Table of Contents

用語及び略号一覧 3
1 背景及び概観 8
1.1 デュークラバシチニブの概要 8
1.2 製剤の概要 8
2 個々の試験結果の要約 9
3 全試験を通しての結果の比較と解析 9

List of in-text Tables

Table 1.2-1: 臨床開発で使用した製剤の概要 8

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	－
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
bDMARD	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
CES	carboxylesterase	カルボキシルエステラーゼ
CI	confidence interval	信頼区間

略号	英語	日本語
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
csDMARD	conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug	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
DAS 28	Disease Activity Score	疾患活動性スコア 28
DAS 28-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
EQ VAS	EuroQol visual analogue scale	－
EQ-5D-5L	5-level EuroQoL 5-dimension	5 段階の EuroQoL 5 項目法

略号	英語	日本語
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
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

略号	英語	日本語
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	－
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	－
QTcF	QTc interval using Fridericia's method	Fridericia 補正 QT 間隔
R/L	right/left	右/左
R^2	coefficient of determination	決定係数
SAP	statistical analysis plan	統計解析計画書
SCS	Summary of Clinical Safety	－
SD	standard deviation	標準偏差

略号	英語	日本語
[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 背景及び概観

BMS-986165（以下、デュークラバシチニブ）は、選択性の高い強力な低分子の経口 TYK2 阻害剤であり、現在、PsA に対して開発中である。本剤は米国、EU 及び世界各国で PsO の治療薬として SOTYKTU®の販売名で既に承認されており、日本でも「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た。

本項では PsA を申請適応症とした申請データパッケージに含まれる臨床試験に使用された製剤について記載する。なお、PsA 患者を対象とした臨床開発プログラムの一環として、新たな生物薬剤学試験及び生体試料分析法は実施していない。

1.1 デュークラバシチニブの概要

PsA 患者を対象とした臨床開発プログラムの一部分として、PsO の開発プログラムで検証した新たな生体試料分析法は使用していないため、生物学的分析評価の概要は 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（以下、PsO 承認時の M2.7.1）を参照のこと。

1.2 製剤の概要

健康成人を対象とした第 1 相試験（IM011159 試験）、PsA 患者を対象とした海外第 2 相試験（IM011084 試験）、海外第 3 相試験（IM011054 試験）及び国際共同第 3 相試験（IM011055 試験）では、PsO の開発プログラムで使用された [redacted] ベースのフィルムコーティング錠を使用した（Table 1.2-1）。[redacted] フィルムコーティング錠の概要は PsO 承認時の M2.7.1 を参照のこと。

Table 1.2-1: 臨床開発で使用した製剤の概要

Formulation Type	Strength	PIN	Phase of Clinical Study	Study No.
Drug Substance: BMS-986165-01 Free Base				
Film-coated Tablets	12 mg	986165-K012-007	第 1 相	IM011159
			第 2 相	IM011084
	6 mg	986165-K006-031[a]	第 1 相	IM011159
			第 2 相	IM011084
			第 3 相	IM011054
				IM011055

2 個々の試験結果の要約

新たな生物薬剤学的試験は実施していない。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし。

Table of Contents

用語及び略号一覧 6
1 背景及び概観 11
1.1 臨床薬理プログラムの概要 11
1.1.1 薬物動態 11
1.1.1.1 母集団薬物動態 11
1.1.2 曝露-反応の概要 12
1.1.3 薬物間相互作用の可能性 13
1.1.4 薬力学 13
1.1.4.1 TYK2 阻害に対するデュークラバシチニブ及びその循環血中代謝物の寄与 13
1.1.5 用量設定 14
2 個々の試験結果の要約 15
2.1 臨床試験 17
2.1.1 IM011159 試験：メトホルミンとの薬物相互作用試験 17
2.1.2 乾癬性関節炎患者における薬力学 17
2.1.2.1 IM011084 試験：海外第 2 相試験 17
2.1.2.2 IM011054 試験：海外第 3 相試験 18
2.1.2.3 IM011055 試験：国際共同第 3 相試験 19
3 全試験を通しての結果の比較と解析 19
3.1 母集団薬物動態 19
3.2 内因性及び外因性要因の影響 22
3.2.1 内因性要因がデュークラバシチニブの薬物動態に及ぼす影響 23
3.2.1.1 年齢 23
3.2.1.2 体重 25
3.2.1.3 民族（日本人） 25
3.2.1.4 疾患の有無及びベースラインの疾患状態 29
3.2.1.5 肝機能 29
3.2.1.6 腎機能 30
3.2.1.7 その他の要因 32
3.2.2 外因性要因がデュークラバシチニブに及ぼす影響 32
3.2.2.1 食事の影響 32
3.2.2.2 薬物間相互作用-併用薬がデュークラバシチニブの PK に及ぼす影響 32
3.2.2.3 薬物相互作用－併用薬の PK に対するデュークラバシチニブの影響 33
3.3 曝露-反応解析 34
3.3.1 第 2 相及び第 3 相試験における有効性に関する曝露-反応解析（ACR） 34
3.3.1.1 曝露量に対する Week 16 の ACR 改善率の予測値 34
3.3.1.2 体重層別 ACR 改善率の予測 35
3.3.1.3 メトトレキサート併用の有無による ACR 改善率の予測 36

3.3.1.4 生物学的製剤の治療歴による ACR 改善率の予測 37
3.3.1.5 地域別 ACR 改善率の予測 37
3.3.2 第 2 相及び第 3 相試験における安全性の曝露-反応解析 38
3.4 薬力学データ 40
3.4.1 デュークラバシチニブによる TYK2 の選択的阻害 40
3.5 用量設定の根拠 43
3.5.1 第 2 相及び第 3 相試験の臨床試験結果 43
3.5.2 曝露-反応解析の結果 44
3.5.3 内因性及び外因性要因による曝露量範囲の妥当性 44
4 特別な試験 45
5 参考文献 45

List of in-text Tables

Table 2-1: 本臨床薬理の概要に含めた臨床試験 16

Table 3.1-1: PsA 患者における 6 mg QD 投与時のデュークラバシチニブ及び BMT-153261 の曝露量の予測値 22

Table 3.2.1.1-1: PPK 解析に含まれるデータにおける年齢層別の高齢被験者数 23

Table 3.3.1.1-1: デュークラバシチニブの曝露量（Cavgss）の変動による Week 16 の ACR 改善率（モデル予測値） 34

Table 3.3.1.2-1: 体重層別（60 kg 未満、60 kg 以上 90 kg 未満、90 kg 以上）Week 16 の ACR20 改善率の予測値 36

Table 3.3.1.5-1: 地域別 ACR20 改善率の予測値 38

List of in-text Figures

Figure 3.1-1: デュークラバシチニブの PPK フルモデルの共変量効果プロット 21
Figure 3.2.1.1-1: PsA 患者における年齢層別（65 歳以下又は 65 歳超）のデュークラバシチニブ曝露量の予測値（6 mg QD） 24
Figure 3.2.1.1-2: PsA 患者における年齢層別（40 歳以下、40 歳超から 65 歳以下又は 65 歳超）のデュークラバシチニブ曝露量の予測値（6 mg QD） 24
Figure 3.2.1.2-1: PsA 患者における体重別のデュークラバシチニブ曝露量の予測値（6 mg QD） 25
Figure 3.2.1.3-1: 人種／民族別（日本人、日本人以外のアジア人及びアジア人以外）のデュークラバシチニブ曝露量の予測値（6 mg QD） 26
Figure 3.2.1.3-2: 人種／民族別（日本人、日本人以外のアジア人及びアジア人以外）のデュークラバシチニブ Ctrough の予測値の経時的推移（055 試験） 26
Figure 3.2.1.3-3: 人種／民族別（日本人、日本人以外のアジア人及びアジア人以外）の BMT-153261 の Ctrough の予測値の経時的推移（055 試験） 27
Figure 3.2.1.3-4: 人種／民族別（日本人、日本人以外のアジア人及びアジア人以外）のデュークラバシチニブ Ctrough の実測値の経時的推移（055 試験） 28
Figure 3.2.1.3-5: 人種／民族別（日本人、日本人以外のアジア人及びアジア人以外）の BMT-153261 の Ctrough の実測値の経時的推移（055 試験） 28
Figure 3.2.1.4-1: 健康被験者及び PsA 患者におけるデュークラバシチニブの曝露量の予測値（6 mg QD） 29
Figure 3.2.1.5-1: PsA 患者における肝機能障害の程度ごとのデュークラバシチニブの曝露量の予測値（6 mg QD） 30
Figure 3.2.1.6-1: PsA 患者における腎機能障害の程度ごとのデュークラバシチニブの曝露量の予測値（6 mg QD） 31
Figure 3.2.2.2-1: PsA 患者における喫煙状況別デュークラバシチニブの曝露量の予測値（6 mg QD） 33
Figure 3.2.2.3-1: 併用薬の PK に対するデュークラバシチニブの影響 33
Figure 3.3.1.2-1: 体重層別の ACR 20 改善率と 90%予測区間 35
Figure 3.3.1.3-1: メトトレキサート併用の有無別の ACR20 改善率と 90%予測区間 36
Figure 3.3.1.4-1: 生物学的製剤使用の有無別の ACR20 改善率と 90%予測区間 37
Figure 3.3.1.5-1: 地域別の ACR20 改善率と 90%予測区間 38

Figure 3.3.2-1: 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（Week 16 及び Week 52) 39

Figure 3.3.2-2: 帯状疱疹、重篤な感染症及びグレード 3 以上の CPK 上昇の発現の有無で層別したデュークラバシチニブの曝露量（Week 16） 40

Figure 3.3.2-3: 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 上昇の発現の有無で層別したデュークラバシチニブの曝露量（Week 52） 40

Figure 3.4.1-1: デュークラバシチニブ、バリシチニブ、トファシチニブ及びウパダシチニブの血漿中濃度-時間推移と TYK2、JAK1/3 及び JAK2 に対する IC50 42

Figure 3.4.1-2: トファシチニブ、バリシチニブ、ウパダシチニブ及びデュークラバシチニブの JAK1/3、JAK2 及び TYK2 に対する 1 日あたりの平均阻害率 43

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	－
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
bDMARD	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
CES	carboxylesterase	カルボキシルエステラーゼ
CI	confidence interval	信頼区間

略号	英語	日本語
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
csDMARD	conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug	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
DAS 28	Disease Activity Score	疾患活動性スコア 28
DAS 28-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
EQ VAS	EuroQol visual analogue scale	－
EQ-5D-5L	5-level EuroQoL 5-dimension	5 段階の EuroQoL 5 項目法

略号	英語	日本語
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
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

略号	英語	日本語
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	―
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	―
QTcF	QTc interval using Fridericia's method	Fridericia 補正 QT 間隔
R/L	right/left	右/左
R^2	coefficient of determination	決定係数
SAP	statistical analysis plan	統計解析計画書
SCS	Summary of Clinical Safety	―
SD	standard deviation	標準偏差

略号	英語	日本語
[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 背景及び概観

本概要では、デュークラバシチニブ（BMS-986165）の新たに実施した臨床薬理試験及び母集団解析から得られた情報を要約し、デュークラバシチニブの PsA 患者における PK、PD、PPK 及び有効性及び安全性に関する曝露-反応（E-R）関係について記載する。

TYK2 シグナル伝達経路は PsA において極めて重要な役割を果たす。デュークラバシチニブは、TYK2 並びに I 型及び III 型インターフェロン、IL-23 及びその下流シグナル伝達カスケード（IL-17 及び IL-22 など）を含む PsA の発症及び疾患進行に関与する主要サイトカインを特異的に阻害すると予想される。デュークラバシチニブの PsA 患者に対する申請用量は 6 mg QD であり、これは M2.7.3 臨床的有効性の概要及び M2.7.4 臨床的安全性の概要に要約した臨床試験データ、並びに本概要に示す母集団解析によって裏付けられた。

デュークラバシチニブの臨床薬理プロファイルは、これまでに完了した第 1 相試験、疾患活動性を有する PsA を対象とした海外第 2 相試験 IM011084 試験（以下、084 試験）、海外第 3 相試験 IM011054 試験（以下、054 試験）及び国際共同第 3 相試験 IM011055 試験（以下、055 試験）のデータを含む PPK 及び E-R 解析により評価した。デュークラバシチニブ、その代謝物（BMT-153261 及び BMT158170）及び相互作用薬の薬物濃度は、分析時点で関連規制に従ってバリデートされた方法を用いて測定した。PsA 患者を対象とした臨床開発プログラムの一環として、新たな生体試料分析法は使用していないため、生物学的分析評価の概要は PsO を適応症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（以下、PsO 承認時の M2.7.1）を参照のこと。

1.1 臨床薬理プログラムの概要

1.1.1 薬物動態

PsA 患者へのデュークラバシチニブの反復投与は、健康被験者を対象とした単回又は反復投与と同様に速やかでほぼ完全な吸収を特徴とする PK プロファイルを示した。申請用量である 6 mg でのデュークラバシチニブの終末相半減期の平均値は健康成人で約 10 時間であり、PsA 患者の有効的半減期は約 11.42 時間と予測された。また、健康被験者への 1 日 1 回投与後の蓄積は中程度（1.4 倍未満）であり、PsA 患者に 6 mg QD を投与したときの予測値は 1.3 倍と同程度であった。デュークラバシチニブのトラフ濃度及び PPK 解析から、時間依存的な PK の変化はないことが示された。

健康成人を対象とした ADME の詳細は PsO を適応症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。

1.1.1.1 母集団薬物動態

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 相試験及び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。体重の 95 パーセンタイル（116 kg）で評価したデュークラバシチニブの分布容積（V2）は、代表値（80 kg）より約 38%高かった。人種を含むその他の共変量の効果は 80%～125%の範囲に含まれた。

最終モデルに含めた共変量は、CL に対する体重及び疾患の有無（PsA 又は健康被験者）、V2 に対する体重、KA に対する食事の有無及び製剤の種類であった。

共変量がデュークラバシチニブの曝露量に及ぼす影響を 3.1 に示す。

1.1.2 曝露-反応の概要

デュークラバシチニブの曝露量（Cavgss）と主要な有効性評価項目（Week 16 の ACR 改善率）及び特定の安全性評価項目（感染症および寄生虫症、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）との関係を、084 試験、054 試験及び 055 試験のデータを用いた E-R 解析により明らかにした。

Week 16 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。有効性に関する E-R 解析では、曝露量依存的な ACR20 改善率の増加が示された。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いずれの部分集団においても最大反応に近かった。このことから、6 mg QD から 12 mg QD へ投与量を増加しても、有効性（Week 16 の ACR 改善率）は意味のある増加を示さないと予測された。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。

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。

1.1.3 薬物間相互作用の可能性

デュークラバシチニブは、第 1 相及び第 2 相代謝、並びに腎及び糞便からの直接排泄を含む複数の経路を介して排泄され、排泄に関与する単一経路はない。デュークラバシチニブの ADME には複数の酵素及びトランスポーター（CYP1A2、CYP2B6、CYP2D6、CYP3A5、CES2、UGT1A9、OCT1、Pgp 及び BCRP）が関与しているが、これらの薬物相互作用試験の結果含め、併用薬がデュークラバシチニブの曝露量に臨床的に重要な影響を及ぼす可能性は低く、強力な CYP1A2 阻害薬、CYP1A2 誘導薬、UGT1A9 阻害薬、OCT1 阻害薬、胃酸分泌抑制薬と併用する場合又は喫煙者に投与する場合もデュークラバシチニブの用量調節は不要である。さらに、デュークラバシチニブが影響を及ぼす可能性があるトランスポーターの基質を用いた薬物相互作用試験で評価した併用薬の曝露量に対しても、デュークラバシチニブは意味のある影響を及ぼさなかった（PsO 承認時の M2.7.2 を参照）。また本申請に含まれるメトホルミン（腎 MATE2K 依存性薬物輸送及び肝 OCT1 依存性薬物輸送の基質）との薬物相互作用試験においても、デュークラバシチニブはメトホルミンの曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさず、両薬剤は投与量の変更をすることなく併用可能であることが示された。

1.1.4 薬力学

084 試験では、デュークラバシチニブ投与で PsA の疾患活動性に関連するバイオマーカー（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、TNFα、MMP1 及び MMP3 など）の低下が認められた。デュークラバシチニブ 6 mg QD 及び 12 mg QD いずれの投与でも IL-17A、IL-19 及び β-ディフェンシン-2 の平均濃度はベースラインと比較してそれぞれ 30%、50%及び 60%低下し、CRP、MMP3 及び C4M の平均値は、ベースラインと比較してそれぞれ 60%、20%%及び 10%低下した。

084 試験、054 試験及び 055 試験では、デュークラバシチニブの投与に伴う平均血小板数、リンパ球数、T 細胞数、B 細胞数、ナチュラルキラー（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、その阻害作用により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 PsA の患者を対象とした臨床試験からも示された。

1.1.4.1 TYK2 阻害に対するデュークラバシチニブ及びその循環血中代謝物の寄与

PsA 患者で予測される BMT-153261 の曝露量（Cavgss 又は AUC）は、未変化体であるデュークラバシチニブの約 35%であった（Table 3.1-1）。BMT-153261 及びデュークラバシチニブの TYK2 阻害活性は同程度であることから、BMT-153261 の薬理学的寄与は、BMT-153261 及びデュークラバシチニブの Cavgss の合計に対する BMT-153261 の Cavgss の比に基づいて推定した。この評価に基づくと、

BMT-153261 はデュークラバシチニブ投与後の総薬理活性の約 26%に寄与し、残りの薬理活性（約 74%）はデュークラバシチニブに起因すると考えられる。

疾患活動性を有する PsA 患者を対象とした第 2 相試験（084 試験）及び第 3 相試験試験（054 試験及び 055 試験）においても、全ての評価時点（Week 2、4、8、12 及び Week 16）においてトラフ時に測定された総活性成分の濃度の大部分をデュークラバシチニブが占めていた。

1.1.5 用量設定

084 試験における有効性及び安全性の臨床試験、並びに探索的な E-R 解析の結果に基づき、第 3 相試験におけるデュークラバシチニブの用量として 6 mg QD を選択した。

084 試験では、6 mg QD 及び 12 mg QD のいずれの用量でも、プラセボと比較して高い ACR 改善率が達成された。Week 16 の ACR 改善率は、6 mg QD 群で ACR 20 改善率が 52.9%、ACR 50 改善率が 24.3%、ACR 70 改善率が 14.3%、12 mg QD 群では ACR 20 改善率が 62.7%、ACR 50 改善率が 32.8%、ACR 70 改善率が 19.4%であった。また有効性に関する E-R 解析により、Cavgss と ACR 改善率との間に有意な関連性が示された。6 mg QD で予測された ACR 20 改善率及び ACR 50 改善率はそれぞれ約 58%及び 33%であり、12 mg QD で認められた最大反応に近かった。

有効性に関する E-R 解析では、054 試験及び 055 試験で認められたプラセボに対するデュークラバシチニブの臨床的優越性を裏付けるものとして、ACR20 改善率の曝露量依存的な増加が認められた。E-R 解析で検討した共変量は、Week 16 の ACR 改善率に統計学的に有意な影響を及ぼさなかった。このモデルで予測された 6 mg QD 投与時の ACR20 改善率は、全体集団及び疾患特性（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、体重及び地域により層別した部分集団で最大反応に近かった。したがって、有効性（Week 16 の ACR20 改善率）は用量を 6 mg QD から 12 mg QD に増加しても意味のある上昇を示さないと予測された。

安全性に関する E-R 解析では、感染症および寄生虫症の発現割合をデュークラバシチニブの曝露量の四分位別に評価したが、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。さらに、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 上昇について、これらの有害事象を発現した PsA 患者と有害事象を発現しなかった患者のデュークラバシチニブの曝露量を比較したが、曝露量においてもこれらの有害事象の発現の有無による明らかな違いは認められなかった。全体として、デュークラバシチニブの曝露量とこれらの有害事象の発現割合や発現との間に相関は認められなかった。

有効性（ACR 改善率）の評価から、成人 PsA 患者のデュークラバシチニブの至適用量は 6 mg QD であることが示された。また PsA 患者の体重、地域、ベースラインの疾患特性、メトトレキサート併用の有無及び生物学的製剤の治療歴を考慮したデュークラバシチニブの用量調節は不要である。

2 個々の試験結果の要約

本承認申請にあたり、デュークラバシチニブとメトホルミンとの併用による薬物相互作用試験（IM011159 試験、以下 159 試験）を除き、新たな薬物相互作用試験は実施していない。PsA 患者の PK は 084 試験、054 試験及び 055 試験で得られた血漿中濃度を用いて PPK 解析を実施して評価した（3.1）。本項では 159 試験の結果及び 084 試験、054 試験及び 055 試験で得られた薬力学に関する結果を示す。本臨床薬理の概要に含めた臨床試験を Table 2-1 に示す。

