動性スコア-C 反応性蛋白
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATE	Arterial thromboembolism	動脈血栓塞栓症
AUC	area under the concentration-time curve	濃度曲線下面積
AUC(INF)	AUC extrapolated to infinity	0 時間から無限時間までの AUC
AUClast	area under the plasma concentration-time curve from time zero to the time of the last quantifiable concentration	投与 0 時間から定量可能な最終時間までの濃度曲線下面積
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index	バース強直性脊椎炎疾患活動性指標
BCRP	breast-cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白
bDMARDs	biologic disease-modifying antirheumatic drugs	生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬
BID	twice daily	1 日 2 回
BL	Baseline	ベースライン
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
C1M	collagen type 1 degradation marker	I 型コラーゲン分解産物
C4M	collagen type 4 degradation marker	IV 型コラーゲン分解産物
CASPAR	Classification Criteria for Psoriatic Arthritis	関節症性乾癬の分類基準
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
CI	confidence interval	信頼区間
CL	Clearance	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-Haenstzel	Cochran-Mantel-Haenstzel
Cminss	minimum plasma drug concentration at steady state	定常状態における最低血漿中濃度
COVID-19	coronavirus	－
CPK	creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CRF	case report form	症例報告書
CRP	C-reactive protein	C-反応性蛋白
csDMARDs	conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs	従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬
cSMQ	customized SMQ	－
CSR	clinical study report	治験総括報告書
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
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DAPSA	Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis Score	乾癬性関節炎疾患活動性指数スコア
DAS28	Disease Activity Score	疾患活動性スコア 28
DAS28-CRP	Disease Activity Score 28 with C-reactive protein	疾患活動性スコア 28-C 反応性蛋白
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
DEUC	deucravacitinib	デュークラバシチニブ
DLQI	Dermatology Life Quality Index	皮膚の状態に関するアンケート
DMARDs	Disease-modifying antirheumatic drugs	疾患修飾性抗リウマチ薬
EAIR	exposure-adjusted incidence rate	曝露期間で調整した発現率
EBE	empirical Bayesian estimate	経験的ベイズ推定値
ECG	electrocardiogram	心電図
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
Emax	the maximal drug effect	最大効果

略号	英語	日本語
EQ VAS	EuroQol visual analogue scale	－
EQ-5D-5L	5-level EuroQoL 5-dimension	5 段階の EuroQoL 5 項目法
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
Extended MACE	major adverse cardiovascular event	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
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy	慢性疾患治療の機能評価
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire - Disability Index	健康評価質問票-機能障害指数
HbA1c	hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HDL	high density lipoprotein	高比重リポ蛋白質
HLT	High Level Term	高位用語
hsCRP	high sensitivity c-reactive protein	高感度 C 反応性蛋白
ICE	intercurrent events	中間事象
IFN	interferon	インターフェロン
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IL	interleukin	インターロイキン
ISE	Integrated Summary of Efficacy	－
ISS	Integrated Summary of Safety	－
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
JSN	joint space narrowing	関節裂隙狭小化スコア
KA	absorption rate constant	吸収速度定数
LDI	Leeds Dactylitis Index	リーズ指炎指標
LDL	low density lipoprotein	低比重リポ蛋白質
LEI	Leeds Enthesitis Index	リーズ腱付着部炎指標
LPLV	Last patient last visit	－
MACE	Major Adverse Cardiovascular Event	主要心血管イベント
MATE	multidrug and toxin extrusion protein	多剤・毒性化合物排出蛋白
mCPDAI	modified Composite Psoriatic Disease Activity Index	修正複合乾癬疾患活動性指標
MCS	Mental Component Summary	精神的健康度サマリー
MDA	minimal disease activity	最小疾患活動性

略号	英語	日本語
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MMP	matrix metalloproteinases	マトリックスメタロプロテアーゼ
MNAR	missing not at random	ランダムでない欠測
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
N.A.	not applicable	該当せず
NK	natural killer	ナチュラルキラー
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OGTT	oral glucose tolerance test	経口糖負荷試験
OLE	Open-label Long-term Extension	非盲検長期継続投与
PASDAS	Psoriatic Arthritis Disease Activity Score	乾癬性関節炎疾患活動性スコア
PASI	Psoriasis Area and Severity Index	ー
PBO	Placebo	プラセボ
PCS	Physical Component Summary	身体的健康度サマリー
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PGA-F	Physician Global Assessment-Fingernails	医師による疾患活動性の総合評価-爪
Pgp	permeability glycoprotein	P 糖蛋白
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PROMIS	Patient-Reported Outcome Measures Information System	患者報告アウトカム測定情報システム
PsA	psoriatic arthritis	乾癬性関節炎
PsAID	Psoriatic Arthritis Impact of Disease	乾癬性関節炎の疾患の影響
PsARC	Psoriatic Arthritis Response Criteria	乾癬性関節炎反応基準
PsO	Psoriasis	乾癬
PT	preferred term	基本語
Q1, Q3	first quartile, third quartile	第 1 四分位数、第 3 四分位数
QD	once daily	1 日 1 回
QOL	Quality of life	ー
QTcF	QTc interval using Fridericia's method	Fridericia 補正 QT 間隔
R/L	right/left	右/左
R2	coefficient of determination	決定係数

略号	英語	日本語
SAP	statistical analysis plan	統計解析計画書
SCS	Summary of Clinical Safety	－
SD	standard deviation	標準偏差
[redacted]	[redacted]	[redacted]
SE	standard error	標準誤差
SF-36	36-item short form survey	－
SI	International System of Units	－
SIB	suicidal ideation and behavior	自殺念慮及び自殺行動
SMQ	Standardized MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
SPARCC	Spondyloarthritis Research Consortium of Canada	カナダ脊椎関節炎研究コンソーシアム
sPGA	static Physician's Global Assessment	医師による静的総合評価
STAT	signal transducer and activator of transcription	シグナル伝達性転写因子
SvdH	Sharp-van der Heijde	－
T-HALF	apparent elimination half-life	見かけの消失半減期
Tlag	absorption lag time	吸収ラグタイム
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
TNFi	tumor necrosis factor inhibitor	腫瘍壊死因子阻害剤
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
UST	Ustekinumab	ウステキヌマブ
V2	central volume of distribution	中央コンパートメントの分布容積
VTE	venous thromboembolism	静脈血栓塞栓症
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment	仕事の生産性及び活動障害

1 製品開発の根拠

デュークラバシチニブ（以下、本剤）は、TYK2 に対する選択性の高い低分子阻害剤であり、IL-12、IL-23 並びに IFNα 及びβ（I 型 IFN）の受容体下流の TYK2 依存性シグナル伝達を抑制する。本剤は、「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 日に製造販売承認を取得している。本剤は本製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、本申請）時点で 50 を超える国と地域で尋常性乾癬に対する治療薬として承認されており、米国で 2022 年 9 月 9 日に“for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in adults who are candidates for systemic therapy or phototherapy”の効能で最初に承認を取得している。欧州では、“for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adults who are candidates for systemic therapy”の効能で 2023 年 3 月 24 日に承認を取得している。

本申請で目的とする本剤の適応症は、乾癬性関節炎（PsA）である。

1.1 薬理学的分類

本剤は選択性の高い低分子の経口 TYK2 阻害剤であり、TYK2 のシュードキナーゼドメインに結合する。本剤がシュードキナーゼドメインに結合すると TYK2 の立体構造が変化し、触媒ドメインがアデノシン三リン酸（ATP）と結合できなくなるため、TYK2 を介した活性化シグナルが阻害される。そのため、IL-12、IL-23 及び I 型 IFN などの受容体下流に TYK2 を有するシグナル伝達経路が阻害される。

また、既存の JAK 阻害剤が JAK ファミリー分子間で構造的に相動性の高い ATP の結合部位を標的としているのに対し、本剤は TYK2 に構造的特異性の高いシュードキナーゼドメインを標的としていることから、臨床用量では関連のファミリーメンバーである JAK1、JAK2 又は JAK3 には作用せず、TYK2 のみを阻害する。これに対し、JAK1-2 阻害剤はキナーゼドメインの保存された活性部位に結合するため、その結合選択性は低い。JAK1、JAK2 及び JAK3 は、各種サイトカインに加え、造血及び NK 細胞数の維持並びに脂質代謝の恒常性維持に関与する増殖因子に関与することが知られている。一方、TYK2 は限られた数のサイトカインのシグナル伝達を媒介し、免疫系細胞の生成又は維持、造血又は脂質ホメオスタシスには関与しない。したがって、本剤は TYK2 を選択的に阻害することにより、JAK1、JAK2 及び JAK3 への非選択的阻害剤に認められる貧血、リンパ球減少症、好中球減少症及び脂質異常症等の副作用を引き起こす可能性は少なく、PsO 及び PsA の治療に有益であることが期待される。

1.2 乾癬性関節炎の病態、疫学、現在の治療

1.2.1 乾癬性関節炎の病態及び疫学

PsA は、PsO 患者の最大 40%に発症する進行性の関節炎を特徴とする慢性で多様な疾患であり、永続的な関節損傷及び身体機能障害に加え、心血管系疾患などの合併症を伴うため、長期的に患者の QOL が低下することが報告されている[1, 2, 3]。

PsA の関節炎は、関節症状の主体が滑膜である関節リウマチと異なり、腱や靭帯が骨に付着する部位に炎症が生じる付着部炎を主体としており、末梢関節、皮膚及び爪、体軸関節（脊椎炎）、腱付着部（付着部炎）及び指（指趾炎）などの複数の組織に発現する。初期症状では、少関節型が最も一般的なサブタイプであるが、疾患が進行するにつれて多関節型がより多く認められ、約 30%の PsA 患者では、末梢関節炎に加えて脊椎炎が確認される[4,5,6]。その他、頻度は低いが PsA の臨床パターンとして遠位指節間（DIP）関節の病変を特徴とする遠位関節炎、並びに変形性及び破壊性関節炎を特徴とする破壊性関節炎がある [4]。これらの患者は、PsA に加えて、心血管系疾患、メタボリックシンドローム及びうつ病などの重篤な併発疾患や、ぶどう膜炎及び炎症性腸疾患などの関節外疾患の症状も多く認められる[7]。本疾患の精神的及び機能的負担は重大であり、その程度は体軸性脊椎関節炎及び関節リウマチと同程度である。具体的には PsA における中等度から重度の抑うつ症状の有病率は高く（21.7%）、多発性関節炎患者ではさらに高い（36.7%）。加えて、PsA は高い欠勤率とそれに伴う仕事の生産性の低下と関連しており、これらの所見は疾患活動性及び身体機能の指標と相関することが認められた[8,9,10]。

PsA の疫学データとして、欧米人で有病率は一般人口の 0.1%～1%、罹患率は年間 10 万人あたり約 133 人、発生年齢の平均は40～50歳であり、男女比は1：1と報告されている[11,12]。本邦においては、有病率は一般人口の約 0.01%、罹患率は年間 10 万人あたり約 0.1 人、発生年齢の平均は 44.9 歳、男女比は 1.5：1 で男性に多いことが報告されている[13]。また、PsO 患者に占める PsA の有病率は、欧米で 85～90%程度であるが、本邦で約 10%～15%程度と報告されている [11,13,14]。

1.2.2 現在の治療

PsAの診断及び治療は、国内外でおおむね同様であり、欧米ではEULAR、GRAPPA、ACR/NPFが作成したガイドラインに基づき診断及び治療が行われている。本邦においては、前述のガイドラインを参照して作成された、日本皮膚科学会編「乾癬性関節炎診療ガイドライン 2019」及び日本脊椎関節炎学会編「脊椎関節炎の診療の手引き 2020」に基づき診断及び治療が行われる [14,15]。

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る。さらに関節の破壊や変形が不可逆であるため、これらを予防し進行させないよう、早期に診断し治療を開始することが重要である。PsA の治療法は、関節症状を防ぐための薬物療法が主体となるが、禁煙や体重減量などの生活指導と患者教育といった非薬物療法も並行して行われる [14]。

PsA の薬物療法の選択肢として、国内では NSAIDs、csDMARDs（MTX）、tsDMARDs［PDE4 阻害剤（アプレミラスト）、JAK 阻害剤（ウパダシチニブ）］及び bDMARDs［TNF 阻害剤（アダリムマブ、セルトリズマブ、インフリキシマブ）、IL-12/IL-23p40 阻害剤（ウステキヌマブ）、IL-23 阻害剤（グセルクマブ、リサンキズマブ）、及び IL-17A 阻害剤（セクキヌマブ、イキセキズマブ、ブロダルマブ、ビメキズマブ）］がある[16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28]。

さらに、近年 PsA の治療選択において、患者の薬剤指向が重要な要素とされており、ACR/NPF ガイドラインでは、全般的な検討事項の一部となっている。同様に、最近公表された EULAR による PsA の包括的治療原則においても、コントロール不良の活動性疾患に起因する合併症及び薬剤の副作用を最小限に抑え、治療のコンプライアンス及び有効性を最大限にするため、患者との共同意思決定の重要性が強調されている[29,30]。

1.2.3 アンメットメディカルニーズ

この 20 年間で PsA に対する多くの標的療法が利用可能となったが、最近のシステマティックレビューでは、筋骨格系（関節炎、指趾炎、付着部炎、体軸性疾患）及び関節外症状の臨床的寛解又は疾患の非活動性を目標とした治療を達成及び完遂していない患者が依然として多く存在することが明らかになっている[14,15,31,32,33,34,35,36,37,38]。具体的には、臨床的寛解を達成しているのは、csDMARDs を服用した患者の 17%、bDMARDs を服用した患者の最大 57%、ウパダシチニブを服用した患者の 25%であった[31,39,40]。

既存薬物療法には個別の課題も存在しており、アプレミラストは定期的な臨床検査モニタリングを必要としないが、下痢、体重減少などの忍容性における懸念事項がある[17]。JAK 阻害剤であるウパダシチニブはアプレミラストより高い有効性を示すが、潜在的な安全性上の問題（重篤な感染症、血栓症、がん、死亡など）を生じる可能性がある[41, 42]。

csDMARDs で効果不十分な患者の中心的な治療薬である TNF 阻害剤は、皮膚症状及び関節症状の両方に有効な生物学的製剤であるが、これらの薬剤を投与した患者で ACR 20 を達成するのは全体の約 40%に限られており、日和見感染や悪性腫瘍など、いくつかの重大な安全性の懸念が生じるリスクがあり、定期的な安全性のモニタリングが必要である[34,43]。

IL-23 シグナル伝達経路の様々な標的分子の機能を阻害するための IL-12/IL-23 p40 阻害剤及び IL-17A 阻害剤は、高い有効性を示すが、筋骨格系症状に関して TNF 阻害剤より高い有効性は認められていない[30,44]。

さらに bDMARDs は良好な忍容性及び有効性が認められているが、静脈内（IV）又は皮下（SC）投与することが必要である。経口投与の利点はよく知られている。これには、投与の利便性の向上、患者のコンプライアンスの向上、注入及び注射部位反応の回避、並びに副作用により投与中止が必要となった場合の迅速なウォッシュアウトが含まれる[45]。投与経路は、患者にとって最も重要な薬剤特性であり、米国の民間保険加入者にとっては 2 番目に重要な薬剤特性であり、経口投与が最も好まれている[46]。さらに、米国の PsA 患者を対象とした調査では、最も望ましい投与方法及び投与頻度は 1 日 1 回の経口投与であった（患者の 38%が好ましいと回答した）[47]。

以上、PsA に対する治療選択肢として、1 日 1 回経口投与の利便性も高く、新規の作用機序及び許容可能な安全性／忍容性プロファイルを有する新たな治療法に対するニーズは高い。

1.3 臨床開発計画

デュークラバシチニブの臨床開発プログラムでは、PsA を含む免疫系疾患を対象とした複数の臨床試験を実施又は計画中である。

本剤は、1 項に示すとおり、PsO について適応を取得している。PsO 患者を対象に検討した第 2 相試験 1 試験（IM011011 試験）及び第 3 相試験 2 試験（IM011046 試験及び IM011047 試験）の臨床データでは、皮膚等病変部位に対してプラセボ及び実薬対照であるアプレミラストと比較して一貫した有効性及び有効性の優越性が示された。さらに、中等症から重症の PsO 患者において、本剤の安全性プロファイルは許容可能であり、忍容性は良好であった。

PsA の臨床開発については、疾患活動性を有する PsA を対象とした海外第 2 相 IM011084 試験（以下、084 試験）が完了している。本 084 試験で、本剤（6 mg QD 及び 12 mg QD の両用量）は良好な有効性を示し、本剤を投与された多くの患者が ACR 改善（ACR 20、50 及び 70）を達成するとともに、低疾患活動性基準である MDA を達成し、PASDAS、DAPSA 及び DAS28 を含む全ての疾患活動性指標において平均値の減少が認められた。同様に評価指標の種類及び各投与群の被験者数の少なさによらず、本剤は付着部炎及び指趾炎の消失並びに他の筋骨格系症状の進行抑制に対しても明確な有効性を示した。本剤群における皮膚等病変部位に対する作用は PsO プログラムで認められた反応と一致して改善が確認されており、身体機能については HAQ-DI、FACIT-Fatigue 及び PsAID などの複数指標で改善が認められている。また、本剤の投与により TNFα、CRP、C1M、C4M、MMP3 及び MMP1 等の炎症誘発性サイトカインや骨損傷及び関節損傷関連のバイオマーカーの濃度に減少がみられた。以上、本剤群で主要評価項目及び主な副次評価項目を達成するとともに、筋骨格関連の評価項目、複合評価項目、患者報告アウトカムによる QOL 改善の評価項目でも同様の有効性が認められていることから、PsA への本剤の良好な有効性が示唆された。

以上に示した第 2 相 084 試験の結果に基づき、疾患活動性を有する PsA 患者を対象とした国際共同第 3 相 IM011055 試験（以下、055 試験）及び海外第 3 相 IM011054 試験（以下、054 試験）を実施した。

1.3.1 臨床データパッケージ

本申請の臨床データパッケージは、本申請効能を裏付ける有効性及び安全性試験 3 試験並びに臨床薬理試験 1 試験の計 4 試験から構成した。有効性及び安全性試験には、評価資料として、疾患活動性を有する PsA 患者を対象とした国際共同第 3 相 055 試験、海外第 3 相 054 試験及び第 2 相 084 試験を含めた。臨床薬理試験は、メトホルミンとの薬物相互作用を検討する第 1 相 IM011159 試験（以下、159 試験）であった。

本申請時点で 055 試験及び 054 試験は継続中であり、本申請における有効性及び安全性の評価には、055 試験は最後の被験者の Week 52 が完了する時点（データカットオフ：2024 年 11 月 7 日）、054

試験は最後の被験者の Week 16 が完了する時点（データカットオフ：2024 年 10 月 10 日）のデータを主に用いた。安全性データは、これらのカットオフ日までに収集された全てのデータを含めた。

本申請の臨床データパッケージに含まれた有効性及び安全性試験の一覧を Table 1.3.1-1 に示す。

Table 1.3.1-1:　本承認申請における有効性及び安全性試験の一覧

試験番号 実施国 試験状況 試験の種類	試験の内容	目的・主な有効性評価項目	用法・用量	被験者数
第 3 相試験				
IM011055 日本、米国、欧州、その他 実施中 評価資料 M5.3.5.1-1	生物学的製剤未治療又は TNF 阻害剤治療歴のある疾患活動性を有する PsA 患者を対象とした DEUC の有効性及び安全性を評価する、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同第 3 相試験 対象：csDMARDs 及び/又は NSAIDs に対して効果不十分、効果減弱、若しくは不耐、又は TNF 阻害剤に対して効果不十分、効果減弱、若しくは不耐な活動性関節炎を有する PsA 患者	**<u>055 試験及び 054 試験で共通</u>** 主要目的：疾患活動性を有する PsA 患者の治療において、Week 16 時点での ACR 20 による DEUC の有効性をプラセボと比較する 主要評価項目：Week 16 時点で ACR 20 を達成した被験者の割合（ACR 20 改善率） 主な副次目的：Week 16 時点での DEUC の有効性をプラセボと比較する。 主な副次評価項目：HAQ-DI スコア、PASI 75 達成率、SF-36 PCS スコア、MDA 達成率、付着部炎の消失、X 線検査評価（PsA-modified SvdH スコア、IM011054 のみ）、FACIT-Fatigue スコア、指趾炎の消失、DAS28-CRP	• DEUC 6 mg QD • プラセボ • アプレミラスト 30 mg BID（プラセボ群のみ Week 16 に DEUC 6 mg QD に切り替え）	ランダム化：729 例（うち日本人被験者数 24 例） <u>プラセボ対照期間：Week 16 まで</u> • DEUC 群：312 例（9 例） • プラセボ群：312 例（8 例） • アプレミラスト群[a]：105 例（7 例） <u>実薬投与期間：Week 16～52</u> • DEUC 継続群：292 例（9 例） • DEUC 切替え群：292 例（7 例） • アプレミラスト群[a]：90 例（7 例）
IM011054 米国、欧州、その他 実施中 評価資料 M5.3.5.1-2	生物学的製剤未治療の疾患活動性を有する PsA 患者を対象とした DEUC の有効性及び安全性を評価する、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同第 3 相試験 対象：csDMARDs 及び/又は NSAIDs に対して効果不十分、効果減弱、又は不耐な活動性関節炎を有し、手及び/又は		• DEUC 6 mg QD • プラセボ（プラセボ群のみ Week 16 に DEUC 6 mg QD に切り替え）	ランダム化：670 例 <u>プラセボ対照期間：Week 16 まで</u> • DEUC 群：336 例 • プラセボ群：334 例

試験番号 実施国 試験状況 試験の種類	試験の内容	目的・主な有効性評価項目	用法・用量	被験者数
	足の X 線画像で PsA に起因する骨びらんを 1 ヵ所以上認める PsA 患者			実薬投与期間：Week 16～52 • DEUC 継続群：309 例 • DEUC 切替え群：306 例
第 2 相試験				
IM011084 パート A 米国、欧州、ロシア 完了 評価資料 M5.3.5.1-3	疾患活動性を有する PsA 患者を対象とした、DEUC の複数用量における安全性及び有効性を検討する、16 週間、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験	主要目的：疾患活動性を有する PsA 患者の治療において、Week 16 時点での DEUC（6 mg QD 又は 12 mg QD）の用量－反応関係を評価する 主要評価項目：ACR 20 改善率 副次目的： Week 16 時点での DEUC（6 mg QD 又は 12 mg QD）の用量－反応関係を評価する 副次評価項目： HAQ-DI スコア、PASI 75 達成率、SF-36 PCS スコア	• プラセボ • DEUC 6 mg QD • DEUC 12 mg QD	ランダム化：203 例 • DEUC 6 mg 群：70 例 • DEUC 12 mg 群：67 例 • プラセボ群：66 例

試験番号 実施国 試験状況 試験の種類	試験の内容	目的・主な有効性評価項目	用法・用量	被験者数
IM011084 パートB 米国、欧州、ロシア 完了 参考資料 M5.3.5.1-4	パートAでDEUCを投与した被験者のうち、MDAを達成した被験者はDEUCの二重盲検投与を継続。MDAを達成しなかった被験者はWeek 52までUSTを投与	目的： 活動性PsA患者を対象に、DEUCの安全性及忍容性を評価する Week 52までのDEUCの有効性を評価する 評価項目： 有害事象、重篤な有害事象、中止に至った有害事象、特に注目すべき有害事象、臨床検査値、心電図、身体所見及びバイタルサイン ACR 20改善率、ACR 50改善率、ACR 70改善率、HAQ-DIスコア、PASI 75達成率、PASI 90達成率、指趾炎の消失、付着部炎の消失、SPARCC、PGA-F、MDA達成率等の各種有効性評価項目	• パートAのプラセボ群の被験者にはUSTを投与 • パートAでMDA達成のDEUC 6 mg群及び12 mg群の被験者にはパートAの用量を継続投与 • パートAでMDA未達のDEUC 6 mg群及び12 mg群の被験者にはUSTを投与	パートBへ移行：173例 • プラセボ-UST群：55例 • DEUC 6 mg-DEUC 6 mg群：13例 • DEUC 6 mg-UST群：47例 • DEUC 12 mg-DEUC 12 mg群：16例 • DEUC 12 mg-UST群：42例

[a] 安全性評価の参照群であり、有効性の評価には含めない。
Source: M2.7.3 Table 1.1-1

1.3.2 医薬品の臨床試験実施に関する基準（GCP）の遵守

本申請データパッケージの全ての臨床試験は、ヘルシンキ宣言及び GCP 又は ICH-GCP に基づき実施した。

1.3.3 国際共同試験及び海外試験のデータを国内申請に用いる妥当性

PsA の疫学データについて国内外で若干の違いがあるものの、病態、治療方針及び評価指標は大きな差異はなく（1.2.1 項及び 1.2.2 項）、第 3 相試験で用いた有効性評価項目は、ACR を含め、標準的な臨床評価項目として用いられ、乾癬性関節炎の臨床徴候及び症状を評価するために広く受け入れられている。デュークラバシチニブの臨床試験では、PPK 解析結果に基づきデュークラバシチニブ 6 mg QD 投与時の予測曝露量は日本人と外国人で大きな違いがないことが確認された（3.1 項）。また、日本を含む国際共同治験である第 3 相試験（055 試験）において、日本人集団と全体集団の有効性主要評価項目の結果の一貫性が示され（4.3.6 項）、日本人集団で特有の安全性上の懸念も認められなかった（5.4.2 項）。

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

1.4 規制当局からの助言の経緯

[redacted]に先立って、[redacted]について PMDA から助言を得る目的で、医薬品[redacted]相談（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、P[redacted]）を行った。その結果、[redacted]について合意を得た。

その後、医薬品[redacted]相談後に変更となった[redacted]について、医薬品[redacted]相談（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、P[redacted]）を行い、PMDA の合意を得た。

2 生物薬剤学に関する概括評価

生物薬剤学に関する概括評価は、PsO を効能・効果としたデュークラバシチニブ承認時の M2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要に詳述した。

3 臨床薬理に関する概括評価

デュークラバシチニブの臨床薬理プログラムでは、用量を広範囲に設定し、対象患者集団内で予想される条件下での薬物動態（PK）、薬力学（PD）、初期の安全性及び忍容性プロファイルを評価した［詳細は PsO を効能・効果としたデュークラバシチニブ承認時の M2.7.2 臨床薬理の概要（以下 PsO 承認時の M2.7.2）を参照のこと］。

第 3 相試験（054 試験及び 055 試験）で用いたデュークラバシチニブの用量は、第 2 相試験（084 試験）の安全性及び有効性の結果並びに有効性に関する探索的な曝露-反応（E-R）解析に基づき 6 mg QD 投与とした。

デュークラバシチニブの PK、PD 並びに主な有効性及び安全性に関する E-R 関係は、臨床薬理試験及び臨床開発プログラムにより裏付けられている。内因性及び外因性要因がデュークラバシチニブ曝露量に及ぼす影響は、PsA 患者の被験者内変動及び被験者間変動の評価とともに検討した。デュークラバシチニブの臨床薬理プロファイルは、第 3 相試験の有効性及び安全性の結果とともに、成人 PsA 患者の 6 mg QD の申請用法・用量（食事の影響は考慮不要）を裏付けるものである。

3.1 薬物動態

健康被験者及び腎機能障害又は肝機能障害を有する被験者を対象とした第 1 相試験並びに疾患活動性を有する PsA 患者を対象とした 084 試験、054 試験及び 055 試験のデータを用いて PPK モデルを構築した。

基本モデルの構造は、PsO で構築されたモデル構造と同様であり、デュークラバシチニブの血中濃度推移は、線形消失を伴う 0 次吸収及びそれに続くラグタイムを含む 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飽和する 2-コンパートメントモデルにより適切に記述された。

PPK 解析で検討された共変量のうち、デュークラバシチニブのクリアランス（CL）に対して統計学的に有意な影響を及ぼし、最も影響が大きかった共変量は体重であった。代表値とした体重 80 kg を含む 60～90 kg の体重範囲の被験者と比較して、体重が 90 kg 超の被験者におけるデュークラバシチニブの Cavgss は 12.5%、Cmaxss は 21.6%低かった。体重 60 kg 以下の被験者では 60～90 kg の体重範囲の被験者と比較してデュークラバシチニブの Cavgss は 26.6%、Cmaxss は 34.6%高かった。また、高体重の被験者で曝露量（Cmaxss 及び Cavgss）が低いにもかかわらず、体重群間で ACR 改善率に明らかな差はなかった。

その他の共変量として、年齢、性別、人種／民族、肝機能や腎機能障害の程度及び喫煙状況などの内因性及び外因性要因がデュークラバシチニブの曝露量（Cmaxss 及び Cavgss）に及ぼす影響は比較的小さく、曝露量の幾何平均値（Cmaxss 及び Cavgss）は同程度で、これらの共変量の違いによる曝露量の変動は 20%以下であった。

以上より、内因性又は外因性要因に基づく用量調節は不要である。ただし重度の肝機能障害を有する患者へのデュークラバシチニブの投与は推奨されない。

3.2 薬力学

第 2 相試験（084 試験）及び第 3 相試験（054 試験及び 055 試験）では、デュークラバシチニブ投与で PsA の疾患活動性関連のバイオマーカー（IL-17A、IL-19 及び β-ディフェンシン-2 などの皮膚病変関連のバイオマーカーを含む）並びに骨損傷及び関節損傷関連のバイオマーカー（C4M、CRP、

MMP1 及び MMP3 など）の低下が認められた。IL-17A、IL-19 及び β-ディフェンシン-2 の血清中濃度は、ベースライン及び経時的な PASI スコアと相関した。

084 試験では Week 16 時点の IL-17A、IL-19 及び β-ディフェンシン-2 濃度の平均値はデュークラバシチニブ 6 mg 及び 12 mg QD 群でそれぞれ 30%、50%及び 60%低下した。054 試験ではデュークラバシチニブ 6 mg QD 投与で、Week 16 時点の IL-17A、IL-19 及び β-ディフェンシン-2 濃度の平均値はそれぞれ 9%、32%及び 48%低下したのに対し、プラセボ群では、IL-17A、IL-19 及び β-ディフェンシン-2 濃度の平均値はそれぞれ 2%、3%及び 1%程度増加した。055 試験でも Week 16 時点のデュークラバシチニブ 6 mg QD 投与の IL-17A、IL-19 及び β-ディフェンシン-2 濃度の平均値はそれぞれ 11%、33%及び 43%低下したが、プラセボ群では IL-17A、IL-19 及び β-ディフェンシン-2 濃度の平均値はそれぞれ 2%、1%及び 3%低下した。

PsA 患者を対象とした第 2 相及び第 3 相試験では、デュークラバシチニブ投与に伴う平均血小板数、リンパ球数、T 細胞数、B 細胞数、NK 細胞数、好中球数又はヘモグロビン値、免疫グロブリン値、ALT 値、クレアチニン値及びコレステロール値に意味のある変化は認められなかった。既承認の JAK 阻害薬は、その阻害により必然的にこれらのマーカーを 1 つ以上変化させるが、デュークラバシチニブがこれらの臨床検査パラメータに変化を及ぼさないことから、デュークラバシチニブが JAK 阻害薬とは異なり、TYK2 に対する選択性が高いことが示唆された。

3.3 曝露-反応

3.3.1 有効性の E-R 解析：ACR 20

Week 16 時点の ACR 改善率に関する E-R 解析では、デュークラバシチニブの Cavgss を曝露量の指標とする Emax 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評価した。また、検討したいずれの共変量も ACR 改善率に有意な影響を及ぼさなかった。有効性に関する E-R 解析では、Week 16 で曝露量依存的な ACR20 改善率の増加が示された。このモデルで予測された 6 mg QD 投与時の ACR20 改善率は、集団全体及びベースラインの疾患特性（罹病期間、PASI、DAPSA）、生物学的製剤の治療歴、メトトレキサート併用の有無、体重及び地域を含む評価したいずれの部分集団においても最大反応に近かった。この結果から、最終モデルで予測した ACR 改善率と Week 16 の曝露量の比較では、用量を 6 mg QD から 12 mg QD へ増量しても、有効性（Week 16 時点の ACR 改善率）は意味のある増加を示さないと予測された。モデル予測では、デュークラバシチニブの曝露量（Cavgss）が 50%低いと、6 mg QD 投与時の曝露量の中央値と比較して ACR20 改善率がわずかに低下し（49.6% vs 54.6%）、プラセボを大幅に上回る。デュークラバシチニブの曝露量が 100%～200%増加すると、6 mg QD 投与時の曝露量の中央値と比較して ACR20 改善率がわずかに増加すると予測され、6 mg QD 投与で最大に近い ACR20 反応が得られることが示された。