Table 2-1: 本臨床薬理の概要に含めた臨床試験

Study/ Country	Study Design	Primary Objective(s)	Dose/ Route/ Duration	Subject Type/ # Randomized/Treated
Drug-drug Interactions (deucravacitinib as a perpetrator)				
IM011159/USA	An Open-label, Two-arm Crossover Study to Investigate the Effect of DEUC on the Pharmacokinetics of Metformin in Healthy Volunteers	To evaluate the effect of multiple doses of BMS-986165 on the plasma PK of metformin in healthy subjects	Arm 1: metformin IR 850 mg Day 1; DEUC 6 mg QD Days 2-7; DEUC 6 mg QD+Metformin IR 850 mg Day 8 Arm 2: metformin IR 850 mg Day 1; DEUC 12 mg QD Days 2-7; DEUC 12 mg QD+Metformin IR 850 mg Day 8	Healthy males and females/36 treated
Phase 2/3 Studies included in the Exposure-Response Analyses				
IM011084/Czech Republic, Germany, Hungary, Poland, Russia, Spain, and USA	16-week (Part A) randomized, double-blind, placebo-controlled study.	ACR 20 response at Week 16	DEUC 6-mg or 12-mg tablet/oral/QD x 16 weeks Matching placebo	Adult subjects with active PsA who had either not received prior treatment with a biologic or been intolerant to 1 TNFi 203 randomized and treated
IM011054/ Argentina, Australia, Brazil, Bulgaria, Chile, China, Colombia, Czech Republic, Finland, France, Hungary, Ireland, Italy, Mexico, Poland, Romania, Russia, Spain, Taiwan, UK, US	52-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study.	ACR 20 response at Week 16	DEUC 6-mg tablet/oral/QD x 52 weeks Matching placebo 16 weeks	Adult subjects with active PsA who were naïve to the bDMARDs 670 randomized, 665 treated
IM011055/Argentina, Australia, Belgium, Canada, China, Colombia, Czech Republic, Germany, Hungary, Italy, Japan, Mexico, Poland, Russia, Spain, Taiwan, UK, US	52-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study.	ACR 20 response at Week 16	DEUC 6-mg tablet/oral/QD x 52 weeks Apremilast 30 mg BID, PO x 52 weeks Matching placebo 16 weeks	Adult subjects with active PsA who were naïve to bDMARDs or had previously received TNFα inhibitor treatment 729 randomized, 728 treated

2.1 臨床試験

2.1.1 IM011159 試験：メトホルミンとの薬物相互作用試験

M5.3.3.4-1

本試験は、健康な被験者を対象としたメトホルミンの PK に対するデュークラバシチニブ反復投与による MATE2K 及び OCT1 阻害の影響を評価する、非盲検、3 期、2 群、1 系列クロスオーバー試験であった。メトホルミンの血漿中及び尿中 PK に対するデュークラバシチニブ反復投与の影響並びにメトホルミンとデュークラバシチニブを併用投与したときの、デュークラバシチニブ及びその活性代謝物 BMT-153261 の血漿中 PK を評価した。

本試験では被験者 36 例に対し、Day 1 に被験者全員にメトホルミン 850 mg 速放性錠剤を単回投与し、Day 2～Day 7 に第 1 群ではデュークラバシチニブ 6 mg QD、第 2 群ではデュークラバシチニブ 12 mg QD を投与、Day 8 にデュークラバシチニブ（6 mg QD 又は 12 mg QD）との併用でメトホルミンを投与した。

デュークラバシチニブ（6 mg QD 又は 12 mg QD）の併用投与により、メトホルミンの Cmax、AUC(last)及び AUC(INF)のいずれについても幾何最小二乗平均値の比（GLSMR）は 1 付近であり、90% CI は 1 を含み、0.8～1.25 の範囲内に収まった。したがって、デュークラバシチニブ（6 mg QD 又は 12 mg QD）の併用時と非併用時でメトホルミンの血漿中の曝露量は同程度であることが示された。また、メトホルミンの累積尿中排泄量（Ae）及び累積尿中排泄率（Ae%）の平均値、並びに CLr の幾何平均値も、デュークラバシチニブ（6 mg QD 又は 12 mg QD）併用時とメトホルミン単独投与時で同程度であった。

デュークラバシチニブ及び BMT-153261 の Cmax 及び AUC についても、メトホルミン併用時と非併用時で同程度であった。

また、デュークラバシチニブ（12 mg QD）をメトホルミンと併用投与したとき、メトホルミン単独投与と比較して、OGTT 後の血糖値に対する変化は認められなかった。

以上の結果から、腎臓における MATE2K 依存性薬物輸送及び肝臓における OCT1 依存性薬物輸送に対してデュークラバシチニブは臨床的に重要な影響を与えないことが確認された。

2.1.2 乾癬性関節炎患者における薬力学

2.1.2.1 IM011084 試験：海外第 2 相試験

M5.3.5.1-3

本試験は疾患活動性を有する PsA 患者を対象としたデュークラバシチニブの第 2 相用量設定試験であった。皮膚病変及び関節損傷に関連するバイオマーカーの薬力学的変化に対するデュークラバシチニブ又はプラセボの影響を評価するため、Day 1、Weeks 2、4、8 及び 16 に血清及び血漿検体を採取した。

デュークラバシチニブの投与により、PASI スコアの数値の変化並びに IL-17A、IL-19 及びβ-ディフェンシン-2 等の関連バイオマーカーの発現量の変化があり、皮膚病変に改善が確認された。血

清 IL-17A、IL-19 及び血清 β-ディフェンシン-2 を、IL-23/IL-17 を介した経路の PD の指標及び PsA の疾患活動性のマーカーとして評価した。Week 16 の IL-17A、IL-19 及び β-ディフェンシン-2 の平均値は、デュークラバシチニブ 6 mg 及び 12 mg QD 群でプラセボ群と比較してそれぞれ約 30%、約 50%及び約 60%低下した。

IL-17A、IL-19 及び β-ディフェンシン-2 の濃度は、ベースライン及び経時的な PASI スコアと相関した。Spearman の相関係数は、IL-17A、IL-19 及び β-ディフェンシン-2 でそれぞれ 0.4、0.5 及び 0.56 であった[1]。また、骨損傷及び関節損傷関連する CRP 及び MMP3 などの関節損傷に関連するバイオマーカーは、デュークラバシチニブの投与でそれぞれ約 60%及び約 20%減少した。C1M 及び C4M などの骨損傷に関連するバイオマーカーは、デュークラバシチニブの投与でそれぞれ約 20%及び約 10%減少した[1]。

ヤヌスキナーゼである JAK1、JAK2 又は JAK3 が阻害されると、望ましくない用量依存的な PD 変化が生じる。本事象を確認するため、本試験では、JAK1 又は JAK3 阻害のバイオマーカーとして、リンパ球、NK 細胞、B 細胞及び T 細胞の平均数を測定した。また、JAK2 阻害のバイオマーカーとしてヘモグロビン及び血小板数を、さらに IL-6 阻害が関連するバイオマーカーとしてコレステロール値を測定した。デュークラバシチニブの投与は、これらのバイオマーカーのいずれにも意味のある用量依存的又は時間依存的な変化は認められなかった。

2.1.2.2 IM011054 試験：海外第 3 相試験

M5.3.5.1-2

本試験は、疾患活動性を有し、生物学的製剤治療歴のない PsA 患者にデュークラバシチニブ 6 mg QD 又はプラセボを投与したときのデュークラバシチニブの有効性及び安全性を評価する第 3 相試験であった。IL-23 は PsA の重要なメディエーターであるため、血清中 IL-17A、IL-19 及び血清中の β-ディフェンシン-2 を測定して IL-23 阻害の PD を評価した。これらのマーカーは、プラセボ対照期間中、Week 16（主要評価項目測定時点）まで経時的に測定した。デュークラバシチニブ群では、IL-17A、IL-19 及び β-ディフェンシン-2 の血中濃度の調整済み平均値はそれぞれ 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 の平均値はそれぞれ 2%、3%及び 1%程度増加した。IL-17A、IL-19 及び β-ディフェンシン-2 は、ベースライン時及び経時的な PASI スコアと関連していた。また、骨損傷に関与するバイオマーカー（CRP 及び MMP3）を測定した。投与群別及び来院別のバイオマーカー解析対象集団の幾何平均値のプロットは CSR を参照［CSR、Appendix 16.2.9、Figure 20 (β-ディフェンシン-2)、Figure 8 (IL-19)、Figure 21 (IL-17A)、Figure 19 (CRP)、Figure 7 (MMP3)］。

デュークラバシチニブの投与により、JAK1 及び JAK3 阻害のバイオマーカーであるリンパ球数、NK 細胞数、B 細胞数及び T 細胞数の平均値に意味のある変化は認められなかった。さらに、JAK2 阻害バイオマーカー（ヘモグロビン又は血小板）にも変化は認められなかった。JAK1、JAK2 又は JAK3 が阻害されると脂質濃度が上昇するが、デュークラバシチニブ投与により、総コレステロール、HDL コレステロール又は LDL コレステロールの平均値又は中央値に意味のある変化は認められなかった。

2.1.2.3 IM011055 試験：国際共同第 3 相試験

M5.3.5.1-1

本試験は生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（bDMARDs）未治療又は腫瘍壊死因子（TNF）α 阻害剤による治療歴がある疾患活動性を有する PsA 患者を対象に、デュークラバシチニブの有効性及び安全性を評価する第 3 相試験であった。本試験でも Week 16 のデュークラバシチニブ群の血清中 IL-17A、IL-19 及び β-ディフェンシン-2 濃度の調整済み平均値はそれぞれ 11%、33%及び 43%低下したが、プラセボ群では血清中 IL-17A、IL-19 及び β-ディフェンシン-2 濃度の調整済み平均値はそれぞれ 2%、1%及び 3%低下した（Biomarker study report）。

IL-17A、IL-19 及び β-ディフェンシン-2 は、ベースライン及び経時的な PASI スコアと関連していた。また、骨損傷に関与するバイオマーカー（CRP 及び MMP3）を測定した。投与群別及び来院別のバイオマーカー解析対象集団の幾何平均値のプロットは CSR を参照［CSR、Appndix 16.2.9, Biomarker Study Report、Figure 20（β-ディフェンシン-2), Figure 8（IL-19）、Figure 21（IL-17A）、Figure 19（CRP）、Figure 7（MMP3）］。

054 試験と同様に、デュークラバシチニブ投与により Week 16 までの JAK1、JAK2 及び JAK3 阻害のバイオマーカーに変化は認められなかった。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

疾患活動性を有する PsA 患者を対象とした第 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 E-R 解析に基づき 6 mg QD 投与とした。

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 の申請用量（食事の影響は考慮不要）を裏付けるものである。

3.1 母集団薬物動態

PsA 患者におけるデュークラバシチニブの母集団 PK を明らかにし、デュークラバシチニブの PK パラメータに対する共変量の影響を評価するため、PPK 解析を実施した。解析には健康被験者、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 相試験及び疾患活動性を有する PsA 患者を対象とした第 2 相試験（084 試験）及び第 3 相試験（054 試験及び 055 試験）の計 14 試験のデータを用いた（M5.3.3.5-1）。

なお、BMT-153261 の定常状態における Cavg 又は AUC は親化合物であるデュークラバシチニブの約 22%であり、デュークラバシチニブ投与後の薬理作用の全体に占める割合のほとんどがデュークラバシチニブに起因すると考えられていることから（PsO 承認時の M272 参照）、BMT-153261 の PPK 解析は実施しなかった。084 試験、054 試験及び 055 試験の PsA 患者を対象に、定常状態の各時点（Week 2、Week 4、Week 8、Week 12 及び Week 16）で得られたデュークラバシチニブ及び BMT-153261 のトラフ濃度の実測値から、循環血中の総活性成分の濃度を算出した。

総活性成分の濃度と定常状態のデュークラバシチニブ濃度には強い相関が認められたことから（r=0.99；Figure 7、Appendix 1）、総活性成分の濃度のほとんどをデュークラバシチニブの濃度で占めていることが示された。トラフ濃度のデュークラバシチニブに対する BMT-153261 の代謝比は、全ての評価時点及び第 2 相試験及び 3 相試験を通じて一貫しており、0.31～0.36 であった（M5.3.3.5-1、Appendix 6-1、Table 4）。

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。バイオアベイラビリティは、ロジット変換により 0~1 に制限された用量依存的な Emax 関数として記述された。代表値は 40 歳の白人男性、体重 80 kg、空腹時、PsA 罹病期間 4.15 ヵ月、DAS28-CRP スコアのベースラインの値 4.88 とした。

単変量解析により選択したフルモデルに含まれる共変量は以下のとおりであった。

CL：ベースラインの体重、年齢、疾患の有無（PsA 又は健康被験者）、DAS28-CRP スコア、罹病期間、生物学的製剤使用の有無、人種（東アジア人、非東アジア人又は非アジア人）並びに性別

V2：ベースラインの体重、疾患の有無（PsA 又は健康被験者）、DAS28-CRP スコア、罹病期間、生物学的製剤使用の有無、人種（東アジア人、非東アジア人又は非アジア人）及び性別

KA：製剤の種類及び食事の有無（食後又は空腹時）

フルモデルにおけるデュークラバシチニブの PK モデルパラメータと共変量の関連を Figure 3.1-1 に示す。

また、フルモデルに含めた共変量のうち、各パラメータに統計的に有意であった共変量は以下のとおりであった。

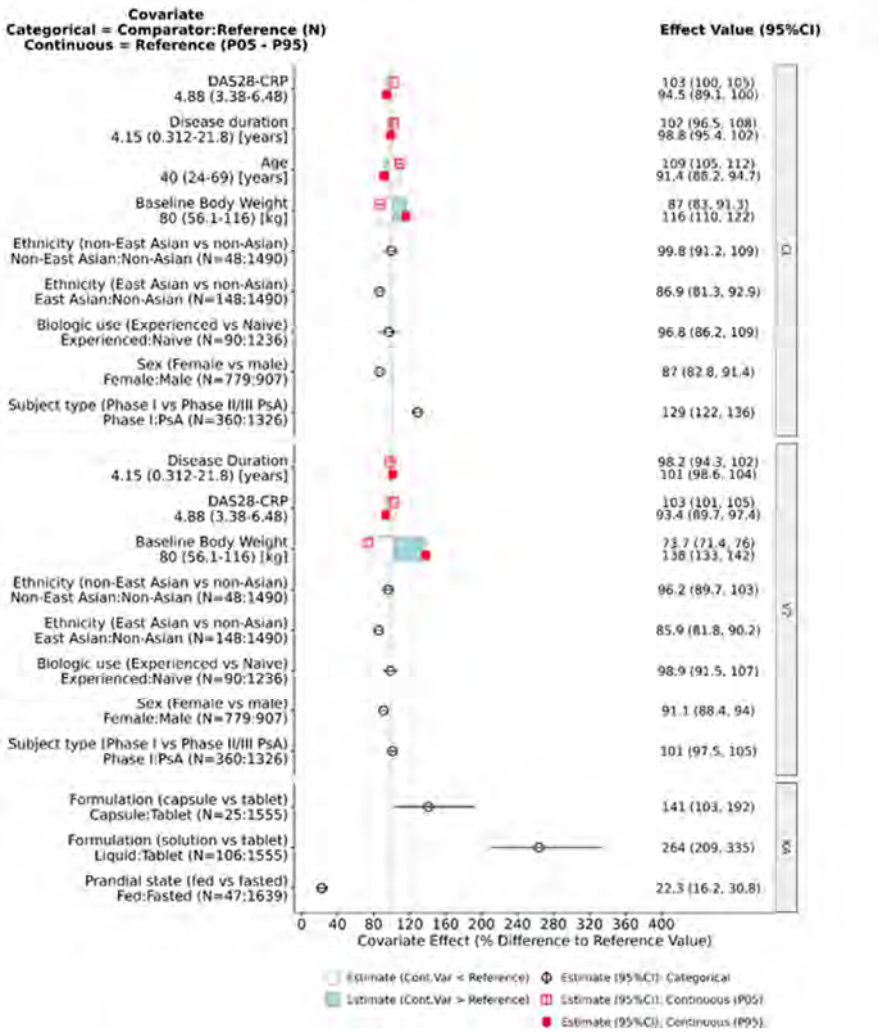
CL：ベースラインの体重、年齢、疾患の有無（PsA 又は健康被験者）、人種（東アジア人又は非アジア人）及び性別

V2：ベースラインの体重、DAS28-CRP スコア、人種（東アジア人又は非アジア人）及び性別

KA：製剤（溶液、カプセル又は錠剤）及び食事の有無（食後又は空腹時）

影響が最も大きかった共変量は体重であり、体重の代表値 80 kg に対する 5～95 パーセンタイルの体重範囲（56～116 kg）で、CL は最大 13%減少又は 16%増加し、V2 は最大 26.3%減少又は 38%増加した。その他の共変量の影響は代表値の 80%～125%の範囲内に含まれ、臨床的に意味のある増減は認められなかった。

Figure 3.1-1: デュークラバシチニブの PPK フルモデルの共変量効果プロット



Note 1: Categorical covariate effects (95% CI) are represented by black open circles (horizontal black lines).
Note 2: Continuous covariate effects (95% CI) at the 5th/95th percentile of the covariate are represented by the end of horizontal boxes (horizontal red lines). Open/blue area of boxes represent the range of covariate effects from the median to the 5th/95th percentile of the covariate.
Note 3: The reference subject is a white, 40 years old, 80 kg, male at fasted status and psoriatic arthritis. The disease duration of 4.15 years and baseline DAS28-CRP score of 4.88.
Source: M5.3.3.5-1, Figure 5.1.1.2-1

最終モデルに含めた共変量は、CL に対する体重及び疾患の有無（PsA 又は健康被験者）、V2 に対する体重、KA に対する食事の有無及び製剤の種類であった。パラメータの推定値及びモデル評価を含むモデルの詳細は PPK 報告書に示す（M5.3.3.5-1）。

最終モデルより予測した PsA 患者における 6 mg QD 投与時の定常状態におけるデュークラバシチニブ及び BMT-153261 の曝露量を Table 3.1-1 に示す。また、デュークラバシチニブの曝露量に影響を及ぼす内因性及び外因性要因の評価を 3.2 項に記載する。

PsA 患者では、6 mg QD 投与時の定常状態におけるデュークラバシチニブの Cmaxss 及び AUC24 の予測幾何平均値は、それぞれ 52.7 ng/mL 及び 597.6 ng•hr/mL（Cavgss×24）である。6 mg QD 投

与時の定常状態における BMT-153261 の Cmax 及び AUC24 の予測幾何平均値は、それぞれ 18.6 ng/mL（Cmax 中央値）及び 209.04 ng•hr/mL（Cavgss×24）であった（Table 3.1-1）。

Table 3.1-1: PsA 患者における 6 mg QD 投与時のデュークラバシチニブ及び BMT-153261 の曝露量の予測値

Analyte	Cmaxss (ng/mL) Geo Mean: median [5th - 95th Percentiles]	Cavgss (ng/mL) Geo Mean: median [5th - 95th Percentiles]	Cminss (ng/mL) Geo Mean: median [5th - 95th Percentiles]
[a] デュークラバシチニブ	52.7: 52.5 [32.7, 83.7]	24.9: 24.5 [14.8, 44.6]	9.36: 9.29 [3.81, 25.1]
[b] BMT-153261	18.6: 18.2 [6.22, 57.8]	8.71: 8.70 [3.34, 24.2]	3.22: 2.98 [1.27, 10.1]

[a] M5.3.3.5-1, Table 5.1.3.2-1
[b] The steady-state exposures (Cminss, Cavgss, Cmaxss) for BMT-153261 at 6 mg QD for each subjects with PsA were derived by multiplying the indidual metabolite ratio with the individual simulated DEUC steady-state exposures. The individual metabolite ratio was obtained by taking mean value of the observed metabolite ratios of the trough concentrations across time points (weeks 2, 4, 8, 12, 16)

予定臨床用量である 6 mg QD では、モデルから予測された終末半減期（β 相）の幾何平均値は、健康被験者（14.4 時間）の方が PsA 患者（17.3 時間）よりもわずかに短かった。PsA 患者では、QD 投与時の有効半減期は 11.42 時間と推定された。この半減期と一致して、健康被験者に 1 日 1 回投与したときの蓄積は中程度（1.4 倍未満）であり、PsA 患者に 6 mg QD を投与したときの PPK 予測（1.3 倍）と同程度であった。

3.2 内因性及び外因性要因の影響

デュークラバシチニブの曝露量に対する主な内因性及び外因性要因の影響を検討するため、追加した臨床薬理試験及び PPK 解析の結果を以下に示す。また、民族の影響評価においては、055 試験から得られた日本人 PsA 患者の Ctrough の実測値データも含めた。

Cavgss は AUC の代替指標であることから、PPK に基づく評価には Cmaxss とともに Cavgss に対する影響を含めた。PPK 解析から、Cminss と Cavgss との高い相関が示された（r^2 >0.95）ことから、内因性／外因性要因による Cminss の変化は Cavgss と同様であると考えられるため、本概要の本文には記載していない。

PsO 申請時の臨床薬理試験及び本申請で追加された 159 試験の結果から重度の肝機能障害を有する被験者を除き、様々な内因性及び外因性要因によって認められたデュークラバシチニブ曝露量の最大の増加は、フルボキサミン（IM011088 試験）との併用投与による AUC(INF)の約 57%の増加、中等度の肝機能障害を有する被験者における非結合型 AUC(INF)の 60%の増加であった。様々な内因性及び外因性要因（重度の肝機能障害を有する被験者を除く）により認められた BMT-153261 の曝露量の最大の増加は、重度の腎機能障害を有する被験者における AUC(INF)の 81%増加であった。

PPK 解析（3.1）、有効性及び安全性の評価、並びに E-R 安全性事象の解析（3.3）の結果に基づくと、これらの曝露量の変化は臨床的安全性に意味のある変化をもたらさないと予想される。

3.2.1 内因性要因がデュークラバシチニブの薬物動態に及ぼす影響

3.2.1.1 年齢

PPK 解析において、年齢は連続変数の共変量として評価され、デュークラバシチニブの CL に対する有意な共変量として特定された。

PPK 解析に含まれるデータセットから高齢の PsA 被験者数を年齢層別に Table 3.2.1.1-1 に示す。65 歳以上の被験者の大部分は 084 試験、054 試験及び 055 試験に組み入れられた。これらの試験では、85 歳以上の被験者は 1 例のみであった。なお、第 1 相試験では IM011061（以下 061 試験）にのみ、65~74 歳の年齢群の被験者が 4 例含まれていた。

Table 3.2.1.1-1: PPK 解析に含まれるデータにおける年齢層別の高齢被験者数

PK Trials	Age 65-74 (Older subjects number/total number)	Age 75-84 (Older subjects number/total number)	Age 85+ Older subjects number/total number)
IM011084	21/132	4/132	0/132
IM011054	76/616	17/616	1/616
IM011055	58/577	2/577	0/577
Total	155/1325	23/1325	1/1325
Cavgss Geometric mean (geometric CV%)	26.5 (30.3%)	31.1 (43.8%)	41.17