3.3.2 安全性の E-R 解析

安全性に関する E-R 解析は、安全性事象の発現割合とデュークラバシチニブの曝露量との関係について視覚的なグラフ解析を用いて評価した。発現件数が 10 件超の有害事象であった器官別大分類（SOC）「感染症および寄生虫症」について Week 16 及び Week 52 の発現割合を曝露量の四分位別に解析した。「感染症および寄生虫症」の発現割合は濃度の四分位点全体にほぼ均等に分布していたことから、「感染症および寄生虫症」の発現割合とデュークラバシチニブの曝露量との間に明らかな傾向はないことが示された。Week 16 及び Week 52 における注目すべき安全性事象である帯状疱疹、MACE、Extended MACE、重篤な感染症、悪性腫瘍、及びグレード 3 以上の CPK 上昇の発現割合とデュークラバシチニブの曝露量との間にも一定の傾向は認められなかった。

3.4 用法・用量

- PsA 患者を対象とした第 3 相試験の有効性及び安全性の結果及び E-R 解析の結果は、成人の活動性 PsA の治療に対するデュークラバシチニブの 6 mg QD の申請用量を裏付けるものであった。
- PsO 申請時の臨床薬理試験の結果より、デュークラバシチニブは食事の有無又は胃酸分泌抑制薬との併用にかかわらず投与可能である（PsO 承認時の M2.7.2 参照）。
- 軽度及び中等度の肝機能障害患者、軽度、中等度及び重度の腎機能障害患者並びに末期腎不全患者に対してデュークラバシチニブの用量調節は不要である（PsO 承認時の M2.7.2 参照）。
- 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投与は推奨されない（PsO 承認時の M2.7.2 参照）がその他の内因性及び外因性要因に基づく用量調整は不要である。

4 有効性の概括評価

デュークラバシチニブの PsA に対する有効性評価には、評価資料として、国際共同第 3 相 055 試験、海外第 3 相 054 試験及び海外第 2 相 084 試験の結果を用いた。日本人 PsA 患者でのデュークラバシチニブの有効性は、055 試験の日本人部分集団で得られた結果を全体集団と比較し、一貫性を評価した。

本項では、第 3 相 055 試験及び 054 試験の結果を中心に記載する。第 2 相 084 試験の有効性の結果は、M2.7.6 及び CSR を参照のこと。

<u>試験デザイン、対象患者、用法・用量</u>

055 試験及び 054 試験は、いずれも 18 歳以上の疾患活動性を有する PsA 患者を対象としてデュークラバシチニブ 6 mg QD 投与の有効性及び安全性を評価する多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験であった。055 試験ではプラセボ群に加えて、アプレミラスト群を安全性評価の参照群として設定した。両試験ともに Week 52 の来院完了後、適格な被験者には任意で 104 週間のオープンラベル継続投与期間を設定した。055 試験及び 054 試験の試験デザインの詳細は M2.7.3、1.2.1 項を参照のこと。

055 試験では Bio-naive 患者及び TNF-IR 患者の両方を対象とし、TNF 阻害剤による治療歴のある患者は試験全体の約 30%とした。054 試験では Bio-naive 患者のみを対象とした。Bio-naive 患者は、NSAIDs 又は csDMARDs で効果不十分又は不耐な者を対象とし、TNF-IR 患者は 1 種類の TNF 阻害剤に対して効果不十分又は不耐な者とした。

デュークラバシチニブの用量 6 mg QD は、PsA 患者を対象とした第 2 相試験である 084 試験で得られた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（M2.7.3、4.1 項）。

<u>有効性の基準及び評価</u>

主要評価項目は、両試験ともに Week 16 時点での ACR 20 改善率であり、副次評価項目も多くが 2 試験で共通であった（Table 4-1）。X 線検査による関節の構造的損傷の評価は 054 試験のみで実施した。

各有効性評価項目は、確立され、バリデートされた、臨床的に意義のある指標であり、臨床反応や転帰、疾患活動性スコア、関節の構造的損傷及び患者報告アウトカムに対する治療効果を反映するもので、PsA を対象とした過去の臨床試験及び実施中の臨床試験で使用されている。主要評価項目の ACR 20 は、PsA 治療薬の過去の試験で十分に確立されており、規制当局により広く受け入れられている（M2.7.3、1.2.5.2 項）。なお、付着部炎の消失及び指趾炎の消失が含まれる主な副次評価項目の主解析は、055 試験及び 054 試験の統合データを用いて実施した。有効性統合解析（ISE）については、M2.7.3、1.2.6.1 項を参照のこと。

Table 4-1:　有効性評価の目的及び評価項目（IM011055 試験、IM011054 試験及び ISE）

目的	評価項目	IM011055	IM011054	ISE
主要目的及び評価項目（Week 16）				
活動性 PsA の被験者の治療において、DEUC の有効性をプラセボと比較する	ACR 20 を達成した被験者の割合 主要評価項目の主な estimand に基づく Week 16 時点の投与群間の差の一貫性を評価するため、Week 16 時点の ACR 20 の部分集団解析も実施	X	X	X
主な副次目的及び評価項目（Week 16）				
HAQ-DI スコアの評価により、DEUC の有効性をプラセボと比較する	HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量	X	X	X
PASI 75 の評価により、DEUC の有効性をプラセボと比較する	ベースライン時に BSA の 3%以上に病変が認められ、かつ sPGA が 2 以上であった被験者のうち、PASI 75 を達成した被験者の割合	X	X	X
SF-36 PCS スコアの評価により、DEUC の有効性をプラセボと比較する	SF-36 PCS スコアのベースラインからの変化量	X	X	X
MDA 達成において、DEUC の有効性をプラセボと比較する	MDA を達成した被験者の割合。MDA 達成の定義は、以下の 7 つのアウトカム指標のうち 5 つの達成とする： a)　圧痛関節数≤ 1 b)　腫脹関節数≤ 1 c)　PASI ≤ 1 又は BSA ≤ 3% d)　患者による PsA 疼痛評価≤ 15 e)　患者による PsA の疾患活動性全般評価≤ 20 f)　HAQ-DI ≤ 0.5 g)　付着部圧痛点≤ 1	X	X	X
付着部炎の消失において、DEUC の有効性をプラセボと比較する	LEI によりベースライン時に付着部炎が認められた被験者のうち、付着部炎の消失（LEI スコア 0）を達成した被験者の割合	X	X	X

目的	評価項目	IM011055	IM011054	ISE
関節の構造的損傷の評価により、DEUC の有効性をプラセボと比較する	PsA-modified SvdH スコアのベースラインからの変化量	―	X	―
FACIT-Fatigue スコアにおいて、DEUC の有効性をプラセボと比較する	FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量	X	X	X
指趾炎の消失において、DEUC の有効性をプラセボと比較する	ベースライン時に指趾炎が認められた被験者のうち、指趾炎の消失を達成した被験者の割合。この場合の消失は、ベースライン時の圧痛指趾炎数が 1 ヵ所以上であった被験者における圧痛指趾炎数が 0 であることと定義する。	X	X	X
DAS28-CRP の評価により、DEUC の有効性をプラセボと比較する	DAS28-CRP スコアのベースラインからの変化量	X	X	X
その他の副次目的及び評価項目（Week 16 までの各評価時点）				
ACR 20、ACR 50 及び ACR 70 において、DEUC のプラセボに対する有効性を評価する。	ACR 20、ACR 50 又は ACR 70 を達成した被験者の割合	X	X	―
HAQ-DI スコアの評価により、DEUC のプラセボに対する有効性を評価する	• HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量 • ベースライン時の HAQ-DI スコアが 0.35 以上であった被験者のうち、HAQ-DI スコアに臨床的に意味のある改善（ベースラインから 0.35 以上の改善）が認められた被験者の割合	X	X	―
PASI の評価により、DEUC のプラセボに対する有効性を評価する	ベースライン時に BSA の 3%以上に病変が認められ、かつ sPGA が 2 以上であった被験者のうち、PASI 75、PASI 90 又は PASI 100 を達成した被験者の割合	X	X	―
SF-36 PCS スコアの評価により、DEUC のプラセボに対する有効性を評価する	SF-36 PCS スコアのベースラインからの変化量	X	X	―
付着部炎の消失において、DEUC のプラセボに対する有効性を評価する	LEI 及び SPARCC によりベースライン時に付着部炎が認められた被験者のうち、付着部炎の消失を達成した被験者の割合	X	X	X[a]

目的	評価項目	IM011055	IM011054	ISE
MDA 達成において、DEUC のプラセボに対する有効性を評価する	MDA を達成した被験者の割合。MDA 達成の定義は、以下の 7 つのアウトカム指標のうち 5 つの達成とする： a) 圧痛関節数≤ 1 b) 腫脹関節数≤ 1 c) PASI ≤ 1 又は BSA ≤ 3% d) 患者による PsA 疼痛評価≤ 15 e) 患者による PsA の疾患活動性全般評価≤ 20 f) HAQ-DI ≤ 0.5 g) 付着部圧痛点≤ 1	X	X	–
SF-36 の MCS スコアにおいて、DEUC のプラセボに対する有効性を評価する	SF-36 の MCS スコアのベースラインからの変化量	X	X	–
FACIT-Fatigue スコアにおいて、DEUC のプラセボに対する有効性を評価する	FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量	X	X	–
指趾炎の消失において、DEUC のプラセボに対する有効性を評価する	ベースライン時に指趾炎が認められた被験者のうち、指趾炎の消失を達成した被験者の割合。この場合の消失は、ベースライン時の圧痛指趾炎数が 1 ヵ所以上であった被験者における圧痛指趾炎数が 0 であることと定義する。	X	X	–
PsAID 12 スコアの評価により、DEUC のプラセボに対する有効性を評価する	PsAID 12 スコアのベースラインからの変化量	X	X	–
DAPSA スコアの評価により、DEUC のプラセボに対する有効性を評価する	• DAPSA スコアのベースラインからの変化量 • DAPSA 低疾患活動性を達成した被験者の割合 • DAPSA 疾患寛解を達成した被験者の割合	X	X	–
PGA-F の評価により、DEUC のプラセボに対する有効性を評価する	ベースライン時の PGA-F スコアが 3 以上であった被験者のうち、PGA-F スコア 0 又は 1 を達成した被験者の割合	X	X	–

目的	評価項目	IM011055	IM011054	ISE
DAS28-CRP において DEUC のプラセボに対する有効性を評価する	• DAS28-CRP スコアのベースラインからの変化量 • DAS28-CRP 低疾患活動性を達成した被験者の割合 • DAS28-CRP 疾患寛解を達成した被験者の割合	X	X	―
PASDAS の評価により、DEUC のプラセボに対する有効性を評価する	PASDAS のベースラインからの変化量	X	X	―
mCPDAI スコアにおいて、DEUC の有効性を評価する	mCPDAI スコアのベースラインからの変化量	X	X	―
PsARC の評価により、DEUC のプラセボに対する有効性を評価する	PsARC を達成した被験者の割合。被験者は 4 つのうち 2 つの評価項目（うち 1 つは関節痛又は関節腫脹であり、いずれの評価項目でも悪化していない）で改善を達成しなければならない。	X	X	―
BASDAI スコアの評価により、DEUC のプラセボに対する有効性を評価する	PsA の症状として末梢関節の病変に加えて脊椎炎が認められた被験者のうち、BASDAI スコアのベースラインからの改善を達成した被験者の割合	X	X	―
関節の構造的損傷の抑制を評価する	• PsA-modified SvdH 総スコアが 0 以下、0.5 以下、SDC 以下を達成した被験者の割合 • PsA-modified SvdH 骨びらんスコアの変化量が 0 以下、0.5 以下、SDC 以下を達成した被験者の割合 • PsA-modified SvdH JSN スコアの変化量が 0 以下、0.5 以下、SDC 以下を達成した被験者の割合 • PsA-modified SvdH 骨びらんスコアのベースラインからの変化量 • PsA-modified SvdH JSN スコアの変化量	―	X	―
SF-36 のドメインスケールスコア、PCS スコア及び MCS スコアの改善を用いて、DEUC のプラセボに対する有効性を評価する	SF-36 のドメインスケールスコア、PCS スコア及び MCS スコアのベースラインからの変化量	X	X	―

目的	評価項目	IM011055	IM011054	ISE
WPAI の改善の評価により、DEUC のプラセボに対する有効性を評価する	WPAI 質問票のサブコンポーネントのベースラインからの変化量	X	X	―
一般 QOL の評価により、DEUC のプラセボに対する有効性を評価する	EQ-5D-5L 効用スコア、EQ VAS スコア及びサブコンポーネントのベースラインからの変化量	X	X	―
睡眠障害スコアを用いて、DEUC のプラセボに対する有効性を評価する	PROMIS Sleep Disturbance スコア（Short Form）のベースラインからの変化量	X	X	―
探索的目的及び評価項目（Week 52 までの各評価時点）				
ACR 20、ACR 50 及び ACR 70 において DEUC の有効性を評価する	• ACR 20（Week 16 の主要評価項目）、ACR 50 又は ACR 70 を達成した被験者の割合 • ACR コンポーネントのベースラインからの変化量	X	―	―
HAQ-DI スコアの評価により、DEUC の有効性を評価する	• HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量 • ベースライン時の HAQ-DI スコアが 0.35 以上であった被験者のうち、HAQ-DI スコアに臨床的に意味のある改善（ベースラインから 0.35 以上の改善）が認められた被験者の割合	X	―	―
PASI 75 の評価により、DEUC の有効性を評価する	ベースライン時に BSA の 3%以上に病変が認められ、かつ sPGA が 2 以上であった被験者のうち、PASI 75、PASI 90 又は PASI 100 を達成した被験者の割合	X	―	―
DAS28-CRP スコアの評価により、DEUC の有効性を評価する	• DAS28-CRP スコアのベースラインからの変化量 • DAS28-CRP 低疾患活動性を達成した被験者の割合 • DAS28-CRP 疾患寛解を達成した被験者の割合	X	―	―
付着部炎の消失において、DEUC の有効性を評価する	LEI 及び SPARCC によりベースライン時に付着部炎が認められた被験者のうち、付着部炎の消失を達成した被験者の割合	X	―	―
指趾炎の消失において、DEUC の有効性を評価する	ベースライン時に指趾炎が認められた被験者のうち、指趾炎の消失を達成した被験者の割合。この場合の消失は、ベースライン時の圧痛指趾炎数が 1 ヵ所以上で	X	―	―

目的	評価項目	IM011055	IM011054	ISE
	あった被験者における圧痛指趾炎数が 0 であることと定義する。			
MDA 達成において、DEUC の有効性を評価する	MDA を達成した被験者の割合。MDA 達成の定義は、以下の 7 つのアウトカム指標のうち 5 つの達成とする： a) 圧痛関節数≤ 1 b) 腫脹関節数≤ 1 c) PASI ≤ 1 又は BSA ≤ 3% d) 患者による PsA 疼痛評価≤ 15 e) 患者による PsA の疾患活動性全般評価≤ 20 f) HAQ-DI ≤ 0.5 g) 付着部圧痛点≤ 1	X	–	–
SF-36 の PCS スコアの改善を評価する	SF-36 の PCS スコアのベースラインからの変化量	X	–	–
FACIT-Fatigue スコアの改善を評価する	FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量	X	–	–
ASDAS-CRP スコアの改善を評価する	• ASDAS-CRP スコアの大幅な改善を達成した被験者の割合 • ASDAS-CRP スコアの臨床的に重要な改善を達成した被験者の割合	X	X	–

[a] 付着部炎を有する被験者での付着部炎の消失は、LEI では Week 16 までの各時点、SPARCC では Week 16 のみを評価した。
Source: M2.7.3 Table 1.2.5-1

4.1.1 統計手法

4.1.1.1 被験者数及び検出力

055 試験の主要評価項目（Week 16 時点の ACR 20 改善率）

盲検下で約 700 例を 3:3:1 の比でデュークラバシチニブ 6 mg QD 群、プラセボ群及び、アプレミラスト 30 mg BID 群にランダム化（それぞれ約 300 例、約 300 例、約 100 例）することとした。ランダム化は、TNF 阻害剤の治療歴（有、無）、hsCRP 濃度（10 mg/L 未満、10 mg/L 以上）、ベースライン時の csDMARDs 使用（有、無）によって層別化した。本条件下において、Week 16 時点の ACR 20 改善率がデュークラバシチニブ 6 mg QD 群で 51%、プラセボ群で 33%と仮定した場合、デュークラバシチニブ 6 mg QD 群とプラセボ群との群間差 18%を 99%超の検出力で検出できる（両側 $\alpha = 0.05$、カイ二乗検定）。

また、055 試験でデュークラバシチニブ 6 mg QD 投与を受ける被験者数 300 例は、PsA の開発プログラムの安全性データベースに、054 試験と合わせて十分な被験者数（すなわち、デュークラバシチニブ投与被験者数 625 例）が集積できるように選択された。

なお、055 試験には日本人被験者 24 例がランダム化され、全例にデュークラバシチニブ 6 mg QD が投与された。日本人部分集団に対し、主要評価項目及び主な副次評価項目の結果について、全体集団との一貫性を評価した。

054 試験の主要評価項目（Week 16 時点の ACR 20 改善率）

盲検下で約 650 例を 1:1 の比でデュークラバシチニブ 6 mg QD 群及びプラセボ群にランダム化（それぞれ約 325 例）することとした。ランダム化は、hsCRP 濃度（10 mg/L 未満、10 mg/L 以上）及びベースライン時の csDMARDs 使用（有、無）によって層別化した。本条件下において、Week 16 時点の ACR 20 改善率がデュークラバシチニブ 6 mg QD 群で 55%、プラセボ群で 35%と仮定した場合、デュークラバシチニブ 6 mg QD 群とプラセボ群との群間差 20%を 99%超の検出力で検出できる（両側 $\alpha = 0.05$、カイ二乗検定）。

055 及び 054 試験の主な有効性の副次評価項目

055 試験及び 054 試験の各被験者数は、主要評価項目に加えて、全ての主な副次評価項目（第一種の過誤を制御するための検定戦略で検定）に対して十分な検出力を有すると考えられる（付着部炎の消失及び指趾炎の消失に関する検出力は、055 試験及び 054 試験の統合データに基づき算出）。055 試験及び 054 試験の主な副次評価項目における検出力は M2.7.3、Table 1.2.6.2-1 に示した。検出力の算出には、第 2 相試験である 084 試験の結果に基づく目標効果量を用いた。

4.1.1.2 解析対象集団

055 試験、054 試験、ISE の有効性データの要約及び解析には、Intent-to-Treat の原則に基づき、ランダム化された全ての被験者（以下、ランダム化集団とする）を用いた。ランダム化集団は、ランダム化時に割り付けられた投与群に従って解析した。

4.1.1.3 有効性解析方法

両試験の主要有効性評価項目である Week 16 時点の ACR 20（レスポンダー／ノンレスポンダー）の主解析には、TNF 阻害剤使用（有／無）（055 試験のみ）、スクリーニング時の hsCRP 濃度（10 mg/L 未満／10 mg/L 以上）、ベースライン時の csDMARDs の使用（有／無）及び試験（054 試験／055 試験）（ISE のみ）により層別化した CMH 検定を用いてデュークラバシチニブ 6 mg QD 群の改善率をプラセボ群と比較した。リスク差、オッズ比及びその両側 95% CI を示した。CI の推定には Clopper-Pearson 推定法を用いた。

Week 16 までの二値変数の主な副次評価項目の解析には、主要評価項目と同様の解析方法を用いた。

055 試験、054 試験及び ISE における Week 16 までの連続変数の各有効性評価項目の主な estimand、並びに ISE における Week 52 までの HAQ-DI スコア、FACIT-Fatigue スコア及び DAS28-CRP の有効性解析モデルは ANCOVA モデルとした。各モデルには、従属変数として主な副次評価項目のベースラインからの変化量を、独立変数として投与群、ランダム割付層別化変数、試験（ISE のみ）及び主な副次評価項目のベースライン値を含めた。各投与群におけるベースラインからの調整済み平均変化量（最小二乗平均値）、SE 及び 95% CI、並びにベースラインからの調整済み平均変化量のデュークラバシチニブ 6 mg QD 群とプラセボ群との差、SE 及び 95% CI を各解析モデルから算出した。p 値は Wald 検定により算出した。

4.1.1.4 欠測データの補完の調整

055 試験及び 054 試験の個別試験及び ISE のいずれにおいても、二値変数の有効性評価項目の欠測値は、ノンレスポンダー補完法を用いて補完した。連続変数の有効性評価項目の欠測値は、対照群に基づく MNAR を仮定した多重代入法を用いて補完した（M2.7.3、1.2.6.7 項）。

主要評価項目及び主な副次評価項目の解析では、第一種の過誤を 5%に制御するための検定戦略を用いた。主要評価項目である Week 16 時点での ACR 20 改善率は、有意水準 0.05 で両側検定した。主要評価項目が有意（$\alpha = 0.05$）であった場合、主な副次評価項目について階層的順序で解析を実施した。主な副次評価項目の階層的検定の順序に関しては、M2.7.3、1.2.6.8 項を参照のこと。

4.2 被験者の内訳

055 試験及び 054 試験の個別の被験者の内訳、並びに ISE における被験者の内訳を以下に示す。両試験の被験者の内訳の結果は、類似していた（M2.7.3、3.1.1 項）。

IM011055 試験

055 試験では、729 例がランダム化され、デュークラバシチニブ群 312 例、プラセボ群 312 例、アプレミラスト群 105 例に割り付けられた。このうち 728 例（デュークラバシチニブ群 312 例、プラセボ群 311 例、アプレミラスト群 105 例）が治験薬の投与を受けた。有効性は、デュークラバシチニブ群及びプラセボ群にランダム化された 624 例を対象に解析した。

- プラセボ対照期間（Day 1～Week 16）
  - ランダム化され治験薬を投与された 728 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で 292 例（93.6%）、プラセボ群で 292 例（93.9%）、アプレミラスト群で 90 例（85.7%）であった。プラセボ対照期間の主な投与中止理由は、有害事象（デュークラバシチニブ群 1.9%、プラセボ群 1.3%、アプレミラスト群 9.5%、以下同順）及び被験者による同意撤回（1.9%、2.6%、2.9%）であった。
- 実薬投与期間（Week 16～52）
  - 計 674 例が実薬投与期間に移行した。その内訳は、プラセボ対照期間はデュークラバシチニブ群で、実薬投与期間でデュークラバシチニブを継続投与された被験者（以下、デュークラバシチニブ継続群）292 例、プラセボ対照期間はプラセボ群で、実薬投与期間でデュークラバシチニブに切り替えて投与された被験者（以下、デュークラバシチニブ切替え群）292 例、プラセボ対照期間はアプレミラスト群で、実薬投与期間でアプレミラストを継続投与された被験者（以下、アプレミラスト群）90 例であった。実薬投与期間を完了した被験者は、デュークラバシチニブ継続群で 266 例（91.1%）、デュークラバシチニブ切替え群で 269 例（92.1%）、アプレミラスト群で 79 例（87.8%）であった。実薬投与期間の主な投与中止理由は、有害事象（デュークラバシチニブ継続群 3.1%、デュークラバシチニブ切替え群 2.4%、アプレミラスト群 3.3%、以下同順）、効果不十分（2.1%、2.1%、1.1%）、被験者による同意撤回（1.7%、1.7%、2.2%）及び被験者希望による投与中止（1.0%、1.0%、4.4%）であった。

IM011054 試験

054 試験では、670 例がランダム化され、デュークラバシチニブ群 336 例、プラセボ群 334 例に割り付けられた。このうち 665 例（デュークラバシチニブ群 332 例、プラセボ群 333 例）が治験薬の投与を受けた。

- プラセボ対照期間（Day 1～Week 16）
  - 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で 309 例（93.1%）、プラセボ群で 306 例（91.9%）であった。プラセボ対照期間の主な投与中止理由は、有害事象（デュークラバシチニブ群 2.4%、プラセボ群 1.8%、以下同順）及び被験者による同意撤回（1.2%、3.0%）であった。
- 実薬投与期間（Week 16～52）
  - 054 試験は実薬投与期間を実施中であり、データカットオフまでに得られたデータを示す。計 615 例が実薬投与期間に移行した。その内訳は、デュークラバシチニブ継続群 309 例、デ

ュークラバシチニブ切替え群 306 例であった。データカットオフ時点で実薬投与期間を完了した被験者は、デュークラバシチニブ継続群で 168 例（54.4%）、デュークラバシチニブ切替え群で 160 例（52.3%）であった。実薬投与期間の主な投与中止理由は、被験者による同意撤回（デュークラバシチニブ継続群 2.6%、デュークラバシチニブ切替え群 3.6%）及び有害事象（1.6%、2.6%）であった。

4.2.1 ベースラインの主な人口統計学的特性、疾患特性及び前治療歴

055 試験（アプレミラスト群を除く）及び 054 試験の統合データ（ISE）における主なベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性、前治療歴を以下に示す。各試験の結果は M2.7.3、3.1.2 項に示した。

- ベースライン時の平均年齢は 50.5 歳（範囲：21～86 歳）であり、65 歳以上の割合は 13.6%であった。
- 性別では男性が 49.4%、女性が 50.6%であり、平均体重は 84.36 kg、平均 BMI は 30.05 kg/m^2 であった。
- 人種は白人の割合（77.7%）が高く、アジア人は 10.7%であった。
- ベースライン時の罹病期間の平均値は 6.593 年、中央値は 4.030 年（範囲：-0.05～60.17 年）であった。
- 被験者の多く（75.7%）が多発性関節炎を有し、次いで少関節炎（13.5%）が多かった。末梢関節炎を有する被験者は 84.3%、末梢性及び乾癬性脊椎関節炎を有する被験者は 15.5%であった。
- ベースライン時の平均 hsCRP は 12.778 mg/L、平均圧痛関節数（68 関節中）は 17.5 ヵ所、平均腫脹関節数（66 関節中）は 10.0 ヵ所、DAS28-CRP スコアの平均値は 4.907 であった。
- ベースライン時に PsO（BSA の 3%以上に病変が認められ、かつ sPGA が 2 以上）を有していた被験者は約半数（49.1%）で、PsO を有する被験者での PASI スコアの平均値は 9.07 であった。
- SPARCC による評価では LEI による評価と比べてベースラインの付着部炎の平均値（LEI 評価：2.3、SPARCC 評価：4.3、以下同順）及び中央値（2.0、3.0）が高く、評価可能な被験者も多かった（635 例、800 例）。
- ベースライン時に指趾炎を有する被験者での指趾炎数の平均値は 3.4 であった。
- PsA 又は PsO に対する各治療薬の前治療歴を有する被験者の割合は、TNF 阻害剤が 6.5%、csDMARDs が 66.3%、メトトレキサートが 56.3%、NSAIDs が 60.8%、グルココルチコイド 18.3%であった。

055 試験と 054 試験の試験間において、ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性、前治療歴はおおむね同様であったが、ベースラインの疾患特性では、試験間で若干の差が認められ、054 試験の被験者集団で疾患活動性が高かった。具体的には、054 試験の被験者で 055 試験と比較して CRP 及び DAS28 が高く、圧痛関節数及び腫脹関節数が多かった。これは 054 試験のみで適用された組入れ基準（1 つ以上の PsA に起因する骨びらんを有する被験者）に起因する可能性が高いと考えられた。このことは、いくつかの重要な患者報告アウトカムでも同様であり、身体機能、疲労及び QOL

を示す指標に関して 054 試験の被験者で 055 試験と比較して悪化している傾向が認められた（M2.7.3、3.1.2.2 項）。

全体として、055 試験、054 試験及び ISE 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、前治療歴は、試験間及び投与群間でおおむね均衡しており、PsA 患者集団を代表するものであった。

4.3 有効性試験の結果の比較検討

4.3.1 全有効性の結果

055 試験及び 054 試験の両試験で、主要評価項目である Week 16 時の ACR 20 改善率は、デュークラバシチニブ群でプラセボ群に対する統計学的に有意な差が認められ、デュークラバシチニブ群のプラセボに対する優越性が示された（Table 4.3.1-1）。

主な副次評価項目の複数の評価項目についても、デュークラバシチニブの有効性が示された。階層的検定順に以下に結果を要約する。

主要評価項目：

055 試験及び 054 試験の両試験で Week 16 時点での ACR 20 改善率は、デュークラバシチニブ群（055 試験：54.2%、054 試験：54.2%、以下同順）でプラセボ群（39.4%、34.1%）と比較して統計学的に有意に高く、主要評価項目は達成された（$p = 0.0002$、$p < 0.0001$）。

内因性及び外因性要因別の部分集団解析では、Week 16 時点での ACR 20 改善率について、プラセボ群と比較してデュークラバシチニブ群で一貫して高い有効性が認められた。

主な副次評価項目：

主な副次評価項目である Week 16 時点での HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量、PASI 75 達成率、SF-36 PCS スコアのベースラインからの変化量及び MDA 達成率について、055 試験及び 054 試験の両試験で統計学的に有意な改善が示された。

階層的検定手順で 5 つ目の評価項目である、Week 16 時点での付着部炎の消失（LEI）を達成した被験者の割合では、デュークラバシチニブ群で数値的に高かったものの、プラセボ群に対する統計学的に有意な差は認められなかった。そのため、その後の全ての評価項目で階層的検定は実施されず、p 値は名目上の p 値を算出した。

- HAQ-DI：Week 16 時点での HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量は、055 試験及び 054 試験共に、デュークラバシチニブ群（055 試験：-0.3246、054 試験：-0.3850、以下同順）でプラセボ群（-0.2120、-0.2163）と比較して統計学的に有意に大きかった（$p = 0.0013$、$p < 0.0001$）。ISE でも結果は同様であった（名目上の $p < 0.0001$）。
- PASI 75：ベースライン時に BSA の 3%以上に病変が認められ sPGA が 2 以上であった被験者における Week 16 時点での PASI 75 達成率は、055 試験及び 054 試験共に、デュークラバシチニブ群（055 試験：40.9%、054 試験：51.9%、以下同順）でプラセボ群（15.4%、7.1%）と比較して

統計学的に有意に高かった（両試験とも $p < 0.0001$）。ISE でも結果は同様であった（名目上の $p < 0.0001$）。

- SF-36 PCS：Week 16 時点での SF-36 PCS スコアのベースラインからの調整済み平均変化量は、055 試験及び 054 試験共に、デュークラバシチニブ群（055 試験：5.838、054 試験：6.055、以下同順）でプラセボ群（3.796、3.711）と比較して統計学的に有意に大きかった（$p = 0.0002$、$p < 0.0001$）。ISE でも結果は同様であった（名目上の $p < 0.0001$）。
- MDA：Week 16 時点での MDA 達成率は、055 試験及び 054 試験共に、デュークラバシチニブ群（055 試験：25.6%、054 試験：19.0%、以下同順）でプラセボ群（14.7%、10.2%）と比較して統計学的に有意に高かった（$p = 0.0007$、$p = 0.0012$）。ISE でも結果は同様であった（名目上の $p < 0.0001$）。
- 付着部炎の消失：055 試験と 054 試験の主な副次評価項目として両試験のデータを統合した解析では、ベースライン時に LEI スコアが 1 以上であった被験者のうち、Week 16 時点で付着部炎の消失（LEI スコア 0）を達成した被験者の割合は、デュークラバシチニブ群（50.3%）でプラセボ群（45.1%）と比較して数値的に高かったが、プラセボ群に対して統計学的に有意な差は認められなかった（$p = 0.1781$）。各試験単独の結果も同様で、ベースライン時に LEI スコアが 1 以上であった被験者のうち、Week 16 時点で付着部炎の消失（LEI スコア 0）を達成した被験者の割合は、デュークラバシチニブ群（055 試験：52.9%、054 試験：48.3%、以下同順）でプラセボ群（44.0%、46.1%）と比較して数値的に高かったが、プラセボ群に対して統計学的に有意な差は認められなかった（$p = 0.1302$、$p = 0.5699$）
  - SPARCC による評価に基づく付着部炎の消失（順位付けされていない副次評価項目）について、Week 16 時点で付着部炎の消失（SPARCC スコア 0）を達成した被験者の割合は、054 試験ではデュークラバシチニブ群（45.8%）でプラセボ群（34.1%）と比較して名目上有意に高く（名目上の $p = 0.0108$）、055 試験ではデュークラバシチニブ群（48.6%）でプラセボ群（38.3%）と比較して数値的に高かった（名目上の $p = 0.0513$）。ISE では、Week 16 時点で付着部炎の消失（SPARCC スコア 0）を達成した被験者の割合は、デュークラバシチニブ群（47.1%）でプラセボ群（36.1%）と比較して名目上有意に高かった（名目上の $p = 0.0018$）。
- PsA-modified SvdH（054 試験のみ）：Week 16 時点での PsA-modified SvdH 総スコアのベースラインからの調整済み平均変化量は、デュークラバシチニブ群（0.78）とプラセボ群（0.64）で同程度であった（名目上の $p = 0.7597$）。
  - 非正規分布のデータ及び許容期間外の X 線画像をより適切に取り扱うため、解析手法を改訂した。改訂後の解析では、Week 16 時点での PsA-modified SvdH 総スコアのベースラインからの変化量は、デュークラバシチニブ群（0.4061）でプラセボ群（0.5020）と比較して小さく、関節の構造的損傷の進行抑制が示された（名目上の $p = 0.0187$）
- FACIT-Fatigue：Week 16 時点での FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの調整済み平均変化量は、054 試験ではデュークラバシチニブ群（4.6）でプラセボ群（2.0）と比較して名目上有意に大きく（名目上の $p < 0.0001$）、055 試験ではデュークラバシチニブ群（2.5）でプラセボ群（1.8）と比較して数値的に大きかった（名目上の $p = 0.2017$）。ISE では、054 試験同様に、Week 16 時点での FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの調整済み平均変化量は、デューク

ラバシチニブ群（3.7）でプラセボ群（2.0）と比較して名目上有意に大きかった（名目上の $p < 0.0001$）。

- 指趾炎の消失：055 試験と 054 試験の主な副次評価項目として両試験のデータを統合した解析では、ベースライン時に指趾炎が認められた被験者のうち、Week 16 時点で指趾炎の消失を達成した被験者の割合は、デュークラバシチニブ群（57.6%）でプラセボ群（44.1%）と比較して名目上有意に高かった（名目上の $p = 0.0100$）。ISE（Phase 3 Efficacy Pool）での結果も同様であった（名目上の $p = 0.0107$）。各試験単独での Week 16 時点で指趾炎の消失を達成した被験者の割合は、054 試験ではデュークラバシチニブ群（59.1%）でプラセボ群（43.5%）と比較して名目上有意に高く（名目上の $p < 0.0270$）、055 試験ではデュークラバシチニブ群（55.1%）でプラセボ群（45.0%）と比較して数値的に高かった（名目上の $p = 0.2373$）。
- DAS28-CRP：Week 16 時点での DAS28-CRP スコアのベースラインからの調整済み平均変化量は、055 試験及び 054 試験共に、デュークラバシチニブ群（055 試験：-1.2781、054 試験：-1.3334、以下同順）でプラセボ群（-0.8038、-0.8284）と比較して名目上有意に高かった（両試験とも名目上の $p < 0.0001$）。ISE でも結果は同様であった（名目上の $p < 0.0001$）。

Table 4.3.1-1: **Week 16 時点での主要評価項目及び階層的検定における主な副次評価項目の結果：ランダム化集団（IM011055 試験、IM011054 試験、Phase 3 Efficacy Pool）**

Endpoints	IM011054			IM011055			Pooled		
	Response rate (%)[a] or change from BL (SE)[b]		Δ (95% CI)[c] P-value[d]	Response rate (%)[a] or change from BL (SE)[b]		Δ (95% CI)[c] P-value[d]	Response rate (%)[a] or change from BL (SE)[b]		Δ (95% CI)[c] P-value[d]
	DEUC 6 mg (N = 336)	PBO (N = 334)		DEUC 6 mg (N =312)	PBO (N = 312)		DEUC 6 mg (N = 648)	PBO (N = 646)	
Primary Endpoint									
ACR 20	54.2%	34.1%	20.0 (12.7, 27.4) **p < 0.0001***	54.2%	39.4%	14.8 (7.0, 22.5) **p = 0.0002***	54.2%	36.7%	17.5 (12.1, 22.8) *p = < 0.0001*
Secondary Endpoints									
HAQ-DI	-0.3850 (0.02897)	-0.2163 (0.02888)	-0.1688 (-0.2442, -0.0933) **p < 0.0001***	-0.3246 (0.03196)	-0.2120 (0.03216)	-0.1126 (-0.1814, -0.0438) **p = 0.0013***	-0.3642 (0.01940)	-0.2219 (0.01932)	-0.1424 (-0.1936, -0.0912) *p < 0.0001*
PASI 75 (in subset)[e]	N = 162 51.9%	N = 170 7.1%	44.1 (35.4, 52.7) **p < 0.0001***	N = 154 40.9%	N = 149 15.4%	25.6 (15.7, 35.5) **p < 0.0001***	N = 316 46.5%	N = 319 11.0%	35.2 (28.7, 41.8) *p < 0.0001*
SF-36 PCS	6.055 (0.4103)	3.711 (0.4086)	2.344 (1.277, 3.411) **p < 0.0001***	5.838 (0.4931)	3.796 (0.4962)	2.042 (0.980, 3.105) **p = 0.0002***	6.282 (0.2872)	4.063 (0.2865)	2.219 (1.462, 2.977) *p < 0.0001*
MDA	19.0%	10.2%	8.9 (3.6, 14.2) **p = 0.0012***	25.6%	14.7%	10.9 (4.6, 17.1) **p = 0.0007***	22.2%	12.4%	9.8 (5.8, 13.9) *p < 0.0001*
Enthesitis Resolution by LEI (pooled analysis) [in subset][f]	N = 318 50.3%	N = 317 45.1%	5.3 (-2.4, 12.9) p = 0.1781	N = 318 50.3%	N = 317 45.1%	5.3 (-2.4, 12.9) p = 0.1781	N = 318 50.3%	N = 317 45.1%	5.6 (-2.0, 13.3) p = 0.1515[g]
PsA-modified SvdH	0.78 (0.348)	0.64 (0.320)	0.14 (-0.76, 1.03) p = 0.7597	*Structural progression not assessed in IM011055*			N.A.		
Post hoc (rank ANCOVA)[h]	*0.4061 (SD=1.86297)*	*0.5020 (SD=1.61214)*	*N.A. p = 0.0187*[h]						
FACIT-Fatigue	4.6 (0.48)	2.0 (0.48)	2.6 (1.4, 3.9) *p < 0.0001*	2.5 (0.56)	1.8 (0.56)	0.8 (-0.4, 2.0) p = 0.2017	3.7 (0.33)	2.0 (0.33)	1.7 (0.9, 2.6) *p < 0.0001*

Endpoints	IM011054			IM011055			Pooled		
	Response rate (%)[a] or change from BL (SE)[b]		Δ (95% CI)[c] P-value[d]	Response rate (%)[a] or change from BL (SE)[b]		Δ (95% CI)[c] P-value[d]	Response rate (%)[a] or change from BL (SE)[b]		Δ (95% CI)[c] P-value[d]
	DEUC 6 mg (N = 336)	PBO (N = 334)		DEUC 6 mg (N =312)	PBO (N = 312)		DEUC 6 mg (N = 648)	PBO (N = 646)	
Dactylitis Resolution (pooled analysis) [in subset][f]	N = 210 57.6%	N = 188 44.1%	12.8 (3.2, 22.4) *p = 0.0100*	N = 210 57.6%	N = 188 44.1%	12.8 (3.2, 22.4) *p = 0.0100*	N = 210 57.6%	N = 188 44.1%	12.7 (3.0, 22.4) *p = 0.0107*[g]
DAS28-CRP	-1.3334 (0.06378)	-0.8284 (0.06362)	-0.5051 (-0.6709, -0.3392) *p < 0.0001*	-1.2781 (0.07914)	-0.8038 (0.08085)	-0.4743 (-0.6455, -0.3031) *p < 0.0001*	-1.3454 (0.04502)	-0.8573 (0.04502)	-0.4881 (-0.6072, -0.3690) *p < 0.0001*

Note: Statistically significant p-values are denoted using boldface type and an asterisk (*), and nominally significant p-values are denoted using italicized type

[a] Response rate is the proportion of responders to total number of subjects in the Randomized Population or within subset, as noted.

[b] Change from baseline analyzed using ANCOVA with treatment, randomization stratification variables, and baseline value as independent variables.

[c] Δ is the response rate risk difference for binary endpoint or adjusted change from baseline mean treatment difference for continuous endpoints. 95% CI for continuous endpoint is calculated using Wald method and Clopper-Pearson exact method for response rate.

[d] P-value is based on the Wald test for continuous endpoint and the CMH test for binary endpoints.

[e] PASI-75 is calculated among subjects with at least 3% BSA and sPGA of at least 2 at baseline.

[f] Enthesitis resolution and dactylitis resolution are calculated based on pooled data from Studies IM011054 and IM011055 among subjects with enthesitis or dactylitis, respectively, at baseline.

[g] The CMH test from the pooled analysis included 1 additional stratification factor, study, compared with the CMH test used in the study level hierarchy.

[h] Post hoc SvdH results are based on analysis population 1 and Rank ANCOVA model specified in Section 4.3.4.2 without imputation. Rank ANCOVA presents rank of change from baseline as the dependent variable, with treatment, randomization stratification variables and baseline value of the SvdH total score as independent variables. Smaller rank indicates smaller change from baseline at Week 16.

Source: M2.7.3 Table 3.1.3.1-1

4.3.2 臨床アウトカム

4.3.2.1 ACR 20 改善率

個々の試験の結果（IM011055 試験及び IM011054 試験）

055 試験及び 054 試験において、Week 16 時点の ACR 20 改善率は、デュークラバシチニブ 6 mg QD 群でプラセボ群に比べて統計学的に有意に高く、プラセボに対するデュークラバシチニブ 6 mg QD の優越性が示された（Table 4.3.2.1-1）。

また、いずれの試験においても、Week 16 時点での ACR 50 改善率及び ACR 70 改善率は、いずれもデュークラバシチニブ群でプラセボ群と比較して名目上有意に高かった（M2.7.3、Table 3.1.4.1-1）。両試験とも、デュークラバシチニブ群の ACR 20 改善率、ACR 50 改善率及び ACR 70 改善率は、プラセボ群の約 2 倍であった（オッズ比：1.82～2.33）。

Table 4.3.2.1-1: Week 16 時点の ACR 20 改善率：ランダム化集団（IM011055 試験及び IM011054 試験）

	IM011054		IM011055	
ACR 20 Response	**DEUC 6 mg (N = 336)**	**Placebo (N = 334)**	**DEUC 6 mg (N = 312)**	**Placebo (N = 312)**
Total number of subjects	336	334	312	312
Responders, n (%)	182 (54.2)	114 (34.1)	169 (54.2)	123 (39.4)
Non-responders, n (%)	154 (45.8)	220 (65.9)	143 (45.8)	189 (60.6)
Non-responders due to ICE, n (%)	19 (5.7)	23 (6.9)	19 (6.1)	19 (6.1)
Non-responders due to missing data, n (%)	11 (3.3)	9 (2.7)	6 (1.9)	3 (1.0)
Response Rate, %	54.2	34.1	54.2	39.4
(95% CI)	(48.7, 59.6)	(29.1, 39.5)	(48.5, 59.8)	(34.0, 45.1)
Difference vs PBO, %	20.0	N.A.	14.8	N.A.
(95% CI)	(12.7, 27.4)	N.A.	(7.0, 22.5)	N.A.
Odds Ratio vs PBO	2.29	N.A.	1.82	N.A.
(95% CI)	(1.67, 3.13)	N.A.	(1.32, 2.50)	N.A.
P-value	< 0.0001	N.A.	0.0002	N.A.

Total number of subjects is the number of subjects in the Randomized Population. Responders are subjects with ≥ 20% improvement from baseline, with respect to main estimand strategy. Composite variable strategy is used for treatment discontinuation prior to Week 16. Treatment policy strategy is used for rescue medication therapy prior to Week 16.
The 95% CI for response rate is calculated using Clopper-Pearson exact method. Risk difference and odds ratio are obtained from stratified contingency tables. P-value is obtained using a CMH test stratified by TNFi (yes/no) [IM011055], screening hsCRP concentration (< 10 mg/L, ≥ 10 mg/L), and csDMARD use at baseline (yes/no).
Missing ACR20 composite response is treated with nonresponder imputation.
Source: M2.7.3 Table 3.1.4.1-1

補足的解析（補足的 estimand 解析）の結果は、主要解析の結果と一致していた（M2.7.3、3.1.4.1 項）。また、感度分析（tipping point analysis）でプラセボ群の欠測による全てのノンレスポンダーをレスポンダーとみなした場合でも、デュークラバシチニブ群とプラセボ群の ACR 20 改善率に有意な差が認められた。Tipping point は特定されず、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。

統合解析

ISE での Week 16 時点での ACR 20 改善率は、プラセボ群と比較してデュークラバシチニブ群で名目上有意に高かった（Table 4.3.2.1-2）。Day 1 から Week 16 における各投与群で ACR 20 を初めて達成するまでの期間を評価したところ、ACR 20 初回達成までの期間の中央値（95% CI）は、デュークラバシチニブ群でプラセボ群と比較して短かった（M2.7.3、3.1.4.1 項）。

Table 4.3.2.1-2: Week 16 時点の ACR 20 改善率：ランダム化集団（Phase 3 Efficacy Pool）

ACR 20 Response	DEUC 6 mg N = 648	PBO N = 646
Total number of subjects	648	646
Responders, n (%)	351 (54.2)	237 (36.7)
Non-responders, n (%)	297 (45.8)	409 (63.3)
Non-responders due to ICE, n (%)	38 (5.9)	42 (6.5)
Non-responders due to missing data, n (%)	17 (2.6)	12 (1.9)
Response rate, % (95% CI)	54.2 (50.2, 58.1)	36.7 (33.0, 40.5)
Difference vs PBO, % (95% CI)	17.5 (12.1, 22.8)	N.A.
Odds ratio vs PBO (95% CI)	2.04 (1.63, 2.55)	N.A.
P-value	< 0.0001	N.A.

Total number of subjects is the number of subjects in the Randomized Population. Responders are subjects with ≥ 20% improvement from baseline, with respect to main estimand strategy. Composite variable strategy is used for treatment discontinuation prior to Week 16. Treatment policy strategy is used for rescue medication therapy prior to Week 16.
The 95% CI for response rate is calculated using Clopper-Pearson exact method. Risk difference (95% CI) and odds ratio (95% CI) are obtained from stratified contingency tables. P-value is obtained using a CMH test stratified by study, screening hsCRP concentration (< 10 mg/L, ≥ 10 mg/L), and csDMARD use at baseline (yes/no).
Missing ACR20 composite response is treated with nonresponder imputation.
Source: M2.7.3 Table 3.1.4.1-2

部分集団における結果の比較

第 3 相試験の 055 試験及び 054 試験では、主要評価項目である Week 16 時点での ACR 20 改善率について、人口統計学的特性、罹病期間、TNF 阻害剤の使用歴及び PsA 又は PsO 治療薬の併用状況の部分集団別の解析を行った。

各試験の部分集団解析では、一部の部分集団（054 試験における人種のアジア人、055 試験における体重 90 kg 以上又は BMI 35 kg/m^2 以上、等を含む）において、プラセボ群でデュークラバシチニブ

群よりも ACR 20 改善率が高かった。しかしながら、これらの部分集団を含め、ISE の部分集団解析では、全体としてデュークラバシチニブでプラセボを上回る治療効果が認められた。このことから、個々の試験の部分集団解析では、デュークラバシチニブの治療効果を推定するのに症例数が十分でなかった可能性があり、試験を統合することにより、症例数及び検出力が増加し、デュークラバシチニブの効果の大きさをより正確に推定することが可能となったと考えられる。さらに、PPK 解析及び E-R 解析では、Week 16 時点でのデュークラバシチニブの曝露量及び ACR 20 改善率に意味のある影響を及ぼす共変量は認められておらず、ISE における部分集団解析の結果が裏付けられた（M2.7.2、3.2 項及び 3.3 項）。ISE における部分集団解析の結果を以下に示す。各試験の部分集団解析の結果は、M2.7.3、3.2 項及び各試験の CSR に示した。

<u>統合解析</u>

ISE の部分集団解析では、人口統計学的特性（年齢、性別、人種、地域、体重及び BMI を含む）、疾患特性［疾患の重症度（DAS28-CRP 5.1 以上又は未満）、予後不良因子（指趾炎の有無、hsCRP が 10 mg/L 以上又は未満）、罹病期間］及び併用薬［csDMARDs、NSAIDs 及びステロイド］及び前治療歴［TNF 製剤（055 試験のみ）］の有無別のいずれの部分集団においても、Week 16 時点での ACR 20 改善率について全体集団と違いは認められず、デュークラバシチニブのおおむね一貫した有効性が認められた（M2.7.3、3.2.1 項）。ISE の部分集団解析において、デュークラバシチニブ群とプラセボ群で有効性が同じことを示す有意な交互作用の p 値は認められなかった。

人種別の部分集団では全体集団との違いはほとんど認められなかったが、被験者数が全体で 5 例と少なかった黒人又はアフリカ系アメリカ人においてプラセボ群でデュークラバシチニブ群より Week 16 時点での ACR 20 改善率が高かった。PsA 患者を対象とした他剤の第 3 相臨床試験でも黒人集団が少数で、同様の結果が認められており、この人種グループでの PsA の有病率が低いことと関連していると思われる。

以上より、ISE の部分集団解析において、被験者の PsA 治療薬の使用歴及び併用薬の有無に関わらず、いずれの部分集団においても、デュークラバシチニブ群でおおむね一貫してプラセボ群より高い ACR 20 改善率が示された。

4.3.2.2 PASI 75 達成率

<u>**個々の試験の結果（IM011055 試験及び IM011054 試験）**</u>

055 試験及び 054 試験において、ベースライン時に BSA の 3%以上に病変が認められ sPGA が 2 以上であった被験者のうち、Week 16 時点で PASI 75 を達成した患者の割合は、プラセボ群と比較してデュークラバシチニブ群で統計学的に有意に高かった（Table 4.3.2.2-1）。Week 16 時点の PASI 90 達成率及び PASI 100 達成率は M2.7.3、3.1.4.2 項に示した。

Table 4.3.2.2-1: Week 16 時点の PASI 75 達成率：ランダム化集団（IM011055 試験及び IM011054 試験）

PASI 75 Response	IM011054		IM011055	
	DEUC 6 mg (N = 336)	Placebo (N = 334)	DEUC 6 mg (N = 312)	Placebo (N = 312)
Total number of subjects	162	170	154	149
Responders, n (%)	84 (51.9)	12 (7.1)	63 (40.9)	23 (15.4)
Non-responders, n (%)	78 (48.1)	158 (92.9)	91 (59.1)	126 (84.6)
Non-responders due to ICE, n (%)	9 (5.6)	14 (8.2)	7 (4.5)	8 (5.4)
Non-responders due to missing data, n (%)	7 (4.3)	2 (1.2)	1 (0.6)	4 (2.7)
Response Rate, %	51.9	7.1	40.9	15.4
(95% CI)	(43.9, 59.8)	(3.7, 12.0)	(33.1, 49.1)	(10.0, 22.3)
Difference vs PBO, %	44.1	N.A.	25.6	N.A.
(95% CI)	(35.4, 52.7)	N.A.	(15.7, 35.5)	N.A.
Odds Ratio vs PBO	14.08	N.A.	3.67	N.A.
(95% CI)	(7.19, 27.59)	N.A.	(2.13, 6.33)	N.A.
P-value	< 0.0001	N.A.	< 0.0001	N.A.

Total number of subjects is the number of subjects in the Randomized Population with at least 3% BSA and sPGA of at least 2 at baseline. Responders are subjects with ≥ 75% PASI improvement from baseline. Composite variable strategy is used for treatment discontinuation prior to Week 16. Treatment policy strategy is used for rescue medication therapy prior to Week 16.
The 95% CI is calculated using Clopper-Pearson exact method. Risk difference and odds ratio are obtained from stratified contingency tables. P value is obtained using a CMH test stratified by TNFi (yes/no) [IM011055], screening hsCRP concentration (< 10 mg/L, ≥ 10 mg/L), and csDMARD use at baseline (yes/no).
Missing PASI 75/90/100 response are treated with nonresponder imputation.
Source: M2.7.3 Table 3.1.4.2-1

<u>統合解析</u>

ISE において、ベースライン時に BSA の 3%以上に病変が認められ sPGA が 2 以上であった被験者のうち、Week 16 時点で PASI 75 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名目上有意に高かった［プラセボ群との差（95% CI）：35.2%（28.7%, 41.8%）、名目上の $p < 0.0001$）］（Table 4.3.2.2-2）。

Table 4.3.2.2-2: Week 16 時点の PASI 75 達成率：ランダム化集団（Phase 3 Efficacy Pool）

PASI 75 Response	DEUC 6 mg N = 648	PBO N = 646
Total number of subjects	316	319
Responders, n (%)	147 (46.5)	35 (11.0)
Non-responders, n (%)	169 (53.5)	284 (89.0)
Non-responders due to ICE, n (%)	16 (5.1)	22 (6.9)
Non-responders due to missing data, n (%)	8 (2.5)	6 (1.9)
Response rate, % (95% CI)	46.5 (40.9, 52.2)	11.0 (7.8, 14.9)
Difference vs PBO, % (95% CI)	35.2 (28.7, 41.8)	N.A.
Odds ratio vs PBO (95% CI)	6.66 (4.41, 10.07)	N.A.
P-value	< 0.0001	N.A.

Total number of subjects is the number of subjects in the Randomized Population with at least 3% BSA and sPGA of at least 2 at baseline. Responders are subjects with ≥ 75% PASI improvement from baseline. Composite variable strategy is used for treatment discontinuation prior to Week 16. Treatment policy strategy is used for rescue medication therapy prior to Week 16.
The 95% CI is calculated using Clopper-Pearson exact method. Risk difference (95% CI) and odds ratio (95% CI) are obtained from stratified contingency tables. P-value is obtained using a CMH test stratified by study, screening hsCRP concentration (< 10 mg/L, ≥ 10 mg/L), and csDMARD use at baseline (yes/no).
Missing PASI 75 response is treated with nonresponder imputation.
Source: M2.7.3 Table 3.1.4.2-2

4.3.2.3 付着部炎の消失（LEI による評価）

付着部炎の消失は、ベースライン時に付着部圧痛が 1 ヵ所以上に認められた被験者を対象として評価した。LEI による評価でベースライン時に付着部炎が認められた被験者は、各試験で約半数であり［055 試験：デュークラバシチニブ群 140 例（44.9%）、プラセボ群 150（48.1%）、054 試験：178 例（53.0%）、167 例（50.0%）］、ISE ではデュークラバシチニブ群で 318 例（49.1%）、プラセボ群で 317 例（49.1%）であった（M2.7.3、Table 3.1.2.2-2）。

個々の試験の結果（IM011055 試験及び IM011054 試験）

055 試験及び 054 試験において、Week 16 時点で付着部炎の消失（LEI スコア 0）を達成した被験者の割合は、デュークラバシチニブ群でプラセボ群と比較して数値的に高かった（Table 4.3.2.3-1）。

Table 4.3.2.3-1: Week 16 時点での付着部炎の消失（LEI による評価）：ランダム化集団（IM011055 試験及び IM011054 試験）

	IM011054		IM011055	
Enthesitis Resolution	**DEUC 6 mg (N = 336)**	**Placebo (N = 334)**	**DEUC 6 mg (N = 312)**	**Placebo (N = 312)**
Total number of subjects	178	167	140	150
Responders, n (%)	86 (48.3)	77 (46.1)	74 (52.9)	66 (44.0)
Non-responders, n (%)	92 (51.7)	90 (53.9)	66 (47.1)	84 (56.0)
Non-responders due to ICE, n (%)	12 (6.7)	16 (9.6)	7 (5.0)	10 (6.7)
Non-responders due to missing data, n (%)	3 (1.7)	3 (1.8)	4 (2.9)	4 (2.7)
Response Rate, %	48.3	46.1	52.9	44.0
(95% CI)	(40.8, 55.9)	(38.4, 54.0)	(44.2, 61.3)	(35.9, 52.3)
Difference vs PBO, %	3.0	N.A.	8.9	N.A.
(95% CI)	(-7.3, 13.4)	N.A.	(-2.5, 20.3)	N.A.
Odds Ratio vs PBO, %	1.13	N.A.	1.44	N.A.
(95% CI)	(0.74, 1.75)	N.A.	(0.90, 2.31)	N.A.
P-value	0.5699	N.A.	0.1302	N.A.

Total number of subjects is the number of subjects in the Randomized Population with Enthesitis at baseline by LEI. Resolution of enthesitis is reaching a Leeds Enthesitis index score of 0 among subjects with enthesitis at baseline by LEI. Composite variable strategy is used for treatment discontinuation prior to Week 16. Treatment policy strategy is used for rescue medication therapy prior to Week 16.
The 95% CI is calculated using Clopper-Pearson exact method. Risk difference and odds ratio are obtained from stratified contingency tables. P-value is obtained using a CMH test stratified by screening hsCRP concentration (< 10 mg/L, ≥ 10 mg/L) and csDMARD use at baseline (yes/no).
Missing Enthesitis Resolution is treated with non-responder imputation.
Source: M2.7.3 Table 3.1.4.3-1

補助的解析（補足的 estimand 解析）及び感度分析（tipping point analysis）の結果は主要解析の結果と一致していた。055 試験の tipping point analysis では、デュークラバシチニブ群の 4 つの欠測データがレスポンダーであった場合、付着部炎を達成した被験者の割合に有意な差が認められることが示された。

<u>統合解析</u>

ISE において、Week 16 時点で付着部炎の消失（LEI スコア 0）を達成した被験者の割合は、デュークラバシチニブ群でプラセボ群と比較して数値的に高かった（Table 4.3.2.3-2）。

Table 4.3.2.3-2: Week 16 時点での付着部炎の消失（LEI による評価）：ランダム化集団（Phase 3 Efficacy Pool）

Enthesitis Resolution	DEUC 6 mg N = 648	PBO N = 646
Total number of subjects	318	317
Responders, n (%)	160 (50.3)	143 (45.1)
Non-responders, n (%)	158 (49.7)	174 (54.9)
Non-responders due to ICE, n (%)	19 (6.0)	26 (8.2)
Non-responders due to missing data, n (%)	7 (2.2)	7 (2.2)
Response rate, % (95% CI)	50.3 (44.7, 55.9)	45.1 (39.5, 50.8)
Difference vs PBO, % (95% CI)	5.6 (-2.0, 13.3)	N.A.
Odds ratio vs PBO (95% CI)	1.26 (0.92, 1.74)	N.A.
P-value	0.1515	N.A.

Total number of subjects is the number of subjects in the Randomized Population with Enthesitis at baseline. Resolution of enthesitis is considered reaching an LEI score of 0 among subjects with enthesitis at baseline. Composite variable strategy is used for treatment discontinuation prior to Week 16. Treatment policy strategy is used for rescue medication therapy prior to Week 16.
The 95% CI is calculated using Clopper-Pearson exact method. Risk difference (95% CI) and odds ratio (95% CI) are obtained from stratified contingency tables. P-value is obtained using a CMH test stratified by screening hsCRP concentration (< 10 mg/L, ≥ 10 mg/L) and csDMARD use at baseline (yes/no).
Missing Enthesitis Resolution is treated with non-responder imputation.
Source: M2.7.3 Table 3.1.4.3-2

4.3.2.4 付着部炎の消失（SPARCC による評価）

付着部炎の消失は、ベースライン時に付着部圧痛が 1 ヵ所以上に認められた被験者を対象に評価した。SPARCC による評価でベースライン時に付着部炎が認められた被験者は、各試験で約 60%であり［055 試験：デュークラバシチニブ群 177 例（56.7%）、プラセボ群 196 例（62.8%）、054 試験：216（64.3%）、211 例（63.2%）］、ISE ではデュークラバシチニブ群で 393 例（60.6%）、プラセボ群で 407 例（63.0%）であった（M2.7.3、Table 3.1.2.2-2）。

個々の試験の結果（IM011055 試験及び IM011054 試験）

Week 16 時点で付着部炎の消失（SPARCC スコア 0）を達成した被験者の割合は、054 試験ではデュークラバシチニブ群でプラセボ群と比較して名目上有意に高く、055 試験では数値的に高かった（Table 4.3.2.4-1）。

Table 4.3.2.4-1: Week 16 時点での付着部炎の消失（SPARCC による評価）：ランダム化集団（IM011055 試験及び IM011054 試験）

Enthesitis Resolution	IM011054		IM011055	
	DEUC 6 mg (N = 336)	Placebo (N = 334)	DEUC 6 mg (N = 312)	Placebo (N = 312)
Total number of subjects	216	211	177	196
Responders, n (%)	99 (45.8)	72 (34.1)	86 (48.6)	75 (38.3)
Non-responders, n (%)	117 (54.2)	139 (65.9)	91 (51.4)	121 (61.7)
Non-responders due to ICE, n (%)	15 (6.9)	17 (8.1)	12 (6.8)	13 (6.6)
Non-responders due to missing data, n (%)	3 (1.4)	4 (1.9)	5 (2.8)	4 (2.0)
Response Rate, %	45.8	34.1	48.6	38.3
(95% CI)	(39.1, 52.7)	(27.8, 40.9)	(41.0, 56.2)	(31.4, 45.5)
Difference vs PBO, %	11.9	N.A.	10.0	N.A.
(95% CI)	(2.9, 21.0)	N.A.	(0.0, 19.9)	N.A.
Odds Ratio vs PBO, %	1.68	N.A.	1.52	N.A.
(95% CI)	(1.13, 2.50)	N.A.	(1.00, 2.30)	N.A.
P-value	0.0108	N.A.	0.0513	N.A.

Total number of subjects is the number of subjects in the Randomized Population with Enthesitis at baseline by SPARCC. Composite variable strategy is used for treatment discontinuation prior to Week 16. Treatment policy strategy is used for rescue medication therapy prior to Week 16.
The 95% CI is calculated using Clopper-Pearson exact method. Risk difference and odds ratio are obtained from stratified contingency tables. P-value is obtained using a CMH test stratified by screening hsCRP concentration (< 10 mg/L, ≥ 10 mg/L) and csDMARD use at baseline (yes/no).
Missing Enthesitis Resolution is treated with non-responder imputation.
Source: M2.7.3 Table 3.1.4.4-1

<u>統合解析</u>

ISE において、Week 16 時点で付着部炎の消失（SPARCC スコア 0）を達成した被験者の割合は、デュークラバシチニブ群でプラセボ群と比較して名目上有意に高かった（Table 4.3.2.4-2）。

Week 16 時点での SPARCC スコアのベースラインからの調整済み平均変化量はデュークラバシチニブ群（-2.2）でプラセボ群（-1.6）と比較して名目上有意に大きかった［調整済み平均変化量のプラセボ群との差（95% CI）：-0.6（-0.9, -0.2）、名目上の p = 0.0016］（M2.7.3、Table 3.1.4.4-3）。

Table 4.3.2.4-2: Week 16 時点での付着部炎の消失（SPARCC による評価）：ランダム化集団（Phase 3 Efficacy Pool）

Enthesitis Resolution	DEUC 6 mg N = 648	PBO N = 646
Total number of subjects	393	407
Responders, n (%)	185 (47.1)	147 (36.1)

Enthesitis Resolution	DEUC 6 mg N = 648	PBO N = 646
Non-responders, n (%)	208 (52.9)	260 (63.9)
Non-responders due to ICE, n (%)	27 (6.9)	30 (7.4)
Non-responders due to missing data, n (%)	8 (2.0)	8 (2.0)
Response rate, % (95% CI)	47.1 (42.0, 52.1)	36.1 (31.4, 41.0)
Difference vs PBO, % (95% CI)	10.8 (4.1, 17.6)	N.A.
Odds ratio vs PBO (95% CI)	1.58 (1.19, 2.10)	N.A.
P-value	0.0018	N.A.