Source: M5.3.3.5-1, Table 5.2.1.1-1

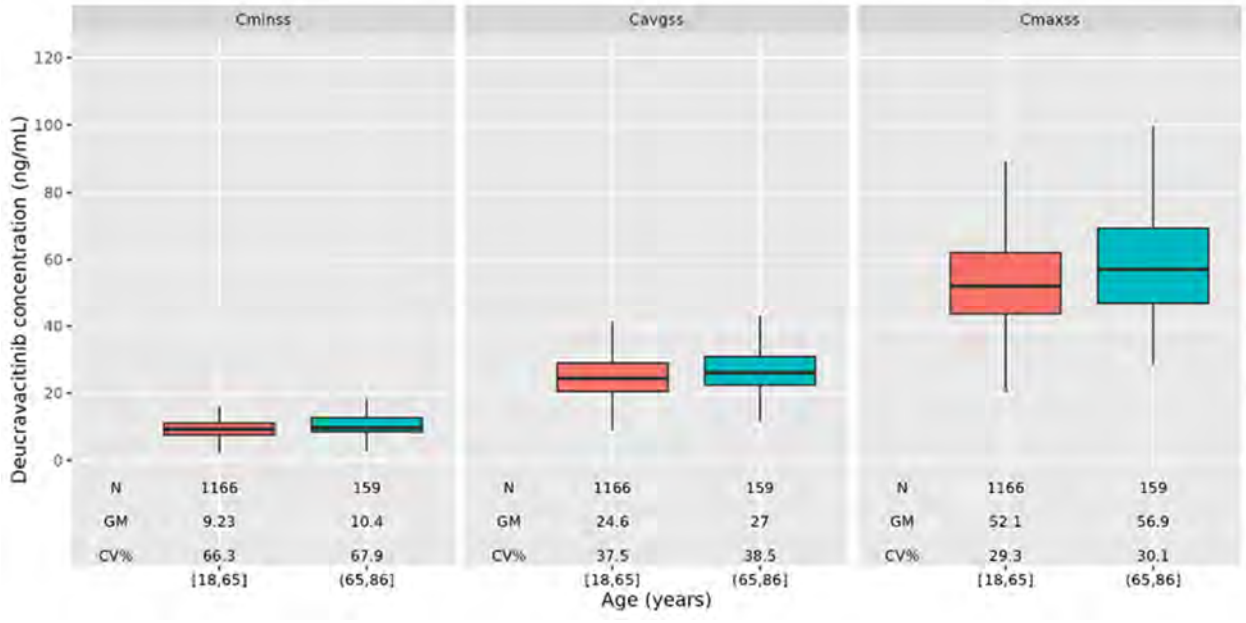
PPK 解析の連続共変量としての年齢は、デュークラバシチニブの CL に対する統計学的に有意な共変量として特定されたが、効果が小さかったことから（代表値 40 歳の 80%~125%）、最終モデルからは除外された。

デュークラバシチニブの CL 及びデュークラバシチニブの曝露量に対する年齢の影響を定量的に評価するため、異なる年齢層における曝露量の予測値を Figure 3.2.1.1-1（65 歳以下又は 65 歳超）及び Figure 3.2.1.1-2（40 歳以下、40 歳超から 65 歳以下又は 65 歳超）に示す。

65 歳超の PsA 患者では、65 歳以下の PsA 患者と比較して、Cavgss（9.8%）及び Cmaxss（9.2%）が高かった（Figure 3.2.1.1-1）。これらの曝露量の差は 20%未満であったことから、意味のある違いではないと考えられる。

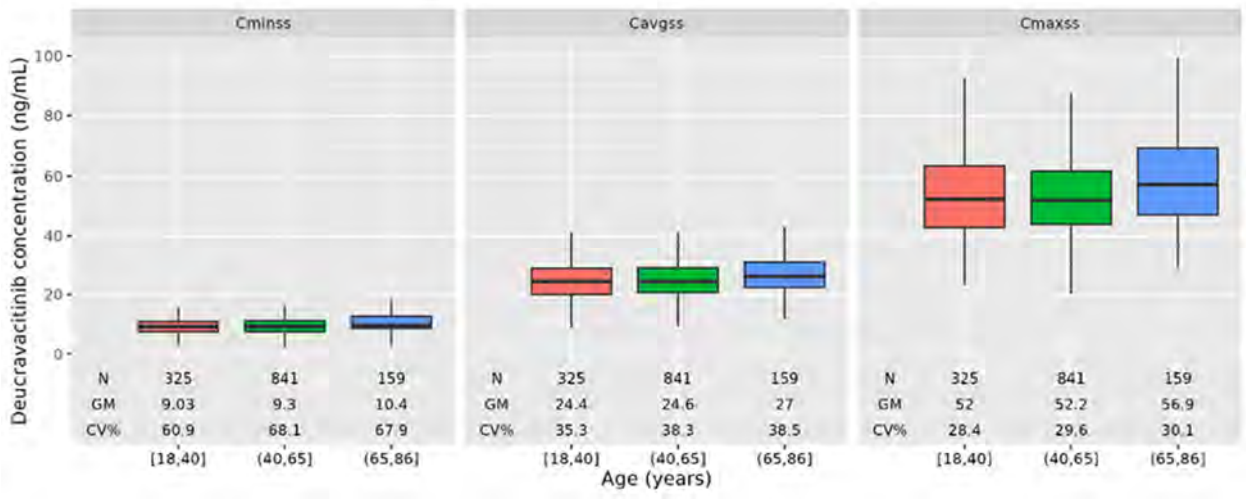
65 歳超の PsA 患者では、40 歳超から 65 歳以下の患者と比較して、Cavgss（9.8%）及び Cmaxss（9%）が高かった（Figure 3.2.1.1-2）。18 歳以上 40 歳以下の PsA 患者では、40 歳超から 65 歳以下の患者と比較して、Cavgss（0.81%低値）及び Cmaxss（0.38%低値）は同程度であった（Figure 3.2.1.1-2）。

Figure 3.2.1.1-1: **PsA 患者における年齢層別（65 歳以下又は 65 歳超）のデュークラバシチニブ曝露量の予測値（6 mg QD）**



Note 1: Simulations were conducted with post hoc individual PK parameters from Phases 2 and 3 studies (084, 054 and 055) subjects at a 6 mg QD dose using the final PopPK model.
Note 2: The boxplots are drawn by a bold middle line (median), lower (Q1) and upper (Q3) hinges (25th and 75th percentiles), and lower (Q1-1.5*IQR) and upper (Q3+1.5*IQR) whiskers. IQR=Q3-Q1
Source: M5.3.3.5-1, Figure 5.2.1.1-2

Figure 3.2.1.1-2: **PsA 患者における年齢層別（40 歳以下、40 歳超から 65 歳以下又は 65 歳超）のデュークラバシチニブ曝露量の予測値（6 mg QD）**



Note 1: Simulations were conducted with post hoc individual PK parameters from Phases 2 and 3 studies (084, 054 and 055) subjects at a 6 mg QD dose using the final PopPK model.
Note 2: The boxplots are drawn by a bold middle line (median), lower (Q1) and upper (Q3) hinges (25th and 75th percentiles), and lower (Q1-1.5*IQR) and upper (Q3+1.5*IQR) whiskers. IQR=Q3-Q1
Source: M5.3.3.5-1, Figure 5.2.1.1-1

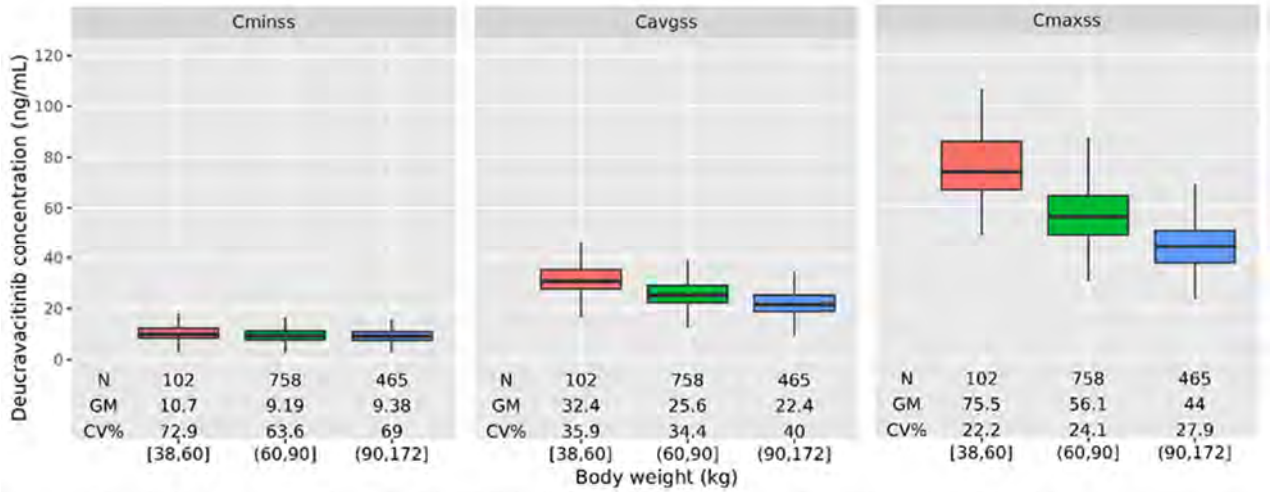
3.2.1.2 体重

PPK 解析でベースラインの体重を連続共変量として評価した結果、ベースラインの体重はデュークラバシチニブの CL に対する有意な共変量として特定された。最終 PPK モデルから予測した体重層別のデュークラバシチニブの曝露量の予測値を Figure 3.2.1.2-1 に示す。

デュークラバシチニブについては、代表値とした体重 80 kg を含む 60～90 kg の体重範囲と比較して、体重が 90 kg超の被験者の Cavgss は 12.5%、Cmaxss は 21.6%低かった（Figure 3.2.1.2-1）。体重 60 kg 以下の被験者では 60～90 kg の範囲の被験者と比較して Cavgss は 26.6%、Cmaxss は 34.6%高かった。

高体重の被験者では曝露量（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（3.3.1.2）。

Figure 3.2.1.2-1: PsA 患者における体重別のデュークラバシチニブ曝露量の予測値（6 mg QD）



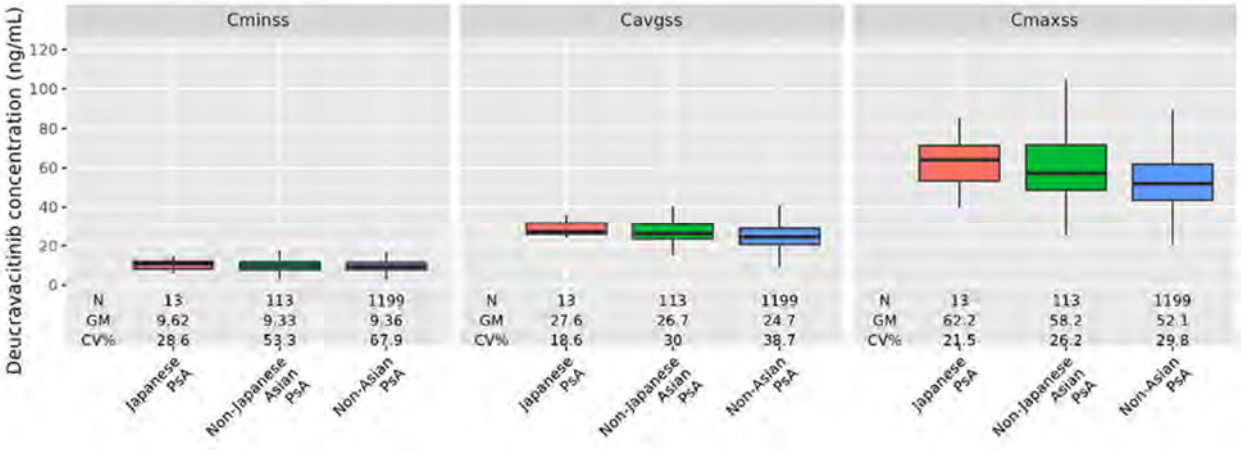
Note 1: Simulations were conducted with EBE individual PK parameters from Phase 2 and 3 subjects (084, 054 and 055) at a 6 mg QD dose using the final PPK model.
Note 2: The boxplots are drawn by a bold middle line (median), lower (Q1) and upper (Q3) hinges (25th and 75th percentiles), and lower (Q1-1.5*IQR) and upper (Q3+1.5*IQR) whiskers. IQR=Q3-Q1
Source: M5.3.3.5-1, Figure 5.2.1.5-1 (modified)

3.2.1.3 民族（日本人）

民族（日本人）は本モデルにおいて共変量として評価されなかった。しかし、PPK 最終モデルを用いて、055 試験の EBE の個々の PK パラメータを用いてシミュレーションを実施した。日本人、日本人以外のアジア人及びアジア人以外の PsA 被験者における 6 mg QD 投与時のデュークラバシチニブの曝露量の予測値を Figure 3.2.1.3-1 に示す。デュークラバシチニブ及び BMT-153261 の曝露量は、日本人、日本人以外のアジア人及びアジア人以外の PsA 患者間で同程度であった（Cavgss と Cmaxss の差は 20%未満）。四分位／四分位範囲全体で曝露量にかなりの重複が認められ、曝露量の差は被験者間変動（%変動係数［CV%］）の範囲内であった。055 試験におけるデュークラバシチニブ（Figure 3.2.1.3-2）及び BMT153261（Figure 3.2.1.3-3）の Ctrough（予測値）

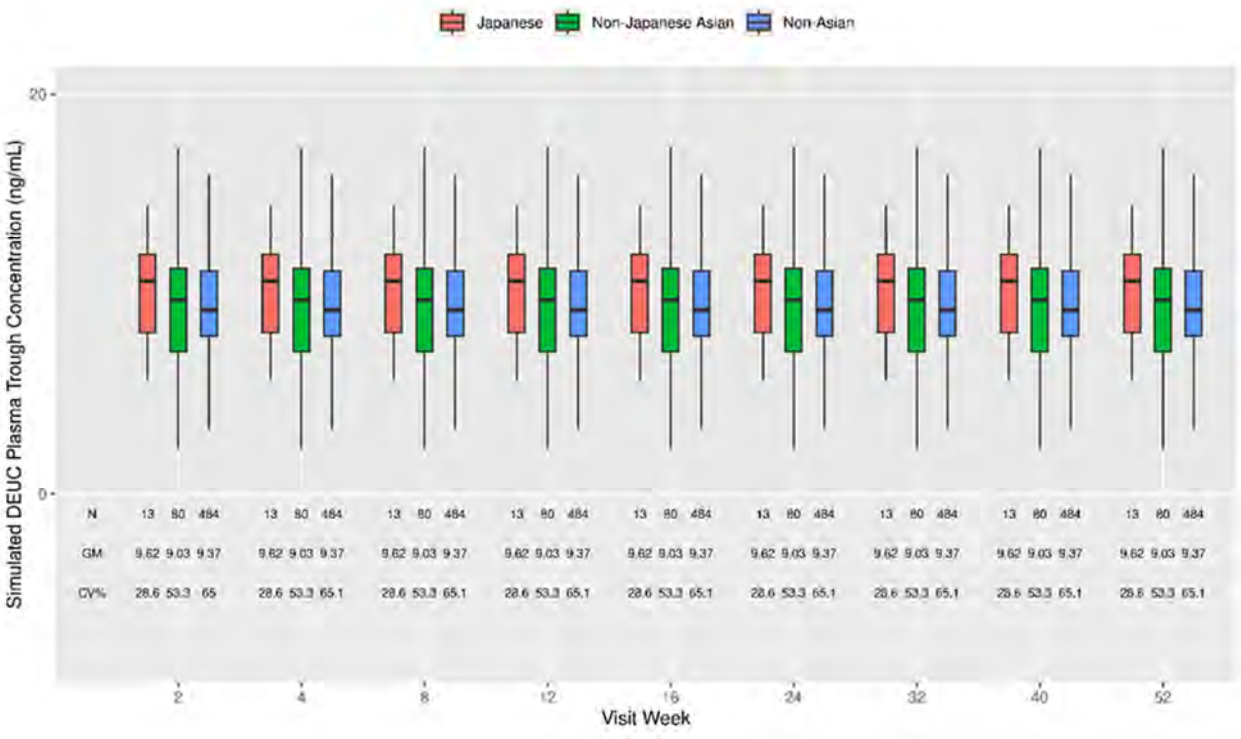
を、日本人、日本人以外及びアジア人以外と比較した。Week 16 及び Week 52 までに大きな差は認められなかった（Figure 3.2.1.3-4、Figure 3.2.1.3-5）。

Figure 3.2.1.3-1: 人種／民族別（日本人、日本人以外のアジア人及びアジア人以外）のデュークラバシチニブ曝露量の予測値（6 mg QD）



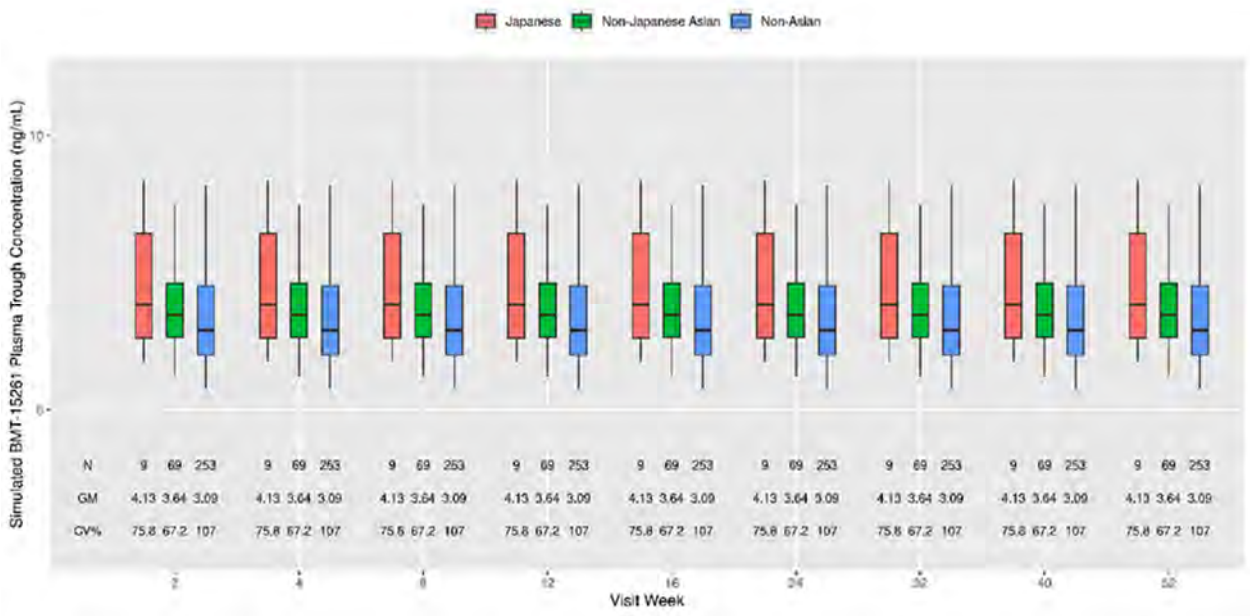
Note 1: Simulations were conducted with EBE individual PK parameters from IM011055 subjects at a 6 mg QD dose using the final popPK model.
Note 2: The boxplots are drawn by a bold middle line (median), lower (Q1) and upper (Q3) hinges (25th and 75th percentiles), and lower (Q1-1.5*IQR) and upper (Q3+1.5*IQR) whiskers. IQR = Q3-Q1.
Source: M5.3.3.5-1, Figure 5.2.1.4-3

Figure 3.2.1.3-2: 人種／民族別（日本人、日本人以外のアジア人及びアジア人以外）のデュークラバシチニブ **Ctrough** の予測値の経時的推移（**055** 試験）



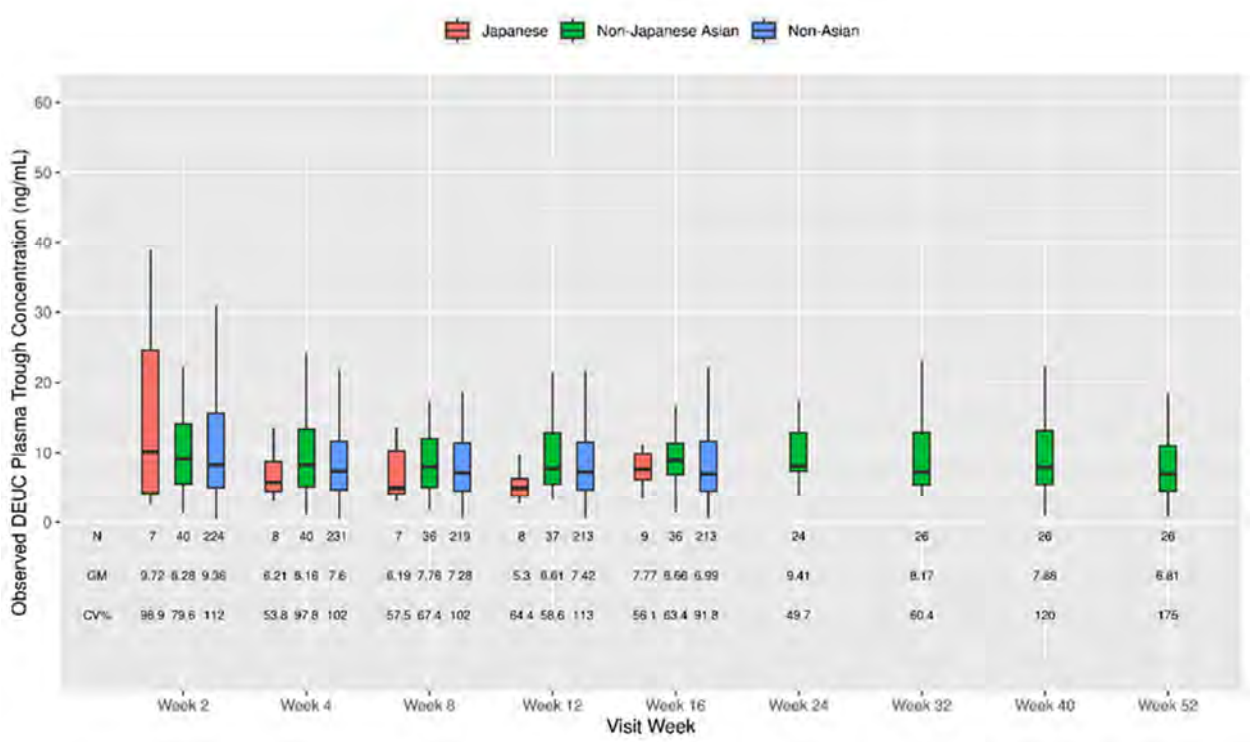
Note 1: Simulations were conducted with EBE individual PK parameters from IM011055 subjects at a 6 mg QD dose using the final popPK model.
Note 2: The boxplots are drawn by a bold middle line (median), lower (Q1) and upper (Q3) hinges (25th and 75th percentiles), and lower (Q1-1.5*IQR) and upper (Q3+1.5*IQR) whiskers. IQR = Q3-Q1.
Source: Figure 1, Appendix 1