Total number of subjects is the number of subjects in the Randomized Population with enthesitis at baseline by SPARCC. Composite variable strategy is used for treatment discontinuation prior to Week 16. Treatment policy strategy is used for rescue medication therapy prior to Week 16.
The 95% CI is calculated using Clopper-Pearson exact method. Risk difference and odds ratio are obtained from stratified contingency tables. P-value is obtained using a CMH test stratified by screening hsCRP concentration (< 10 mg/L, ≥ 10 mg/L) and csDMARD use at baseline (yes/no).
Missing enthesitis resolution is treated with non-responder imputation.
Source: M2.7.3 Table 3.1.4.4-2

4.3.2.5 指趾炎の消失

指趾炎の消失は、ベースライン時に指趾炎数が 1 ヵ所以上であった被験者を対象として評価した。ベースライン時に指趾炎が認められた被験者は、055 試験及び 054 試験で約 30%から 40%であり［055 試験：デュークラバシチニブ群 78 例（25.0%）、プラセボ群 80 例（25.6%）、054 試験：132 例（39.3%）、108 例（32.3%）］、ISE ではデュークラバシチニブ群で 210 例（32.4%）、プラセボ群で 188 例（29.1%）であった。

個々の試験の結果（IM011055 試験及び IM011054 試験）

055 試験及び 054 試験において、Week 16 時点で指趾炎の消失を達成した被験者の割合は、054 試験ではデュークラバシチニブ群でプラセボ群と比較して名目上有意に高く、055 試験では、デュークラバシチニブ群でプラセボ群と比較して数値的に高かった（Table 4.3.2.5-1）。

Table 4.3.2.5-1: Week 16 時点での指趾炎の消失：ランダム化集団（IM011055 試験及び IM011054 試験）

	IM011054		IM011055	
Dactylitis Resolution	DEUC 6 mg (N = 336)	Placebo (N = 334)	DEUC 6 mg (N = 312)	Placebo (N = 312)
Total number of subjects	132	108	78	80
Responders, n (%)	78 (59.1)	47 (43.5)	43 (55.1)	36 (45.0)
Non-responders, n (%)	54 (40.9)	61 (56.5)	35 (44.9)	44 (55.0)
Non-responders due to ICE, n (%)	9 (6.8)	9 (8.3)	5 (6.4)	5 (6.3)
Non-responders due to missing data, n (%)	3 (2.3)	1 (0.9)	1 (1.3)	1 (1.3)

Dactylitis Resolution	IM011054		IM011055	
	DEUC 6 mg (N = 336)	Placebo (N = 334)	DEUC 6 mg (N = 312)	Placebo (N = 312)
Response Rate, %	59.1	43.5	55.1	45.0
(95% CI)	(50.2, 67.6)	(34.0, 53.4)	(43.4, 66.4)	(33.8, 56.5)
Difference vs PBO, %	14.2	N.A.	9.3	N.A.
(95% CI)	(1.7, 26.7)	N.A.	(-6.1, 24.8)	N.A.
Odds Ratio vs PBO, %	1.80	N.A.	1.48	N.A.
(95% CI)	(1.07, 3.03)	N.A.	(0.77, 2.83)	N.A.
P-value	0.0270	N.A.	0.2373	N.A.

Total number of subjects is the number of subjects in the Randomized Population with tender dactylitis count ≥ 1 at baseline. Resolution of Dactylitis is considered reaching a tender dactylitis count of 0 among subjects with tender dactylitis count ≥ 1 at baseline. Composite variable strategy is used for treatment discontinuation prior to Week 16. Treatment policy strategy is used for rescue medication therapy prior to Week 16.
The 95% CI is calculated using Clopper-Pearson exact method. Risk difference and odds ratio are obtained from stratified contingency tables.
P-value is obtained using a CMH test stratified by TNFi (yes/no) [IM011055], screening hsCRP concentration (< 10 mg/L, ≥ 10 mg/L), and csDMARD use at baseline (yes/no).
Missing dactylitis resolution is treated with non-responder imputation.
Source: Table 3.1.5.5-1 of the SCE.
Source: M2.7.3 Table 3.1.4.5-1

補足的解析（補足的 estimand 解析）及び感度分析（tipping point analysis）の結果は主要解析と一致していた。054 試験の tipping point analysis では、プラセボ群の欠測によるノンレスポンダーをレスポンダーとして補完した場合でも、デュークラバシチニブ群とプラセボ群の指趾炎の消失を達成した被験者の割合に有意な差が認められた。

<u>統合解析</u>

ISE において Week 16 時点で指趾炎の消失を達成した被験者の割合は、デュークラバシチニブ群でプラセボ群と比較して名目上有意に高かった（Table 4.3.2.5-2）。指趾炎数のベースラインからの調整済み平均変化量は、デュークラバシチニブ群（-2.2）でプラセボ群（-1.3）と比較して名目上有意に大きかった（調整済み平均変化量のプラセボ群との差：-0.8、名目上の p = 0.0002）（M2.7.3、Table 3.1.4.5-2）。

Table 4.3.2.5-2: Week 16 時点での指趾炎の消失：プラセボ対照期間 - ランダム化集団（Phase 3 Efficacy Pool）

Dactylitis Resolution	DEUC 6 mg N = 648	PBO N = 646
Total number of subjects	210	188
Responders, n (%)	121 (57.6)	83 (44.1)
Non-responders, n (%)	89 (42.4)	105 (55.9)
Non-responders due to ICE, n (%)	14 (6.7)	14 (7.4)
Non-responders due to missing data, n (%)	4 (1.9)	2 (1.1)
Response rate, % (95% CI)	57.6 (50.6, 64.4)	44.1 (36.9, 51.6)
Difference vs PBO, % (95% CI)	12.7 (3.0, 22.4)	N.A.
Odds ratio vs PBO (95% CI)	1.69 (1.13, 2.52)	N.A.
P-value	0.0107	N.A.

Total number of subjects is the number of subjects in the Randomized Population with tender dactylitis count ≥ 1 at baseline. Resolution of Dactylitis is considered reaching a tender dactylitis count of 0 among subjects with tender dactylitis count ≥ 1 at baseline. Composite variable strategy used for treatment discontinuation prior to Week 16. Treatment policy strategy used for use of rescue medication therapy prior to Week 16.
The 95% CI for response rate is calculated using Clopper-Pearson exact method. Risk difference (95% CI) and odds ratio (95% CI) are obtained from stratified contingency tables.
P-value is obtained using a CMH test stratified by study, screening hsCRP concentration (< 10 mg/L, ≥ 10 mg/L), and csDMARD use at baseline (yes/no).
Missing Dactylitis Resolution is treated with non-responder imputation.
Source: M2.7.3 Table 3.1.4.5-2

4.3.2.6 PGA-F

個々の試験の結果（IM011055 試験及び IM011054 試験）

ベースライン時の PGA-F スコアが 3 以上であった被験者のうち、Week 16 時点で PGA-F スコア 0 又は 1 を達成した被験者の割合は、055 試験ではデュークラバシチニブ群とプラセボ群同程度であったが、054 試験ではデュークラバシチニブ群でプラセボ群と比較して数値的に高かった（M2.7.3、Table 3.1.4.6-1）。

4.3.3 疾患活動性に関する複合評価項目

4.3.3.1 MDA

個々の試験の結果（IM011055 試験及び IM011054 試験）

055 試験及び 054 試験のいずれにおいても、Week 16 時点で MDA を達成した被験者の割合は、デュークラバシチニブ群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（055 試験：25.6% vs 14.7%; p = 0.0007、054 試験：19.0% vs 10.2%; p = 0.0012）（M2.7.3、Table 3.1.5.1-1）。

補助的解析（補足的 estimand 解析）及び感度分析（tipping point analysis）の結果は主要解析の結果と一致していた。055 試験の tipping point analysis では、プラセボ群の欠測によるノンレスポンダー全て

をレスポンダーとして補完した場合でも、デュークラバシチニブ群とプラセボ群の付着部炎の消失を達成した被験者の割合に有意な差が認められた。054 試験の tipping point analysis では、プラセボ群の欠測によるノンレスポンダー7 例全てをレスポンダーとして補完した場合でも、デュークラバシチニブ群とプラセボ群の付着部炎の消失を達成した被験者の割合に有意な差が認められた。

<u>統合解析</u>

ISE において Week 16 時点で MDA を達成した被験者の割合は、デュークラバシチニブ群（22.2%）でプラセボ群（12.4%）と比較して名目上有意に高かった（$p < 0.0001$）（M2.7.3、Table 3.1.5.1-2）。

4.3.3.2 DAS28-CRP

1) プラセボ対照期間における DAS28-CRP スコアのベースラインから Week 16 までの変化量

055 試験及び 054 試験、並びに ISE において、Week 16 時点の DAS28-CRP スコアのベースラインからの調整済み平均変化量（改善）は、デュークラバシチニブ群でプラセボ群と比較して名目上有意に大きかった（055 試験：-1.2781 vs -0.8038; 名目上の $p < 0.0001$、054 試験：-1.3334 vs -0.8284; 名目上の $p < 0.0001$、ISE：1.3454 vs -0.8573; 名目上の $p < 0.0001$）。補足的解析（補足的 estimand 解析）及び感度分析（tipping point analysis）の結果は主要解析と一致していた。

2) DAS28-CRP 疾患寛解又は低疾患活動性を達成した被験者の割合

055 試験及び 054 試験共に、Week 16 時点で DAS28-CRP 疾患寛解を達成した被験者の割合は、デュークラバシチニブ群（055 試験：26.9%、054 試験：22.3%、以下同順）でプラセボ群（14.1%、13.8%）と比較して名目上有意に高かった（名目上の $p < 0.0001$、名目上の $p = 0.0036$）（M2.7.3、Table 3.1.5.2-2）。Week 16 時点で DAS28-CRP 低疾患活動性を達成した被験者の割合は、054 試験ではデュークラバシチニブ群（15.2%）でプラセボ群（8.1%）と比較して名目上有意に高かった（名目上の $p = 0.0043$）。055 試験ではデュークラバシチニブ群（17.9%）でプラセボ群（13.8%）と比較して数値的に高かった（名目上の $p = 0.1541$）。

4.3.3.3 DASPA

055 試験及び 054 試験共に、Week 16 時点の DAPSA スコア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でプラセボ群と比較して名目上有意に大きく（055 試験：調整済み平均変化量の差；-6.2006、名目上の $p < 0.0001$、054 試験：調整済み平均変化量の差；-6.6831、名目上の $p < 0.0001$）、全体的な疾患活動性の一貫した改善が示された（M2.7.3、Table 3.1.5.3-1）。

055 試験及び 054 試験共に、Week 16 時点で DAPSA 低疾患活動性を達成した被験者の割合は、デュークラバシチニブ群でプラセボ群と比較して名目上有意に高かった（055 試験：名目上の $p = 0.0215$、054 試験：名目上の $p = 0.0222$）（M2.7.3、Table 3.1.5.3-2）。

4.3.3.4 PASDAS

055 試験及び 054 試験共に、Week 16 時点の PASDAS スコアのベースラインからの平均変化量（改善）は、プラセボ群と比較してデュークラバシチニブ群で名目上有意に大きかった（055 試験：調整済み平均変化量の差；-0.5835、名目上の $p < 0.0001$、054 試験：調整済み平均変化量の差；-0.7064、名目上の $p < 0.0001$）（M2.7.3、Table 3.1.5.5-1）。

4.3.3.5 BASDAI

BASDAI は、PsA の症状として末梢関節の病変に加えて脊椎炎が認められた被験者を対象に評価した。055 試験において、Week 16 時点で BASDAI スコアのベースラインからの 50%以上の改善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名目上有意に高かった［プラセボ群との差：26.8%（9.8%, 43.8%）、名目上の $p = 0.0031$］。054 試験では、Week 16 時点で BASDAI スコアのベースラインから 50%以上の改善を達成した被験者の割合は、デュークラバシチニブ群（25.5%）でプラセボ群（14.3%）と比較して数値的に高かった（名目上の $p = 0.1879$）（M2.7.3、Table 3.1.5.7-1）。

4.3.3.6 ASDAS-CRP

1) ASDAS-CRP スコアの大幅な改善を達成した被験者の割合

055 試験では、Week 16 時点で ASDAS-CRP スコアの大幅な改善（2.0 unit 以上の変化）を達成した被験者の割合は、デュークラバシチニブ群（10.4%）でプラセボ群（6.3%）と比較して高かった。054 試験では、Week 16 時点で ASDAS-CRP スコアの大幅な改善を達成した被験者の割合は、デュークラバシチニブ群（6.3%）とプラセボ群（7.6%）で同程度であった（M2.7.3、Table 3.1.5.8-1）。

2) ASDAS-CRP スコアの臨床的に重要な改善を達成した被験者の割合

055 試験及び 054 試験共に、Week 16 時点で ASDAS-CRP スコアの臨床的に重要な改善を達成した被験者の割合は、デュークラバシチニブ群（055 試験：31.2%、054 試験：27.5%、以下同順）でプラセボ群（17.7%、21.5%）と比較して高かった（M2.7.3、Table 3.1.5.8-2）。

4.3.4 関節の構造的損傷（IM011054 試験）

4.3.4.1 事前に規定した解析

主な副次評価項目である Week 16 時点での PsA-modified SvdH 総スコアのベースラインからの変化量の解析は、統計解析計画書に規定した解析期間から外れた時点で収集された画像を欠測として多重補完するパラメトリック ANCOVA モデルを用いて実施した（IM011054 Primary CSR Appendix 16.2.9 SvdH Post Hoc Analysis Addendum を参照）。本解析の結果、デュークラバシチニブ群とプラセボ群の間に有意差は認められなかった（IM011054 Primary CSR Table 14.2.2.3.5）。

また、Week 16 時点での関節の構造的損傷の進行が認められなかった被験者の割合（PsA-modified SvdH 総スコアのベースラインからの変化量が 0 以下）の解析では、中間事象又は欠測データ（有効

性評価の許容期間外の画像）が認められた被験者をノンレスポンダー（進行例）として補完した（Non-Responder Imputation）。本解析の結果から、デュークラバシチニブ群とプラセボ群の間に有意差は認められなかった（M2.7.3、Table 3.1.6.1-1）。

4.3.4.2 事後解析

得られた PsA-modified SvdH スコアのデータをレビューしたところ、データは非正規分布であり、事前に規定したパラメトリック ANCOVA の正規性の仮定を逸脱していることが示された。そこで、連続変数である PsA-modified SvdH のベースラインからの変化量について、ノンパラメトリック順位付け ANCOVA を用いて事後解析することとした。この解析方法は、PsA を対象とした別の臨床試験でも X 線検査データの評価に用いられている。また、統計解析計画書で規定した来院の許容期間外に X 線画像が撮影された被験者のデータを含めた、より完全な被験者集団を用いた解析も行った。さらに、ベースラインと Week 16 時点の X 線画像の両方を有さない被験者の欠測データを扱う最も適切な方法は、欠測データを補完しないことと考えたことから、連続変数及びカテゴリー変数の両方について、実測値データを用いて解析した。これらの解析方法の詳細については、IM011054 Primary CSR Appendix 16.2.9 SvdH Post Hoc Analysis Addendum を参照のこと。

事前に規定した集団を集団 1 として、実測値データを用いて順位付け ANCOVA で解析した。集団 1 において、Week 16 時点での PsA-modified SvdH 総スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較してデュークラバシチニブ群で小さく、構造的損傷の進行が抑制されたことが示された（Table 4.3.4.2-1）。集団 1 において、PsA-modified SvdH 総スコアの Week 16 時点でのベースラインからの変化量が 0 以下であり、関節の構造的損傷の進行が認められなかった被験者の割合は、実測値データを用いた場合（これ以外に事前に規定した解析からの変更はない）、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。このことから、デュークラバシチニブ投与が PsA による関節の構造的損傷の進行を抑制していることが示された（M2.7.3、Table 3.1.6.2-2）。

集団 2（集団 1 に、ベースライン後の X 線画像を来院許容期間に撮影したが、実薬投与期間の初回投与後の撮影であった被験者を加えた集団）及び集団 3（集団 2 に、ベースライン及び Week 16 の X 線画像を有する全ての被験者を加えた集団。来院許容期間外の撮影を含む。）を用いた事後解析でも、同様の結果が得られた。また、確率プロットにより、3 つの集団のいずれにおいても、Week 16 時点の PsA の構造的損傷について、プラセボ群と比較してデュークラバシチニブ群での進行抑制の効果が視覚的に示された（M2.7.3、Figure 3.1.6.2-1）。

Table 4.3.4.2-1: 事後解析：Week 16 時点での PsA-modified SvdH 総スコアのベースラインからの変化量（順位付けされた ANCOVA）：集団 1、集団 2、集団 3（IM011054 試験）

Population	DEUC 6 mg		PBO
Population 1 (N = 496)			
N	245		251
Change from baseline to Week 16, mean (SD)	0.4061 (1.86297)		0.5020 (1.61214)
P-value		0.0187	
Population 2 (N = 582)			
N	285		297
Change from baseline to Week 16, mean (SD)	0.3702 (1.73935)		0.5202 (1.59166)
P-value		0.0066	
Population 3 (N = 611)			
N	306		305
Change from baseline to Week 16, mean (SD)	0.3709 (1.72080)		0.6033 (2.05195)
P-value		0.0090	

Note: The median is not shown because approximately 70% subjects had no change from baseline, which resulted in median = 0 for both arms. Descriptive statistics is based on purely observed data on total number of subjects with non-missing baseline and Week 16 values. Rank ANCOVA presents rank of change from baseline as the dependent variable, with treatment, randomization stratification variables and baseline value of the SvdH total score as independent variables. Rank ANCOVA is based on purely observed data without imputation.
Source: M2.7.3 Table 3.1.6.2-1

4.3.5 患者報告アウトカム

4.3.5.1 HAQ-DI スコア

<u>プラセボ対照期間における HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量</u>

055 試験及び 054 試験において、Week 16 時点での HAQ-DI スコアのベースラインからの平均変化量（改善）は、プラセボ群と比較してデュークラバシチニブ群で統計学的に有意に大きかった（Table 4.3.5.1-1）。

Table 4.3.5.1-1: Week 16 時点での HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量：ランダム化集団（IM011055 試験、IM011054 試験、Phase 3 Efficacy Pool）

Time Point Statistic	IM011054		IM011055		Pooled	
	DEUC 6 mg (N = 336)	Placebo (N = 334)	DEUC 6 mg (N = 312)	Placebo (N = 312)	DEUC 6 mg (N = 648)	Placebo (N = 646)
Baseline						
N1	330	331	311	312	641	643
Mean (SD)	1.4061 (0.62753)	1.3308 (0.61844)	1.1013 (0.63029)	1.1783 (0.64163)	1.2582 (0.64660)	1.2568 (0.63391)
Median	1.5000	1.3750	1.1250	1.2500	1.2500	1.3750
Min, Max	0.000, 3.000	0.000, 3.000	0.000, 3.000	0.000, 2.875	0.000, 3.000	0.000, 3.000
Week 16						
N1	327	327	308	311	635	638
Mean (SD)	0.9973 (0.64800)	1.1170 (0.68841)	0.7873 (0.64146)	0.9546 (0.64812)	0.8955 (0.65283)	1.0378 (0.67347)
Median	1.0000	1.2500	0.7500	1.0000	0.8750	1.0000
Min, Max	0.000, 3.000	0.000, 2.875	0.000, 3.000	0.000, 2.375	0.000, 3.000	0.000, 2.875
Change from baseline Week 16						
N1	326	327	307	311	633	638
Mean (SD)	-0.4103 (0.52303)	-0.2118 (0.51583)	-0.3103 (0.46159)	-0.2219 (0.46858)	-0.3618 (0.49633)	-0.2167 (0.49300)
Median	-0.2500	-0.1250	-0.2500	-0.1250	-0.2500	-0.1250
Min, Max	-2.125, 1.500	-2.250, 1.250	-1.875, 1.125	-2.000, 1.000	-2.125, 1.500	-2.250, 1.250
Difference Week 16						
Adjusted mean changes (SE)	-0.3850 (0.02897)	-0.2163 (0.02888)	-0.3246 (0.03196)	-0.2120 (0.03216)	-0.3642 (0.01940)	-0.2219 (0.01932)
95% Confidence interval for mean	(-0.4418, -0.3282)	(-0.2729, -0.1597)	(-0.3873, -0.2620)	(-0.2751, -0.1490)	(-0.4023, -0.3262)	(-0.2597, -0.1840)
Versus PBO Week 16						
Adjusted mean difference (SE)	-0.1688 (0.03850)	N.A.	-0.1126 (0.03511)	N.A.	-0.1424 (0.02611)	N.A.
95% Confidence interval for difference	(-0.2442, -0.0933)	N.A.	(-0.1814, -0.0438)	N.A.	(-0.1936, -0.0912)	N.A.
P value	< 0.0001	N.A.	0.0013	N.A.	< 0.0001	N.A.

Analysis of Covariance presents change from baseline as the dependent variable with treatment, randomization stratification variables, and baseline value of the key secondary measure as independent variables. Composite variable estimand strategy is used for treatment discontinuation prior to Week 16 which sets change

from baseline value to zero. Treatment policy strategy used for use of rescue therapy prior to Week 16. Missing data are imputed by control-based pattern multiple imputation. Observed data after adjusting for ICE are used for descriptive statistics. Imputed data after considering ICE and multiple imputation are used in ANCOVA model. N1 represents the total number of subjects at the visit time point. Pooled includes data from Studies IM011054 and IM011055.
Source: M2.7.3 Table 3.1.7.1-1.

HAQ-DI スコアに臨床的に意味のある改善が認められた被験者の割合

055 試験及び 054 試験において、ベースライン時の HAQ-DI スコアが 0.35 以上であった被験者のうち、Week 16 時点で HAQ-DI スコアに臨床的に意味のある改善（ベースラインから 0.35 以上の改善）が認められた被験者の割合は、054 試験ではデュークラバシチニブ群でプラセボ群と比較して名目上有意に高かった。055 試験ではデュークラバシチニブ群でプラセボ群と比較して数値的に高かったが、統計学的に有意な差は認められなかった（Table 4.3.5.1-2）。

Table 4.3.5.1-2: Week 16 時点で HAQ-DI スコアに臨床的に意味のある改善が認められた被験者の割合：ランダム化集団（IM011055 試験及び IM011054 試験）

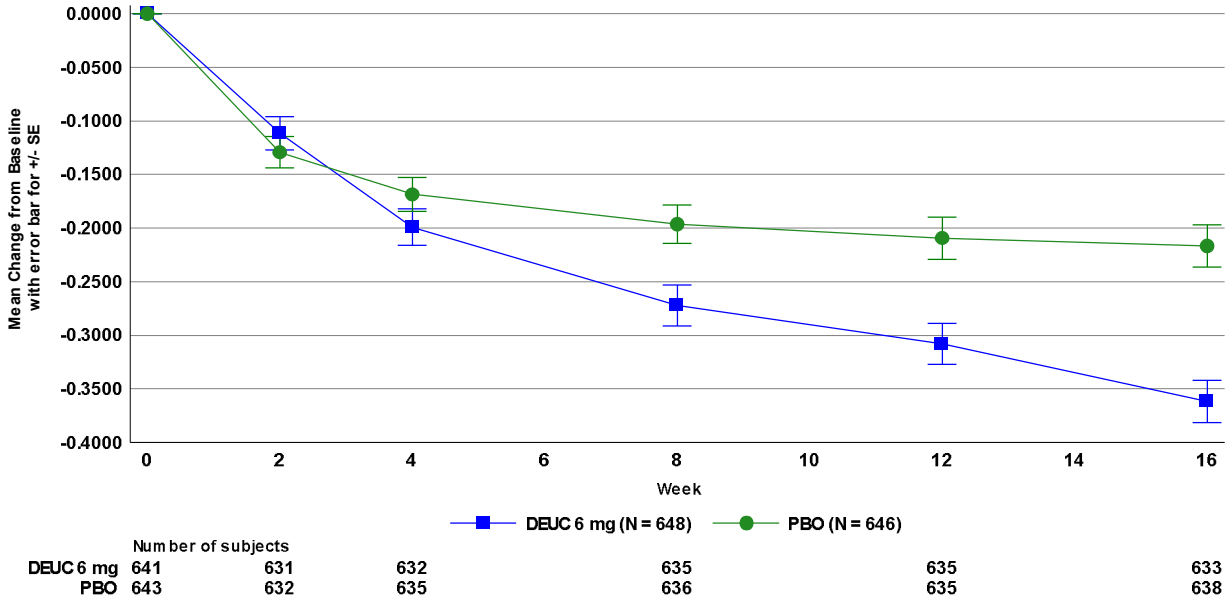
HAQ-DI Score	IM011054		IM011055	
	DEUC 6 mg (N = 336)	PBO (N = 334)	DEUC 6 mg (N = 312)	PBO (N = 312)
Total number of subjects	314	307	268	273
Responders, n (%)	161 (51.3)	119 (38.8)	131 (48.9)	118 (43.2)
Non-responders, n (%)	153 (48.7)	188 (61.2)	137 (51.1)	155 (56.8)
Non-responders due to ICE, n (%)	18 (5.7)	21 (6.8)	16 (6.0)	19 (7.0)
Non-responders due to missing data, n (%)	5 (1.6)	5 (1.6)	4 (1.5)	1 (0.4)
Response Rate, %	51.3	38.8	48.9	43.2
(95% CI)	(45.6, 56.9)	(33.3, 44.5)	(42.8, 55.0)	(37.3, 49.3)
Difference vs PBO, %	12.8	N.A.	5.5	N.A.
(95% CI)	(5.1, 20.5)	N.A.	(-2.9, 13.9)	N.A.
Odds Ratio vs PBO	1.69	N.A.	1.25	N.A.
(95% CI)	(1.23, 2.34)	N.A.	(0.89, 1.75)	N.A.
P-value	0.0013	N.A.	0.2014	N.A.

Note: Total number of subjects is the number of subjects in the Randomized Population with HAQ-DI score ≥ 0.35 at baseline. Composite variable strategy is used for treatment discontinuation prior to Week 16. Treatment policy strategy is used for rescue medication therapy prior to Week 16. The 95% CI is calculated using Clopper-Pearson exact method. Risk difference and odds ratio are obtained from stratified contingency tables. P-value is obtained using a CMH test stratified by TNFi (yes/no) [IM011055], screening hsCRP concentration (< 10 mg/L, ≥ 10 mg/L), and csDMARD use at baseline (yes/no). Missing HAQ-DI response is treated with non-responder imputation.
Source: M2.7.3 Table 3.1.7.1-2

補助的解析（補足的 estimand 解析）及び感度分析（tipping point analysis）の結果は主要解析と一致していた。

ISE では、Week 16 時点での HAQ-DI スコアのベースラインからの調整済み平均変化量は、デュークラバシチニブ群でプラセボ群と比較して名目上有意に大きかった。デュークラバシチニブ群とプラセボ群の差は Week 4 以降に認められ、その差は Week 16 まで継続して増加した（Figure 4.3.5.1-1）。

Figure 4.3.5.1-1: **HAQ-DI スコアのベースラインからの平均変化量の経時変化：プラセボ対照期間 - ランダム化集団（Phase 3 Efficacy Pool）**



Note: Includes data from Studies IM011054 and IM011055. Observed data after adjusting for ICEs occurring up to Week 16 are used.
Source: M2.7.3 Figure 3.1.7.1-1

4.3.5.2 SF-36 PCS スコア

SF-36 PCS スコア

055 試験及び 054 試験において、Week 16 時点での SF-36 PCS スコアのベースラインからの調整済み平均変化量（改善）は、デュークラバシチニブ群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった。

補助的解析（補足的 estimand 解析）及び感度分析（tipping point analysis）の結果は主要解析と一致していた。Tipping point analysis の結果、054 試験では、検定した全てのシフトパラメータの組合せにおいて、SF-36 PCS スコアのデュークラバシチニブ群とプラセボ群の調整済み平均変化量の差は、有意であることが示された。055 試験でも、検定した全てのシフトパラメータの組合せにおいて、SF-36 PCS スコアのデュークラバシチニブ群とプラセボ群の調整済み平均変化量の差は、有意であることが示され、デュークラバシチニブ投与による有効性の頑健性が示された。

ISE においても、Week 16 時点での SF-36 PCS スコアのベースラインからの調整済み平均変化量は、デュークラバシチニブ群でプラセボ群と比較して名目上有意に大きかった。デュークラバシチニブ群とプラセボ群の差は Week 4 の後に認められ、その差は Week 16 まで増加し続けた。

ベースラインからの変化量の解析結果の解釈のために、文献等に基づき設定した SF-36 PCS スコアの臨床的に意味のある改善の閾値を用いてレスポンダー解析を実施した。その結果、いずれの試験

でも、Week 16 時点で SF-36 PCS スコアに臨床的に意味のある変化が認められた被験者の割合はデュークラバシチニブ群の方がプラセボ群と比較して高く、055 試験ではデュークラバシチニブ群で 56.6%、プラセボ群で 47.3%（オッズ比：1.46、95% CI：1.07, 2.01）、054 試験ではデュークラバシチニブ群で 56.4%、プラセボ群で 46.2%（オッズ比：1.52、95% CI：1.11, 2.07）であった。

4.3.5.3 FACIT-Fatigue

FACIT-Fatigue スコア

054 試験では、Week 16 時点での FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの調整済み平均変化量は、デュークラバシチニブ群（4.6）でプラセボ群（2.0）と比較して名目上有意に大きかった（調整済み平均変化量の差：2.6、名目上の $p < 0.0001$）（M2.7.3、Table 3.1.7.3-1）。055 試験では、Week 16 時点で FACIT-Fatigue スコア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（2.5）でプラセボ群（1.8）と比較して数値的に大きかったが、有意な差は認められなかった（調整済み平均変化量の差：0.8、名目上の $p = 0.2017$）。

ISE において、Week 16 時点での FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの調整済み平均変化量は、デュークラバシチニブ群（3.7）でプラセボ群（2.0）と比較して名目上有意に大きかった（調整済み平均変化量の差：1.7、$p < 0.0001$）。デュークラバシチニブ群とプラセボ群の差は Week 8 で認められ、その差は Week 16 まで増加し続けた（M2.7.3、Table 3.1.7.3-1 及び Figure 3.1.7.3-1）。

ベースラインからの変化量の解析結果の解釈のために、アンカー及び分布に基づく解析のトライアンギュレーションにより特定された臨床的に意味のある改善の閾値を用いてレスポンダー解析を実施した。その結果、いずれの試験でも、臨床的に意味のある（6 ポイント超）改善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プラセボ群と比較して高く、055 試験では、デュークラバシチニブ群で 29.3%、プラセボ群で 25.1%（オッズ比：1.23、95% CI：0.87, 1.76）、054 試験では、デュークラバシチニブ群で 41.5%、プラセボ群で 29.0%（オッズ比：1.75、95% CI:1.26, 2.42）であった（M2.7.3、3.1.7.3 項）。

4.3.6 055 試験の日本人被験者における有効性

055 試験の日本人部分集団の結果については、M2.7.3、3.2.2 項に詳細を示した。

055 試験では、計 24 例の日本人被験者がそれぞれデュークラバシチニブ群（9 例）、プラセボ群（8 例）又はアプレミラスト群（7 例）にランダム化された。24 例全例に治験薬が投与され、プラセボ群の 1 例を除く 23 例（95.8%）がプラセボ対照期間（Day 1～Week 16）を完了して実薬投与期間（Week 16～52）に移行した。プラセボ対照期間で治験薬の投与を中止した被験者はプラセボ群 1 例のみであり、中止理由は効果不十分（12.5%、1/8 例）であった。実薬投与期間（Week 16～52）では計 23 例のうち 20 例が治験薬投与を完了した。全体集団に比べ、日本人部分集団ではアプレミラスト群にランダム化された被験者の割合が高かったが、中止した被験者の割合及び中止理由は同様であった。

日本人部分集団におけるベースラインの人口学的特性、疾患特性及び前治療歴は全体として投与群間で均衡しており、全体集団と比較しても大きな差異は認められなかった。

055 試験の日本人部分集団における、Week 16 時点の有効性の結果の概要を Table 4.3.6-1 に示す。本試験の主要評価項目である Week 16 の ACR 20 改善率は、日本人部分集団において、デュークラバシチニブ群で 44.4%、プラセボ群で 37.5%と、デュークラバシチニブ群で高く、全体集団の結果との一貫性が認められた。

主な副次評価項目においても、複数の評価項目で全体集団と同様の傾向が認められ、PASI 75 改善率、付着部炎の消失を達成した被験者の割合、指趾炎の消失を達成した被験者の割合、DAS28-CRP スコアのベースラインからの変化量、MDA を達成した被験者の割合について、デュークラバシチニブ群でプラセボ群と比べ改善傾向が示された。一方、主な副次評価項目のうち、患者報告アウトカムである HAQ-DI、SF-36 PCS 及び FACIT-Fatigue のベースラインからの変化量（改善）は、全体集団と異なり、デュークラバシチニブ群でプラセボ群と比べて小さかった。この理由として、各群の被験者数が少数であること、並びに、プラセボ群のプラセボ効果及びデュークラバシチニブ群の被験者で Week 16 付近に発現した有害事象が患者報告アウトカムの結果に影響したことが考えられた。

以上より、主要評価項目及び多くの主な副次評価項目で全体集団と同様の傾向が認められた。患者報告アウトカムの評価項目でプラセボ群とデュークラバシチニブ群の数値に全体集団と異なる傾向は認められたものの、これらは、被験者数及び評価項目の性質を考慮すると、有効性結果の一貫性の全体的な解釈に影響を与える違いではなかった。以上に基づき、055 試験の日本人部分集団の Week 16 時点の有効性の結果は、全体集団の結果とおおむね一貫していた。

Week 52 までの ACR 20 改善率についても全体集団と同様の傾向が認められた。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群で Week 4 付近から上昇傾向が認められ、Week 28 まで上昇し、その後 Week 52 まで維持された。デュークラバシチニブ切替え群では Week 16 でプラセボからデュークラバシチニブ切替え後に上昇し、その後 Week 52 まで良好な結果を維持した。ACR 50 改善率及び ACR 70 改善率も同様の傾向が認められた。また、Week 52 までの主な副次評価項目の経時変化についても、患者報告アウトカムの評価項目を除き、全体集団と同様の傾向が示された。

以上より、全体として、Week 52 までの長期の有効性についても全体集団と比較して大きな違いはなく、日本人 PsA 被験者においてもデュークラバシチニブの効果の持続が認められた。

以上の結果から、055 試験において、日本人 PsA 被験者に対するデュークラバシチニブの有効性は、全体集団とほぼ同様の傾向が示された。

Table 4.3.6-1: Week 16 時点の日本人被験者における有効性の概要（IM011055 試験、ランダム化集団、日本人部分集団）

	DEUC 6 mg			PBO			
Endpoint	**N**	**RESPONSE RATE (%)[a] (95% CI)**	**CHANGE FROM BASELINE (SE)[b] (95% CI)**	**N**	**RESPONSE RATE (%)[a] (95% CI)**	**CHANGE FROM BASELINE (SE)[b] (95% CI)**	**Δ (95% CI)[C]**
Primary Endpoint							
ACR 20	9	44.4 (13.7, 78.8)	N.A.	8	37.5 (8.5, 75.5)	N.A.	6.9 (-39.7, 53.6)
Secondary Endpoints							
HAQ-DI	9	N.A.	-0.0689 (0.11183) (-0.3087, 0.1710)	8	N.A.	-0.1882 (0.11875) (-0.4429, 0.0665)	0.1193 (-0.2340, 0.4726)
PASI 75[d]	3	33.3 (0.8, 90.6)	N.A.	6	16.7 (0.4, 64.1)	N.A.	16.7 (-44.4, 77.8)
SF-36 PCS	9	N.A.	2.228 (2.1321) (-2.345, 6.801)	8	N.A.	2.643 (2.2618) (-2.208, 7.494)	-0.415 (-7.090, 6.259)
MDA	9	33.3 (7.5, 70.1)	N.A.	8	25.0 (3.2, 65.1)	N.A.	8.3 (-34.7, 51.3)
ENTHESITIS RESOLUTION[e]	6	66.7 (22.3, 95.7)	N.A.	2	50.0 (1.3, 98.7)	N.A.	16.7 (-62.2, 95.6)
FACIT-FATIGUE	9	N.A.	1.9 (1.94) (-2.3, 6.0)	8	N.A.	2.9 (2.07) (-1.6, 7.3)	-1.0 (-7.4, 5.4)
DACTYLITIS RESOLUTION[c]	8	50.0 (15.7, 84.3)	N.A.	3	33.3 (0.8, 90.6)	N.A.	16.7 (-46.9, 80.3)
DAS28-CRP	9	N.A.	-1.4744 (0.50663) (-2.5610, -0.3878)	8	N.A.	-0.6607 (0.53781) (-1.8142, 0.4928)	-0.8137 (-2.4096, 0.7822)

[a] Response rate is the proportion of responders to total number of subjects in the Randomized Population, and in the subject subset for the endpoint where applicable.
[b] Change from baseline was analyzed using ANCOVA with treatment, randomization stratification variables, and baseline value as independent variables.