Figure 3.2.1.3-3: **人種／民族別（日本人、日本人以外のアジア人及びアジア人以外）の BMT-153261 の Ctrough の予測値の経時的推移（055 試験）**



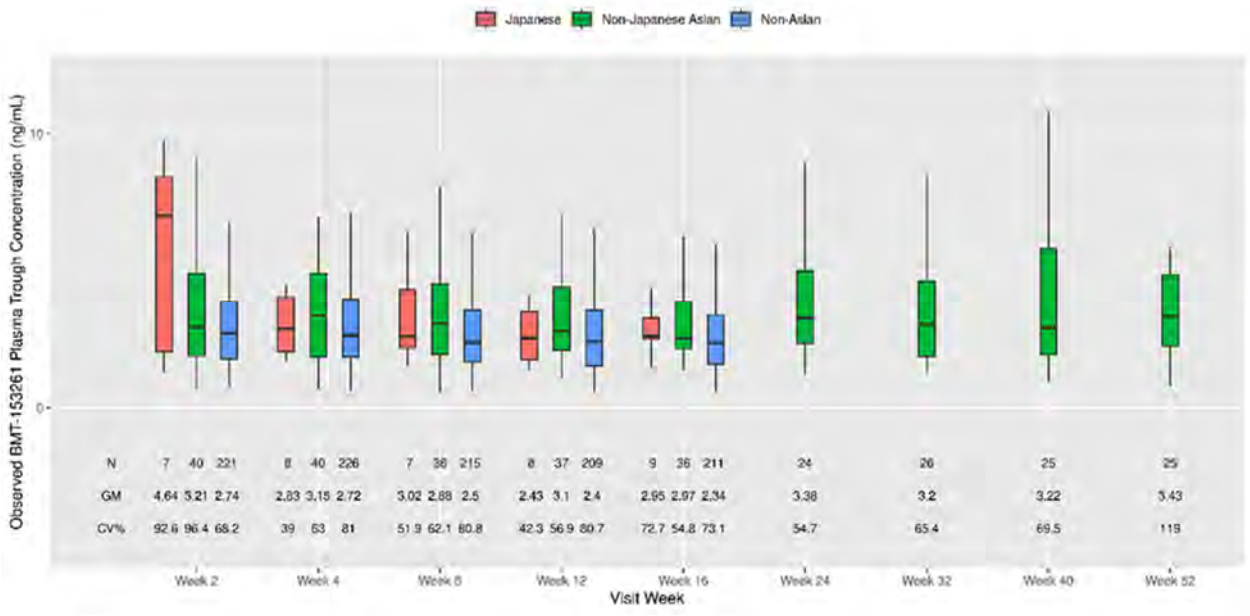
Note 1: The trough concentrations for BMT-153261 at 6mg QD for each subjects with PsA were derived by multiplying the individual metabolite ratio with the individual simulated DEUC trough concentrations. The individual metabolite ratio was obtained by taking mean value of the observed metabolite ratios of the trough concentrations across time points (weeks 2, 4, 8, 12, and16).
Note 2: The boxplots are drawn by a bold middle line (median), lower (Q1) and upper (Q3) hinges (25th and 75th percentiles), and lower (Q1-1.5*IQR) and upper (Q3+1.5*IQR) whiskers. IQR = Q3-Q1.
Source: Figure 2, Appendix 1

Figure 3.2.1.3-4: 人種／民族別（日本人、日本人以外のアジア人及びアジア人以外）のデュークラバシチニブ Ctrough の実測値の経時的推移（055 試験）



Note 1: The boxplots are drawn by a bold middle line (median), lower (Q1) and upper (Q3) hinges (25th and 75th percentiles), and lower (Q1-1.5*IQR) and upper (Q3+1.5*IQR) whiskers. IQR = Q3-Q1.
Note 2: Boxplots include concentration records whose nominal time relative to previous dose were 24h, excluding records where actual sampling time deviates from nominal time by more than 50%.
Source: Figure 3, Appendix 1

Figure 3.2.1.3-5: 人種／民族別（日本人、日本人以外のアジア人及びアジア人以外）の BMT-153261 の Ctrough の実測値の経時的推移（055 試験）

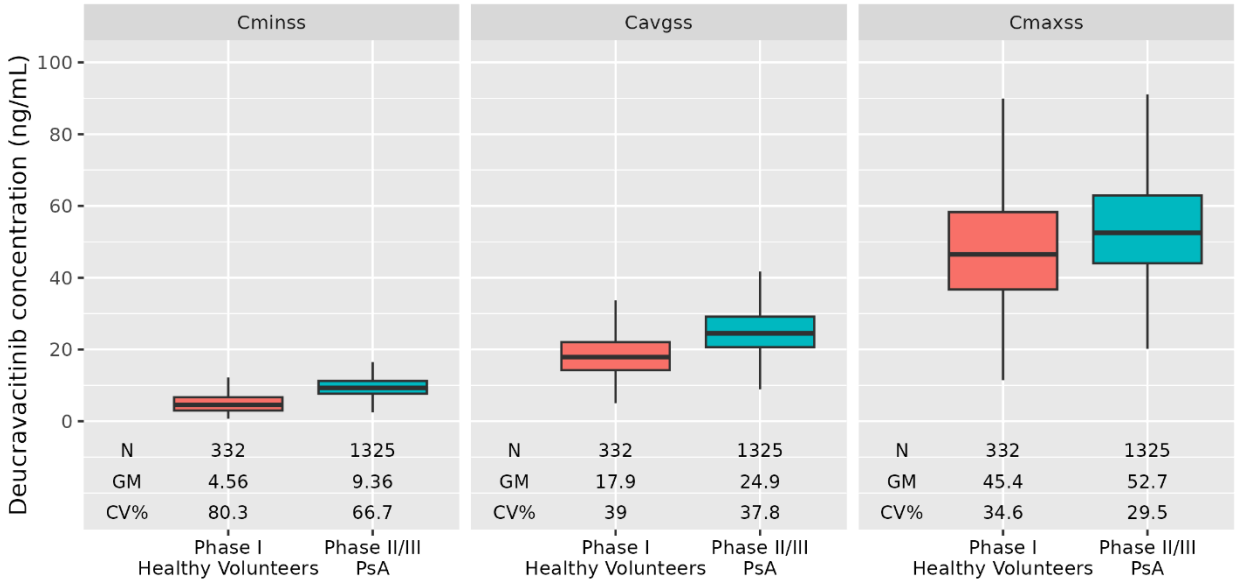


Note 1: The boxplots are drawn by a bold middle line (median), lower (Q1) and upper (Q3) hinges (25th and 75th percentiles), and lower (Q1-1.5*IQR) and upper (Q3+1.5*IQR) whiskers. IQR = Q3-Q1.
Note 2: Boxplots include concentration records whose nominal time relative to previous dose were 24h, excluding records where actual sampling time deviates from nominal time by more than 50%.
Source: Figure 4, Appendix 1

3.2.1.4 疾患の有無及びベースラインの疾患状態

PsA の疾患に関連する共変量（疾患の有無、疾患の状態、罹病期間、DAS28-CRP、生物学的製剤の治療歴）のうち、疾患の有無はカテゴリカル共変量として評価され、デュークラバシチニブのクリアランスに対する有意な共変量であった。健康被験者と PsA 患者におけるデュークラバシチニブの曝露量の予測値を Figure 3.2.1.4-1 に示す。健康被験者と比べ PsA 患者の Cavgss（39.1%）及び Cmaxss（16.1%）は高かった。疾患の有無はデュークラバシチニブの曝露量に中程度（50%未満）の影響を及ぼした。

Figure 3.2.1.4-1: 健康被験者及び PsA 患者におけるデュークラバシチニブの曝露量の予測値（6 mg QD）



Note: Phase 1 healthy volunteers are defined as healthy subjects [for Study IM011061, subjects are included if they do not have renal impairment based on MDRD classification. For Study IM011062, subjects are included if they do not have hepatic impairment based on Child-Pugh classification]
Source: M5.3.3.5-1, Figure 5.2.1.6-1

3.2.1.5 肝機能

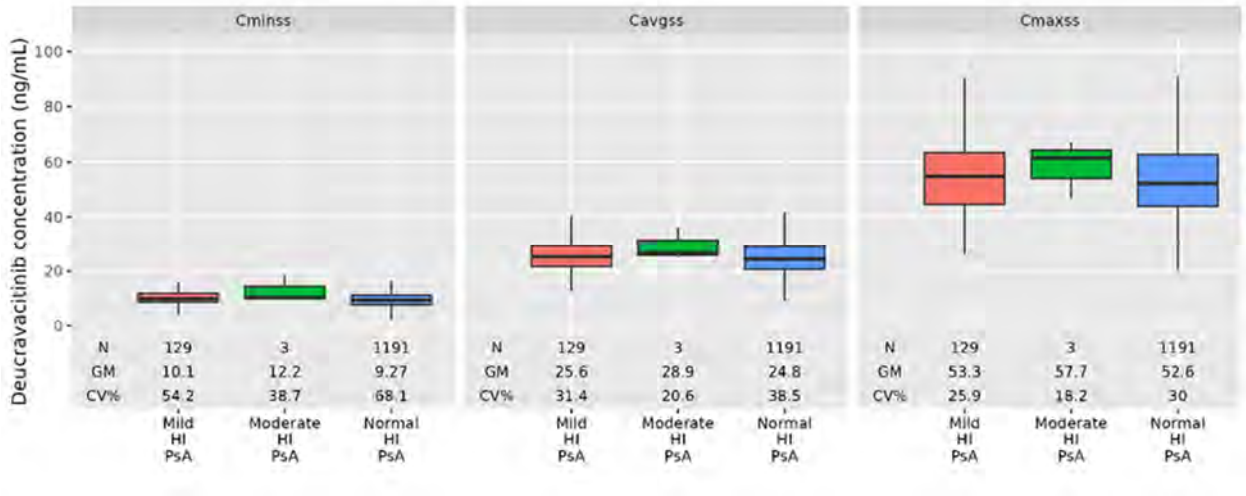
PsO 申請時に構築した PPK モデルでは、肝機能障害は有意な共変量ではなかったため、PsA の PPK モデルでの再評価は行わなかったが、肝機能障害は安全性に関わる重要な因子であるため、

PPK 最終モデルを用いて肝機能障害のない被験者及び様々な程度の肝機能障害を有する被験者に 6 mg QD を投与したときの曝露量の予測値を評価した（Figure 3.2.1.5-1）。

肝機能障害のない PsA 患者と比較すると、軽度の肝機能障害を有する PsA 患者では、デュークラバシチニブの Cavgss（3.2%）及び Cmaxss（1.3%）がわずかに高く、中等度の肝機能障害を有する PsA 患者では Cavgss（16.5%）及び Cmaxss（9.7%）がやや高かった。

軽度及び中等度の肝機能障害を有する PsA 患者と肝機能障害のない PsA 患者の Cavgss 及び Cmaxss の幾何平均値は同程度であり、その差は 20%未満であったことから、肝機能障害の程度がデュークラバシチニブの曝露量に及ぼす影響は比較的小さいと考えられた。

Figure 3.2.1.5-1:　PsA 患者における肝機能障害の程度ごとのデュークラバシチニブの曝露量の予測値（6 mg QD）



Note 1: Simulations were conducted with EBE individual PK parameters from IM011084, IM011054 and IM011055 subjects at a 6 mg QD dose using the final popPK model.
Note 2: The boxplots are drawn by a bold middle line (median), lower (Q1) and upper (Q3) hinges (25th and 75th percentiles), and lower (Q1-1.5*IQR) and upper (Q3+1.5*IQR) whiskers. IQR = Q3-Q1.
Source: M5.3.3.5-1, Figure 5.2.1.8-1

また、PsO の申請時の肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床試験（IM011062 試験、以下 062 試験）の結果に基づき、軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者への投与では、デュークラバシチニブの用量調節は不要である。ただし、062 試験の結果から重度の肝機能障害を有する被験者ではデュークラバシチニブの非結合型 AUC(INF)に 2 倍超の増加が認められた点及び重度の肝機能障害を有する患者へのリスクを示す十分な臨床データがない点から、重度の肝機能障害を有する患者への投与は推奨されない。

3.2.1.6　腎機能

PsA の PPK モデルではベースラインの eGFR は有意な共変量ではなかったため、PsA の PPK モデルでの再評価は行わなかったが、腎機能障害は安全性に関わる重要な因子であるため、腎機能

障害（正常、軽度、中等度、重度及び末期腎不全）を有する PsA 患者に、6 mg QD 投与時のデュークラバシチニブの曝露量の予測値を評価した（Figure 3.2.1.6-1）。重度の腎機能障害を有する被験者 1 例における Cavgss 及び Cmaxss の値は、腎機能が正常な被験者におけるそれぞれの値の範囲内であった。末期腎不全の被験者はいなかった。

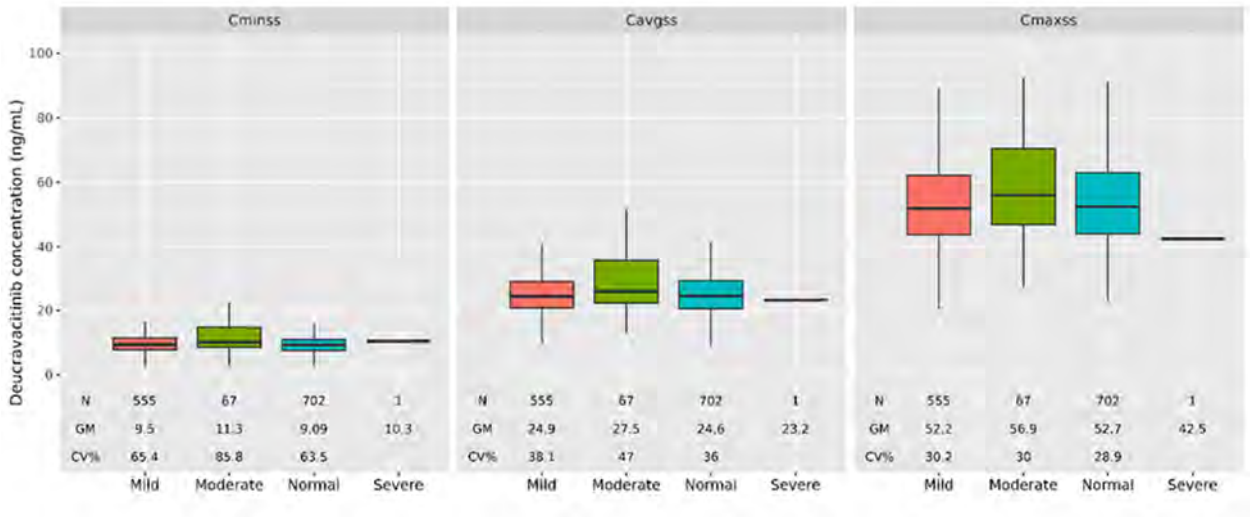
腎機能が正常な PsA 患者と比較すると、デュークラバシチニブの Cavgss は軽度腎機能障害被験者（1.2%）と中等度腎機能障害被験者（11.8%）と同程度で、Cmaxss は軽度腎機能障害被験者（1%）と中等度腎機能障害被験者（8%）で同程度であった。

軽度及び中等度の腎機能障害を有する PsA 患者と腎機能障害のない PsA 患者の Cavgss 及び Cmaxss の幾何平均値は同程度であり、その差は 20%未満であったことから、腎機能障害の程度がデュークラバシチニブの曝露量に及ぼす影響は小さいと考えられた。

PsO の申請時の腎機能障害を有する被験者を対象とした臨床試験（IM011061 試験、以下 061 試験）の結果、軽度、中等度、重度の腎機能障害患者又は末期腎不全患者におけるデュークラバシチニブ及び BMT-153261 の曝露量の変動は、臨床的安全性に意味のある変化をもたらさないと考えられた。また、PPK 解析（3.1）において、eGFR の影響は代表値の 80～125%の範囲内に含まれた。

以上より、軽度、中等度、重度の腎機能障害患者又は末期腎不全患者に対するデュークラバシチニブの用量調節は不要である。

Figure 3.2.1.6-1: **PsA 患者における腎機能障害の程度ごとのデュークラバシチニブの曝露量の予測値（6 mg QD）**



Note 1: Simulations were conducted with EBE individual PK parameters from subjects in Phase 3 (IM011054, IM011055) and Phase 2 (IM011084) and the Phase 1 renal impairment study (IM011061) at a 6 mg QD dose using the final PopPK model.
Note 2: The boxplots are drawn by a bold middle line (median), lower (Q1) and upper (Q3) hinges (25th and 75th percentiles), and lower (Q1-1.5*IQR) and upper (Q3+1.5*IQR) whiskers. IQR=Q3-Q1
Note 3: The renal impairment groups are defined by the eGFR (mL/min/1.73m^2) calculated by the MDRD criteria: Normal - eGFR ≥ 90; Mild renal impairment- 60 ≤ eGFR < 90; Moderate renal impairment- 30 ≤ eGFR < 60; Severe renal impairment- 15 ≤ eGFR < 30; ESRDH- eGFR < 15.

Source: M5.3.3.5-1, Figure 5.2.1.7-1

3.2.1.7 その他の要因

デュークラバシチニブの投与は成人 PsA 患者（18 歳以上）のみを対象に検討されており、小児の PsA 患者でのデータは得られていない。妊婦を対象としたデュークラバシチニブの試験は実施されていない。生薬製剤及びアルコール摂取がデュークラバシチニブの PK に及ぼす影響は検討されていない。

3.2.2 外因性要因がデュークラバシチニブに及ぼす影響

デュークラバシチニブの曝露量に対する食事及び併用薬の影響を以下に示す。

3.2.2.1 食事の影響

デュークラバシチニブは、PsA 患者を対象とした第 3 相試験では食事を考慮せずに投与された。健康被験者を対象とした、デュークラバシチニブ 6 mg の市販予定錠剤に対する食事（高脂肪・高カロリー食）の影響試験（IM011119 試験）では、食事による、デュークラバシチニブの有効性及び安全性に意味のある影響を及ぼすような曝露量の変動はないと考えられた。したがって、デュークラバシチニブは食事の有無にかかわらず投与可能であると考えられた（PsO 承認時の M272 参照）。

3.2.2.2 薬物間相互作用-併用薬がデュークラバシチニブの PK に及ぼす影響

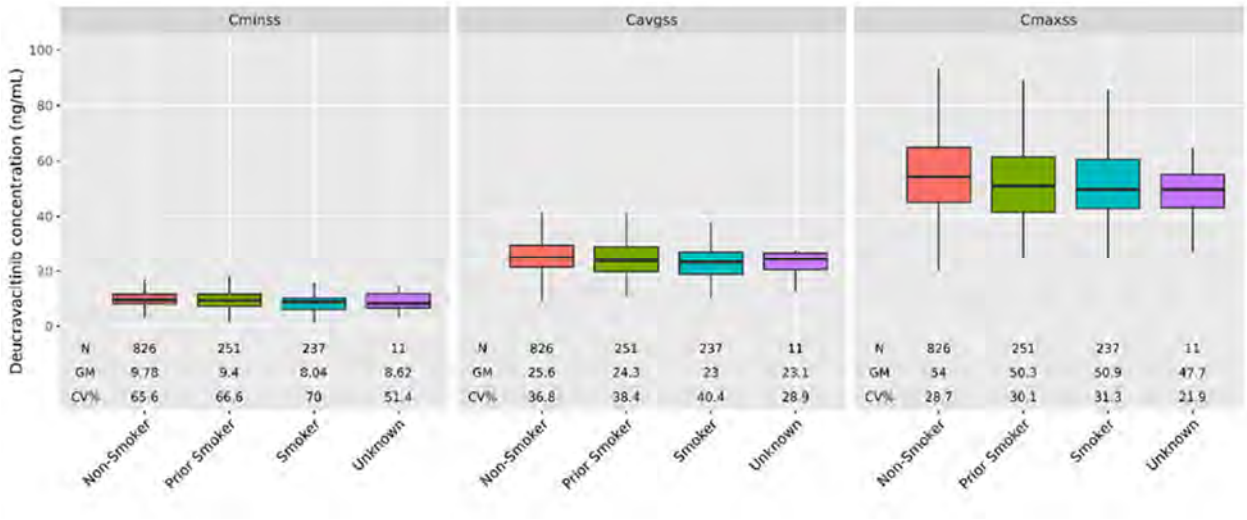
デュークラバシチニブは、排泄に関与する単一の経路はない。デュークラバシチニブの ADME には複数の酵素及びトランスポーター（CYP1A2、CYP2B6、CYP2D6、CYP3A5、CES2、UGT1A9、OCT1、P gp 及び BCRP）が関与しているが、これらの代謝酵素及びトランスポーター、並びに胃酸分泌抑制薬との薬物相互作用試験の結果から併用薬がデュークラバシチニブの曝露量に臨床的に重要な影響を及ぼす可能性は低かった（PsO 承認時の M272 参照）。

また、PPK 解析において、喫煙状況はカテゴリカル共変量として評価された。PPK モデルを用いた非喫煙者と喫煙者のデュークラバシチニブの曝露量の予測値を Figure 3.2.2.2-1 に示す。

PsA を有する喫煙者及び非喫煙者におけるデュークラバシチニブの Cavgss 及び Cmaxss は同程度（20%以下）であり、PsA を有する非喫煙者と比較して、喫煙者ではデュークラバシチニブの Cavgss（10.2%）及び Cmaxss（5.7%）は低かった。

以上より、強力な CYP1A2 阻害剤、CYP1A2 誘導剤、UGT1A9 阻害剤、OCT1 阻害剤、胃酸分泌抑制薬と併用投与する場合、並びに喫煙者に投与する場合もデュークラバシチニブの用量調節は不要である。

Figure 3.2.2.2-1: PsA 患者における喫煙状況別デュークラバシチニブの曝露量の予測値（6 mg QD）

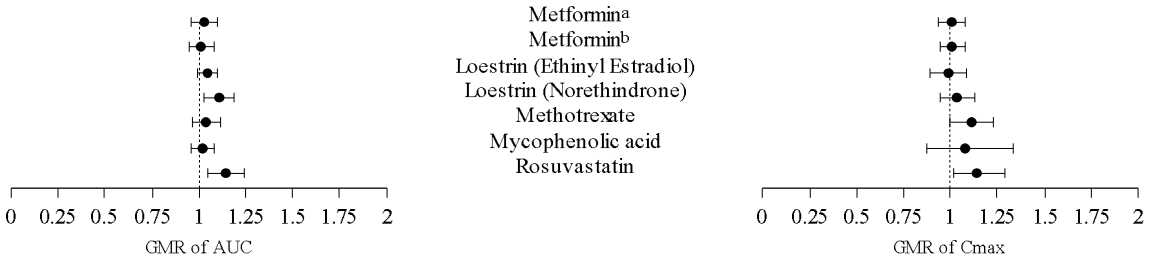


Note 1: Simulations were conducted with EBE individual PK parameters from Phase 2 (IM011084) and Phase 3 (IM011054 and IM011055)subjects at a 6 mg QD dose using the final PopPK model.
Note 2: The boxplots are drawn by a bold middle line (median), lower (Q1) and upper (Q3) hinges (25th and 75th percentiles), and lower (Q1-1.5*IQR) and upper (Q3+1.5*IQR) whiskers. IQR=Q3-Q1
Source: M5.3.3.5-1, Figure 5.2.2.1-1

3.2.2.3 薬物相互作用－併用薬の PK に対するデュークラバシチニブの影響

新たに評価したメトホルミン（腎 MATE2K 依存性薬物輸送及び肝 OCT1 依存性薬物輸送の基質）との併用も含め、デュークラバシチニブは、薬物相互作用試験で評価した併用薬の曝露量に意味のある影響を及ぼさなかった（Figure 3.2.2.3-1）。

Figure 3.2.2.3-1: 併用薬の PK に対するデュークラバシチニブの影響



Source dataset: ADDDI
BID=twice daily, DDI=drug-drug interaction, GMR=geometric mean ratio, MMF=Mycophenolate mofetil, MPA=Mycophenolic acid, MTX=Methotrexate, QD=once daily, SS=steady-state. Studies included (ordered as above): Metformin[a], Metformin[b](IM011-159), Loestrin Ethynyl Estradiol (IM011-039), Loestrin Norethindrone (IM011-039), MTX (IM011-025), MMF MPA (IM011-071), Rosuvastatin (IM011-015). DDI studies were performed with deucravacitinib (BMS-986165), at doses of 6 mg or 12 mg BID or QD SS.
[a] Metformin was co-administered with 12 mg deucravacitinib QD; [b] Metformin was co-administered with 6 mg deucravacitinib QD
Program Path:/cdrdata/im/im-011-psa-wks/programs/ebr116/primary/rpt/pgm_code
Program Name:rg-pk-foreddi2.sas

3.3 曝露-反応解析

3.3.1 第 2 相及び第 3 相試験における有効性に関する曝露-反応解析（ACR）

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（3.3.1.1）。

3.3.1.1 曝露量に対する Week 16 の ACR 改善率の予測値

E-R 解析で検討した共変量のうち、Week 16 の ACR 改善率に対して統計学的に有意な共変量はなかったが、主要な共変量としてベースラインの体重、メトトレキサートの併用、生物学的製剤の治療歴及び地域で層別化した Week 16 の曝露量に対する ACR 改善率の予測値を 3.3.1.2、3.3.1.3、3.3.1.4 及び 3.3.1.5 に示す。デュークラバシチニブ 6 mg QD の Cavgss の代表値から曝露量が変動したとき（50%の曝露量低下、100%及び 200%の曝露量増加）の Week 16 の ACR 改善率を Table 3.3.1.1-1 に示す。

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。一方、6 mg QD から 12 mg QD への増量は、有効性を有意に改善するとは予測されなかった（Week 16 の ACR20 改善率：54.6% vs.59.3%）。ACR50 改善率及び ACR70 改善率の予測値についても同様の傾向が認められた。

Table 3.3.1.1-1: デュークラバシチニブの曝露量（Cavgss）の変動による Week 16 の ACR 改善率（モデル予測値）

Scenario	ACR20 Probability Mean [90% PI] (%)	ACR50 Probability Mean [90% PI] (%)	ACR70 Probability Mean [90% PI] (%)
Placebo	36.2 [33.5, 39.2]	14.7 [12.8, 16.5]	5.72 [4.72, 6.66]
50% lower median DEUC exposure	49.6 [44.8, 54.2]	23 [19.6, 26.6]	9.52 [7.74, 11.5]
Reference (DEUC 6 mg QD - median exposure)	54.6 [50.1, 59.9]	26.7 [23.2, 30.5]	11.4 [9.27, 13.7]
100% higher median DEUC exposure	59.3 [53.6, 65.7]	30.7 [26.4, 36.3]	13.5 [10.7, 17.3]

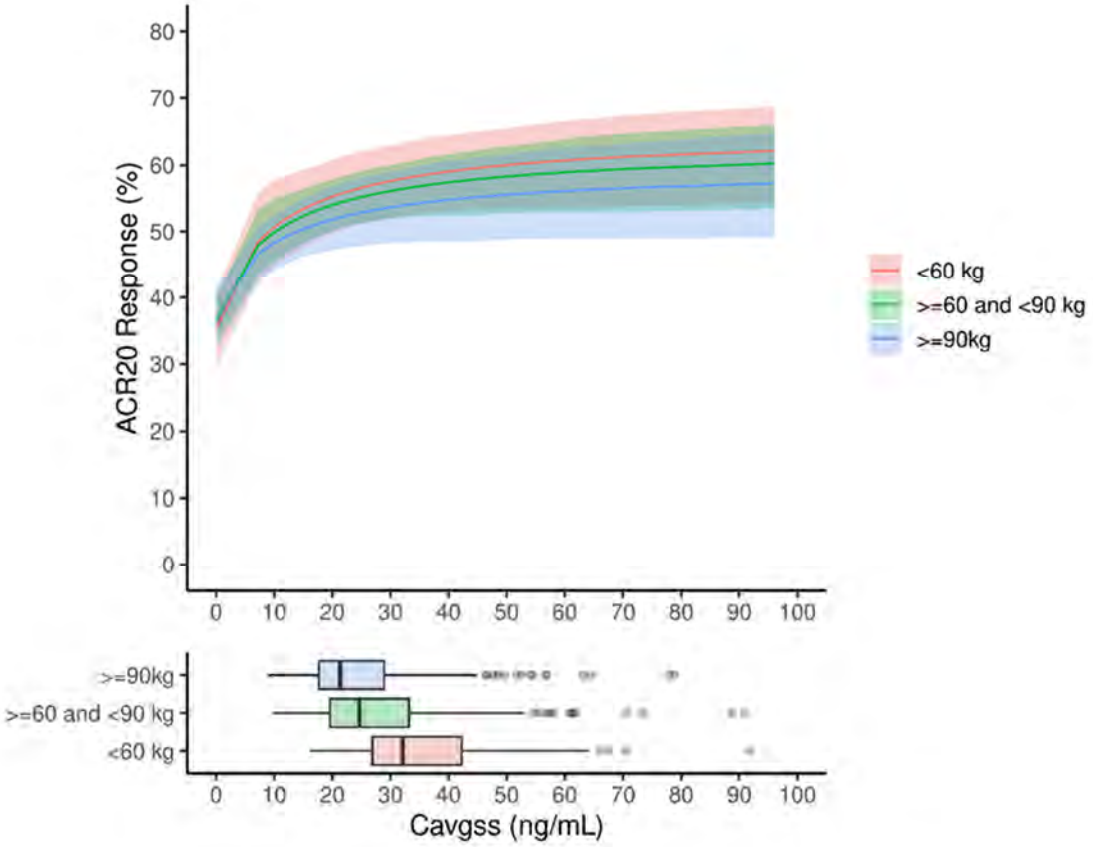
Scenario	ACR20 Probability Mean [90% PI] (%)	ACR50 Probability Mean [90% PI] (%)	ACR70 Probability Mean [90% PI] (%)
200% higher median DEUC exposure	61.5 [54.3, 69.1]	32.7 [26.9, 40.2]	14.7 [11.1, 19.7]

Abbreviation: PI - prediction interval
Source: M5.3.3.5-2, Table 5.1.3.1-1

3.3.1.2 体重層別 ACR 改善率の予測

体重層別に（60 kg 未満、60 kg 以上 90 kg 未満、90 kg 以上）Week16 の ACR 改善率を予測した。体重層別の ACR20 改善率の差に臨床的に意味のある差は認められなかった（Figure 3.3.1.2-1 及び Table 3.3.1.2-1）。

Figure 3.3.1.2-1: 体重層別の ACR 20 改善率と 90%予測区間



Note: Solid curve on upper panel gives the mean ACR20 response probability at Week 16 for each body weight strata with a ribbon showing the corresponding 90% prediction interval. The boxplots in the lower panel are the summary exposure (Cavgss) from the subjects enrolled in the Phase 2 and Phase 3 studies receiving DEUC 6 mg QD, grouped by body weight brackets.
Source: M5.3.3.5-2, Figure 5.1.3.2-2

Table 3.3.1.2-1: **体重層別（60 kg 未満、60 kg 以上 90 kg 未満、90 kg 以上）Week 16 の ACR20 改善率の予測値**

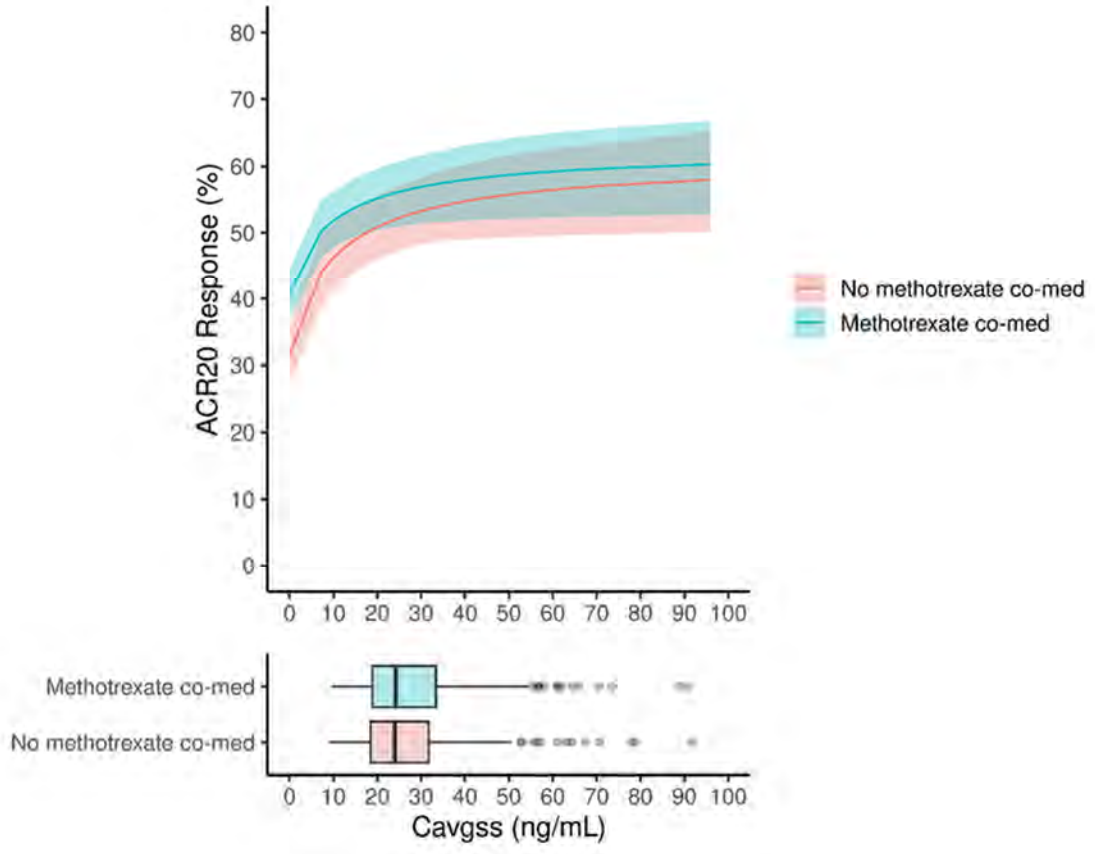
Body Weight	N (%)	Median Cavgss (ng/mL) at 6 mg QD	Mean DEUC Response (%)	Mean Placebo Response (%)
<60 kg	105 (7%)	32.06	58.2	35.3
≥60 to <90 kg	829 (56%)	24.67	55	36.5
≥90 kg	551 (37%)	21.34	52.2	37.1

Source: M5.3.3.5-2, Table 5.1.3.2-2

3.3.1.3 メトトレキサート併用の有無による ACR 改善率の予測

メトトレキサート併用の有無別に Week 16 時点の ACR 改善率を予測した。PsA 患者ではメトトレキサート併用の有無による ACR 改善率の平均値の差はわずかであった（Figure 3.3.1.3-1）。デュークラバシチニブ 6 mg QD 投与における Cavgss（中央値）の ACR20 改善率の平均差は 4%未満であった。

Figure 3.3.1.3-1: **メトトレキサート併用の有無別の ACR20 改善率と 90%予測区間**

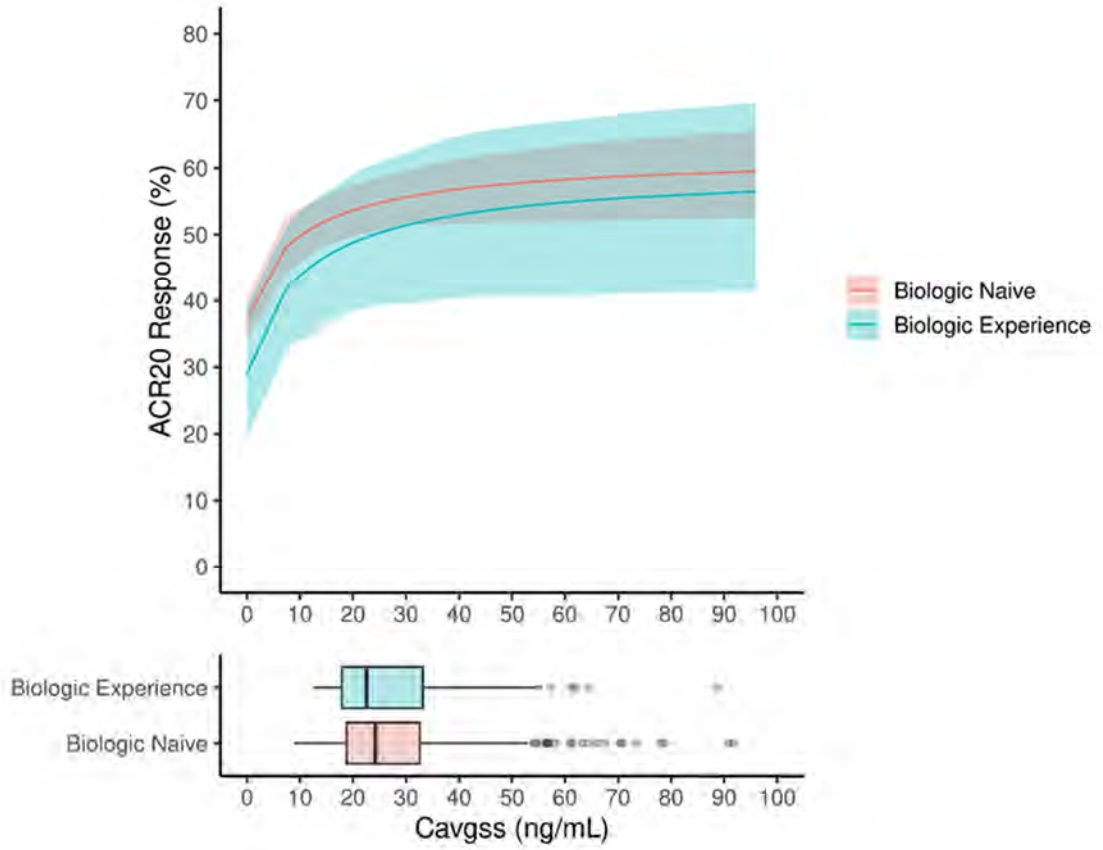


Note: Solid curve on upper panel gives the mean ACR20 response probability at Week 16 for each methotrexate comedication strata with a ribbon showing the corresponding 90% prediction interval. The boxplots in the lower panel are the summary exposure (Cavgss) from the subjects enrolled in the Phase 2 and Phase 3 studies receiving DEUC 6 mg QD, grouped by methotrexate comedication brackets.
Source: M5.3.3.5-2, Figure 5.1.3.3-1

3.3.1.4 生物学的製剤の治療歴による ACR 改善率の予測

生物学的製剤の治療歴ごとの Week 16 の ACR 改善率を予測した。PsA 患者では生物学的製剤の治療歴の有無にかかわらず ACR 改善率は同様であることが示された（Figure 3.3.1.4-1）。

Figure 3.3.1.4-1: 生物学的製剤使用の有無別の ACR20 改善率と 90%予測区間

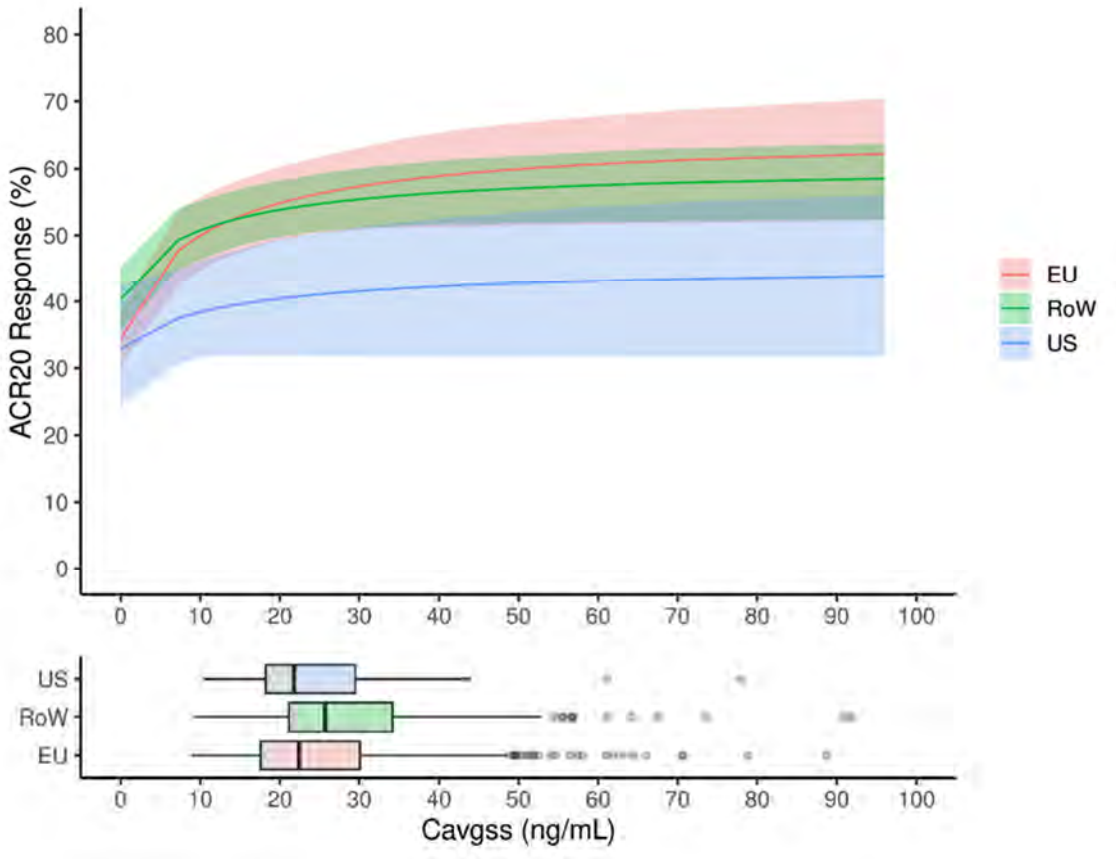


Note: Solid curve on upper panel gives the mean ACR20 response probability at Week 16 for each biologics experience strata with a ribbon showing the corresponding 90% prediction interval. The boxplots in the lower panel are the summary exposure (Cavgss) from the subjects enrolled in the Phase 2 and Phase 3 studies receiving DEUC 6 mg QD, grouped by biologics experience brackets.
Source: M5.3.3.5-2, Figure 5.1.3.4-1