[c] Δ is the response rate risk difference for binary endpoint or adjusted change from baseline mean treatment difference for continuous endpoints. 95% CI for continuous endpoint is calculated using Wald method and Clopper-Pearson exact method for response rate.
[d] For PASI 75, total number of subjects is the number of subjects in the Randomized Population with at least 3% BSA and at least sPGA 2 at baseline with an assessment done at the visit of interest.
[e] For enthesitis resolution, total number of subjects is the number of subjects in the Randomized Population with enthesitis at baseline by LEI.
Source: M2.7.3 Table 3.2.2-1

4.3.7 TNF-IR 及び Bio-naïve 被験者に対する有効性

055 試験では Bio-naïve の患者に加え、TNF-IR 患者の組入れを可能とし、TNF-IR 被験者は全体集団の約 30%とすることとしていた。試験の結果、98 例（13.4%）の TNF-IR 被験者がランダム化され、投与を受けた。054 試験では、全ての被験者が Bio-naïve であった。ISE における TNF 阻害剤の治療歴別の有効性結果を Table 4.3.7-1 に示す。

ISE の部分集団解析の結果、Week 16 時点の ACR 20 改善率は、TNF-IR 被験者（ベースライン時の TNF 阻害剤の治療歴を有する被験者）で 48.7%、Bio-naïve 被験者（ベースライン時の TNF 阻害剤の治療歴のない被験者）で 54.9%であり、同程度であった。また、TNF-IR 被験者における Week 16 時点の ACR 20 改善率（48.7%）は、054 試験のデュークラバシチニブ群（全例が Bio-naïve、54.2%、Table 4.3.1-1 参照）と比較しても、大きな違いはなかった。

Table 4.3.7-1: 部分集団解析：TNF 阻害剤の使用歴別の Week 16 時点での ACR 20 改善率：ランダム化集団（Phase 3 Efficacy Pool）

ACR 20 Response	DEUC 6 mg N = 648	PBO N = 646
Baseline TNFi Use History: Experienced		
Total number of subjects	39	45
Responders, n (%)	19 (48.7)	14 (31.1)
Non-responders, n (%)	20 (51.3)	31 (68.9)
Non-responders due to ICE, n (%)	1 (2.6)	6 (13.3)
Non-responders due to missing data, n (%)	1 (2.6)	1 (2.2)
Response rate, % (95% CI)	48.7 (32.4, 65.2)	31.1 (18.2, 46.6)
Difference vs PBO, % (95% CI)	17.6 (-3.1, 38.3)	N.A.
Odds ratio vs PBO (95% CI)	2.10 (0.86, 5.12)	N.A.
Baseline TNFi Use History: Naïve		
Total number of subjects	273	267
Responders, n (%)	150 (54.9)	109 (40.8)
Non-responders, n (%)	123 (45.1)	158 (59.2)
Non-responders due to ICE, n (%)	18 (6.6)	13 (4.9)
Non-responders due to missing data, n (%)	5 (1.8)	2 (0.7)
Response rate, % (95% CI)	54.9 (48.8, 60.9)	40.8 (34.9, 47.0)
Difference vs PBO, % (95% CI)	14.1 (5.8, 22.5)	N.A.
Odds ratio vs PBO (95% CI)	1.77 (1.26, 2.49)	N.A.
Baseline TNFi Use History: Overall[a]		
Total number of subjects	312	312
P-value	0.7210	N.A.

Note: Includes data from Studies IM011054 and IM011055. Responders are subjects with ≥ 20% improvement from baseline, with respect to main estimand strategy. P-value at the last page for overall group is for the interaction of the treatment group with subgroup factor, based on a logistic regression model including treatment group, study, subgroup factor, and the interaction between treatment group and subgroup factor. The 95% CI for response rate is calculated using Clopper-Pearson exact method. Total number of subjects is the number of subjects in the Randomized Population by Baseline TNFi Use History.

[a] P-value for overall group is for the interaction of the treatment group with subgroup factor, based on a logistic regression model including treatment group, study, subgroup factor, and the interaction between treatment group and subgroup factor.

Souce: M2.7.3 Table 3.2.1.3-1

以上より、第 3 相試験の結果において、TNF 阻害剤による治療歴の有無によるデュークラバシチニブの有効性の違いは認められなかった。

その他の前治療歴（生物学的製剤を除く DMARDs、メトトレキサート、NSAIDs、グルココルチコイド）別の部分集団解析、並びに他の内因性及び外因性要因別の部分集団解析においても、Week 16 時点での ACR 20 改善率について、部分集団間及び全体集団との比較で特筆すべき違いは認められなかった（M2.7.3、3.2.1 項）。

4.4 効果の持続、耐薬性

データカットオフ時点で、055 試験の全ての被験者及び 054 試験で半数以上の被験者（328/615 例）が Week 52 までの実薬投与期間を完了していた。実薬投与期間の有効性の結果を以下に示す。

IM011055 試験における Week 52 までの有効性

- **ACR 改善率**：デュークラバシチニブ継続群での ACR 20 改善率は、Week 16 から Week 28 まで上昇し続け、Week 52 まで維持された。デュークラバシチニブ切替え群での ACR 20 改善率は、Week 16 から Week 52 の間で上昇した。デュークラバシチニブを投与されている被験者での ACR 20 改善率、ACR 50 改善率及び ACR 70 改善率は Week 28 まで上昇し続け、Week 52 まで維持された。デュークラバシチニブ群とプラセボ群の差は Week 4 以降に認められた。Week 16 でプラセボからデュークラバシチニブに切り替えたデュークラバシチニブ切替え群の被験者でも、同様の反応が認められた。
- **PASI 達成率**：デュークラバシチニブ継続群での PASI 75 達成率、PASI 90 達成率及び PASI 100 達成率は、Week 16 以降も上昇し続け、Week 52 まで維持された。デュークラバシチニブ群とプラセボ群の差は Week 4 以降に認められた。デュークラバシチニブ切替え群でも、同様の反応が認められた。
- **付着部炎の消失を達成した被験者の割合（LEI による評価）**は、デュークラバシチニブ継続群では Week 16 から上昇し続け、Week 52 まで維持された。デュークラバシチニブ群とプラセボ群の差は Week 8 以降に認められた。デュークラバシチニブ切替え群でも、同様の反応が認められた。
- **指趾炎の消失を達成した被験者の割合**は、デュークラバシチニブ継続群では Week 16 から上昇し続け、Week 52 まで維持された。デュークラバシチニブ群とプラセボ群の差は Week 8 以降に認められた。デュークラバシチニブ切替え群でも、同様の反応が認められた。

- **PGA-F スコア**は、デュークラバシチニブ継続群で Week 16 から上昇し続け、おおむね Week 52 まで維持された。デュークラバシチニブ切替え群では、Week 16 から上昇し、Week 52 まで維持された。
- **MDA 達成率**は、デュークラバシチニブ継続群で Week 16 から上昇し続け、Week 52 まで維持された。デュークラバシチニブ群とプラセボ群の差は Week 8 以降に認められた。デュークラバシチニブ切替え群でも、同様の反応が認められた。
- **DAS28-CRP**：デュークラバシチニブ継続群では、DAS28-CRP のベースラインからの変化量は Week 16 から Week 48 まで増加し続け、Week 52 まで維持された。デュークラバシチニブ切替え群では、DAS28-CRP のベースラインからの変化量は Week 16 から Week 48 の間に増加し、Week 52 まで維持された。DAS28-CRP 低疾患活動性を達成した被験者の割合は、デュークラバシチニブ継続群では Week 16 から上昇し続け、Week 52 まで維持された。デュークラバシチニブ群とプラセボ群の差は Week 4 以降に認められた。デュークラバシチニブ切替え群でも、同様の反応が認められた。
- **ASDAS-CRP**： ASDAS-CRP スコアの大幅な改善を達成した被験者の割合は、デュークラバシチニブ継続群で Week 16 から Week 28 まで上昇し、おおむね Week 52 まで維持され、デュークラバシチニブ切替え群で Week 20 から Week 52 の間で上昇した。ASDAS-CRP スコアの臨床的に重要な改善を達成した被験者の割合は、デュークラバシチニブ継続群で Week 16 から Week 32 まで上昇し、おおむね Week 52 まで維持され、デュークラバシチニブ切替え群で Week 16 から Week 52 の間で上昇した。
- **HAQ-DI**：HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量は、デュークラバシチニブ継続群では Week 16 以降、増加し続け、Week 52 まで維持された。デュークラバシチニブ群とプラセボ群の差は Week 8 以降に認められた。デュークラバシチニブ切替え群でも、同様の反応が認められた。HAQ-DI スコアに臨床的に意味のある改善が認められた被験者の割合は、デュークラバシチニブ継続群では、Week 20 から Week 32 まで上昇し続け、Week 52 まで維持された。デュークラバシチニブ群とプラセボ群の差は Week 8 以降に認められた。デュークラバシチニブ切替え群でも、同様の反応が認められた。
- **SF-36 PCS スコア**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継続群で Week 16 から増加し続け、Week 52 まで維持された。デュークラバシチニブ群とプラセボ群の差は Week 4 以降に認められた。デュークラバシチニブ切替え群でも、同様の反応が認められた。
- **FACIT-Fatigue** スコアのベースラインからの変化量は、デュークラバシチニブ継続群で Week 16 から Week 52 まで増加した。デュークラバシチニブ群とプラセボ群での反応は Week 16 まで同程度であった。デュークラバシチニブ切替え群でも、同様の反応が認められた。

IM011054 試験における Week 52 までの有効性（予備的データ）

- **PsA-modified SvdH 総スコア**：054 試験のデータベースロック時点で、ベースライン、Week 16 及び Week 52 のデータが入手可能であった被験者（デュークラバシチニブ群：163/306 例、プラセボ群：158/310 例）の予備的なデータを用いた解析では、Week 16 でプラセボからデュークラバシチニブに切り替えた被験者では、関節の構造的損傷の進行を示す傾きに明らかな（約 70%）減少が認められた。Week 52 時点での PsA-modified SvdH 総スコアのベースラインからの未調整

平均変化量（SD）がデュークラバシチニブ切替え群［0.9684（2.93273）］よりもデュークラバシチニブを継続群［0.6902（2.38838）］で低かったことから、デュークラバシチニブによる早期治療開始の意義が示された。以上より、Week 52 時点の予備的データを用いた解析結果から、52 週間デュークラバシチニブを継続投与した被験者で関節の構造的損傷の進行が持続的に抑制される可能性が示された（M2.7.3、3.1.6.2 項）。

4.5 有効性のまとめ

PsA 患者におけるデュークラバシチニブの有効性は、18 歳以上の疾患活動性を有する PsA 患者を対象とした 2 つの第 3 相検証試験（055 試験及び 054 試験）の結果に基づき主に評価した。

055 試験及び 054 試験の主要評価項目である Week 16 の ACR 20 改善率の結果から、デュークラバシチニブがプラセボに対して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善をもたらすことが示された。両試験の主な副次評価項目についても、複数の評価項目でデュークラバシチニブ群においてプラセボ群との統計学的な有意差が認められ、その他の評価項目でも同様の傾向が見られた。以下にデュークラバシチニブの有効性のまとめと考察を以下に示す。

<u>臨床アウトカム</u>

主要評価項目である Week 16 の ACR 20 改善率は、デュークラバシチニブ群でプラセボ群と比較して統計学的有意に高く（055 試験：$p = 0.0002$、054 試験：$p < 0.0001$）、プラセボに対するデュークラバシチニブ 6 mg QD の優越性が検証された。また、ISE においても、同様の傾向が示された（4.3.2.1 項）。

各試験の補足的解析（補足的 estimand 解析）及び感度分析（tipping point analysis）の結果は、主要解析の結果と一致していた。また部分集団解析においても、年齢、体重、BMI、性別の各部分集団において、Week 16 の ACR 20 改善率は一貫してデュークラバシチニブ群でプラセボ群と比較して高かった。同様に、人種別においても、被験者数が全体で 5 例と少なかった黒人又はアフリカ系アメリカ人を除き、Week 16 時点での ACR 20 改善率に差は認められなかった。ベースラインの疾患特性（すなわち、疾患重症度［DAS28-CRP］、指趾炎を有する被験者、hsCRP 高値、csDMARDs、NSAIDs 及び／又はステロイドの併用、並びに TNF 阻害剤の使用歴）を含む部分集団において、Week 16 時点の ACR 20 改善率はデュークラバシチニブ群でプラセボ群より良好であった。

また、055 試験及び 054 試験のいずれにおいても、主な副次評価項目の複数の評価項目について、デュークラバシチニブ群でプラセボと比較して統計学的に有意な改善が示された。

第 3 相試験の統合解析では、Week 16 時点で、関節外症状である付着部炎の消失（LEI 評価による）を達成した被験者の割合では、デュークラバシチニブ群で数値的に高かったものの、プラセボ群に対する統計学的に有意な差は認められなかった（4.3.2.3 項）。付着部炎に対するデュークラバシチニブの効果を補足するため、第 3 相試験の両試験における SPARCC 評価による付着部炎の消失が認められた被験者の割合（順位付けされていない事前に規定した副次評価項目）を評価した。

SPARCC は評価する付着部炎部位の数（18 ヵ所）が LEI（6 ヵ所）よりも多いため、LEI よりも識別能力及び反応性が優れていると考えられている[48]。さらに、付着部炎単体を評価した試験を含む PsA 患者を対象とした他試験においても、LEI では確認できなかった投与群間の差を SPARCC では確認できている[48,49,50]。PsA 患者を対象としたデュークラバシチニブの第 3 相試験でも、SPARCC では LEI と比べてベースラインの付着部炎スコアが高く、評価可能な被験者も多かったことから、SPARCC の方がより投与群間の差を識別することができたと思われる。第 3 相試験の統合解析において、SPARCC による評価でベースライン時に付着部圧痛が 1 ヵ所以上に認められた被験者のうち、Week 16 時点で付着部炎の消失（SPARCC スコア 0）を達成した被験者の割合は、デュークラバシチニブ群でプラセボ群と比較して名目上有意に高かった。また、個々の試験においても、054 試験で名目上有意に高く、055 試験で数値的に高かった（4.3.2.4 項）。

第 3 相試験の統合解析の事前に規定した解析において、ベースライン時に指趾炎数が 1 ヵ所以上であった被験者のうち、Week 16 時点で指趾炎の消失を達成した被験者の割合は、デュークラバシチニブ群でプラセボ群と比較して名目上有意に高く、個々の試験でも同様の傾向が認められた（4.3.2.5 項）。

付着部炎及び指趾炎の関節外症状についてのこれらの評価項目は、それぞれの完全な消失を示す指標であることから、臨床的に意味のある結果であり、関節外病変の寛解状態の達成におけるデュークラバシチニブの効果を示唆するものであった。

皮膚については、ベースライン時に病変が BSA の 3%以上かつ sPGA が 2 以上であった部分集団において、Week 16 に PASI 75 を達成した被験者の割合（順位付けされた主な副次評価項目）は、デュークラバシチニブ群でプラセボ群より統計学的に有意に高かった。より厳格な PASI 90 達成率及び PASI 100 達成率（順位付けされていない副次評価項目）は、デュークラバシチニブ群でプラセボ群より数値的に高かった（4.3.2.2 項）。

<u>疾患活動性に関する複合評価項目</u>

Week 16 時点の MDA 達成率、DAS28-CRP 及び DAPSA に基づく疾患寛解又は低疾患活動性を達成した被験者の割合（順位付けされた又は順位付けされていない副次評価項目）は、デュークラバシチニブ群でプラセボ群と比較して統計学的又は名目上有意に高かった（4.3.3 項）。DAS28-CRP（順位付けされた副次評価項目）、PASDAS 及び DAPSA のベースラインからの変化量は、全体的にデュークラバシチニブ群でプラセボ群と比較して低下（改善）した（4.3.3.2 項、4.3.3.4 項及び 4.3.3.3 項）。体軸病変への影響を評価する BASDAI でも同様の傾向が認められ、Week 16 時点で BASDAI スコアのベースラインからの 50%以上の改善を達成した被験者の割合は、055 試験においてデュークラバシチニブ群でプラセボ群と比較して名目上有意に高く、054 試験で数値的に高かった（4.3.3.5 項）。第 3 相試験のいずれにおいても、ASDAS-CRP では、臨床的に意味のある改善が認められた（4.3.3.6 項）。以上より、疾患活動性に関する複数の複合評価項目に基づき、プラセボと比べて、デューク

ラバシチニブにより全体的な PsA の疾患活動性が低下すること、及び疾患活動性の最適なコントロールを得られる被験者が多いことが示された。

関節の構造的損傷

Week 16 の PsA-modified SvdH 総スコアのベースラインからの変化量に関する事前に規定した解析では、デュークラバシチニブ群でプラセボ群に対する有意差は認められなかった。統計解析計画書に規定された解析方法をレビューしたところ、事前に規定された解析方法には方法論的及び解析上の限界があり、これらの結果は関節の X 線画像に対するデュークラバシチニブの影響を正しく反映していないことが判明した。データの非正規性及び規定された許容範囲外の X 線評価結果のより適切な取扱いを調整するため、解析方法を改訂し、事後解析を実施した。その結果、デュークラバシチニブはプラセボと比較して構造的損傷の進行を抑制することが示された（4.3.4.2 項）。これらの X 線検査の解析結果全体から、デュークラバシチニブが関節の構造的損傷の進行を抑制することが示された。また、Week 52 時点で X 線評価を実施した被験者から得られた予備的データから、デュークラバシチニブを 52 週間継続投与することにより、構造的損傷の進行を持続的に抑制する可能性が示された。

バイオマーカー

炎症性バイオマーカーの良好なコントロールは、PsA の疾患進行の抑制と関節損傷の予防に関与することが知られている。PsA 患者を対象とした臨床試験では、炎症バイオマーカーの発現量の低下がデュークラバシチニブ群でプラセボ群と比較して大きかった（3.2 項）。この結果は、デュークラバシチニブが全身性炎症及び疾患活動性の適切なコントロールに貢献し、臨床アウトカムの改善及び関節の構造的損傷の抑制に寄与したことを支持するものであった。

患者報告アウトカム

個々の試験及び第 3 相試験統合解析において、デュークラバシチニブは、患者報告アウトカムの関連する順位付けされた主な副次評価項目について、統計学的又は名目上有意な改善、若しくは数値的な改善を示した。Week 16 時点の HAQ-DI 及び SF-36 PCS について、デュークラバシチニブはプラセボと比較して統計学的に有意な改善を示したことから、デュークラバシチニブの PsA の身体機能の改善が示された（4.3.5.1 項及び 4.3.5.2 項）。

デュークラバシチニブは FACIT-Fatigue の改善を示し、プラセボに対して 054 試験では名目上有意な差、055 試験では数値的な差が示された。これは、055 試験では 054 試験と比較してベースラインの FACIT-Fatigue スコア及び CRP スコアの平均値が低く、ベースライン時の疾患活動性が低かったこと、そして、これらの疾患活動性の低い集団では炎症負荷及び疲労レベルが低く、結果的にこれらの改善を示しにくいことに起因すると考えられた。この考察は、各試験の部分集団解析において、ベースライン時の炎症マーカー（CRP 及び SAA）が高かった被験者で、プラセボ群と比較してデュークラバシチニブ群で FACIT-Fatigue スコアの改善が認められたという所見からも裏付けられる

（IM011054 Primary CSR Appendix 16.2.9、IM011055 Primary CSR Appendix 16.2.9 参照）。さらに、デュークラバシチニブによる FACIT-Fatigue スコアの改善は両試験の感度分析でも確認された。

また、デュークラバシチニブ群における Week 16 の患者報告アウトカムの改善は、SF-36 MCS、全ての SF-36 ドメインスコア、PsAID 12、EQ-5D-5L 及び PROMIS Sleep Disturbance 等でも認められた。全体として、これらの結果は、日常生活活動、身体的及び精神的機能、睡眠障害、疲労、皮膚に関連する QOL、並びに全体的な健康状態に関連する影響など、疾患の広範な影響に対するデュークラバシチニブの効果を示している。

5 安全性の概括評価

疾患活動性を有する PsA に対するデュークラバシチニブの臨床的安全性は、日本人を含む国際共同第 3 相 055 試験、海外第 3 相 054 試験及び海外第 2 相 084 試験パート A の結果に基づき評価した。

本申請時点で 055 試験及び 054 試験は継続中であり、055 試験は最後の被験者の Week 52 が完了する時点（2024 年 11 月 7 日）、054 試験は最後の被験者が Week 16 を完了する時点（2024 年 10 月 10 日）でデータカットオフを行った。安全性データは、これらのカットオフ日までに収集された全てのデータを含めた。

5.1 安全性評価の計画

5.1.1 安全性統合解析

PsA の安全性評価にあたり、第 2 相 084 試験（パート A のみ）及び第 3 相試験 2 試験（055 試験及び 054 試験）のデータを含む All PsA Safety Pool、並びに、第 3 相試験 2 試験（055 試験及び 054 試験）のデータを含む Phase 3 Safety Pool からなる、2 つの安全性統合解析（ISS）を実施した（Table 5.1.1-1）。ISS の詳細は、M2.7.4、1.1.1 項を参照のこと。

Table 5.1.1-1: 安全性の解析対象期間及び対象集団（055 試験、054 試験及び 084 試験パート A）

解析対象期間	投与群	被験者集団	データ収集期間
プラセボ対照期間（All PsA Safety Pool）	DEUC プラセボ アプレミラスト	055 試験、054 試験及び 084 試験でランダム化され、治験薬を 1 回以上投与された被験者	Day 1～Week 16 まで
52 週間統合期間*（Phase 3 Safety Pool）	DEUC 継続	055 試験及び 054 試験で DEUC 6 mg QD 群にランダム化され、DEUC を 1 回以上投与された被験者	Day 1～Week 52
	DEUC 切替え	055 試験及び 054 試験で Day 1 にプラセボ群にランダム化され、プラセボを 1 回以上投与された後、Week 16 に DEUC 6 mg QD 群に切り替えた被験者	
	アプレミラスト	055 試験で Day 1 にアプレミラスト群にランダム化され、アプレミラストを 1 回以上投与された被験者	
デュークラバシチニブ累積投与期間*（Phase 3 Safety Pool）	DEUC	055 試験及び 054 試験で Day 1 に DEUC 6 mg QD 群にランダム化され、DEUC を 1 回以上投与された被験者 055 試験及び 054 試験で Day 1 にプラセボ群にランダム化され、プラセボを 1 回以上投与された後、Week 16 に DEUC 6 mg QD 群に切り替えた被験者 055 試験で Day 1 にアプレミラスト群にランダム化され、アプレミラストを 1 回以上投与された後、Week 52 に DEUC 6 mg QD 群に切り替えた被験者	Day 1～Week 104

Source: M2.7.4 Table 1.1.1.3-1

全ての安全性解析は、治験薬投与集団に基づいて実施した。治験薬投与集団には、プラセボ対照投与期にランダム化された治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者及び実薬投与期に治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者が含まれた。被験者は、ランダム化時に割り付けられた投与群に関わらず、実際に投与された治験薬でグループ化された。

また、ISS では、内因性要因（年齢、性別、人種、体重、BMI）別及び外因性要因［地域、ベースライン時の TNF 阻害剤治療歴、ベースライン時の併用薬（生物学的製剤を除く DMARDs、メトトレキサート、NSAIDs、コルチコステロイド）、罹患期間］別の部分集団解析を実施した。

5.1.2 日本人部分集団解析

国際共同治験である 055 試験の日本人被験者 24 例に対し、部分集団解析を実施した。055 試験の日本人部分集団の安全性については 5.4.2 項に示した。

5.1.3 安全性評価項目

5.1.3.1 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 日以内に発現した事象を含めた。有害事象は、重症度及び治験薬との関連性を評価し、発現割合（事象が報告された被験者数を投与群の総被験者数で除した値）及び曝露期間で調整した発現率（100 人・年あたり、以下、EAIR）で評価した。ISS では MedDRA バージョン 27.1 を用いて有害事象をコード化した。

AESI

デュークラバシチニブの作用機序（TYK2 の阻害を介して IL-23/IL-17、IL-12 及び I 型 IFN を抑制）、過去の試験で観察されたデュークラバシチニブの安全性プロファイル（すなわち、皮膚関連事象）、心疾患、うつ病及び自殺傾向等の既知の併存疾患、並びに目標適応症の既承認薬で知られている安全性の懸念に基づき、以下を AESI として特定した。

- 皮膚関連事象（ざ瘡関連事象含む）
- 特に注目した感染症（帯状疱疹、単純ヘルペス、結核、インフルエンザ、日和見感染、COVID-19）
- 悪性腫瘍
- 横紋筋融解症／ミオパチー
- MACE 及び Extended MACE、ATE、VTE、中枢神経系血管障害
- うつ病及び SIB

上記のうち、MACE 及び Extended MACE、VTE 及び ATE、特定の感染症（帯状疱疹、単純ヘルペス、結核、インフルエンザ、日和見感染、COVID-19）、心脳血管関連事象、並びに SIB について、Adjudication Committee が盲検下で診断を判定及び確認した。

5.1.3.2 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図

M2.7.4、1.1.2.2 項及び 1.1.2.3 項を参照のこと。

5.1.4 全般的な曝露状況

5.1.4.1 被験者の内訳

All PsA Safety Pool

All PsA Safety Pool のプラセボ対照期間に治験薬を投与された被験者は、全体で 1529 例（デュークラバシチニブ群 714 例、プラセボ群 710 例及びアプレミラスト群 105 例）であった（M2.7.4、Table 1.2.1-1）。ほとんどの被験者が 16 週間の治験薬投与を完了し（それぞれ 93.0%、92.4%及び 85.7%）、投与中止の主な理由は、有害事象（それぞれ 2.4%、1.5%及び 9.5%）及び同意撤回（それぞれ 1.7%、3.2%及び 2.9%）であった。

Phase 3 Safety Pool

Phase 3 Safety Pool の 52 週間統合期間に治験薬を投与された被験者は、全体で 1347 例（デュークラバシチニブ継続群 644 例、デュークラバシチニブ切替え群 598 例及びアプレミラスト群 105 例）であった（M2.7.4、Table 1.2.1-2）。このうち、多くの被験者が 52 週間の治験薬投与を完了し（それぞれ 67.4%、71.7%及び 75.2%）、投与中止の主な理由は、有害事象（それぞれ 4.3%、2.5%及び 12.4%）及び同意撤回（それぞれ 3.6%、2.7%及び 4.8%）であった。

累積投与期間でデュークラバシチニブを投与された被験者は 1312 例であった（M2.7.4、1.2.1 項）。

5.1.4.2 治験薬の曝露

All PsA Safety Pool

All PsA Safety Pool のプラセボ対照期間で、治験薬の曝露期間の中央値はいずれの投与群も 112.0 日であった。16 週間以上治験薬を投与された被験者は、デュークラバシチニブ群 90.3%、プラセボ群 89.9%及びアプレミラスト群 79.0%であった（M2.7.4、Table 1.2.2-1）。

Phase 3 Safety Pool

Phase 3 Safety Pool の 52 週間統合期間で、治験薬の曝露期間の中央値は、デュークラバシチニブ継続群及びアプレミラスト群ではいずれも 364.0 日であり、デュークラバシチニブ切替え群では 252.0 日であった。52 週間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継続群（64.0%）及びアプレミラスト群（69.5%）で同様であり、切替え群ではいなかった（M2.7.4、Table 1.2.2-2）。

Phase 3 Safety Pool の累積投与期間で、曝露期間の中央値は 372.0 日であった。デュークラバシチニブを投与された被験者 1312 例のうち、82.9%が 16 週間以上、33.8%が 52 週間以上継続して投与され、デュークラバシチニブの総曝露期間は 1527.2 人年であった（M2.7.4、1.2.2 項）。

5.2 有害事象

All PsA Safety Pool 及び Phase 3 Safety Pool での安全性結果から、プラセボを対照とした 16 週間及びアプレミラストを対照とした 52 週間でのデュークラバシチニブ 6 mg QD 投与は、おおむね安全で、

忍容性は良好であった。PsA 患者でのデュークラバシチニブ投与による新たな安全性シグナルは特定されず、PsA患者で認められた安全性プロファイルは、PsO患者での安全性プロファイルと同様であった。デュークラバシチニブ投与により多く認められた有害事象は、SOC の「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」及び「皮膚および皮下組織障害」であった。

All PsA Safety Pool

プラセボ対照期間の有害事象の発現割合は、デュークラバシチニブ群（61.9%）ではプラセボ群（50.4%）より高く、アプレミラスト群（73.3%）より低かった（Table 5.2-1）。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の発現割合は、デュークラバシチニブ群はプラセボ群と同程度であったが、アプレミラスト群より低かった。全投与群で死亡は報告されなかった。