3.3.1.5 地域別 ACR 改善率の予測

デュークラバシチニブの Cavgss に対する Week 16 時点の ACR 改善率を地域別（米国、EU 及び米国並びに EU を除くその他の地域）に予測した。地域間で多少のばらつきは認められるが、デュークラバシチニブの 6 mg QD はプラセボと比較して良好な ACR20 改善率を示した（Figure 3.3.1.5-1、Table 3.3.1.5-1）。

Figure 3.3.1.5-1: 地域別の ACR20 改善率と 90%予測区間



Note: Solid curve on upper panel gives the mean ACR20 response probability at Week 16 for each region strata with a ribbon showing the corresponding 90% prediction interval. The boxplots in the lower panel are the summary exposure (Cavgss) from the subjects enrolled in the Phase 2 and Phase 3 studies receiving DEUC 6 mg QD, grouped by region brackets.
Source: M5.3.3.5-2, Figure 5.1.3.5-1

Table 3.3.1.5-1: 地域別 ACR20 改善率の予測値

Region	N	ACR20 Probability DEUC 6 mg QD Mean [90% PI] (%)	ACR20 Probability Placebo Mean [90% PI] (%)
US	121	41.2 [31.8, 50.6]	32.9 [24.4, 42.4]
EU	774	56.6 [50.5, 62.2]	34.4 [30.3, 38.7]
RoW	590	55 [50.7, 59.5]	40.3 [35.7, 45.2]

Note: ACR20 response under DEUC treatment was simulated at the median Cavgss at 6 mg QD. ACR20 response under placebo treatment was simulated with Cavgss = 0 ng/mL. Simulations were performed for all participants in Phase 2 and Phase 3 studies in the analysis dataset.
Source: M5.3.3.5-2, Table 5.1.5.3-1

3.3.2 第 2 相及び第 3 相試験における安全性の曝露-反応解析

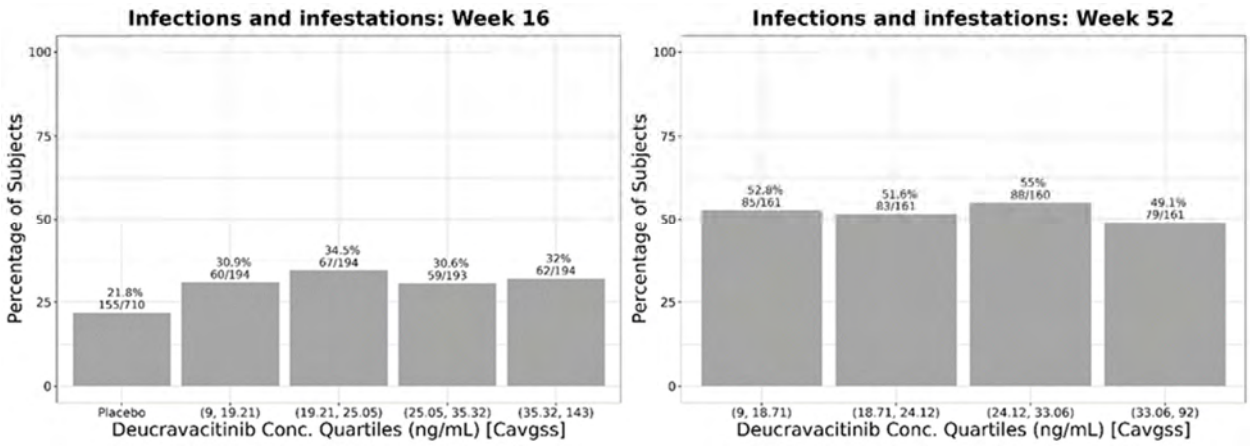
安全性に関する E-R 解析は、十分なイベント数（10 件超）が認められた評価項目について、曝露量の四分位別に評価項目を探索した。イベント数が不足していた注目すべき安全性評価項目

（10 件以下）は、Week 16 及び Week 52 にイベントが発生しなかった群とイベントが発生した群に分けて視覚的なグラフ解析を用いて評価した。

安全性評価項目のうち発現件数が 10 件超の有害事象は、器官別大分類（SOC）「感染症および寄生虫症」のみであった。Week 16 及び Week 52 の感染症および寄生虫症の発現割合を濃度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（Figure 3.3.2-1）。この結果から、「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関係についてはモデルに基づく評価は検討しないこととした。Week 16 までに安全性解析に組み入れられた実薬投与群 775 例のうち、248 例（32%）に感染症および寄生虫症が認められた。また、Week 52 までに安全性解析に組み入れられた実薬投与群では 643 例のうち、335 例（52.1%）に感染症および寄生虫症が認められた。

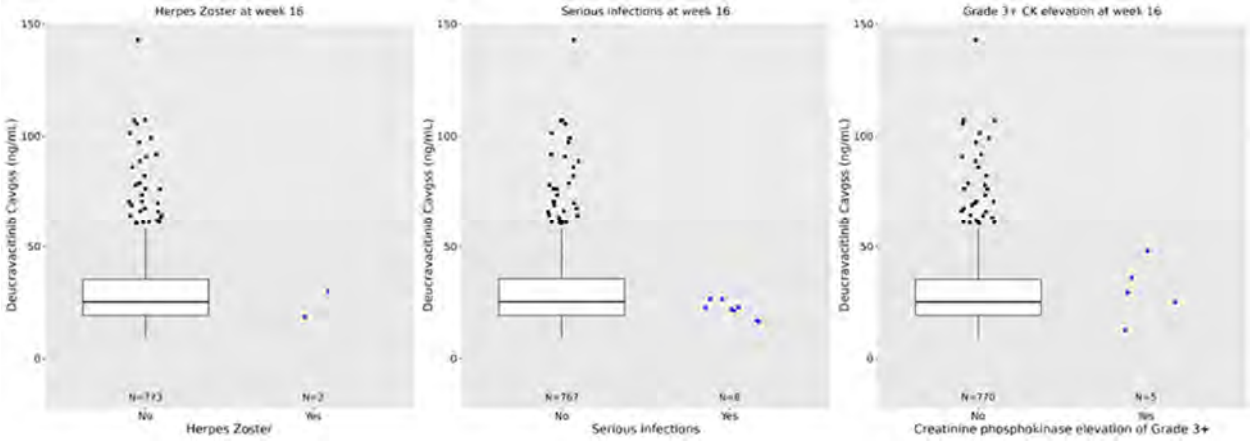
Week 16 及び Week 52 の注目すべき安全性事象（帯状疱疹、MACE、Extended MACE、重篤な感染症、悪性腫瘍、及びグレード 3 以上の CPK 上昇の発現を含む）は、投与群にかかわらず、被験者全体で 10 件以下と少なく、Week 16 の時点では MACE、Extended MACE、悪性腫瘍の発現例はいなかった。事象発現の有無別のグラフ解析では、Week 16 及び Week 52 の両時点で、これらの事象が発現した被験者と発現しなかった被験者のデュークラバシチニブ曝露量は同程度であり、Week 16 及び Week 52 の E-R 関係に明らかな傾向は認められなかった（Figure 3.3.2-2、Figure 3.3.2-3）。

Figure 3.3.2-1: **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（Week 16 及び Week 52)**



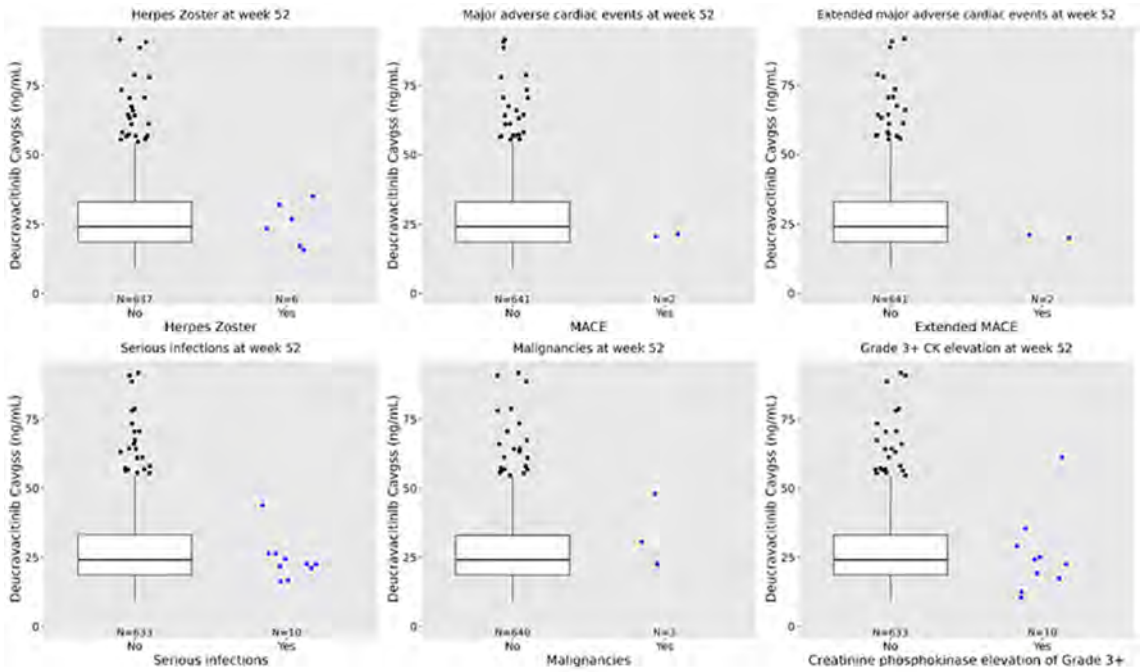
Source: M5.3.3.5-2, Figure 5.2-1

Figure 3.3.2-2: **帯状疱疹、重篤な感染症及びグレード 3 以上の CPK 上昇の発現の有無で層別したデュークラバシチニブの曝露量（Week 16）**



Source: M5.3.3.5-2, Figure 5.2-2

Figure 3.3.2-3: **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 上昇の発現の有無で層別したデュークラバシチニブの曝露量（Week 52）**



Source: M5.3.3.5-2, Figure 5.2-3

3.4 薬力学データ

3.4.1 デュークラバシチニブによる TYK2 の選択的阻害

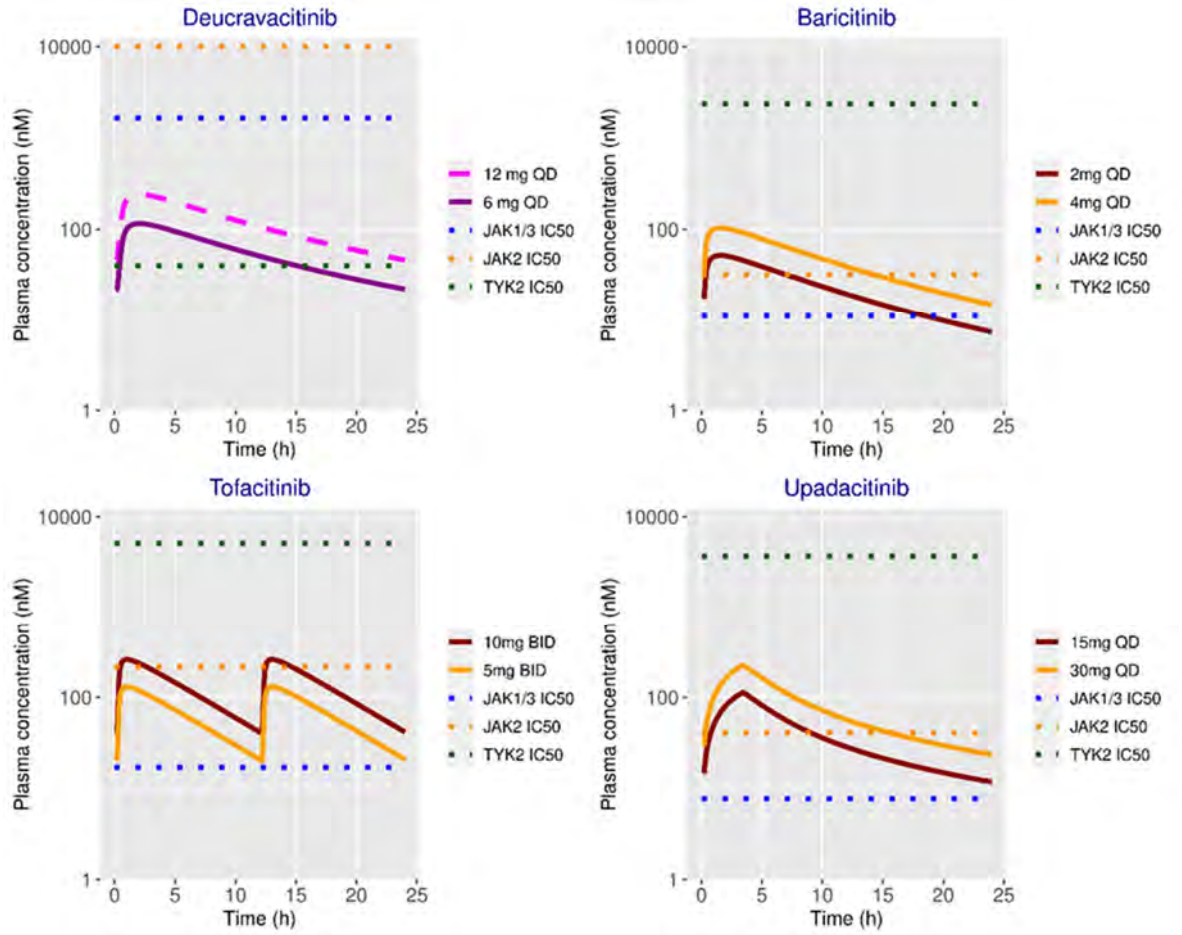
デュークラバシチニブ 12 mg QD 投与時の TYK2、JAK1/3 及び JAK2 に対する予測阻害プロファイルと、JAK 阻害薬であるバリシチニブ、トファシチニブ及びウパダシチニブを比較する in silico 解析を実施し、選択性の違いを検討した。JAK1、2 及び 3、並びに TYK2 に対するこれらの薬剤の阻害能（IC50）を評価する全血アッセイを実施した。これらの薬剤の血漿中濃度推移を

シミュレーションし、それぞれの IC50 との関係をプロットした（Figure 3.4.1-1）。バリシチニブ、トファシチニブ及びウパダシチニブの血漿中濃度推移は、公表されている PPK モデル（Zhang, 2017、Xie, 2019、Klünder, 2019）のパラメータを用いてシミュレーションした。デュークラバシチニブ及び BMT-153261 の血漿中曝露量は第 1 相、084 試験、054 試験及び 055 試験のデータを統合して構築した PPK モデルを用いてシミュレーションした（M5.3.5.3-1）。

デュークラバシチニブは TYK2 を 12 mg QD までの用量で選択的に阻害（1 日あたりの平均阻害率約 50～71%）することが示された（Figure 3.4.1-2）。また、デュークラバシチニブは 12 mg QD までの用量で JAK1/3 及び JAK2 に対してほとんど阻害作用を示さなかった。一方、ウパダシチニブ、バシチニブ及びトファシチニブは JAK1/3 及び JAK2 を阻害したが、臨床用量では TYK2 に対してほとんど阻害作用を示さなかった。

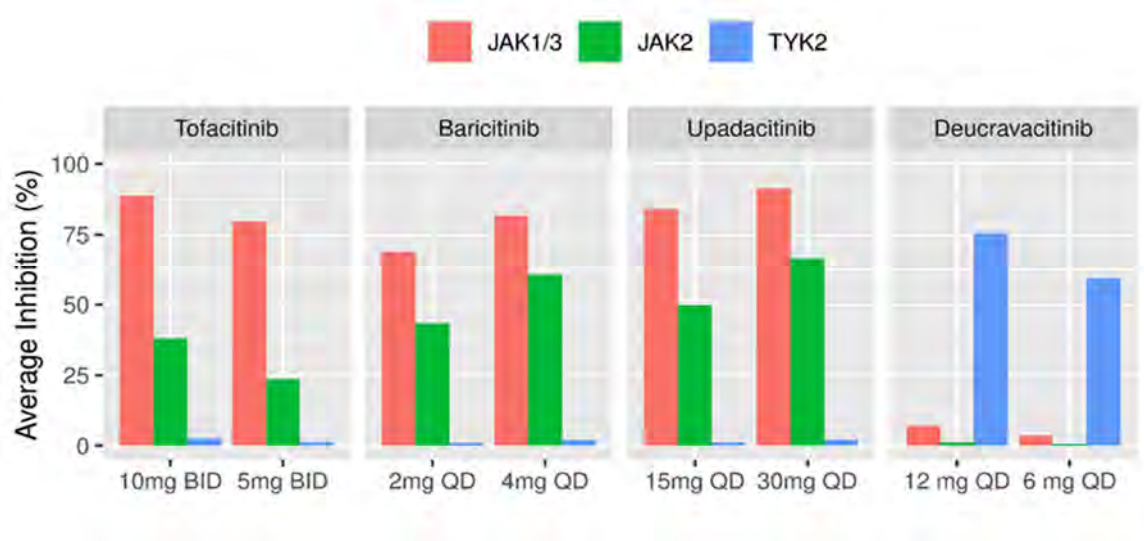
主要な循環血中代謝物である BMT-153261 及び BMT-158170 の JAK1/3 及び JAK2 に対する阻害作用は極めて弱いか検出不可の程度であった。デュークラバシチニブと同様に、BMT-153261 及び BMT-158170 は JAK1/JAK3 依存的な IL-2 誘導 STAT 5 のリン酸化に対して非常に弱い阻害作用を示した（IC50 としてそれぞれ 3,704 nmol/L 及び>10,000 nmol/L）。また、デュークラバシチニブと同様に、BMT-153261 及び BMT-158170 は JAK2 依存的なトロンボポエチン誘導 STAT のリン酸化を 10,000 nmol/L で阻害しなかった。

Figure 3.4.1-1: デュークラバシチニブ、バリシチニブ、トファシチニブ及びウパダシチニブの血漿中濃度-時間推移と TYK2、JAK1/3 及び JAK2 に対する IC50



Abbreviations: BID - twice daily; IC50 - half-maximal inhibitory concentration; JAK - janus kinase; QD - once daily; TYK - tyrosine kinase.
Note: Each curve represents a dose level defined in the individual graph.
Source: Figure 5, Appendix 1

Figure 3.4.1-2: トファシチニブ、バリシチニブ、ウパダシチニブ及びデュークラバシチニブの JAK1/3、JAK2 及び TYK2 に対する 1 日あたりの平均阻害率



Abbreviations: BID - twice daily; JAK - janus kinase; QD - once daily; TYK - tyrosine kinase.
Source: Figure 6, Appendix 1

3.5 用量設定の根拠

第 3 相試験の用量選択の根拠とともに、PsA 患者を対象とした 6 mg QD 投与の妥当性を以下に示す。

3.5.1 第 2 相及び第 3 相試験の臨床試験結果

084 試験の結果から、Week 16 の ACR 20 改善率の用量反応関係が明らかになった。ACR 20 改善率は、プラセボ群［31.8%（95% CI：20.6, 43.1）］と比較して、デュークラバシチニブ 6 mg QD 群で 52.9%（95% CI：41.2, 64.6）、デュークラバシチニブ 12 mg QD 群で 62.7%（95% CI：51.1, 74.3）であり、名目上の p 値はそれぞれ 0.0134 及び 0.004 であった。デュークラバシチニブの探索的な E-R 解析から、Cavgss と ACR 改善率との間に有意な関連性が示された。6 mg QD で予測された ACR 20 改善率及び 50 改善率（それぞれ約 58%及び 33%）は、12 mg QD で認められた最大反応に近かった。したがって、084 試験で観察された有効性及び安全性の結果並びに探索的な E-R 解析の結果に基づき、第 3 相試験の用量として 6 mg QD を選択した。

054 試験及び 055 試験並びに統合解析において、デュークラバシチニブ 6 mg QD 群の Week 16 時点の ACR 20 改善率は、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 6 mg QD 群のプラセボ群に対する優越性が示された。デュークラバシチニブ 6 mg QD を投与された被験者の ACR 20 改善率は、054 試験及び 055 試験でいずれも 54.2%、プラセボ群では 054 試験で 34.1%、055 試験で 39.4%であった。また安全性の結果から、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おおむね同様であった。

3.5.2 曝露-反応解析の結果

有効性に関する E-R 解析では、デュークラバシチニブの Cavgss と ACR 改善率との間に有意な関連性が認められた。ACR20 改善率は曝露量依存的な増加が示され、プラセボに対するデュークラバシチニブの臨床的優越性が裏付けられた。6 mg QD 投与時の ACR20 改善率の予測値は、全体集団及び E-R 解析により評価した部分集団のいずれにおいても、最大反応に近かった（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、メトトレキサート治療歴、体重及び地域）。したがって、6 mg QD から用量を増量しても有効性（Week 16 時点の ACR 改善率）は意味のある上昇を示さないと予測され、評価した共変量はいずれも ACR 改善率にほとんど影響を及ぼさなかった。モデルシミュレーション及び臨床データから、デュークラバシチニブによる ACR20 改善率は、全体集団及び評価した様々な部分集団の被験者でプラセボを上回って維持されることが示された。

ほとんどの安全性事象の発現割合は低く、安全性に関する E-R 解析におけるグラフ解析ではデュークラバシチニブ曝露量と有害事象の間に明らかな相関は認められなかった（感染症および寄生虫症、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）。

3.5.3 内因性及び外因性要因による曝露量範囲の妥当性

内因性及び外因性要因の解釈を裏付けるため、PsA 患者を対象とした第 2 相及び第 3 相試験で観察された有効性、安全性、PPK 及び E-R 解析に基づき、有効性及び安全性に対して臨床的に意味のある影響が認められないと考えられる曝露量範囲を評価した。

E-R 解析の結果から、Cavgss が中央値と比較して 50%低下しても、Week 16 の ACR 改善率の低下はわずかであり（約 5%）、依然としてプラセボを大きく上回った。デュークラバシチニブの曝露量中央値の約 50%低い範囲まで、Week 16 の ACR 改善率は十分に維持されることが示唆された。したがって、内因性及び外因性要因によってデュークラバシチニブの曝露量が最大 50%減少しても、有効性が大きく低下することはないと考えられる。

PsA 患者を対象とした第 2 相及び第 3 相試験で認められた安全性及び安全性に関する E-R 解析の結果を総合すると、デュークラバシチニブ又は BMT-153261 の曝露量が PsA 患者に 6 mg QD 投与したときの幾何平均曝露量と比較して 2 倍（100%）増加しても、安全性に臨床的に意味のある変化は生じないと判断された。6 mg QD を申請用量とした判断の詳細を以下に示す。

- 第 2 相試験の PsA 患者を対象に、申請用量の 6 mg QD の 2 倍の用量である 12 mg QD を評価した（084 試験）。12 mg QD 投与においてもデュークラバシチニブは安全性及び忍容性はおおむね良好であり、重篤な有害事象に用量／曝露量に関連する傾向は認められなかった。予想されたとおり、12 mg QD 投与群のデュークラバシチニブ又は BMT-153261 の Cavgss 及び Cmaxss の中央値は 6 mg QD 投与群と比較して約 2 倍高かった。
- PsA 患者を対象とした第 2 相及び第 3 相試験に基づくと、デュークラバシチニブ曝露量と感染症および寄生虫症、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 上昇の発現などの安全性事象の発現との間に明らかな E-R 関係は認められなかった。

また、新たに実施したメトホルミンとの DDI（159 試験）及び PsO 申請時に提出した臨床薬理試験の結果から、様々な内因性及び外因性要因によって認められたデュークラバシチニブ曝露量の最大の変動は、フルボキサミンとの DDI（IM011088 試験）で認められた AUC（INF）の約 57%の増加、中等度の肝機能障害を有する被験者における非結合型 AUC（INF）の 60%の増加であった。BMT-153261 の曝露量の変動については、重度の腎機能障害患者における AUC(INF）で約 81%の増加であった。これらの変化は、曝露量の 2 倍（100%）の範囲内であり、デュークラバシチニブの臨床的安全性に意味のある影響を及ぼさないと予想された。

以上より、軽度、中等度又は重度の腎機能障害を有する患者、軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者、併用薬の使用、人種／民族又はその他の内因性もしくは外因性要因に基づく用量調節は不要である。重度の肝機能障害を有する患者におけるデュークラバシチニブの非結合型曝露量［AUC(INF)］は、正常被験者と比較して高く（2.31 倍）、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。

4 特別な試験

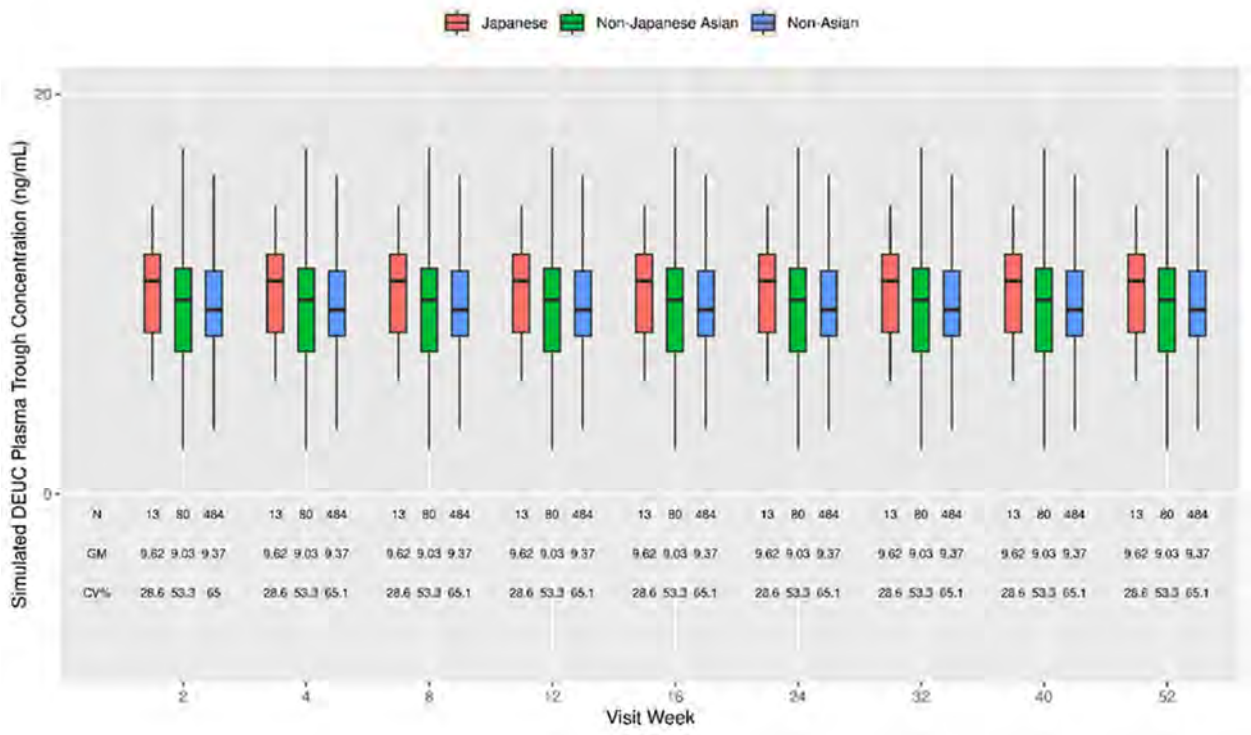
該当する試験は実施していない。

5 参考文献

[1] FitzGerald O, Gladman DD, Mease PJ, Ritchlin C, et al. Phase 2 Trial of Deucravacitinib in Psoriatic Arthritis: Biomarkers Associated With Disease Activity, Pharmacodynamics, and Clinical Responses. Arthritis Rheumatol. 2024 Sep;76(9):1397-1407.

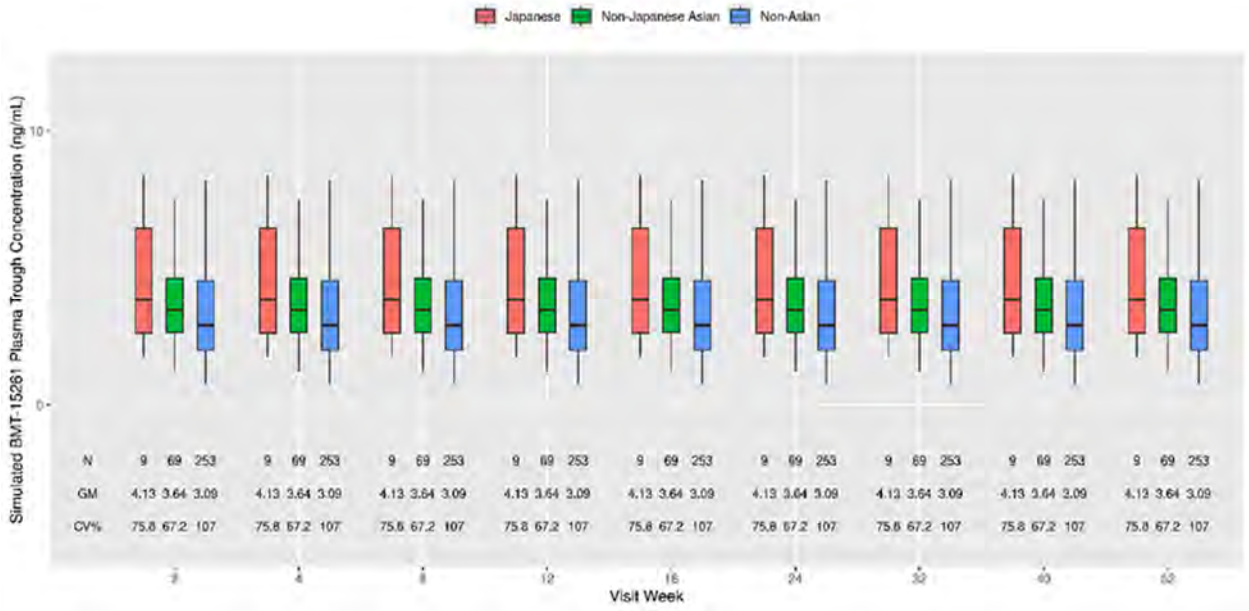
Appendix 1

Figure 1: **Simulated DEUC Plasma Trough Concentration vs. Time Profile in Study IM011055 by Japanese Ethnicity**



Analysis-Directory: /global/pkms/data/IM/011/psa-submission/prd/ppk/final/
Program Source: Analysis-Directory/R/scripts/psa_scp_figures/japan_im55_exposure.Rmd
Source: Analysis-Directory/ R/scripts/psa_scp_figures/japan_im55_exposure.html

Figure 2: **Simulated BMT-153261 Plasma Trough Concentration vs. Time Profile in Study IM011055 by Japanese Ethnicity**



Note 1: The trough concentrations for BMT-153261 at 6mg QD for each subjects with PsA were derived by multiplying the individual metabolite ratio with the individual simulated DEUC trough concentrations. The individual metabolite ratio was obtained by taking mean value of the observed metabolite ratios of the trough concentrations across time points (weeks 2, 4, 8, 12, and16).

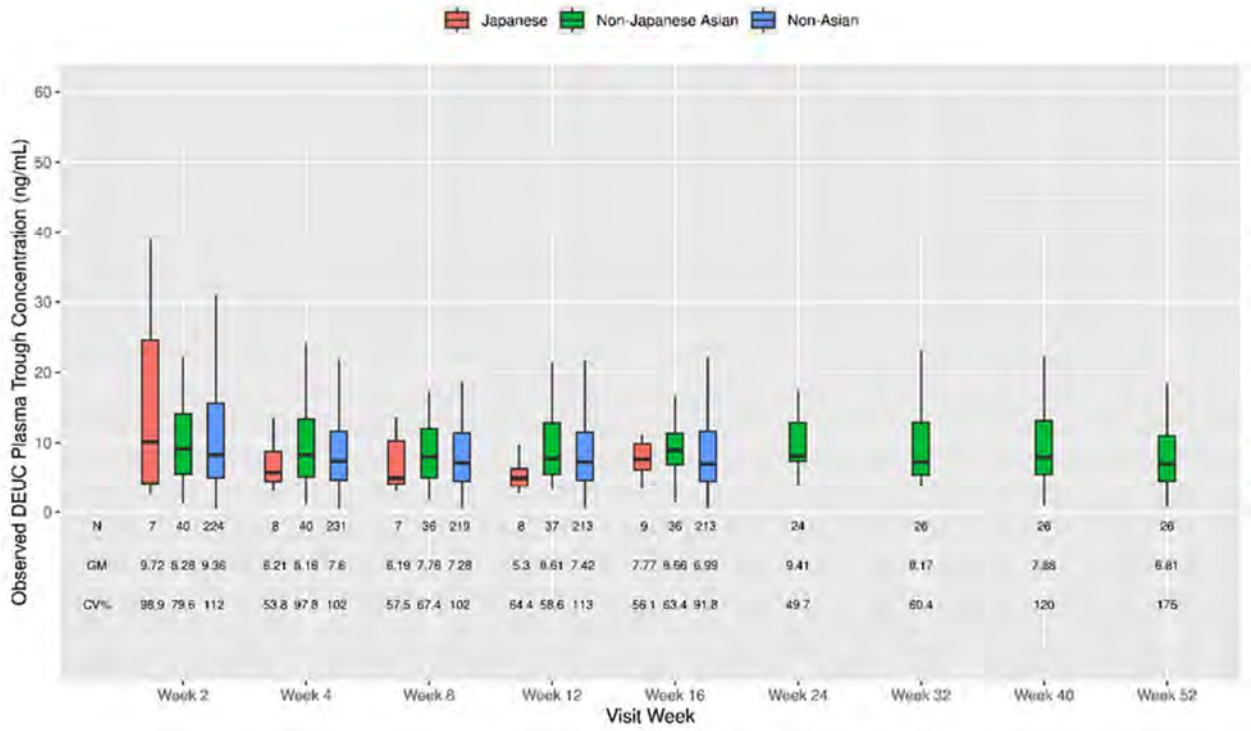
Note 2: The boxplots are drawn by a bold middle line (median), lower (Q1) and upper (Q3) hinges (25th and 75th percentiles), and lower (Q1-1.5*IQR) and upper (Q3+1.5*IQR) whiskers. IQR = Q3-Q1.

Analysis-Directory: /global/pkms/data/IM/011/psa-submission/prd/ppk/final/

Program Source: Analysis-Directory/R/scripts/psa_scp_figures/japan_im55_exposure.Rmd

Source: Analysis-Directory/ R/scripts/psa_scp_figures/japan_im55_exposure.html

Figure 3: Observed DEUC Plasma Trough Concentration vs. Time Profile in Study IM011055 by Japanese Ethnicity



Note 1: The boxplots are drawn by a bold middle line (median), lower (Q1) and upper (Q3) hinges (25th and 75th percentiles), and lower (Q1-1.5*IQR) and upper (Q3+1.5*IQR) whiskers. IQR = Q3-Q1.

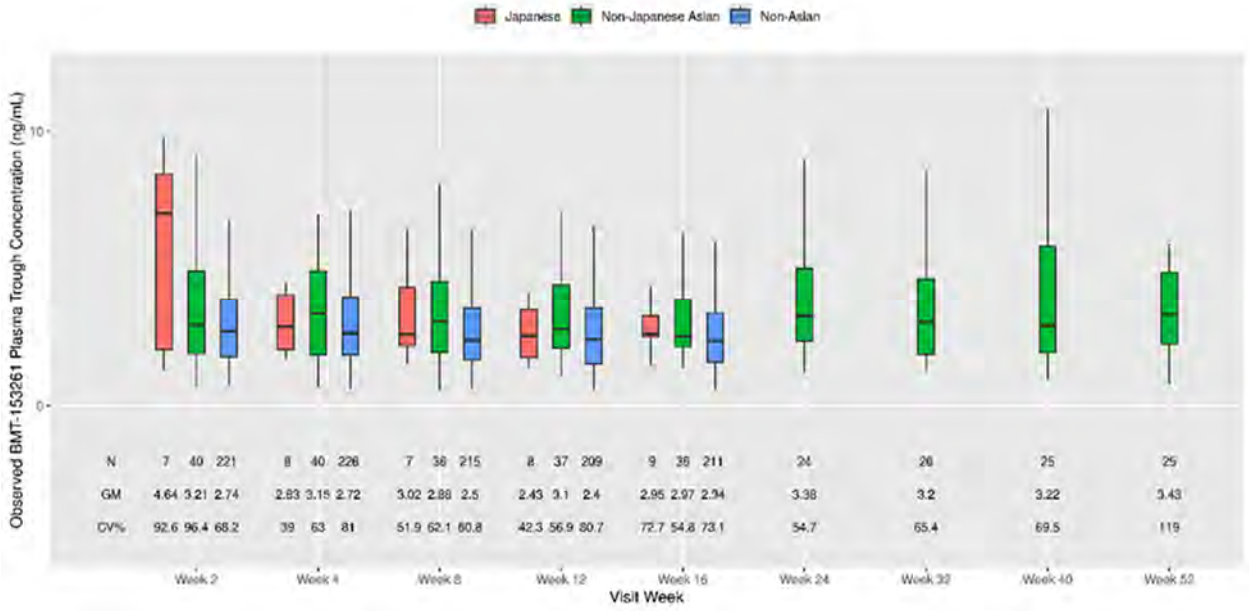
Note 2: Boxplots include concentration records whose nominal time relative to previous dose were 24h, excluding records where actual sampling time deviates from nominal time by more than 50%.

Analysis-Directory: /global/pkms/data/IM/011/psa-submission/prd/ppk/final/

Program Source: Analysis-Directory/R/scripts/psa_scp_figures/japan_im55_exposure.Rmd

Source: Analysis-Directory/ R/scripts/psa_scp_figures/japan_im55_exposure.html

Figure 4: **Observed BMT-153261 Plasma Trough Concentration vs. Time Profile in Study IM011055 by Japanese Ethnicity**



Note 1: The boxplots are drawn by a bold middle line (median), lower (Q1) and upper (Q3) hinges (25th and 75th percentiles), and lower (Q1-1.5*IQR) and upper (Q3+1.5*IQR) whiskers. IQR = Q3-Q1.

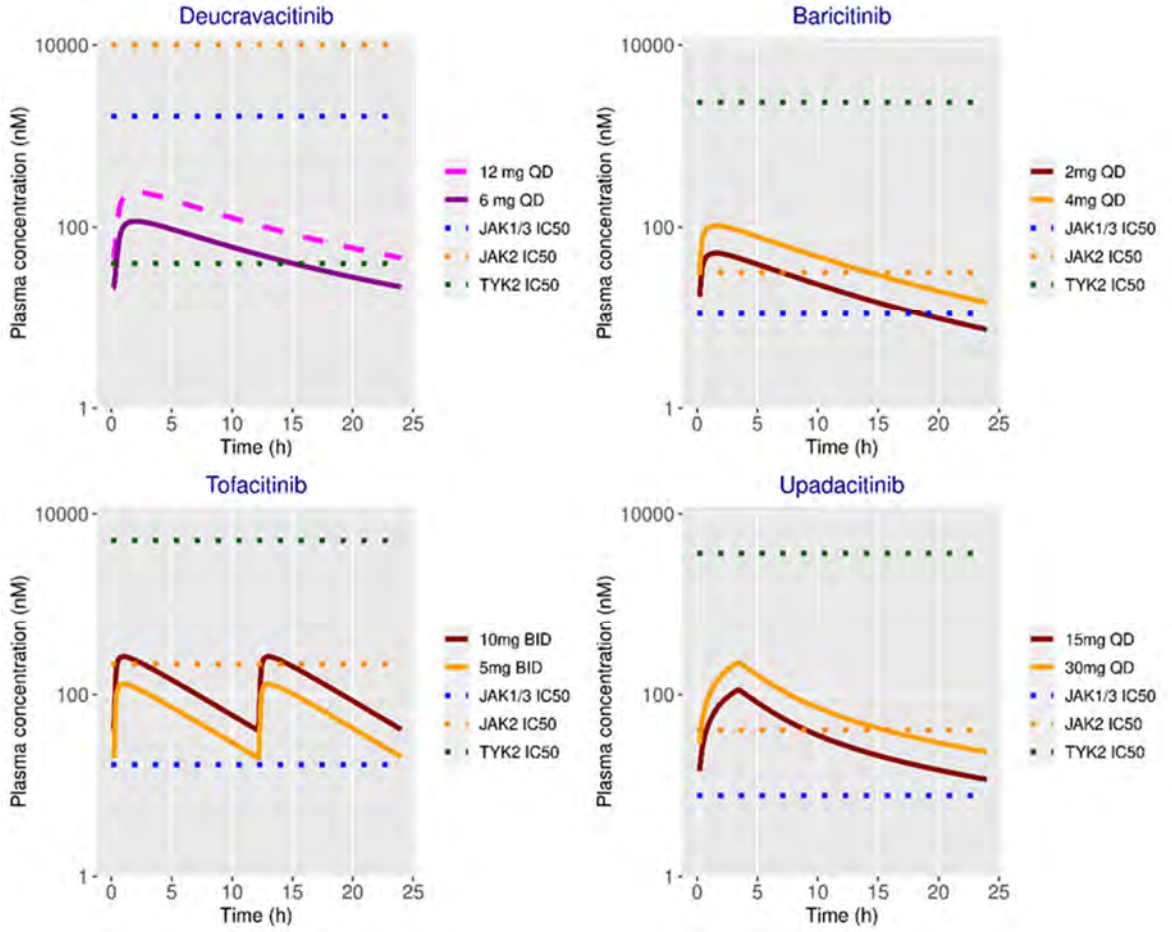
Note 2: Boxplots include concentration records whose nominal time relative to previous dose were 24h, excluding records where actual sampling time deviates from nominal time by more than 50%.

Analysis-Directory: /global/pkms/data/IM/011/psa-submission/prd/ppk/final/

Program Source: Analysis-Directory/R/scripts/psa_scp_figures/japan_im55_exposure.Rmd

Source: Analysis-Directory/R/scripts/psa_scp_figures/japan_im55_exposure.html

Figure 5: Plots of Simulated Plasma Concentration Time Profiles of Deucravacitinib, Baricitinib, Tofacitinib, and Upadacitinib Along with Their Respective Whole Blood IC50 Levels



Abbreviations: BID - twice daily; Conc - concentration; IC50 - half-maximal inhibitory concentration; JAK - janus kinase; QD - once daily; TYK - tyrosine kinase.