Phase 3 Safety Pool

52 週間統合期間の EAIR（100 人・年）は、デュークラバシチニブ継続群（234.0）及び切替え群（201.1）で同程度であり、いずれもアプレミラスト群（366.8）より低かった。52 週間統合期間でのデュークラバシチニブ継続群の有害事象の EAIR（234.0）は、プラセボ対照期間のデュークラバシチニブ群（362.7）よりも低かった（Table 5.2-1 及び Table 5.2-2）。

重篤な有害事象の EAIR は、デュークラバシチニブ継続群（6.7）及び切替え群（8.0）で同程度であり、いずれもアプレミラスト群（12.2）より低かった。52 週間統合期間でのデュークラバシチニブ継続群の重篤な有害事象の EAIR（6.7）は、プラセボ対照期間のデュークラバシチニブ群（5.7）と同程度であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の EAIR は、デュークラバシチニブ継続群（5.3）及び切替え群（4.5）で同程度であり、いずれもアプレミラスト群（15.2）より低かった。52 週間統合期間でのデュークラバシチニブ継続群の投与中止に至った有害事象の EAIR（5.3）は、プラセボ対照期間のデュークラバシチニブ群（8.5）よりも低かった。

Phase 3 Safety Pool の 52 週間統合期間では死亡は認められなかったが、Week 52 以降に 1 例が死亡した（5.2.2 項）。

累積投与期間での EAIR は、有害事象は 188.8 及び投与中止に至った有害事象は 4.1 であり、プラセボ対照期間のデュークラバシチニブ群（それぞれ 362.7 及び 8.5）と比較して低かったが、重篤な有害事象（7.0）ではプラセボ対照期間のデュークラバシチニブ群（5.7）と同程度であった（Table 5.2-1 及び M2.7.4 Table 2.1-3）。

Table 5.2-1: 安全性の要約：プラセボ対照期間 - All PsA Safety Pool - 治験薬投与集団

Adverse Event Category	DEUC 6 mg N = 714			PBO N = 710			APR 30 mg N = 105		
	n (%) m	P-Y	IR/ 100 P-Y	n (%) m	P-Y	IR/ 100 P-Y	n (%) m	P-Y	IR/ 100 P-Y
Deaths	0	211.5	0	0	209.9	0	0	29.1	0
SAEs	12 (1.7) 12	210.3	5.7	12 (1.7) 18	208.1	5.8	4 (3.8) 5	28.9	13.8
Treatment Related SAEs	2 (0.3) 2	211.4	0.9	3 (0.4) 6	209.8	1.4	1 (1.0) 1	29.1	3.4
AEs	442 (61.9) 996	121.8	362.7	358 (50.4) 769	141.5	253.0	77 (73.3) 210	15.1	510.1
Treatment Related AEs	181 (25.4) 337	172.9	104.7	96 (13.5) 169	194.0	49.5	44 (41.9) 76	22.0	199.6
AEs Leading to DC	18 (2.5) 19	211.0	8.5	11 (1.5) 12	209.8	5.2	11 (10.5) 19	28.8	38.2

AEs are treatment emergent AEs with an onset date on or after the first dose date of study treatment up to 30 days after the last dose date of treatment in the study. Includes events with a start date between first dose and the Week 16 visit date.
n = number of subjects; m = number of events; 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 in days for the selected AE under each treatment.
SAE = Serious Adverse Event; AE = Adverse Event (Treatment Emergent); DC = Discontinuation of treatment.
Includes data from IM011054, IM011055 and IM011084 Part A.
Source: M2.7.4 Table 2.1-1

Table 5.2-2: **安全性の要約：52 週間統合期間 - Phase 3 Safety Pool - 治験薬投与集団**

	DEUC 6 mg-DEUC 6 mg N = 644			PBO-DEUC 6 mg N = 598			APR 30 mg-APR 30 mg N = 105		
Adverse Event Category	**n (%) m**	**P-Y**	**IR/ 100 P-Y**	**n (%) m**	**P-Y**	**IR/ 100 P-Y**	**n (%) m**	**P-Y**	**IR/ 100 P-Y**
Deaths	0	549.2	0	0	358.3	0	0	85.8	0
SAEs	36 (5.6) 39	536.6	6.7	28 (4.7) 34	350.2	8.0	10 (9.5) 11	81.8	12.2
Treatment Related SAEs	5 (0.8) 5	548.4	0.9	6 (1.0) 6	357.0	1.7	1 (1.0) 1	85.8	1.2
AEs	507 (78.7) 1823	216.7	234.0	384 (64.2) 1073	190.9	201.1	92 (87.6) 384	25.1	366.8
Treatment Related AEs	207 (32.1) 507	413.2	50.1	136 (22.7) 267	300.6	45.2	53 (50.5) 107	55.9	94.7
AEs Leading to DC	29 (4.5) 30	548.0	5.3	16 (2.7) 17	357.3	4.5	13 (12.4) 21	85.5	15.2

AEs are treatment emergent AEs with an onset date on or after the first dose date of study treatment up to 30 days after the last dose date of treatment in the study. Includes events with a start date between first dose and the Week 52 visit date.
n = number of subjects; m = number of events; 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 in days for the selected AE under each treatment.
SAE = Serious Adverse Event; AE = Adverse Event (Treatment Emergent); DC = Discontinuation of treatment.
Includes data from IM011054 and IM011055.
Source: M2.7.4 Table 2.1-2

5.2.1 比較的よく見られる有害事象

デュークラバシチニブ群でよく見られた有害事象（発現割合 5%以上の SOC）は、「感染症および寄生虫症」（デュークラバシチニブ群 31.4%、プラセボ群 21.8%及びアプレミラスト群 32.4%）、「胃腸障害」（15.1%、9.6%及び 28.6%）、「皮膚および皮下組織障害」（12.5%、6.2%及び 5.7%）、「筋骨格系および結合組織障害」（6.7%、7.5%及び 10.5%）、「神経系障害」（6.2%、5.4%及び 15.2%）、「臨床検査」（5.3%、4.4%及び 7.6%）、「代謝および栄養障害」（5.2%、4.9%及び 10.5%）であった（M2.7.4、Table 2.1.1-1）。このうち、デュークラバシチニブ群でプラセボ群に比べて発現割合が高かったものは、「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」、「皮膚および皮下組織障害」であった。「感染症および寄生虫症」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の発現割合であったが、「胃腸障害」はデュークラバシチニブ群よりアプレミラスト群で多く認められ、「皮膚および皮下組織障害」はデュークラバシチニブ群でアプレミラスト群よりも発現割合が高かった。

デュークラバシチニブ群でよく見られた有害事象（発現割合 2%以上の PT）は、上気道感染（5.6%、3.2%及び 3.8%）、COVID-19（4.3%、3.4%及び 6.7%）、上咽頭炎（4.3%、5.4%及び 3.8%）、頭痛（3.4%、3.0%及び 7.6%）、下痢（3.1%、2.4%及び 10.5%）、口腔内潰瘍形成（3.1%、0.1%及び 0）、発疹（3.1%、0.6%及び 1.0%）、高血圧（2.9%、2.5%及び 6.7%）、咽頭炎（2.2%、0.6%及び 1.0%）、ざ瘡（2.1%、0 及び 1.0%）、悪心（2.0%、1.3%及び 6.7%）であった。このうち、上気道感染、口腔内潰瘍形成、発疹、咽頭炎及びざ瘡の発現割合は、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に比べて高かった。COVID-19、頭痛、下痢、高血圧及び悪心の発現割合は、デュークラバシチニブ群とプラセボ群で同程度であったが、アプレミラスト群で高かった。

Phase 3 Safety Pool

デュークラバシチニブ継続群又は切替え群でよく見られた有害事象（発現割合 5%以上の PT）は、上気道感染、上咽頭炎、COVID-19、下痢及び高血圧であった（M2.7.4、Table 2.1.1-2）。このうち、下痢の EAIR はアプレミラスト群（26.5）でデュークラバシチニブ継続群（6.8）又は切替え群（3.4）より高かったが、その他はデュークラバシチニブ継続群、切替え群及びアプレミラスト群で同程度であった。

5.2.2 死亡

All PsA Safety Pool のプラセボ対照期間及び Phase 3 Safety Pool の 52 週間統合期間では、死亡した被験者はいなかった（M2.7.4、2.1.2 項）。Phase 3 Safety Pool の累積投与期間では、055 試験のデュークラバシチニブ切替え群 1 例が OLE 期間の Day 815 に突然死により死亡した。治験責任医師により報告された当該被験者の死因は不明で、デュークラバシチニブとの関連は否定され、心血管突然死と判定された。

5.2.3 その他の重篤な有害事象

All PsA Safety Pool

重篤な有害事象の発現割合は、デュークラバシチニブ群（1.7%）及びプラセボ群（1.7%）のいずれもアプレミラスト群（3.8%）より低かった（Table 5.2-1）。重篤な有害事象は、デュークラバシチニブ群の 2 例に発現した肺炎及びプラセボ群の 2 例に発現した深部静脈血栓症を除き、全て 1 例のみの発現であった（M2.7.4、Table 2.1.3-1）。

Phase 3 Safety Pool

52 週間統合期間に認められた重篤な有害事象の EAIR（100 人・年）は、デュークラバシチニブ継続群（6.7）及び切替え群（8.0）のいずれも、アプレミラスト群（12.2）より低く、プラセボ対照期間のデュークラバシチニブ群（5.7）と同程度であった（Table 5.2-1 及び Table 5.2-2）。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎（デュークラバシチニブ継続群 2 例、切替え群 3 例）、虫垂炎（継続群 2 例）、半月板損傷（継続群 2 例）及び尿管結石症（アプレミラスト群 2 例）であった（M2.7.4、Table 2.1.3-2）。

累積投与期間のデュークラバシチニブ群での重篤な有害事象の EAIR は 7.0 であり、52 週を超えてデュークラバシチニブを長期投与された被験者での有害事象の EAIR の上昇は認められなかった（M2.7.4、2.1.3 項）。

5.2.4 投与中止に至った有害事象

All PsA Safety Pool

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（2.5%）ではプラセボ群（1.5%）と同程度であったが、アプレミラスト群（10.5%）より低かった（Table 5.2-1）。各投与群で 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は発疹、薬物過敏症及び乾癬性関節症（各 0.3%）、プラセボ群では乾癬（0.3%）、アプレミラスト群では悪心（2.9%）、下痢（1.9%）及び浮動性めまい（1.9%）であった（M2.7.4、Table 2.1.4.1-1）。

Phase 3 Safety Pool

52 週間統合期間に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象の EAIR（100 人・年）は、デュークラバシチニブ継続群（5.3）及び切替え群（4.5）のいずれも、アプレミラスト群（15.2）より低く、プラセボ対照期間のデュークラバシチニブ群（8.5）よりも低かった（Table 5.2-1 及び Table 5.2-2）。各投与群で 2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象（EAIR）は、デュークラバシチニブ継続群では乾癬性関節症（0.5）、ざ瘡、糸球体濾過率減少及び薬物過敏症（各 0.4）、切替え群では乾癬性関節症（0.6）、アプレミラスト群では悪心（3.5）、下痢、消化不良及び浮動性めまい（各 2.3）であった（M2.7.4、Table 2.1.4.1-2）。

累積投与期間のデュークラバシチニブ群での治験薬の投与中止に至った有害事象の EAIR は 4.1 であり、52 週を超えてデュークラバシチニブを長期投与された被験者での有害事象の EAIR の上昇は認められなかった（M2.7.4、2.1.4.1 項）。

5.2.5 特に注目した有害事象

本項では、AESI として評価した皮膚関連事象、感染症、悪性腫瘍、心血管事象並びにうつ病及び SIB の結果を示す。

5.2.5.1 皮膚関連事象

All PsA Safety Pool

皮膚関連事象の発現割合は、プラセボ群（3.5%）及びアプレミラスト群（3.8%）と比べてデュークラバシチニブ群（11.9%）で高かった（M2.7.4、2.1.5.1 項）。デュークラバシチニブ群で認められた主な皮膚関連事象（発現割合 1%以上の PT）は、発疹（デュークラバシチニブ群 3.1%、プラセボ群 0.6%、アプレミラスト群 1.0%）、ざ瘡（2.1%、0、1.0%）及びざ瘡様皮膚炎（1.1%、0.3%、0）であった。全体として、皮膚関連事象は主に軽度又は中等度であり、プラセボ群の湿疹 1 例及び乾癬 2 例を除き、重度又は重篤な事象は認められなかった。治験薬の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は発疹 2 例、ざ瘡、小水疱性皮疹及び酒さ 各 1 例、プラセボ群では乾癬 2 例、湿疹及び蕁麻疹 各 1 例に認められた。

ざ瘡関連事象の発現割合は、プラセボ群（0.8%）及びアプレミラスト群（1.9%）と比べてデュークラバシチニブ群（7.4%）で高かった。デュークラバシチニブ群で認められた主なざ瘡関連事象（発現割合 1%以上の PT）は、発疹（デュークラバシチニブ群 3.1%、プラセボ群 0.6%、アプレミラスト群 1.0%）、ざ瘡（2.1%、0、1.0%）及びざ瘡様皮膚炎（1.1%、0.3%、0）であった。いずれの事象も重度又は重篤ではなかった。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ざ瘡関連事象は、発疹 2 例、ざ瘡及び酒さ 各 1 例であった。

Phase 3 Safety Pool

52 週間統合期間に認められた皮膚関連事象の EAIR（100 人・年）は、デュークラバシチニブ継続群（19.1）及び切替え群（20.2）のいずれも、アプレミラスト群（11.0）より高かったが、プラセボ対照期間のデュークラバシチニブ群（43.7）より低く、曝露期間の延長に伴う EAIR の上昇は認められなかった（M2.7.4、2.1.5.1 項）。デュークラバシチニブ継続群で認められた主な皮膚関連事象（発現割合 1%以上の PT）は、発疹（EAIR：デュークラバシチニブ継続群 3.9、切替え群 2.5、アプレミラスト群 1.2）、ざ瘡（2.8、5.4、1.2）、蕁麻疹（1.6、0.8、0）及び毛包炎（1.5、2.0、0）であった。52 週間統合期間に認められた皮膚関連事象は全て軽度又は中等度であり、重篤な事象はなかった。治験薬の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継続群ではざ瘡 2 例、発疹、小

水疱性皮疹及び蕁麻疹 各 1 例、デュークラバシチニブ切替え群では発疹、蕁麻疹及びアレルギー性皮膚炎 各 1 例に認められた。

52 週間統合期間に認められたざ瘡関連事象の EAIR は、デュークラバシチニブ継続群（9.9）及び切替え群（10.5）のいずれも、アプレミラスト群（3.6）より高かったが、プラセボ対照期間のデュークラバシチニブ群（26.6）より低く、曝露期間の延長に伴う EAIR の上昇は認められなかった。デュークラバシチニブ群で認められた主なざ瘡関連事象（発現割合 1%以上の PT）は、発疹（EAIR：デュークラバシチニブ継続群 3.9、切替え群 2.5、アプレミラスト群 1.2）及びざ瘡（2.8、5.4、1.2）であった。いずれの事象も重度又は重篤ではなかった。治験薬の投与中止に至ったざ瘡関連事象は、デュークラバシチニブ継続群ではざ瘡 2 例及び発疹 1 例、デュークラバシチニブ切替え群では発疹 1 例に認められた。

All PsA Safety Pool 及び Phase 3 Safety Pool で得られた結果から、PsA 患者を対象とした試験でデュークラバシチニブ投与により認められた皮膚関連事象の AESI は、PsO 患者を対象とした試験で認められたものと同様であり、デュークラバシチニブの既知の安全性プロファイルとおおむね一致した。PsA 患者を対象とした試験では、皮膚関連事象の発現割合は低く、重度又は重篤の事象は認められなかった。これらの事象は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、投与中止に至る事象は少なかった。さらに、皮膚関連事象の発現割合、種類又は投与中止に至った有害事象について、長期投与に伴い経時的に増加する傾向は認められなかった。

5.2.5.2 感染症

5.2.5.2.1 感染症（SOC「感染症および寄生虫症」）

All PsA Safety Pool

SOC「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現割合は、デュークラバシチニブ群（31.4%）ではプラセボ群（21.8%）より高く、アプレミラスト群（32.4%）とは同程度であった（M2.7.4、2.1.5.2.1 項）。デュークラバシチニブ群で認められた主な感染症事象（PT で発現割合 1.0%以上）は、上気道感染（デュークラバシチニブ群 5.6%、プラセボ群 3.2%、アプレミラスト群 3.8%）、COVID-19（4.3%、3.4%、6.7%）、上咽頭炎（4.3%、5.4%、3.8%）、咽頭炎（2.2%、0.6%、1.0%）、尿路感染（1.5%、1.5%、1.9%）、気管支炎（1.3%、0.7%、2.9%）、口腔ヘルペス（1.3%、0.4%、1.9%）、気道感染（1.3%、0.6%、0）、扁桃炎（1.3%、0.3%、0）、胃腸炎（1.1%、1.1%、1.9%）、インフルエンザ（1.0%、0.6%、1.0%）であった。このうち、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と比べて発現割合が高かったものは、上気道感染、咽頭炎、気道感染及び扁桃炎であった。

全体として、感染症事象は主に軽度又は中等度であり、重度の感染症の有害事象は全ての投与群で少なく、デュークラバシチニブ群 2 例（気道感染及び肺炎）、プラセボ群 1 例（軟部組織感染）及

びアプレミラスト群 1 例（穿孔性腸憩室炎及び腹膜炎）であった。いずれも重篤な有害事象として報告された。

重篤な感染症事象の発現割合は低く、デュークラバシチニブ群（1.1%）ではプラセボ群（0.1%）より高く、アプレミラスト群（1.0%）とは同程度であった。デュークラバシチニブ群の 2 例に報告された肺炎を除き、重篤な感染症事象は全て 1 例のみの発現であった。重篤な感染症事象のうち、デュークラバシチニブ群の2例（尿路感染及び女性外陰部蜂巣炎）、プラセボ群1例（軟部組織感染）及びアプレミラスト群 1 例（穿孔性腸憩室炎）は、治験責任医師により治験薬との関連が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った重篤な感染症事象は、デュークラバシチニブ群で認められず、プラセボ群（軟部組織感染）及びアプレミラスト群（穿孔性腸憩室炎）の各 1 例に認められた。

治験薬の投与中止に至った感染症事象の発現割合は低く、デュークラバシチニブ群（0.4%）ではプラセボ群（0.1%）より高く、アプレミラスト群（1.9%）より低かった。デュークラバシチニブ群で投与中止に至った感染症事象は、気管支炎、蜂巣炎及び帯状疱疹（各 1 例）であった。

Phase 3 Safety Pool

52 週間統合期間に認められた、SOC「感染症および寄生虫症」の有害事象の EAIR（100 人・年）は、デュークラバシチニブ継続群（95.2）及び切替え群（95.7）のいずれも、アプレミラスト群（102.5）と同程度であったが、プラセボ対照期間のデュークラバシチニブ群（131.5）より低く、曝露期間の延長に伴う EAIR の上昇は認められなかった（M2.7.4、2.1.5.2.1 項）。デュークラバシチニブ継続群で認められた主な感染症事象（PT で発現割合 5%以上）は、上気道感染（EAIR：デュークラバシチニブ継続群 15.4、切替え群 15.6、アプレミラスト群 13.6）、COVID-19（12.4、10.7、16.9）及び上咽頭炎（12.2、17.3、9.9）であった。52 週間統合期間に認められた重篤な感染症事象の EAIR は、いずれの投与群も低く（1.8、2.5、2.3）、肺炎（継続群 2 例、切替え群 3 例）及び虫垂炎（継続群 2 例）を除き、重篤な感染症事象は 1 例のみの発現であった。治験薬の投与中止に至った感染症事象の EAIR は、いずれの投与群も低く（0.7、0.8、2.3）、投与中止に至った感染症事象はいずれも 1 例のみの発現であった。

累積投与期間でのデュークラバシチニブ群の感染症事象の EAIR は 80.9 であり、投与期間の延長に伴う発現率の上昇は認められなかった。

重篤な感染症及び SOC「感染症および寄生虫症」について、Week 16 及び Week 52 時点の曝露-反応解析を実施し、デュークラバシチニブの曝露量とこれらの事象の EAIR との間に相関関係は認められなかった（M2.7.2、3.3.2 項）。

5.2.5.2.2 特に注目した感染症

<u>帯状疱疹</u>

All PsA Safety Pool では、cSMQ「帯状疱疹」の発現割合（100 人・年あたりの EAIR）はデュークラバシチニブ群で 0.3%（0.9）及びプラセボ群で 0.4%（1.4）と同程度で、アプレミラスト群では発現しなかった（M2.7.4、2.1.5.2.2 項）。全ての「帯状疱疹」は、Infection Adjudication Committee に確認された。

Phase 3 Safety Pool での cSMQ「帯状疱疹」の EAIR（100 人・年）は、52 週間統合期間のデュークラバシチニブ継続群では 1.1 及び切替え群では 1.7、累積投与期間では 1.2 であり、All PsA Safety Pool のプラセボ対照期間の 0.9 と同程度であった。全ての「帯状疱疹」は、Infection Adjudication Committee に確認された。

播種性帯状疱疹は、デュークラバシチニブ切替え群の 1 例に認められた。当該被験者は 6[redacted] 歳女性で、帯状疱疹ワクチン接種歴又は帯状疱疹の既往歴がなく、Day 161 に播種性帯状疱疹を発現した。被験者は疼痛を伴う多神経分節性皮疹により入院し、標準治療により管理された。本事象により治験薬の投与は 41 日間中断され、後遺症なく回復した。本事象は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。52 週を超えて播種性帯状疱疹を新たに発現した被験者は認められなかった。

デュークラバシチニブを投与された被験者で、Infection Adjudication Committee に「帯状疱疹」と判定された被験者は 18 例であった。このうち 16 例は PT の帯状疱疹、1 例は PT の水痘、1 例は PT の播種性帯状疱疹であった。デュークラバシチニブ投与中に事象が発現した被験者のうち 14 例は、帯状疱疹の再活性化リスクが高い年齢群である 50 歳超であった。50 歳超の被験者 14 例のうち、帯状疱疹のワクチン接種歴を有する被験者はいなかった。

「帯状疱疹」のうち 2 例は重篤であり、1 例は上述の播種性帯状疱疹であった。もう 1 例は帯状疱疹ワクチン接種歴のない 5[redacted] 歳女性被験者で、スルファサラジンと prednisone の併用投与を受け、Day 506 に帯状疱疹を発現した。Day 508 に発熱及び下肢の皮膚病変の増加が認められ、救急医療サービスによる評価を受けた。二次細菌感染を合併した帯状疱疹と診断された。被験者は入院しなかったが、医学的に重要であるため重篤と報告された。治験薬の投与は中断され、本事象は治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。本事象は Infection Adjudication Committee により帯状疱疹と判定された。本事象後にヘルペス後神経痛の有害事象が報告された。

投与中止に至った非重篤な中等度の「帯状疱疹」が 2 例に発現した（デュークラバシチニブ継続群の 1 例及び OLE 期間中の 1 例）。

なお、Week 16 及び Week 52 時点の曝露-反応解析では、帯状疱疹を発現した被験者としなかった被験者の間でデュークラバシチニブの曝露量が同程度であり、曝露量に関連した傾向は認められなかった（M2.7.2、3.3.2 項）。

単純ヘルペス

All PsA Safety Pool では、cSMQ「単純ヘルペス」の発現割合（100 人・年あたりの EAIR）は、デュークラバシチニブ群では 1.7%（5.7）であり、プラセボ群の 0.8%（2.9）より高く、アプレミラスト群の 1.9%（6.9）と同程度であった（M2.7.4、2.1.5.2.2 項）。Infection Adjudication Committee に確認された「単純ヘルペス」は、デュークラバシチニブ群で 9 例（1.3%）、プラセボ群で 4 例（0.6%）、アプレミラスト群で 2 例（1.9%）であった。デュークラバシチニブ群で判定された 9 例のうち、6 例は PT の口腔ヘルペス、2 例は PT の単純ヘルペス、1 例は PT のヘルペス眼感染であった。プラセボ対照期間の判定された「単純ヘルペス」の EAIR は、デュークラバシチニブ群で 4.3、プラセボ群で 1.9 及びアプレミラスト群で 6.9 であった。

Phase 3 Safety Pool での cSMQ「単純ヘルペス」の EAIR（100 人・年）は、52 週間統合期間のデュークラバシチニブ継続群では 4.3 及び切替え群では 3.1 であり、All PsA Safety Pool のプラセボ対照期間の 5.7 と比べて発現率の上昇は認められなかった。52 週間統合期間に Infection Adjudication Committee に「単純ヘルペス」と判定された被験者は、デュークラバシチニブ継続群で 20 例、切替え群で 10 例、アプレミラスト群で 4 例であった。ヘルペス眼感染が切替え群の 1 例に 2 件発現し、いずれも「単純ヘルペス」と判定された。デュークラバシチニブの投与中止に至った「単純ヘルペス」は、切替え群 1 例に口腔ヘルペスが認められた。52 週間統合期間での判定された「単純ヘルペス」の EAIR は、デュークラバシチニブ継続群で 3.7、切替え群で 2.8 及びアプレミラスト群で 4.8 であった。

Phase 3 Safety Pool の累積投与期間での cSMQ「単純ヘルペス」の EAIR（100 人・年）は 3.1 であり、All PsA Safety Pool のプラセボ対照期間の 5.7 と比べて発現率の上昇は認められなかった。累積投与期間に Infection Adjudication Committee に「単純ヘルペス」と判定された被験者は 40 例（3.0%）であった。累積投与期間での判定された「単純ヘルペス」の EAIR は 2.7 であり、プラセボ対照期間の 4.3 と比べて発現率の上昇は認められなかった。

All PsA Safety Pool 及び Phase 3 Safety Pool では、重篤な「単純ヘルペス」は認められなかった。

結核

All PsA Safety Pool 及び Phase 3 Safety Pool の 52 週間統合期間で結核は認められなかった（M2.7.4、2.1.5.2.2 項）。Phase 3 Safety Pool の累積投与期間で、潜伏結核が 12 例の被験者に認められた。これらの被験者は、OLE 期間への適格性を判定するために、治験実施計画書で規定された Week 52 来院時の結核検査によって特定された。特定された被験者の地理的地域は、5 例が南米（メキシコ）、5 例が欧州（ポーランド 2 例、チェコ 1 例、ハンガリー1 例）、2 例がアジアであった。

Infection Adjudication Committee による判定のために 12 例の検査結果の全てが送付されたが、うち 6 例はデータカットオフ日時点で判定結果が得られていない。判定結果が得られた 6 例のうち、4 例は Infection Adjudication Committee により潜伏結核と確認された。潜伏結核が認められた全ての被験者は、治験薬の投与を一時的に中断し、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。活

動性結核は認められなかった。潜伏結核の有害事象の半数以上は、一般集団での潜伏結核感染の有病率が高い（25%以上）国で検出された（中国、メキシコ、台湾）。

<u>インフルエンザ</u>

All PsA Safety Pool では、cSMQ「インフルエンザ」の発現割合（100 人・年あたりの EAIR）は、デュークラバシチニブ群で 1.3%（4.3）、プラセボ群で 0.6%（1.9）及びアプレミラスト群で 1.0%（3.4）といずれも低かった（M2.7.4、2.1.5.2.2 項）。「インフルエンザ」は全て Infection Adjudication Committee に報告され、デュークラバシチニブ群の 2 例及びプラセボ群の 1 例が「インフルエンザ」と判定された。

Phase 3 Safety Pool での cSMQ「インフルエンザ」の EAIR（100 人・年）は、52 週間統合期間のデュークラバシチニブ継続群では 3.0 及び切替え群では 2.8、累積投与期間では 2.5 であり、All PsA Safety Pool のプラセボ対照期間の 4.3 と比べて発現率の上昇は認められなかった。

All PsA Safety Pool 及び Phase 3 Safety Pool では、重篤又は投与中止に至った「インフルエンザ」は認められなかった。

Phase 3 Safety Pool の 52 週間統合期間に「インフルエンザ」が認められた被験者のうち、デュークラバシチニブ継続群 5 例、切替え群 2 例、アプレミラスト群 1 例が Infection Adjudication Committee に「インフルエンザ」と判定された。認められた PT は、インフルエンザ、A 型インフルエンザウイルス検査陽性、気管支炎及びウイルス感染であった。52 週間統合期間の判定された「インフルエンザ」の EAIR（100 人・年）は、デュークラバシチニブ継続群で 0.9、切替え群で 0.6、アプレミラスト群で 1.2 であった。Week 52 以降に 4 例が新たに「インフルエンザ」と判定され、累積投与期間では計 11 例が「インフルエンザ」と判定された（発現割合 0.8%、EAIR 0.7）。

<u>日和見感染症</u>

All PsA Safety Pool では cSMQ「日和見感染」に該当した事象は、デュークラバシチニブ群 1 例の PT ヘルペス眼感染であったが、当該事象は Infection Adjudication Committee に「単純ヘルペス」と判定された（M2.7.4、2.1.5.2.2 項）。Phase 3 Safety Pool の 52 週統合期間では、デュークラバシチニブ継続群で「単純ヘルペス」と判定された PT ヘルペス眼感染が 1 例、切替え群では「帯状疱疹」と判定された PT 播種性帯状疱疹が 1 例、「単純ヘルペス」と判定された PT ヘルペス眼感染が 1 例に 2 件発現した。Week 52 以降の累積投与期間では、新たな日和見感染は報告されず、cSMQ「日和見感染」はデュークラバシチニブ群で 3 例に認められた。これら 3 例の事象は帯状疱疹及び単純ヘルペスの項に記載した。

一方、事前に規定した cSMQ「日和見感染」の検索では特定されなかったが、Infection Adjudication Committee により「日和見感染」と判定された事象が 1 例認められた。本事象はデュークラバシチニ

ブ継続群 1 例に発現した腕のスポロトリコーシスであり、重症度は中等度で、非重篤であり、投与中止には至らなかった。

COVID-19

All PsA Safety Pool では、SMQ「COVID-19」の発現割合（100 人・年あたりの EAIR）は、デュークラバシチニブ群で 4.5%（15.5）及びプラセボ群で 3.7%（12.6）と同程度であり、アプレミラスト群では 6.7%（25.4）であった（M2.7.4、2.1.5.2.2 項）。PT の COVID-19 の疑い（デュークラバシチニブ群 1 例及びプラセボ群 2 例）を含む全ての「COVID-19」が Infection Adjudication Committee に報告され、デュークラバシチニブ群 31 例、プラセボ群 24 例、アプレミラスト群 7 例が「COVID-19」と確認された。重度又は重篤な「COVID-19」は認められなかった。治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された「COVID-19」は、デュークラバシチニブ群の 2 例に認められた。

Phase 3 Safety Pool の 52 週間統合期間では、デュークラバシチニブ継続群の SMQ「COVID-19」の EAIR（100 人・年）は 12.6 で、All PsA Safety Pool のプラセボ対照期間の 15.5 と比べて発現率の上昇は認められなかった。PT の COVID-19 肺炎及び急性 COVID-19 後症候群が各 1 例に発現し、いずれもデュークラバシチニブ切替え群であった。52 週間統合期間に Infection Adjudication Committee に「COVID-19」と判定された被験者は、デュークラバシチニブ継続群で 63 例、切替え群で 34 例及びアプレミラスト群で 13 例であり、EAIR（100 人・年）はそれぞれ 12.2、9.8 及び 16.9 であった。切替え群の COVID-19 肺炎は重篤と判断された。当該被験者は、2022 年 4 月に COVID-19 ワクチン接種を完了し、2023 年 3 月に重篤な COVID-19 肺炎を発現したが、治療により回復した。治験薬と関連ありと判断された「COVID-19」は、デュークラバシチニブ継続群の 4 例、切替え群の 5 例及びアプレミラスト群の 1 例であった。重度の「COVID-19」は認められなかった。

Phase 3 Safety Pool の累積投与期間での SMQ「COVID-19」の EAIR（100 人・年）は 9.4 であり、All PsA Safety Pool のプラセボ対照期間の 15.5 と比べて発現率は減少した。デュークラバシチニブ群の 130 例に「COVID-19」が報告された（PT は COVID-19、COVID-19 の疑い、COVID-19 肺炎、急性 COVID-19 後症候群）。累積投与期間に Infection Adjudication Committee に「COVID-19」と判定された被験者は 116 例 129 件であった。Week 52 以降に新たに報告された重度又は重篤な「COVID-19」はなかった。Week 52 以降に新たな治験薬と関連のある「COVID-19」が 2 例に発現した。

All PsA Safety Pool 及び Phase 3 Safety Pool のいずれの期間においても、治験薬の投与中止に至った「COVID-19」は認められなかった。

B 型肝炎ウイルスの再活性化

デュークラバシチニブの PsO を適応症とした本邦での初回申請時において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が重要な潜在的リスクと設定されたため、PsA 患者を対象とした 084 試験、054 試験及び 055 試験での B 型肝炎ウイルスウイルスの再活性化について検討した（M2.7.4、2.1.5.2.2 項）。

054 試験及び 055 試験では、日本、中国及び台湾の被験者は、HBcAb 陽性かつ HBsAg 陰性で、スクリーニング時の HBV DNA 量が検出されない場合、試験への参加が許可された。なお、治験期間中これらの被験者は、規定来院時に HBV DNA の定期的なモニタリングを受けるとともに、当該モニタリングにより HBV DNA が検出された場合は、永続的に治験薬の投与を中止することを治験実施計画書に規定した。

第 3 相試験では、HBcAb 陽性かつ HBsAg 陰性であった被験者計 53 例がランダム化された（054 試験 15 例、055 試験 38 例）。これら 53 例のうち、47 例が試験期間中のいずれかの時点でデュークラバシチニブを投与され、6 例（デュークラバシチニブ投与被験者 5 例、プラセボ投与被験者 1 例）が試験期間中に HBV DNA を検出されたが、定量は不可能であった。これらのデュークラバシチニブ投与被験者のうち 3 例は、HBV DNA を検出された後に試験を中止した。他のデュークラバシチニブ投与被験者 2 例は、HBV DNA の再検査結果では検出されず、その後も HBV DNA が検出されないまま投与を継続することができた。これらの 2 例のうち 1 例に軽度の ALT 及び AST 増加が同時に認められたが、その後正常化した。

B 型肝炎再活性化の報告はまれであり、第 3 相試験の一部の参加国（日本、中国、台湾）で許可された被験者集団であるベースライン時の B 型肝炎の血清学的検査で HBcAb 陽性かつ HBsAg 陰性で HBV DNA が定量不可能であった被験者に限定された。いずれの被験者も、上記の定期的な安全性モニタリング（規定来院時の定期的な HBV DNA 検査）によって偶発的に確認された事象であった。3 例とも活動性疾患を伴っておらず、抗ウイルス薬の予防投与及び治療目的の投与の報告もなかった。

5.2.5.2.3 感染症に関する結論

デュークラバシチニブ投与で認められた重篤な感染症事象の多くは典型的な市中細菌感染であり、標準的な医学的管理により臨床的後遺症なく回復した。All PsA Safety Pool 及び Phase 3 Safety Pool での重篤な感染症事象は、デュークラバシチニブの長期投与に伴う EAIR の上昇は認められず、経時的に減少した。PsA 患者では治療薬の種類にかかわらず感染症のリスクが高いことが知られているが、PsA 患者対象試験のデュークラバシチニブ投与被験者での重篤な感染症及び帯状疱疹の発現率は、PsA に対して承認されている他の薬剤で報告されている発現率と同程度であった。

PsO 患者を対象としたデュークラバシチニブの臨床試験データに基づき、上気道感染、単純ヘルペス及び帯状疱疹はデュークラバシチニブの副作用とされている。PsA 患者を対象とした臨床試験データからも、これらの事象は PsA 患者におけるデュークラバシチニブの副作用であることが確認された。デュークラバシチニブ投与に伴うインフルエンザ又は COVID-19 の発現率が上昇する傾向は認められず、潜伏結核及び B 型肝炎再活性化は、治験実施計画書に規定された定期的なモニタリング検査の結果として検出された。活動性結核又は B 型肝炎再活性化により抗ウイルス薬による治療

を受けた被験者はいなかった。デュークラバシチニブ投与に伴う日和見真菌感染が 1 例報告されたが、全身性又は重篤ではなかった。

5.2.5.3 悪性腫瘍

All PsA Safety Pool

プラセボ対照期間にデュークラバシチニブ群で悪性腫瘍は認められなかった（M2.7.4、2.1.5.3 項）。プラセボ群では 2 例（小腸癌 1 例、基底細胞癌及びボーエン病 1 例）に、アプレミラスト群では 1 例（腺癌）に悪性腫瘍が認められた。

Phase 3 Safety Pool

52 週間統合期間に認められた悪性腫瘍の EAIR（100 人・年）は、デュークラバシチニブ継続群（0.5）及び切替え群（0.6）のいずれも、アプレミラスト群（1.2）より低かった（M2.7.4、2.1.5.3 項）。52 週間統合期間にデュークラバシチニブ継続群で 3 例（神経膠芽細胞腫、肺腺癌及び前立腺癌 各 1 例）、切替え群で 2 例（子宮内膜癌第 0 期及び甲状腺乳頭癌 各 1 例）及びアプレミラスト群で 1 例（腺癌）の悪性腫瘍が報告された。いずれの悪性腫瘍も、治験責任医師により治験薬との関連を否定された。一方、神経膠芽細胞腫を除く悪性腫瘍は特定のリスク因子（年齢及び喫煙状況）と関連していた。

Week 52 以降に新たに 3 例の悪性腫瘍（前立腺癌、基底細胞癌及び移行上皮癌 各 1 例）が認められ、Phase 3 Safety Pool の累積投与期間でデュークラバシチニブ群の計 8 例に悪性腫瘍が報告された。移行上皮癌以外の悪性腫瘍は、治験責任医師により治験薬との関連を否定された。

All PsA Safety Pool 及び Phase 3 Safety Pool で認められた悪性腫瘍の結果から、デュークラバシチニブを投与された被験者での悪性腫瘍の EAIR は低く、死亡に至った事象やリンパ腫又はその他の血液悪性腫瘍は認められなかった。一部の被験者は、PsA であることに加えて、悪性腫瘍のリスク因子である高齢及び喫煙歴などを有していた。

5.2.5.4 心血管事象

5.2.5.4.1 MACE 及び Extended MACE

All PsA Safety Pool

All PsA Safety Pool で MACE と判定された事象は、デュークラバシチニブ群の 1 例 1 件（EAIR 0.5/100 人・年）及びプラセボ群の 1 例 2 件（EAIR 0.5/100 人年）に認められ、アプレミラスト群では認められなかった（M2.7.4、2.1.5.5.1 項）。プラセボ群の 1 例は PT の心筋梗塞及び心不全が認められ、いずれの事象も「心筋梗塞（ST 上昇）」と判定された。入院を要する不安定狭心症は認められず、MACE 及び Extended MACE は同じ EAIR であった。

デュークラバシチニブ群で MACE と判定された 1 例は、判定結果を安全性 DBL 後に受領したため、要約表には含まれていない。プラセボ対照期間に発現した重篤な虚血性視神経症であり、MACE（非致死性の脳卒中、虚血性）と判定された。本事象は、高血圧の既往歴を有する 6[redacted] 歳男性に発現し、治験薬の投与中止には至らず、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された（Module 5.3.5.3 Supplemental Safety Narrative）。

Phase 3 Safety Pool

52 週間統合期間に MACE と判定された事象は、デュークラバシチニブ継続群の 2 例（EAIR 0.4/100 人・年）、切替え群の 2 例（0.6/100 人・年）及びアプレミラスト群の 1 例（1.2/100 人・年）に認められた（M2.7.4、2.1.5.5.1 項）。入院を要する不安定狭心症は認められず、MACE 及び Extended MACE は同じ EAIR であった。MACE と判定された事象は、デュークラバシチニブ継続群では PT の脳出血及びラクナ梗塞が各 1 例、切替え群では PT の塞栓性脳卒中及び急性心筋梗塞が各 1 例、アプレミラスト群では、PT の急性心筋梗塞が 1 例に認められた。

累積投与期間での MACE の EAIR（100 人・年）は 0.5 であり、52 週間統合期間（0.4）からの投与期間の延長に伴う EAIR の上昇は認められなかった。累積投与期間では、Week 52 以降に MACE と判定された事象が新たに 4 例（PT の急性心筋梗塞、冠動脈不全、一過性脳虚血発作、突然死）に認められ、入院を要する不安定狭心症は報告されなかった。PT 突然死は、OLE 期間に移行したデュークラバシチニブ切替え群の 1 例に発現し、高血圧及び高脂血症の既往歴を有し薬物療法が行われていた 5[redacted] 歳男性であった。被験者の妻が目を覚ますと被験者は無反応な状態であり、救急医療サービスにより死亡が確認された。剖検は実施されず、事象の前日に症状又は問題は報告されていなかった。本事象は「心突然死」と判定された。

なお、Phase 3 Safety Pool での EAIR には、DBL 後に判定結果を入手した上述のプラセボ対照期間中に認められたデュークラバシチニブ群の MACE 事象は含まれていない。

5.2.5.4.2 血栓塞栓症事象

All PsA Safety Pool 及び Phase 3 Safety Pool で ATE は認められなかった（M2.7.4、2.1.5.5.2 項）。

All PsA Safety Pool

All PsA Safety Pool で VTE と判定されたデュークラバシチニブ群の被験者はいなかった。プラセボ群の 2 例に PT 深部静脈血栓症が発現し、CV Adjudication Committee により「深部静脈血栓症」と判定された（M2.7.4、2.1.5.5.3 項）。

Phase 3 Safety Pool

え群では 1 例（喫煙者）に PT の表在性静脈血栓症が認められた。いずれも「深部静脈血栓症」と判定され、非重篤であった。

累積投与期間での VTE の EAIR（100 人・年）は 0.1 であり、Week 52 以降に新たな VTE は報告されなかった。

5.2.5.4.3 その他の心血管事象

All PsA Safety Pool

All PsA Safety Pool では、判定されたその他の心血管事象はデュークラバシチニブ群では認められず、プラセボ群の 2 例に認められた（M2.7.4、2.1.5.5.4 項）。プラセボ群の 1 例は PT 心房細動が 2 件発現し、そのうち 1 件は重篤な有害事象と判断された。いずれの事象も「虚血を伴わない不整脈」と判定された。同一被験者に洞結節機能不全が 1 件発現し、「その他の心血管事象」と判定された。もう 1 例は PT 一過性脳虚血発作が発現し、「MACE ではない一過性脳虚血発作」と判定された。

Phase 3 Safety Pool

52 週間統合期間では、判定されたその他の心血管事象はデュークラバシチニブ継続群で 1 例及び切替え群で 1 例に認められ、PT は心房細動及び心室性不整脈であった。いずれも重篤とは判断されず、「虚血を伴わない不整脈」と判定された（M2.7.4、2.1.5.5.4 項）。

累積投与期間では、判定されたその他の心血管事象は Week 52 以降に更に 3 件発現した。1 件は重篤な PT 第二度房室ブロックであり、「虚血を伴わない不整脈」と判定された。同一被験者に重篤な PT 冠動脈疾患及び重篤な PT 心不全が発現し、それぞれ「冠動脈血行再建術」及び「心不全」と判定された。

5.2.5.4.4 心血管事象に関する結論

All PsA Safety Pool 及び Phase 3 Safety Pool での心血管事象の検討結果から、PsO 患者でのデュークラバシチニブの使用経験と同様に、PsA 患者対象試験のデュークラバシチニブ投与被験者で MACE、Extended MACE 又は VTE のリスクが増加する傾向は認められなかった。All PsA Safety Pool では、16 週間の投与期間にデュークラバシチニブ群で心血管事象は 1 例に認められ（DBL 後に判定結果を入手）、Phase 3 Safety Pool の心血管事象の EAIR は投与期間を通して低値で維持された。デュークラバシチニブ投与被験者での MACE 及び VTE の EAIR（DBL 時のデータに基づく）は、PsA に対して承認されている他の薬剤で報告されている発現率の範囲内であった。All PsA Safety Pool 及び Phase 3 Safety Pool で心血管事象を発現したデュークラバシチニブ投与被験者は、心血管リスク因子（例：高齢、高血圧、高脂血症、肥満、喫煙者、糖尿病）又は基礎疾患として心血管疾患（冠動脈疾患、アテローム性動脈硬化症）を有していた。

5.2.5.5 うつ病及び SIB

All PsA Safety Pool

うつ病事象の発現割合はいずれの投与群も低く、デュークラバシチニブ群（0.8%）ではプラセボ群（0.4%）より高かったが、アプレミラスト群（1.9%）より低かった（M2.7.4、2.1.5.6 項）。プラセボ群の 1 例を除き、重度又は重篤な事象は認められなかった。デュークラバシチニブ群及びアプレミラスト群で投与中止に至ったうつ病が各 1 例に報告された。

All PsA Safety Pool では、SIB 事象は報告されなかった。また 055 試験で、Adjudication Committee に SIB と判定された事象はなかった。

Phase 3 Safety Pool

52 週間統合期間に認められたうつ病事象の EAIR（100 人・年）は、デュークラバシチニブ継続群（1.8）及び切替え群（1.1）のいずれも、アプレミラスト群（2.3）より低く、また、プラセボ対照期間のデュークラバシチニブ群（2.8）より低かったことから、曝露期間の延長に伴う EAIR の上昇は認められなかった（M2.7.4、2.1.5.6 項）。重度又は重篤な事象はなかった。デュークラバシチニブ継続群及び切替え群で投与中止に至ったうつ病が各 1 例に認められた。

累積投与期間でのうつ病事象の EAIR（100 人・年）は 1.4 であり、投与期間の延長に伴う EAIR の上昇は認められなかった。重篤なうつ病事象は 055 試験の 1 例に認められ、うつ病の既往歴を有する 4[redacted] 歳の女性被験者が、OLE 期間中にうつ病性障害により入院した。デュークラバシチニブの投与は継続され、本事象は治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。その他のうつ病事象で、治験薬と関連ありと判断された事象又は治験薬の投与中止に至った事象はなかった。

Phase 3 Safety Pool では、SIB 事象はいずれの解析期間でも報告されなかった。また 055 試験で、Adjudication Committee に SIB と判定された事象はなかった。

All PsA Safety Pool 及び Phase 3 Safety Pool で認められたうつ病事象の結果から、うつ病事象の EAIR はアプレミラストと比べて低く、デュークラバシチニブの長期投与に伴う EAIR の上昇は認められなかった。デュークラバシチニブの投与により中止に至ったうつ病事象を発現した被験者は少なく、SIB 事象は認められなかった。PsA 患者ではうつ病、不安及び SIB などの精神障害関連の併存疾患の発現率が高いことが報告されているが、うつ病事象及び SIB 事象の安全性評価から、デュークラバシチニブ投与によるこれらのリスク増加を示す徴候は認められず、デュークラバシチニブの既知の安全性プロファイルと一致していた。

5.3 臨床検査値の評価、バイタルサイン及び心電図

5.3.1 臨床検査値の評価

全体として、試験期間中に認められた臨床検査値に関する経時的変化や顕著な異常（CTCAE グレードによる）の発現割合について、デュークラバシチニブ群、プラセボ群及びアプレミラスト群との間に意味のある差は認められなかった。顕著な臨床検査値異常は一過性かつまれであり、投与中止には至らなかった。デュークラバシチニブの長期投与に伴う臨床検査値の評価で新たな安全性所見は認められなかった。

5.3.1.1 血液学的検査

プラセボ対照期間中、ベースライン時のリンパ球数、好中球数、ヘモグロビン及び血小板数などの血液学的検査値の平均値は、投与群間で同程度であった。いずれの投与群においても、ベースラインからの平均変化量に、臨床的に意味のある変化は認められなかった（M2.7.4、3.1 項）。52 週間統合期間及び累積投与期間の長期のデュークラバシチニブ投与において、血液学的検査項目のベースラインからの変化はプラセボ対照期間と同様であり、新たな異常値発現の傾向は認められなかった。

プラセボ対照期間中に認められたグレード 3 以上の血液学的検査異常は、いずれの投与群も少なく、デュークラバシチニブ群で発現割合が高くなる傾向は認められなかった。52 週間統合期間及び累積投与期間の長期のデュークラバシチニブ投与においても、グレード 3 以上の血液学的検査異常が認められた被験者数は少なかった。

プラセボ対照期間中、いずれの投与群においても、多くの被験者の血液学的検査値はベースライン時に基準範囲内（グレード 0）であり、ベースライン後も基準範囲内であった。ベースラインからの経時的なグレードの変化は投与群間で違いは見られず、一定の傾向も認められなかった。52 週間統合期間及び累積投与期間の長期のデュークラバシチニブ投与においても、血液学的検査値がベースラインから 3 以上グレードが変化した被験者数は少なかった。

血液学的検査に関する有害事象の報告は、いずれの解析対象期間及び投与群でも少なく、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。

全体として、血液学的検査異常は、デュークラバシチニブ群及びプラセボ群で大きな差異は認められなかった。

5.3.1.2 血液生化学検査

5.3.1.2.1 肝機能検査

プラセボ対照期間中、ALT、AST、ALP 及びビリルビンの肝機能検査値は、いずれの投与群においても、ベースラインからの平均変化量に臨床的に意味のある変化は認められなかった（M2.7.4、3.2.1 項）。52 週間統合期間及び累積投与期間の長期のデュークラバシチニブ投与において、肝機能

検査値のベースラインからの平均変化量はプラセボ対照期間と同様であり、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

プラセボ対照期間中に認められたグレード 3 の肝機能検査異常は、いずれの投与群も少なく、デュークラバシチニブ群で発現割合が高くなる傾向は認められなかった。グレード 4 の肝機能検査異常はいずれの投与群でも認められなかった。52 週間統合期間及び累積投与期間の長期のデュークラバシチニブ投与においても、グレード 3 の肝機能検査値が認められた被験者数は少なかった。グレード 4 の肝機能検査値は、デュークラバシチニブ継続群のみ少数に認められた。

プラセボ対照期間中、いずれの投与群においても、ほとんどの被験者の肝機能検査値はベースライン時に基準範囲内（グレード 0）であり、ベースライン後も基準範囲内であった。ベースラインから 3 以上グレードが変化した肝機能検査値は、デュークラバシチニブ群で認められず、他の投与群では発現割合が低かった。52 週間統合期間及び累積投与期間の長期のデュークラバシチニブ投与においても、肝機能検査値がベースラインから 3 以上グレードが変化した被験者数は少なかった。

プラセボ対照期間中、ベースライン後に ALT 若しくは AST が ULN の 3 倍超若しくは 5 倍超増加、又は総ビリルビンが ULN の 2 倍超増加した被験者の割合は低く、デュークラバシチニブ群及びアプレミラスト群よりもプラセボ群で高かった。AST が ULN の 10 倍超増加した被験者がプラセボ群で 1 例認められた。52 週間統合期間及び累積投与期間の長期のデュークラバシチニブ投与において、プラセボ対照期間と比較して、ALT、AST 又は総ビリルビンの増加（ALT 若しくは AST が ULN の 3 倍超、5 倍超、10 倍超若しくは 20 倍超増加、又は総ビリルビンが ULN の 2 倍超増加）が、少数の被験者で新たに認められたが、新たな異常値発現の傾向は認められなかった。

プラセボ対照期間中、肝機能検査に関する有害事象の報告は少なく、重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象としてトランスアミナーゼ上昇がプラセボ群の 1 例（0.1%）で認められた。52 週間統合期間及び累積投与期間の長期のデュークラバシチニブ投与において、肝機能検査に関する有害事象の所見はプラセボ対照期間と同様であり、新たな異常値発現の傾向は認められなかった。Week 16 以降、デュークラバシチニブの投与を受けた 2 例に、投与中止に至った有害事象としてアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇が認められた。

Hy’s Law の基準に合致した薬物肝障害（ALT 又は AST が ULN の 3 倍超増加、かつビリルビンが ULN の 2 倍超増加）は、いずれの解析対象期間及び投与群においても認められなかった。

5.3.1.2.2 腎機能検査

プラセボ対照期間中、デュークラバシチニブ群のクレアチニン及び eGFR について、プラセボ群及びアプレミラスト群と比較して、ベースラインからの平均変化量に臨床的に意味のある変化は認められなかった（M2.7.4、3.2.3 項）。52 週間統合期間及び累積投与期間の長期のデュークラバシチニ

ブ投与において、デュークラバシチニブ群のクレアチニン及び eGFR のベースラインからの平均変化量はプラセボ対照期間と同様であり、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

いずれの解析対象期間中及び投与群においても、グレード 3 以上の血中クレアチニン増加は認められなかった。

プラセボ対照期間中、いずれの投与群においても、多くの被験者の血中クレアチニン値はベースラインからグレード 0 を維持していた。いずれの投与群においても、ベースラインから 3 グレード以上血中クレアチニン値が変化した被験者は認められなかった。52 週間統合期間及び累積投与期間の長期のデュークラバシチニブ投与において、デュークラバシチニブ投与によるクレアチニンの変化はプラセボ対照期間と同様であり、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

プラセボ対照期間中、糸球体濾過率減少がデュークラバシチニブ群の 2 例（0.3%）及びプラセボ群の 1 例（0.2%）で報告され、うちデュークラバシチニブ群及びプラセボ群の各 1 例（0.1%）が治験薬の投与を中止した。デュークラバシチニブ群の 1 例には慢性腎臓病及び 2 型糖尿病の既往歴があり、ベースライン時の eGFR は低値、クレアチニンは高値を示していた。また糸球体濾過率異常がデュークラバシチニブ群の 1 例（0.1%）で報告され、治験薬の投与中止に至った。当該被験者には高血圧、糖尿病及びステージ 2～3 の慢性腎臓病の既往歴があり、ベースライン時の eGFR は低値、クレアチニンは高値を示していた。血中クレアチニン増加がデュークラバシチニブ群の 2 例（0.3%）、プラセボ群の 1 例（0.1%）で報告され、このうちデュークラバシチニブ群の 1 例においては、糸球体濾過率減少も同時に報告された。いずれの事象も治験薬の投与中止には至らなかった。

52 週間統合期間中、糸球体濾過率減少がデュークラバシチニブ継続群の 4 例（0.6%）で報告され、うち 1 例が治験薬の投与を中止した。当該被験者には腎不全、高血圧及び糖尿病の既往歴があった。血中クレアチニン増加がデュークラバシチニブ継続群の 1 例（0.2%）、切替え群の 3 例（0.5%）で報告され、腎クレアチニン・クリアランス減少がデュークラバシチニブ切替え群の 1 例（0.2%）で報告されたが、いずれも投与中止に至る事象ではなかった。52 週間統合期間中にこれらの事象が認められた被験者には、デュークラバシチニブ切替え群の 1 例を除いて蛋白尿の既往歴があった。

累積投与期間中、新たに糸球体濾過率減少が 2 例、腎クレアチニン・クリアランス減少が 1 例で報告されたが、いずれも投与中止に至る事象ではなかった。累積投与期間中に報告されたこれらの事象は、1 例を除いて高血圧や糖尿病など腎疾患のリスク因子を有する被験者で認められた。2 型糖尿病、高血圧及びアテローム性動脈硬化症の既往歴を有するデュークラバシチニブ群の 1 例に、Week 20 及び Week 40 に糸球体濾過率減少が発現した。いずれの解析対象期間及び投与群でも、腎機能に関する重篤な有害事象は認められなかった。

5.3.1.2.3 CPK 上昇

プラセボ対照期間中、デュークラバシチニブ群の CPK 値は、プラセボ群及びアプレミラスト群と比較して、ベースラインからの平均変化量に臨床的に意味のある変化は認められなかった（M2.7.4、3.2.4 項）。52 週間統合期間及び累積投与期間の長期のデュークラバシチニブ投与において、CPK 値はプラセボ対照期間と同様であり、重要な傾向は認められなかった。

グレード 2 以上の CPK 上昇（ULN の 2.5 倍超）を注目すべき事象として分類した。グレード 2 以上の CPK 上昇は有害事象として報告されている場合がある。プラセボ対照期間中に認められたグレード 2 以上の CPK 上昇の発現割合は低く、全ての投与群で同程度であった。52 週間統合期間中に認められたグレード 2 以上の CPK 上昇は、プラセボ対照期間と比較して全ての投与群で多く認められ、デュークラバシチニブ継続群及び切替え群の発現割合は、アプレミラスト群と同程度であった。累積投与期間中、52 週間統合期間と比較して、長期のデュークラバシチニブ投与に伴ってグレード 2 以上の CPK 上昇の発現割合が上昇する傾向は認められなかった。

プラセボ対照期間中、いずれの投与群においても、ほとんどの被験者の CPK 値はベースライン時に基準範囲内（グレード 0）であり、ベースライン後も基準範囲内を維持していた。CPK 値がベースラインから 3 以上グレードが変化した被験者は、デュークラバシチニブ群（3 例）及びプラセボ群（5 例）ではほとんど認められず、アプレミラスト群では認められなかった。52 週間統合期間及び累積投与期間の長期のデュークラバシチニブ投与においても、CPK 値がベースラインから 3 以上グレードが変化した被験者は少なく、プラセボ対照期間中と比較して少数の被験者で新たに認められたが、新たな異常値発現の傾向は認められなかった。

プラセボ対照期間中、有害事象の血中クレアチンホスホキナーゼ増加の発現頻度は低く、デュークラバシチニブ群の 5 例（0.7%）及びプラセボ群の 3 例（0.4%）に認められ、アプレミラスト群では認められなかった。52 週間統合期間中、血中クレアチンホスホキナーゼ増加の EAIR（100 人・年）は、デュークラバシチニブ継続群で 2.8、切替え群で 4.5 であった。累積投与期間中、血中クレアチンホスホキナーゼ増加の EAIR は 2.3 であり、プラセボ対照期間の 2.4 と同程度であった。いずれの解析対象期間及び投与群でも、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象として報告された血中クレアチンホスホキナーゼ増加は認められなかった。

横紋筋融解症／ミオパチーの AESI を発現した被験者はいなかった。

5.3.1.2.4 脂質検査

<u>コレステロール</u>

プラセボ対照期間中、デュークラバシチニブ群の総コレステロール、HDL 及び LDL（空腹時）の検査値は、プラセボ群及びアプレミラスト群と比較してベースラインからの平均変化量に臨床的に意味のある変化は認められなかった（M2.7.4、3.2.5 項）。52 週間統合期間及び累積投与期間の長期の

デュークラバシチニブ投与において、総コレステロール値のベースラインからの変化はプラセボ対照期間とおおむね同様であり、経時的変化は見られなかった。

プラセボ対照期間中、グレード 3 のコレステロール増加は、デュークラバシチニブ群及びアプレミラスト群では認められず、プラセボ群の 1 例で認められた。グレード 4 のコレステロール増加は、いずれの投与群でも認められなかった。52 週間統合期間及び累積投与期間の長期のデュークラバシチニブ投与においても、コレステロール増加が見られた被験者数は少なく、52 週間統合期間中はデュークラバシチニブ群の 1 例、累積投与期間中は 1 例でのみ認められ、コレステロール増加に関する所見はプラセボ対照期間と同様であった。

プラセボ対照期間中、ほとんどの被験者のコレステロール値はベースライン時にグレード 0 又は 1 であり、ベースライン後もグレード 0 又は 1 を維持していた。いずれの投与群においても、コレステロール値がベースラインから 3 グレード以上変化した被験者は認められなかった。52 週間統合期間及び累積投与期間の長期のデュークラバシチニブ投与において、コレステロール値に関する所見はプラセボ対照期間と同様であった。

プラセボ対照期間中、コレステロール増加に関する有害事象（血中コレステロール増加及び高コレステロール血症）の発現は、いずれの投与群でも少なかった。52 週間統合期間及び累積投与期間の長期のデュークラバシチニブ投与において、コレステロール増加に関する有害事象の EAIR は、プラセボ対照期間とおおむね同様であった。いずれの解析対象期間及び投与群でも、コレステロール増加に関する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。

<u>トリグリセリド</u>

プラセボ対照期間中、デュークラバシチニブ群の空腹時トリグリセリドの検査値は、プラセボ群及びアプレミラスト群と比較してベースラインからの平均変化量に臨床的に意味のある変化は認められなかった（M2.7.4、3.2.5 項）。52 週間統合期間において、空腹時トリグリセリドのベースラインからの変化はプラセボ対照期間とおおむね同様であり、デュークラバシチニブの投与群でわずかな増加が認められた。累積投与期間中、長期のデュークラバシチニブ投与により、トリグリセリドの平均値はベースライン時の値まで低下していく傾向が見られた。52 週間統合期間及び累積投与期間の長期のデュークラバシチニブ投与においても、グレード 3 のトリグリセリド増加が認められた被験者数は少なく、プラセボ対照期間以降で新たに認められた被験者数も少なかった。グレード 4 のトリグリセリド増加は、デュークラバシチニブの投与群でほとんど認められず、累積投与期間中 1 例にグレード 4 のトリグリセリド増加が新たに認められた。

プラセボ対照期間中、ほとんどの被験者のトリグリセリド値はベースライン時にグレード 0 又は 1 であり、ベースライン後もグレード 0 又は 1 を維持していた。トリグリセリド値がベースラインから 3 グレード以上変化した被験者は、デュークラバシチニブ群でほとんど認められず（2 例）、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。52 週間統合期間及び累積投与期間の長期のデ

ュークラバシチニブ投与において、トリグリセリド値に関する所見はプラセボ対照期間と同様であり、新たな異常値発現の傾向は認められなかった。

プラセボ対照期間中、脂質検査値に関する有害事象（血中トリグリセリド増加、高トリグリセリド血症、高脂血症及び脂質異常症）の発現は、いずれの投与群でも少なかった。52 週間統合期間及び累積投与期間の長期のデュークラバシチニブ投与において、脂質検査値に関する有害事象の EAIR は、プラセボ対照期間とおおむね同様であった。いずれの解析対象期間及び投与群でも、脂質検査値に関する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。

5.3.1.2.5 その他の血液生化学検査

プラセボ対照期間中、デュークラバシチニブ群のその他の血液生化学検査値は、プラセボ群及びアプレミラスト群と比較してベースラインからの平均変化量に臨床的に意味のある変化は認められなかった（M2.7.4、3.2.6 項）。52 週間統合期間及び累積投与期間の長期のデュークラバシチニブ投与において、その他の血液生化学検査値のベースラインからの変化はプラセボ対照期間とおおむね同様であり、経時的変化は見られなかった。

5.3.1.3 その他の臨床検査

5.3.1.3.1 血清免疫グロブリン

プラセボ対照期間中、デュークラバシチニブ群の IgA、IgG、IgE 及び IgM の平均値は、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ベースラインからの変化は見られず、新たな異常値発現の傾向も認められなかった（M2.7.4、3.3.1 項）。52 週間統合期間及び累積投与期間の長期のデュークラバシチニブ投与下でも新たな異常値発現の傾向は認められなかった。

プラセボ対照期間中、免疫グロブリンに関する有害事象は血中免疫グロブリン E 増加のみで、プラセボ群の 1 例（0.1%）で認められた。52 週間統合期間中、血中免疫グロブリン A 増加及び血中免疫グロブリン E 増加が、デュークラバシチニブ切替え群の各 1 例に認められた。累積投与期間中、免疫グロブリンに関する有害事象は新たに認められなかった。いずれの解析対象期間及び投与群でも、免疫グロブリンに関する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。

5.3.1.3.2 HbA1c

プラセボ対照期間中、HbA1c の平均値に、臨床的に意味のあるベースラインからの変化は見られなかった（M2.7.4、3.3.2 項）。52 週間統合期間及び累積投与期間の長期のデュークラバシチニブ投与下でも臨床的に意味のあるベースラインからの変化は見られなかった。

5.3.1.3.3 CRP

プラセボ対照期間中、CRP のベースライン値は投与群間で同程度であった。Week 16 までの CRP の平均値は、いずれの投与群でも減少する傾向が見られ、その傾向は、プラセボ群と比較して、デュークラバシチニブ群及びアプレミラスト群で多く認められた（M2.7.4、3.3.3 項）。52 週間統合期間

中、デュークラバシチニブの投与群では、ベースラインからの CRP の平均変化量の減少は Week 52 まで継続して見られ（継続群：−4.163 mg/L、切替え群：−4.907 mg/L）、その傾向はアプレミラスト群（−2.965 mg/L）と比較して多く認められた。累積投与期間中、ベースラインからの CRP の平均変化量は 52 週間統合期間と同程度であった。この結果は、デュークラバシチニブの作用機序に基づくと予測されるものであり、この結果により意味のある炎症の軽減が示された。

5.3.1.3.4 尿検査

プラセボ対照期間中、尿検査に関するパラメーター（尿比重及び尿 pH）の平均値に、臨床的に意味のあるベースラインからの変化は見られず、新たな異常値発現の傾向も認められなかった（M2.7.4、3.4 項）。52 週間統合期間及び累積投与期間の長期のデュークラバシチニブ投与下でも尿検査について同様の所見が認められた。

5.3.2 心電図

プラセボ対照期間、52 週間統合期間及び累積投与期間中、PR、QRS、QTcB 及び QTcF の平均値に、臨床的に意味のあるベースラインからの変化は見られなかった（M2.7.4、4.1 項）。また、いずれの投与期間でも、ECG 検査値の顕著な異常が見られた割合は低く、投与群間でおおむね同程度であり、一定の傾向は認められなかった。

5.3.3 バイタルサイン

プラセボ対照期間、52 週間統合期間及び累積投与期間中、バイタルサインに臨床的に意味のあるベースラインからの変化及び顕著な異常は見られなかった（M2.7.4、4.2 項）。

5.4 特別な患者集団及び状況下における安全性

本項では、All PsA Safety Pool のプラセボ対照期間の内因性要因（年齢、性別、人種、体重及び BMI）別及び外因性要因［地域、ベースライン時の TNF 阻害剤の治療歴、ベースライン時の併用薬（生物学的製剤を除く DMARDs、メトトレキサート、NSAIDs、コルチコステロイド）、罹患期間］別の安全性結果、並びに 055 試験の日本人 PsA 被験者での安全性結果を示す。

5.4.1 内因性要因及び外因性要因の影響の検討

内因性要因及び外因性要因別の部分集団解析結果から、有害事象、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の発現状況は各部分集団と全体集団とで同様であり、部分集団別の安全性に臨床的に新たな懸念は認められなかった（M2.7.4、5.1 項）。

5.4.2 日本人 PsA 被験者における安全性

第 3 相国際共同試験 055 試験の日本人部分集団の安全性結果を示す（M2.7.4、5.2 項）。

055 試験の日本人部分集団では計 24 例の被験者が治験薬を投与され、その内訳は、デュークラバシチニブ群 9 例、プラセボ群 8 例及びアプレミラスト群 7 例であった。全体で被験者 23 例（95.8%）

がプラセボ対照期間の投与を完了し、プラセボ群の 1 例が有効性の欠如により投与を中止した。さらに、52 週間の実薬投与期間に 3 例の被験者が治験薬の投与を中止し、中止理由は有害事象（デュークラバシチニブ継続群 1 例）、同意撤回（切替え群 1 例）及び被験者の希望（アプレミラスト群 1 例）であった。

日本人部分集団での曝露期間の中央値は、16 週間のプラセボ対照期間では 112.0 日（範囲：42～114 日）、Week 16～Week 52 の実薬投与期間では 252.0 日（範囲：14～254 日）であった。

日本人部分集団でのプラセボ対照期間の有害事象の発現割合は、デュークラバシチニブ群（88.9%）ではプラセボ群（62.5%）及びアプレミラスト群（42.9%）より高かった。プラセボ対照期間に日本人部分集団で多く認められた SOC 別の有害事象は「感染症および寄生虫症」であり、デュークラバシチニブ群 5 例、プラセボ群 1 例及びアプレミラスト群 1 例であった。2 例以上認められた PT 別の有害事象は、デュークラバシチニブ群の 2 例に認められた咽頭炎のみであった。日本人部分集団のデュークラバシチニブ群では、プラセボ対照期間に重度又は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、試験期間全体で死亡した日本人被験者は報告されなかった。

日本人部分集団で認められた AESI は湿疹、毛包炎及び帯状疱疹 各 1 例で、いずれもデュークラバシチニブ群であった。いずれの事象も重症度は軽度で、毛包炎及び帯状疱疹は治験薬との関連があると判断された。

全体的に、055 試験の日本人部分集団で認められた有害事象の種類、発現割合及び重症度は全体集団と同様であり、これまでに得られているデュークラバシチニブの既知の安全性プロファイルと一致しており、PsA 患者での新たな安全性の懸念となる事象は認められなかった。

5.5 市販後データ

デュークラバシチニブに関して得られた全ての市販後データを包括的かつ詳細に検討した結果、PsO 患者の治療に対し、デュークラバシチニブの既知の良好なベネフィット・リスクバランスが変化するような重大な安全性及び有効性上の懸念は認められなかった。市販後データは、PsO 患者における臨床試験でのデュークラバシチニブの安全性プロファイルと一致していた（M2.7.4、6 項）。

5.6 安全性のまとめ

PsA に対するデュークラバシチニブの安全性は、第 3 相試験（055 試験、054 試験）及び第 2 相試験（084 試験パート A）の統合解析である All PsA Safety Pool（デュークラバシチニブ群 714 例）で評価し、長期安全性は第 3 相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を統合した Phase 3 Safety Pool（デュークラバシチニブ継続群 644 例、デュークラバシチニブ切替え群 598 例）で評価した。プラセボを対照とした 16 週間及びアプレミラストを対照とした 52 週間でのデュークラバシチニブ投与の忍容性はおおむね良好であった。また 055 試験の日本人部分集団解析の結果から、全体集団と同様の安全性プロファイルが確認され、日本人特有の新たな安全性の懸念は認めら

れなかった。デュークラバシチニブ 6 mg を投与された PsA 患者で認められた安全性プロファイルは、既承認の PsO 患者での安全性プロファイルと同様で、新たな安全性シグナルは特定されなかった。

- デュークラバシチニブ投与により多く認められた有害事象は、SOC の「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」及び「皮膚および皮下組織障害」であった。
- デュークラバシチニブはアプレミラストと比較して忍容性が良好であり、悪心、下痢及び嘔吐の発現頻度並びに投与中止に至った有害事象の発現頻度が低かった。
- 部分集団解析（性別、年齢、人種、生物学的製剤を除く DMARDs 併用、コルチコステロイド併用、TNF 阻害剤治療歴）において、安全性に臨床的に意味のある違いは認められなかった。
- OLE 期間で得られた PsA 患者での 52 週間を超える長期投与時の安全性プロファイルは、PsO 患者対象試験で得られている最長 5 年間の安全性プロファイルと一致していた。
- デュークラバシチニブに関する他の臨床安全性データと同様に、PsA 患者対象試験では、JAK1/2/3 阻害剤とは異なる安全性プロファイルが示され、血栓塞栓事象、MACE、悪性腫瘍、脂質異常症、肝毒性（肝炎ウイルスの再活性化を含む）及び血液学的変化のリスクの増加は認められなかった。
- プラセボ対照期間の肝機能、腎機能、脂質又はその他の血液生化学検査項目のベースラインからの変化や経時的な傾向について、プラセボ群又はアプレミラスト群とデュークラバシチニブ群で臨床的に意味のある差異は認められなかった。

6 ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 治療の背景

6.1.1 疾患又は症状

PsA の疾患又は症状については、1.2.1 項に示した。

6.1.2 現行の治療

PsA の現行の治療ついては、1.2.2 項に示した。

PsA に対して本邦で承認されている薬剤には、NSAIDs、csDMARDs、tsDMARDs、JAK 阻害剤及び生物学的製剤を含め多岐にわたるが、1.2.3 項にも示したとおり、いずれの製剤にも安全性の懸念がある。

csDMARDs のうち、メトトレキサートでは肝毒性及び骨髄抑制が報告されており、使用にあたっては定期的な臨床検査モニタリングを必要とする。また、重大な消化管疾患、リンパ腫を含む悪性腫瘍、日和見感染を含む重篤な感染症が副作用として報告されている [16]。

tsDMARDs のうちアプレミラストは、従来の経口治療薬と比べて安全性プロファイルの良好な経口治療薬であるが、重度の下痢並びに悪心及び嘔吐などの胃腸障害、うつ病、体重減少が発現する可能性があり、CYP450酵素誘導剤との薬物相互作用も知られている。さらに、アプレミラストでは、

消化管の副作用への懸念から初回用量を漸増する必要があり、重度腎機能障害患者に対する用量調整も必要である[17]。

JAK 阻害剤は、いずれも重篤な感染症、日和見感染及び結核を含む感染症のリスクがある。さらに、悪性腫瘍、MACE、VTE、死亡のリスクも報告されている[18]。

生物学的製剤は、いずれも重篤な感染症、日和見感染及び結核を含む感染症のリスクがある。さらに、悪性腫瘍、カンジダ感染症、炎症性腸疾患、アナフィラキシーなどの重篤な過敏症反応のリスクも報告されている。また、いずれの生物学的製剤も、注射部位反応のリスクがあり、免疫原性による効果の減弱の問題も認められている[19,20,21,22,23,24,25 26,27,28]。加えて、投与経路が IV 又は SC 投与であることから投与の利便性、患者のコンプライアンス及び副作用により投与中止となった場合の即時ウォッシュアウトについても課題を有している[45]。特に日本においては、注射製剤による通院や院内投与に伴う、患者の利便性及び医療従事者にかかる必要設備および人的リソースへの負荷が存在している[51,52]。

以上、PsA に対する既承認の全身治療薬には複数の選択肢があるが、生物学的製剤を含め、現時点で PsA を完治できる薬剤又は全ての患者に持続した高い有効性をもたらす薬剤はない。さらに、いずれの PsA 治療薬も安全性上の懸念、患者負担の大きい注射製剤であること、及び用量調整の必要があること等の問題がある。以上より、有効かつ安全で患者の負荷の少ない経口治療薬のニーズは高い。

6.2 ベネフィット

活動性 PsA 成人患者を対象とした第 3 相検証試験 2 試験において、デュークラバシチニブ 6 mg QD は、主要評価項目である ACR 20 改善率についてプラセボに対して統計学的に有意な改善を示した。また、主な副次評価項目である臨床アウトカム、疾患活動性、関節の構造的損傷及び患者報告アウトカムに関する複数の評価項目についても、プラセボに対する統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた。

2 つの第 3 相試験の結果に裏付けられた、PsA に対するデュークラバシチニブのベネフィットを以下に示す。

PsA の症状、疾患活動性、関節の構造的損傷、QOL に対する高い有効性：

臨床アウトカムが示す PsA の症状の改善

- 主要評価項目である Week 16 の ACR 20 改善率は、デュークラバシチニブ群でプラセボ群に比べて統計学的に有意に高く、デュークラバシチニブのプラセボに対する優越性が検証された（055 試験：p＝0.0002、054 試験：p＜0.0001）。また、より厳格な指標である ACR 50 改善率及び ACR 70 改善率についても、Week 16 時点でデュークラバシチニブはプラセボと比較して上回る改善効果を示した。この結果から、圧痛及び腫脹関節数の減少を含む PsA 症状の改善について、デュークラバシチニブは、臨床的に意味のある頑健な治療効果を示した。

- 皮膚病変に対する指標である PASI 75 達成率は、デュークラバシチニブ群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（両試験とも $p < 0.0001$）。爪病変に対する指標である PGA-F についてもデュークラバシチニブ群でプラセボ群と比べて良好な結果が得られた。これらの結果から、PsA の皮膚及び爪における病変についても、PsO で示された結果と同様の、デュークラバシチニブの高い治療効果が示された。
- 2 つの第 3 相試験の個別の結果及び統合解析の結果、付着部炎を有する PsA 被験者における、投与 16 週での付着部炎の消失を達成した被験者の割合（LEI 又は SPARCC に基づく評価）は、デュークラバシチニブ群でプラセボ群に比べて高い傾向が示された。また、指趾炎を有する PsA 被験者における投与 16 週の指趾炎の消失を達成した被験者の割合は、いずれもデュークラバシチニブ群でプラセボ群より高かった。これらは、付着部炎又は指趾炎の完全な消失を示す臨床的に意味のある指標に基づく結果であり、最終的な治療目標の 1 つである、PsA の関節外病変の寛解の達成に対するデュークラバシチニブの治療効果を示すものであった。

PsA の疾患活動性の抑制

- PsA の疾患活動性に関する厳格な指標である MDA を達成した被験者の割合は、投与 16 週時点でデュークラバシチニブ群でプラセボ群と比べて統計学的に有意に高かった（055 試験：$p = 0.0007$、054 試験：$p = 0.0012$）。
- 投与 16 週での DAS28-CRP のベースラインからの変化量、DAS28-CRP に基づく疾患寛解及び低疾患活動性の割合、並びにその他の複合評価項目（DAPSA、PASDAS 等）の結果においても、デュークラバシチニブでプラセボを上回る改善が示された。
- PsA の疾患活動性に関するこれらの結果は、現行の PsA の治療目標の 1 つである疾患活動性の抑制を示唆するものであった。

関節の構造的損傷に対する進行抑制

- 第 3 相試験（IM011054）の結果、関節の構造的損傷の進行抑制に関する評価項目（PsA-modified SvdH 総スコアのベースラインからの平均変化量、並びに関節の構造的損傷の進行が認められなかった被験者の割合）について、事前に規定した解析方法では、デュークラバシチニブのプラセボに対する統計学的有意差は認められなかった。しかしながら、ノンパラメトリック ANCOVA を用いた事後解析では、これらの評価項目について、デュークラバシチニブでプラセボを上回る効果が示唆された。
- 投与 52 週時の予備的なデータでも、デュークラバシチニブが関節の構造的損傷の進行を持続的に抑制することが示唆され、2 つの第 3 相試験におけるバイオマーカーの結果や疾患活動性に関する評価項目の結果（DAS28-CRP、DAPSA 及び PASDAS の結果、並びに、厳格な評価項目である MDA での統計学的有意差）も、デュークラバシチニブが PsA 患者の関節の構造的損傷の進行リスクを軽減する傾向を支持していた。
- これらに基づき、PsA 患者の関節の構造的損傷の進行に関して、デュークラバシチニブの抑制効果が示唆された。これらのデータは、短期又は長期の機能障害に至る関節の構造的損傷の進行を抑制するため、PsA 患者にデュークラバシチニブを早期から投与する重要性を示唆している。

患者報告アウトカムが示す QOL の改善

- 2 つの第 3 相試験において、患者報告アウトカムである HAQ-DI、SF-36 及び FACIT-Fatigue は、デュークラバシチニブでプラセボを上回る改善傾向を示した。
  - 日常生活動作の指標である HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量（改善）は、投与 16 週時点でいずれの試験でも統計学的に有意に大きかった（055 試験：$p = 0.0013$、054 試験：$p < 0.0001$）。
  - 全体的な健康状態の指標である SF-36 PCS スコアのベースラインからの変化量（改善）も、デュークラバシチニブ群でプラセボ群と比べて統計学的に有意に大きかった（055 試験：$p = 0.0002$、054 試験：$p < 0.0001$）。
  - 疲労の指標である FACIT-Fatigue について、いずれの試験でも統計学的有意差は示されなかったが、デュークラバシチニブ群でプラセボ群と比較して改善傾向が認められた。
  - これらの結果は、ACR 等の複合評価項目のコンポーネントの 1 つである VAS スケールによる疼痛評価や EQ-5D-5L 等のその他の患者報告アウトカムから得られた結果と同じ傾向を示しており、臨床アウトカムや疼痛に関するバイオマーカー（CRP、C1M、C4M 及び TNF 等）により認められた客観的エビデンスからも支持されるものであった。
- 以上より、身体機能／精神機能、日常生活動作、睡眠障害、疲労及び全体的な健康状態を示す、患者報告アウトカムの結果から、デュークラバシチニブが PsA 患者において、臨床的に意味のある QOL の改善をもたらすことが示された。

<u>幅広い患者層で示された有効性：</u>

- 2 つの第 3 相試験に組み入れられた患者は、そのベースラインの患者背景から、一般的な PsA 患者集団を代表するものであると考えられた。両試験の人口統計学的特性（年齢、性別、体重、人種、地域等）、疾患特性［罹病期間、重症度、予後因子（hsCRP 高値、指趾炎／付着部炎の有無）等］別の部分集団において、主要評価項目である ACR20 改善率は、ほぼ一貫して、デュークラバシチニブ群でプラセボ群と比べて高かった。
- PsA に対する前治療歴（NSAIDs、TNF 阻害剤、csDMARDs 等）の有無別の部分集団でも、デュークラバシチニブ群ではプラセボ群と比べて、全体的に良好な結果が得られた。デュークラバシチニブは、PsA 患者のうち、生物学的製剤による治療歴がない患者及び TNF 阻害剤に効果不十分又は不耐な患者のいずれにおいても、全体集団と一貫した有効性を示した。このことから、デュークラバシチニブは、いずれの PsA 治療薬の使用歴を有する患者においても、等しく有効性が期待できる薬剤であることが示された。
- デュークラバシチニブは、単独療法、又は生物学的製剤を除く DMARDs、メトトレキサート、NSAIDs、グルココルチコイドとの併用療法に関わらず、一貫して良好な有効性を示した。デュークラバシチニブは、単独療法の対象となる PsA 患者（すなわち、標準療法の csDMARDs が禁忌又は不耐の患者）を含む広範な PsA 患者集団に対する経口治療の代替選択肢になり得ることが示唆された。

- 以上より、2 つの第 3 相試験の部分集団結果に基づき、幅広い PsA 患者層に対してデュークラバシチニブの一貫した治療効果が確認された。デュークラバシチニブは、PsA のフェノタイプ、治療ライン、併用薬の種類及び有無にかかわらず、等しく効果を発揮することが示された。

<u>持続的な有効性：</u>

- 第 3 相試験（IM011055）のカットオフ時点において、デュークラバシチニブ群の各 ACR 改善率は投与 28 週まで上昇し、投与 52 週まで維持された。これにより、デュークラバシチニブの長期の有効性が示された。

第 3 相 055 試験の日本人部分集団において、主要評価項目である投与 16 週の ACR 20 改善率はデュークラバシチニブ群でプラセボ群より高く、全体集団と同様の傾向が示された。主な副次評価項目についても、日本人部分集団と全体集団でおおむね同様の結果が得られた。また、投与 52 週の有効性についても、全体集団とほぼ同様の傾向が認められた。以上より、日本人 PsA 患者におけるデュークラバシチニブの有効性は、PsA 患者全体の有効性とほぼ同様であることが示された。

デュークラバシチニブは、PsA を含む炎症性疾患に関与する炎症性サイトカイン IL-23、IL-12 及び I 型 IFN のシグナル伝達を媒介する TYK2 の選択的阻害薬である。第 3 相検証試験 2 試験において、デュークラバシチニブは、臨床症状、疾患活動性、関節の構造的損傷、及び QOL に関する複数の臨床指標について臨床的に意味のあるベネフィットをもたらし、その効果は長期に維持されることが示された。

デュークラバシチニブは、長期治療を要する慢性疾患である PsA に対し、臨床症状の改善、疾患活動性の抑制、関節の構造的損傷の進行抑制、及び QOL の改善をもたらす。デュークラバシチニブは、生物学的製剤未治療の患者及び TNF 阻害剤に対して効果不十分又は不耐な患者を含む、様々な治療歴を有する PsA 患者集団に対して同様の有効性を示す。また、デュークラバシチニブは、単独療法又は他の PsA 治療薬との併用療法に関わらず、等しく治療効果をもたらす。

さらに、デュークラバシチニブは、1 日 1 回投与の経口製剤である。生物学的製剤と比べて注射による負担がないこと、用量調整も不要であることから、長期間の治療を要する PsA 患者にとって、利便性が高いというベネフィットがある。

以上より、デュークラバシチニブは、PsA の幅広い患者集団に対して、有効かつ利便性の高い、新たな治療選択肢となり得る。

6.3 リスク

PsA 患者でのデュークラバシチニブの安全性プロファイルは、第 3 相 054 試験及び 055 試験、並びに第 2 相 084 試験の計 3 試験で評価した。プラセボを対照とした 16 週間及びアプレミラストを対照とした 52 週間でのデュークラバシチニブ投与の忍容性はおおむね良好であった。

デュークラバシチニブ 6 mg を投与された活動性 PsA 患者で認められた安全性プロファイルは、既承認の PsO 患者での安全性プロファイルと同様で、新たな安全性シグナルは特定されなかった。デュークラバシチニブ投与により多く認められた有害事象は、SOC の「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」及び「皮膚および皮下組織障害」であった。部分集団解析（性別、年齢、人種、生物学的製剤を除く DMARDs 併用、コルチコステロイド併用、TNF 阻害剤治療歴）の結果から、これらの部分集団別の安全性に特筆すべき意味のある違いは認められなかった。OLE 期間で得られた PsA 患者での 52 週間を超える長期投与時の安全性プロファイルは、PsO 患者対象試験で得られている最長 5 年間の安全性プロファイルと一致していた[53]。デュークラバシチニブに関する他の臨床安全性データと同様に、PsA 患者対象試験では、JAK1/2/3 阻害剤とは異なる安全性プロファイルが示され、血栓塞栓事象、MACE、悪性腫瘍、脂質異常症、肝毒性及び血液学的変化のリスクの増加は認められなかった。また 055 試験の日本人部分集団解析の結果から、全体集団と同様の安全性プロファイルが確認され、日本人特有の新たな安全性の懸念は認められなかった。

以上のとおり、PsA の臨床開発プログラムにおいてデュークラバシチニブの安全性プロファイルは十分に確認された。

重篤な感染症及び悪性腫瘍の重要な潜在的リスクを含め、投与中に発現する可能性のあるリスクを添付文書にて注意喚起する。臨床開発プログラムでは、まれ及び非常にまれな事象のリスクを明確にするための十分な投与期間を有する被験者数を評価するには限界があることから、進行中の長期継続投与試験、他の適応症を対象とした臨床試験及び市販後臨床試験から更なる安全性データを収集する予定である。

6.4 ベネフィットリスク評価

PsA の治療薬には複数の選択肢があるが、全ての患者で十分に効果が持続する薬剤はなく、いずれの薬剤にも重篤な副作用、注射剤の負荷の負担などの制限がある。PsA は長期治療を必要とする慢性疾患であることから、有効かつ安全で患者の負荷の少ない治療に対するニーズは高く、現行の治療では満たされないアンメットメディカルニーズが存在する。

今般、デュークラバシチニブの 2 つの第 3 相試験で得られたデータから、活動性 PsA を有する成人患者に対し、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、管理可能な安全性プロファイルが示された。これらに基づき、デュークラバシチニブの PsA に対するベネフィットリスクプロファイルは良好である。第 3 相国際共同試験の日本人部分集団において、全体集団と一貫した有効性及び安全性が確認されたことから、日本人 PsA 患者に対しても、デュークラバシチニブは有効で、管理可能な安全性プロファイルを有し、忍容可能であると考えられ、良好なベネフィットリスクプロファイルを有すると考える。

以上に基づき、デュークラバシチニブは活動性 PsA に対して高い有効性と管理可能な安全性プロファイルを有する経口投与可能な製剤として、PsA に対する新たな治療選択肢になり得る。

7 参考文献

[1] Mease PJ. Adalimumab: an anti-TNF agent for the treatment of psoriatic arthritis. Expert Opin Biol Ther 2005;5(11):1491-504.

[2] Finzel S, Englbrecht M, Engelke K, et al. A comparative study of periarticular bone lesions in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis . 2011 Jan;70(1):122-7.

[3] Ogdie A, Yu YiDing, Haynes K. Risk of Major Cardiovascular Events in Patients with Psoriatic Arthritis, Psoriasis and Rheumatoid Arthritis: A population-based cohort study. Ann Rheum Dis. 2015 Feb; 74(2): 326–332.

[4] Eder L, Gladman DD. Psoriatic arthritis: phenotypic variance and nosology. Curr Rheumatol Rep 2013;15:316.

[5] Haddad A, Chandran V. Arthritis mutilans. Curr Rheumatol Rep 2013;15(4):321.

[6] Krueger GG. Clinical features of psoriatic arthritis. Am J Manag Care 2002;8(6 Suppl):S160-70.

[7] Helliwell PS, Ruderman EM. Natural history, prognosis, and socioeconomic aspects of psoriatic arthritis. Rheum Dis Clin North Am. 2015;41:581-91.

[8] Michelsen B, Fiane R, Diamantopoulos AP, et al. A comparison of disease burden in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis. PLoS One 2015;10(4):e0123582

[9] Kotsis K, Voulgari PV, Tsifetaki N, et al. Anxiety and depressive symptoms and illness perceptions in psoriatic arthritis and associations with physical health-related quality of life. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012;64(10):1593-601.

[10] Tillett W, Shaddick G, Askari A, et al. Factors influencing work disability in psoriatic arthritis: first results from a large UK multicentre study. Rheumatology (Oxford) 2015;54:157-62.

[11] Karmacharya P, Chakradhar R, Ogdie A. The epidemiology of psoriatic arthritis: A literature review. Best Practice & Research Clinical Rheumatology. 2021;35:101692.

[12] Scotti L, Franchi M, Marchesoni A, Corrao G. Prevalence and incidence of psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis. Semin Arthritis Rheum. 2018;48:28-34.

[13] 梅澤慶紀. 特集乾癬性関節炎が分かる！−多角的アプローチで早期診断を Visual Dermatology. 2016;15(5):446-9

[14] 日本皮膚科学会乾癬性関節炎診療ガイドライン作成委員会 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 乾癬性関節炎研究班 乾癬性関節炎診療ガイドライン 2019. Available from:URL:https://www.dermatol.or.jp/uploads/uploads/files/guideline/PsAgl2019.pdf

[15] 日本脊椎関節炎学会 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）「強直性脊椎炎に代表される脊椎関節炎の疫学調査・診断基準作成と診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究」班 . 脊椎関節炎診療の手引き 2020 診断と治療社

[16] 沢井製薬株式会社　メトトレキサートカプセル 2mg「サワイ」　添付文書　2023 年 9 月改訂

[17] アムジェン株式会社　オテズラ®錠 10mg／オテズラ®錠 20mg／オテズラ®錠 30mg　添付文書　2025 年 3 月改訂

[18] アッヴィ合同会社　リンヴォック®錠 45mg／リンヴォック®錠 30mg／リンヴォック®錠 15mg／リンヴォック®錠 7.5mg／添付文書　2024 年 2 月改訂

[19] アッヴィ合同会社　ヒュミラ®皮下注 20mg シリンジ 0.2mL／ヒュミラ®皮下注 40mg シリンジ 0.4mL／ヒュミラ®皮下注 80mg シリンジ 0.8mL／ヒュミラ®皮下注 40mg ペン 0.4mL／ヒュミラ®皮下注 80mg ペン 0.8mL　添付文書　2025 年 2 月改訂

[20] ユーシービージャパン株式会社　シムジア®皮下注 200mg シリンジ／シムジア®皮下注 200mg オートクリックス　添付文書　2025 年 2 月改訂

[21] 田辺三菱製薬株式会社　レミケード®点滴静注用 100　添付文書　2022 年 11 月改訂

[22] 田辺三菱製薬株式会社　ステラーラ®皮下注 45mg シリンジ　添付文書　2024 年 8 月改訂

[23] ヤンセンファーマ株式会社　トレムフィア®皮下注 100mg シリンジ　添付文書　2025 年 3 月改訂

[24] アッヴィ合同会社　スキリージ®皮下注 150mg シリンジ 1mL／スキリージ®皮下注 75mg シリンジ 0.83mL／スキリージ®皮下注 150mg ペン 1mL　添付文書　2024 年 10 月改訂

[25] ノバルティスファーマ株式会社　コセンティクス®皮下注 300mg／コセンティクス®皮下注 150mg ペン／コセンティクス®皮下注 75mg シリンジ　添付文書　2024 年 10 月改訂

[26] 日本イーライリリー株式会社　トルツ®皮下注 80mg オートインジェクター／トルツ®皮下注 80mg シリンジ　添付文書　2024 年 7 月改訂

[27] 協和キリン株式会社 ルミセフ®皮下注 210mg シリンジ　添付文書　2024 年 3 月改訂

[28] ユーシービージャパン株式会社 ビンゼレックス®皮下注 160mg シリンジ／ビンゼレックス®皮下注 160mg オートインジェクター　添付文書　2025 年 1 月改訂

[29] Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, et al. 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. Arthritis Rheumatol. 2019 Jan; 71(1): 5-32.

[30] Gossec L, Kerschbaumer A, Ferreira RJO, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2023 update. Ann Rheum Dis. 2024 Jun; 83(6): 706-719.

[31] Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2005;52:3279-89.

[32] Mease PJ, Goffe BS, Metz J, et al. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. Lancet 2000;356:385-90.

[33] Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. Arthritis Rheum 2004;50:2264-72.

[34] Genovese MC, Mease PJ, Thomson GT, et al. Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy. J Rheumatol 2007;34:1040-50.

[35] Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). Arthritis Rheum 2005;52:1227-36.

[36] Antoni CE, Kavanaugh A, van der Heijde D, et al. Two-year efficacy and safety of infliximab treatment in patients with active psoriatic arthritis: findings of the Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT). J Rheumatol 2008;35:869-76.

[37] Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. Ann Rheum Dis 2005;64:1150-7.

[38] Zardin-Moraes M, de Silva A, Saldanha C, et al. Prevalence of Psoriatic Arthritis Patients Achieving Minimal Disease Activity in Real-world Studies and Randomized Clinical Trials: Systematic Review with Metaanalysis. The Journal of Rheumatology June 2020, 47 (6): 839-846.

[39] Mease PJ, Lertratanakul A, Anderson JK, et al. Upadacitinib for psoriatic arthritis refractory to biologics: SELECT-PsA 2. Ann Rheum Dis. 2021 Mar;80(3):312-320.

[40] Schneeberger EE, Citera G, Nash P, et al. Comparison of disease activity index for psoriatic arthritis (DAPSA) and minimal disease activity (MDA) targets for patients with psoriatic arthritis: A post hoc analysis of data from phase 3 tofacitinib studies. Semin Arthritis Rheum. 2023 Feb;58:152134.

[41] FDA Drug Safety Communication: FDA requires warnings about increased risk of serious heart-related events, cancer, blood clots, and death for JAK inhibitors that treat certain chronic inflammatory conditions. US Food & Drug Administration. Dec-2021.

[42] FDA Drug Safety Communication: Initial safety trial results find increased risk of serious heart-related problems and cancer with arthritis and ulcerative colitis medicine Xeljanz, Xeljanz XR (tofacitinib). US Food & Drug Administration, Feb-2021.

[43] Ali T, Kaitha S, Mahmood S. Clinical use of anti-TNF therapy and increased risk of infections. Drug Healthc Patient Saf 2013;5:79-99.

[44] Kerschbaumer A, Smolen JS, Ferreira RJO, Efficacy and safety of pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature research informing the 2023 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis et al. Ann Rheum Dis 2024;83:760-774.

[45] Fayad F, Ziade N, Merheb G, et al. Patient preferences for rheumatoid arthritis treatments: results from the national cross-sectional LER ACS study. Patient Preference and Adherence 2018:12, 1619-1625

[46] Xu Y, Sudharshan L, Hsu M, et al. Patient Preferences Associated with Therapies for Psoriatic Arthritis: A Conjoint Analysis. Am Health Drug Benefits. 2018 Nov; 11(8): 408-417.

[47] Ogdie A, et al. Experiences and Treatment Preferences in Patients With Psoriatic Arthritis: A Cross-Sectional Study in the Arthritis Power Registry Rheumatol Ther 2022;9:735-751.

[48] Maksymowych WP, Mallon C, Morrow S, et al. Development and validation of the Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) Enthesitis Index. Ann Rheum Dis 2009;68:948-53.

[49] Mease P, Gottlieb A, Berman A, et al. The efficacy and safety of clazakizumab, an antiinterleukin-6 monoclonal antibody, in a phase IIb study of adults with active psoriatic arthritis. Arthritis Rheumatol. 2016;68:2163-73.

[50] Mease PJ, Smolen JS, Behrens F, et al. A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24- week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial. Ann Rheum Dis. 2020;79:123-31

[51] 日本皮膚科学会乾癬分子標的薬安全性検討委員会 日本皮膚科学会ガイダンス 乾癬における生物学的製剤の資料ガイダンス（2022年度） Available from:URL: https://www.dermatol.or.jp/uploads/uploads/files/guideline/kansen2022.pdf

[52] 吉田弥生, 岡橋孝侍, 野田能成, et al. 薬剤師の病棟薬剤関連業務に関する医療従事者への意識調査 医療薬学 2011;37(10):591-598.

[53] Armstrong AW, Warren Richard B, Strober B, et al. Deucravacitinib in moderate to severe plaque psoriasis: 5-year, long-term safety and efficacy results from the phase 3 POETYK PSO-1, PSO-2, and LTE trials [poster]. Presented at: Winter Clinical Dermatology Conference – Hawaii; 14-19 Feb 2025.