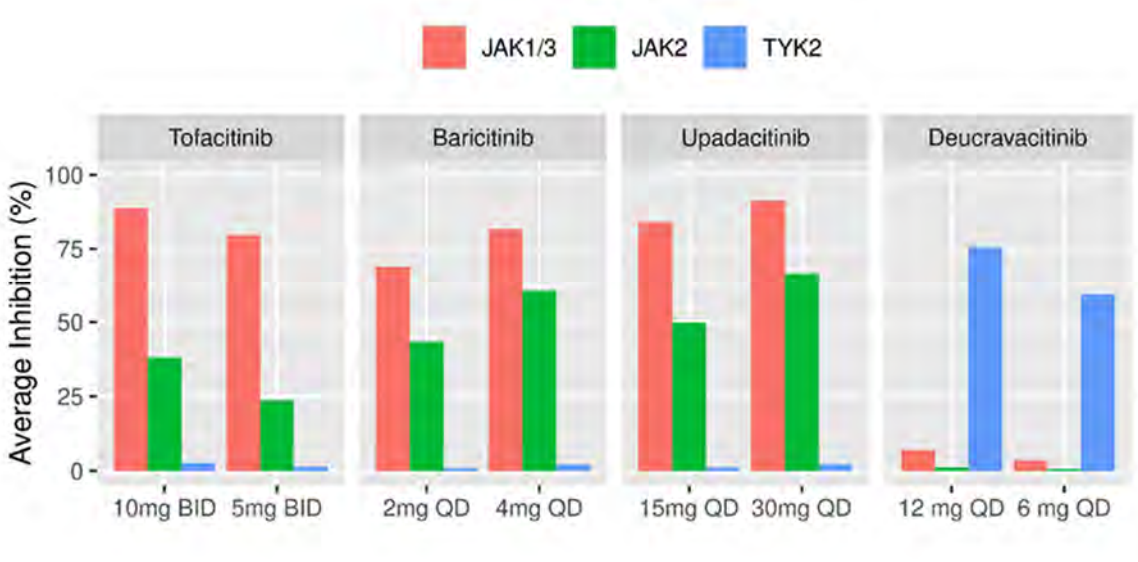
Note: Each curve represents a dose level defined in the individual graph.

Analysis-Directory: /global/pkms/data/IM/011/psa-submission/prd/ppk/final/

Program Source: Analysis-Directory/R/scripts/inhibition.Rmd

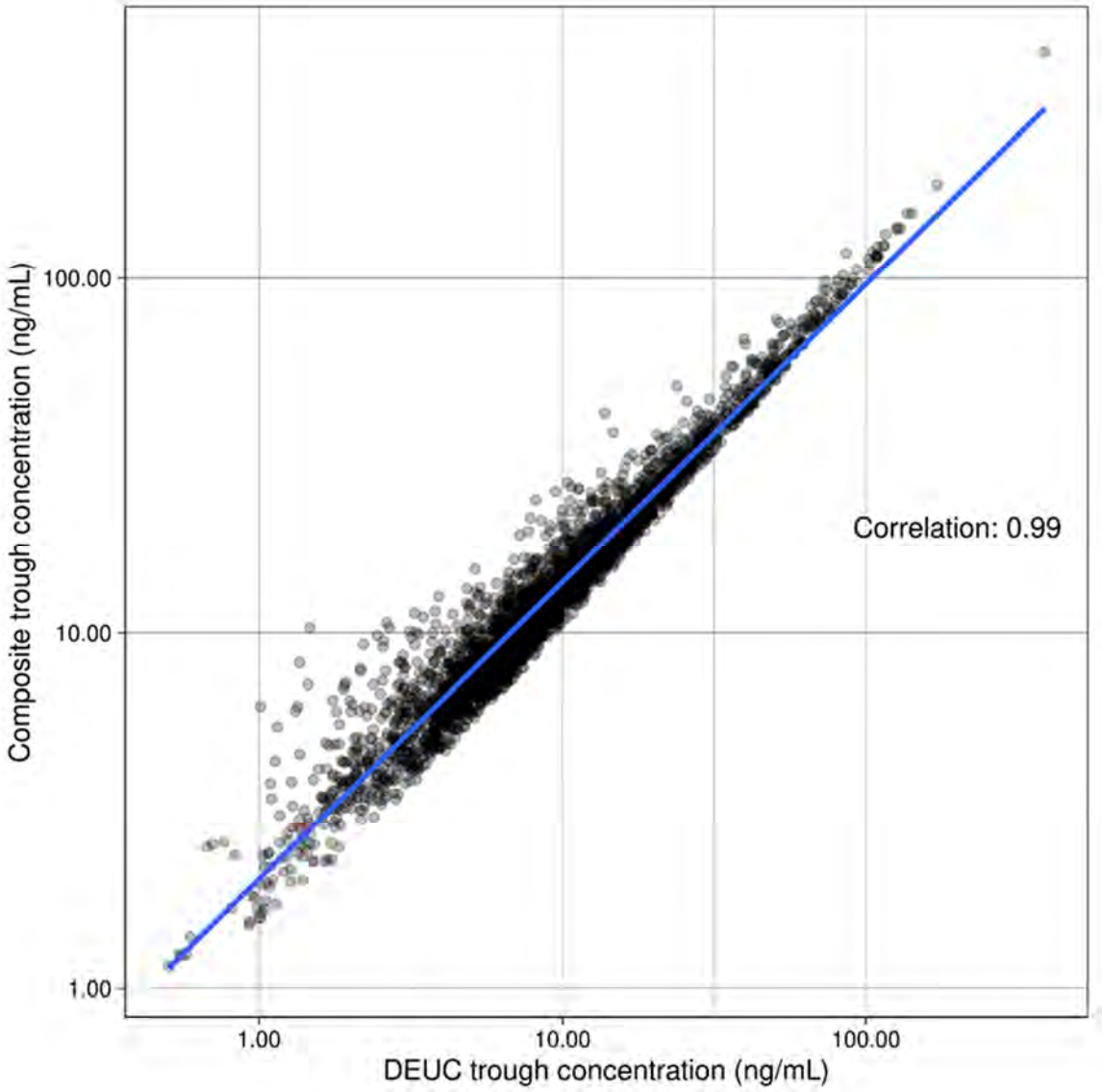
Source: Analysis-Directory/R/scripts/psa_scp_figures/inhibition.html

Figure 6: **Plots of Simulated Daily Average Percent Inhibition of Pathways JAK1/3, JAK2, and TYK2 for Deucravacitinib , Baricitinib, Tofacitinib, and Upadacitinib**



Abbreviations: BID - twice daily; Inh - inhibition; JAK - janus kinase; QD - once daily; TYK - tyrosine kinase.
Analysis-Directory: /global/pkms/data/IM/011/psa-submission/prd/ppk/final/
Program Source: Analysis-Directory/R/scripts/psa_scp_figures/inhibition.Rmd
Source: Analysis-Directory/R/scripts/psa_scp_figures/inhibition.html

Figure 7: **Observed Composite trough concentrations vs. DEUC trough concentrations for PsA subjects in Ph II/III studies**



The composite trough exposure (total circulating active species) were derived from observed trough concentrations DEUC and BMT-153261 at each time point at steady state (weeks 2, 4, 8, 12, and 16) for each PsA subject participated in the Phase 2 study IM011084, and Phase 3 studies (IM011054 and IM011055). For each subject, at each time point, the composite trough concentrations were derived by the formula $\ldots = \ldots_{parent} + C_{met} \cdot \frac{\mathrm{MW}_{parent}}{\mathrm{MW}_{met}}$ where $C_{tot}, C_{parent},$ and C_{met} represent the observed composite, DEUC, and BMT-153261 trough concentrations (in units of ng/mL), respectively ; $\mathrm{MW}_{\mathrm{parent}}$ and $\mathrm{MW}_{\mathrm{met}}$ represent the molecular weights of DEUC (426 g/mol) and BMT-153261 (411 g/mol).

Analysis-Directory: /global/pkms/data/IM/011/psa-submission/prd/ppk/final/

Program Source: Analysis-Directory/R/scripts/psa_scp_figures/deuc_total_conc.Rmd

Source: Analysis-Directory/R/scripts/psa_scp_figures/deuc_total_conc.html

Table of Contents

用語及び略号一覧 8
1 背景及び概観 13
1.1 開発計画の概要 13
1.2 第 3 相試験（IM011055 試験及び IM011054 試験） 17
1.2.1 試験デザイン 17
1.2.1.1 IM011055 試験 17
1.2.1.2 IM011054 試験 18
1.2.2 試験対象集団 19
1.2.3 用量選択及び対照薬 20
1.2.4 併用療法及びレスキュー治療 20
1.2.5 有効性評価項目 21
1.2.5.1 有効性評価項目の一覧 21
1.2.5.2 各有効性評価項目の定義 29
1.2.6 統計解析 35
1.2.6.1 統合解析 35
1.2.6.2 被験者数及び検出力 35
1.2.6.3 解析対象集団 36
1.2.6.4 有効性解析方法 36
1.2.6.5 Time to Response 解析（統合解析） 37
1.2.6.6 部分集団解析 37
1.2.6.7 欠測値の補完 38
1.2.6.8 多重性の調整 38
2 個々の試験結果の要約 39
3 全試験を通しての結果の比較と解析 39
3.1 第 3 相試験（IM011055 試験、IM011054 試験）及び統合解析の結果 39
3.1.1 被験者の内訳 39
3.1.1.1 IM011055 試験 39
3.1.1.2 IM011054 試験 40
3.1.2 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 41
3.1.2.1 人口統計学的特性 41
3.1.2.2 疾患特性 44
3.1.2.3 前治療歴 50
3.1.3 有効性の結果 52
3.1.3.1 有効性の結果の概要 52
3.1.4 臨床アウトカム 57
3.1.4.1 ACR 20、ACR 50 及び ACR 70 57
3.1.4.2 PASI 75、PASI 90 及び PASI 100 67

3.1.4.3 付着部炎の消失（LEI による評価）..... 71
3.1.4.4 付着部炎の消失（SPARCC による評価）..... 74
3.1.4.5 指趾炎の消失..... 77
3.1.4.6 PGA-F..... 82
3.1.5 疾患活動性に関する複合評価項目..... 83
3.1.5.1 MDA..... 83
3.1.5.2 DAS28-CRP..... 86
3.1.5.3 DAPSA..... 91
3.1.5.4 PsARC..... 93
3.1.5.5 PASDAS..... 94
3.1.5.6 mCPDAI..... 95
3.1.5.7 BASDAI..... 96
3.1.5.8 ASDAS-CRP..... 97
3.1.6 関節の構造的損傷（IM011054 試験）..... 99
3.1.6.1 事前に規定した解析..... 99
3.1.6.2 事後解析..... 100
3.1.7 患者報告アウトカム..... 106
3.1.7.1 HAQ-DI..... 106
3.1.7.2 SF-36..... 111
3.1.7.3 FACIT-Fatigue..... 123
3.1.7.4 WPAI..... 127
3.1.7.5 PsAID 12..... 127
3.1.7.6 EQ-5D-5L..... 129
3.1.7.7 PROMIS Sleep Disturbance 8b..... 134
3.2 部分集団における結果の比較..... 135
3.2.1 内因性・外因性要因別の部分集団に対する有効性..... 142
3.2.1.1 人口統計学的特性..... 142
3.2.1.2 罹病期間..... 149
3.2.1.3 TNF 阻害剤の使用歴..... 150
3.2.1.4 ベースライン時の PsA 又は PsO 治療薬の併用..... 151
3.2.2 IM011055 試験の日本人部分集団における有効性..... 155
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析..... 160
4.1 第 3 相用量の設定根拠..... 160
4.2 PsA に対する推奨用法・用量の設定根拠..... 160
4.2.1 第 3 相試験における有効性及び安全性..... 160
4.2.2 E-R 解析..... 161
4.2.3 PsA に対する推奨用法・用量の結論..... 162
5 効果の持続、耐薬性..... 162
6 参考文献..... 165

List Of Tables

Table 1.1-1: 臨床的有効性を評価した臨床試験一覧 14

Table 1.2.5.1-1: 本概要に含めた有効性評価の目的及び評価項目（IM011055 試験、IM011054 試験及び ISE） 22

Table 1.2.6.2-1: 主な副次評価項目の統計的検出力（IM011055 試験及び IM011054 試験） 36

Table 3.1.2.1-1: 人口統計学的特性：ランダム化集団（Phase 3 Efficacy Pool） 41

Table 3.1.2.2-1: ベースラインの疾患特性：ランダム化集団（Phase 3 Efficacy Pool） 46

Table 3.1.2.2-2: ベースラインの付着部炎及び指趾炎：ランダム化集団（Phase 3 Efficacy Pool） 49

Table 3.1.2.3-1: PsA 又は PsO に対する前治療歴及びベースライン時の投与状況：ランダム化集団（Phase 3 Efficacy Pool） 51

Table 3.1.3.1-1: Week 16 時点での主要評価項目及び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） 55

Table 3.1.4.1-1: Week 16 時点での ACR 20 改善率、ACR 50 改善率、及び ACR 70 改善率：ランダム化集団（IM011055 試験及び IM011054 試験） 57

Table 3.1.4.1-2: 各評価時点の ACR 20 改善率：プラセボ対照期間 - ランダム化集団（Phase 3 Efficacy Pool） 59

Table 3.1.4.1-3: Week 16 時点での ACR コンポーネントスコアのベースラインからの変化量：ランダム化集団（IM011055 試験及び IM011054 試験） 63

Table 3.1.4.2-1: Week 16 時点での PASI 75 達成率、PASI 90 達成率及び PASI 100 達成率：ランダム化集団（IM011055 試験及び IM011054 試験） 67

Table 3.1.4.2-2: 各評価時点の PASI 75 達成率：プラセボ対照期間 - ランダム化集団（Phase 3 Efficacy Pool） 69

Table 3.1.4.3-1: LEI による評価で Week 16 時点で付着部炎の消失を達成した被験者の割合：ランダム化集団（IM011055 試験及び IM011054 試験） 72

Table 3.1.4.3-2: LEI による評価で各評価時点で付着部炎の消失を達成した被験者の割合：プラセボ対照期間 - ランダム化集団（Phase 3 Efficacy Pool） 72

Table 3.1.4.4-1: SPARCC による評価で Week 16 時点で付着部炎の消失を達成した被験者の割合：ランダム化集団（IM011055 試験及び IM011054 試験） 75

Table 3.1.4.4-2: SPARCC による評価で Week 16 時点で付着部炎の消失を達成した被験者の割合：ランダム化集団（Phase 3 Efficacy Pool） 76

Table 3.1.4.4-3: Week 16 時点での SPARCC スコアのベースラインからの変化量：ランダム化集団（Phase 3 Efficacy Pool） 76

Table 3.1.4.5-1: Week 16 時点で指趾炎の消失を達成した被験者の割合：ランダム化集団（IM011055 試験及び IM011054 試験） 78

Table 3.1.4.5-2: 各評価時点で指趾炎の消失を達成した被験者の割合：プラセボ対照期間 - ランダム化集団（Phase 3 Efficacy Pool） 79

Table 3.1.4.5-3: Week 16 時点での指趾炎数のベースラインからの変化量：ランダム化集団（Phase 3 Efficacy Pool） 80

Table 3.1.4.6-1: 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：ランダム化集団（IM011055 試験及び IM011054 試験） 82

Table 3.1.5.1-1: Week 16 時点での MDA 達成率：ランダム化集団（IM011055 試験及び IM011054 試験） 83

Table 3.1.5.1-2: 各評価時点の MDA 達成率：プラセボ対照期間 - ランダム化集団（Phase 3 Efficacy Pool） 84

Table 3.1.5.2-1: Week 16 時点での DAS28-CRP 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） 87

Table 3.1.5.2-2: Week 16 時点で 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：ランダム化集団（IM011055 試験及び IM011054 試験） 90

Table 3.1.5.3-1: Week 16 時点での DAPSA スコアのベースラインからの変化量：ランダム化集団（IM011055 試験及び IM011054 試験） 91

Table 3.1.5.3-2: Week 16 時点で DAPSA 低疾患活動性を達成した被験者の割合：ランダム化集団（IM011055 試験及び IM011054 試験） 92

Table 3.1.5.4-1: Week 16 時点で PsARC を達成した被験者の割合：ランダム化集団（IM011055 試験及び IM011054 試験） 93

Table 3.1.5.5-1: Week 16 時点での PASDAS スコアのベースラインからの変化量：ランダム化集団（IM011055 試験及び IM011054 試験） 94

Table 3.1.5.6-1: Week 16 時点での mCPDAI スコアのベースラインからの変化量：ランダム化集団（IM011055 試験及び IM011054 試験） 95

Table 3.1.5.7-1: Week 16 時点で BASDAI スコアの改善を達成した被験者の割合：ランダム化集団（IM011055 試験及び IM011054 試験） 97

Table 3.1.5.8-1: 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：ランダム化集団（IM011055 試験及び IM011054 試験） 98

Table 3.1.5.8-2: 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：ランダム化集団（IM011055 試験及び IM011054 試験） 99

Table 3.1.6.1-1: Week 16 時点で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：ランダム化集団（IM011054 試験） 100

Table 3.1.6.2-1: 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） 102

Table 3.1.6.2-2: Week 16 時点で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）：集団 1、集団 2、集団 3（IM011054 試験） 103

Table 3.1.6.2-3: Week 52 時点での PsA-modified SvdH 総スコアのベースラインからの変化量及び各期間の傾き：Population W52（IM011054 試験） 105

Table 3.1.7.1-1: 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） 107

Table 3.1.7.1-2: 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） 110

Table 3.1.7.2-1: Week 16 時点での SF-36 PCS 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） 112

Table 3.1.7.2-2: 各評価時点の SF-36 MCS スコアのベースラインからの変化量：プラセボ対照期間 - ランダム化集団（IM011055 試験、IM011054 試験） 115

Table 3.1.7.2-3: 各評価時点の SF-36 の各ドメインスコアのベースラインからの変化量：プラセボ対照期間 - ランダム化集団（IM011055 試験、IM011054 試験） 117

Table 3.1.7.3-1: Week 16 時点での FACIT-Fatigue 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） 125

Table 3.1.7.5-1: Week 16 時点での PsAID 12 スコアのベースラインからの変化量：ランダム化集団（IM011055 試験及び IM011054 試験） 128

Table 3.1.7.6-1: Week 16 時点での EQ-5D-5L 効用スコア及び EQ VAS スコアのベースラインからの変化量：ランダム化集団（IM011055 試験及び IM011054 試験） 129

Table 3.1.7.6-2: Week 16 時点での EQ-5D-5L サブコンポーネントスコアのベースラインからの変化量：ランダム化集団（IM011055 試験及び IM011054 試験） 131

Table 3.1.7.7-1: Week 16 時点における PROMIS Sleep Disturbance スコアのベースラインからの変化量：ランダム化集団（IM011055 試験及び IM011054 試験） 134

Table 3.2.1.1-1: 部分集団解析：人口統計学的特性別の Week 16 時点での ACR 20 改善率：ランダム化集団（Phase 3 Efficacy Pool） 142

Table 3.2.1.2-1: 部分集団解析：罹病期間別の Week 16 時点での ACR 20 改善率：ノンレスポンダー補完法（CMH）：ランダム化集団（Phase 3 Efficacy Pool） 149

Table 3.2.1.3-1: 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） 151

Table 3.2.1.4-1: 部分集団解析：ベースライン時の PsA 又は PsO 治療薬の併用の有無別の Week 16 時点での ACR 20 改善率：ランダム化集団（Phase 3 Efficacy Pool） 152

Table 3.2.2-1: 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） 158

List Of Figures

Figure 1.2.1.1-1: 試験デザイン（IM011055 試験） 18

Figure 1.2.1.2-1: 試験デザイン（IM011054 試験） 19

Figure 3.1.4.1-1: ACR 20 初回達成までの期間：Kaplan-Meier 法：プラセボ対照期間 - ランダム化集団（Phase 3 Efficacy Pool） 61

Figure 3.1.4.1-2: ACR 20 改善率、ACR 50 改善率及び ACR 70 改善率の経時変化：Day 1～Week 52 - ランダム化集団（IM011055 試験） 62

Figure 3.1.5.2-1: DAS28-CRP スコアのベースラインからの変化量の経時変化：プラセボ対照期間 - ランダム化集団（Phase 3 Efficacy Pool） 89

Figure 3.1.6.2-1: 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確率プロット：集団 1（IM011054 試験） 104

Figure 3.1.6.2-2: Week 52 時点での PsA-modified SvdH 総スコアのベースラインからの平均変化量の傾きプロット：Population W52（IM011054 試験） 105

Figure 3.1.7.1-1: 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） 109

Figure 3.1.7.2-1: SF-36 PCS スコアのベースラインからの変化量の経時変化：プラセボ対照期間 - ランダム化集団（Phase 3 Efficacy Pool） 114

Figure 3.1.7.3-1: FACIT-Fatigue 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） 127

Figure 3.2-1: 部分集団解析のフォレストプロット：人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性別の Week 16 時点での ACR 20 改善率：ランダム化集団（Phase 3 Efficacy Pool） 138

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 背景及び概観

1.1 開発計画の概要

本概要では、デュークラバシチニブの PsA に対する有効性をまとめた。デュークラバシチニブの臨床的有効性の評価には、評価資料として、国際共同第 3 相 IM011055 試験（以下、055 試験）、海外第 3 相 IM011054 試験（以下、054 試験）及び海外第 2 相 IM011084 試験（以下、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。

055 試験及び 054 試験は、いずれも NSAIDs 又は csDMARDs に対して効果不十分又は不耐かつ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の有効性及び安全性をプラセボと比較評価する、第 3 相、52 週間、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。054 試験では生物学的製剤による治療歴がない（以下、Bio-naive）患者を対象としたが、055 試験では Bio-naive 患者及び 1 種類の TNF 阻害剤に対して効果不十分又は不耐な患者（すなわち TNF 阻害剤の治療歴がある患者、以下 TNF-IR）の両方を対象とした。084 試験は、疾患活動性を有する PsA 患者を対象にデュークラバシチニブを投与したときの用量反応性、有効性及び安全性を評価する、第 2 相、52 週間、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験であった。

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 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の評価には、055 試験は最後の被験者が Week 52 を完了する時点（データカットオフ：2024 年 11 月 7 日）、054 試験は最後の被験者が Week 16 を完了する時点（データカットオフ：2024 年 10 月 10 日）の個別の試験データを主に用い、両試験のデータを含めた有効性統合解析（以下、ISE）を参考に用いた（1.2.6 項参照）。本概要には、055 試験及び 054 試験の主要評価項目（Week 16 時点の ACR 20 改善率）、主な副次評価項目（Week 16）、その他の副次評価項目（Week 16 まで）及び一部の探索的評価項目（Week 52 まで）の結果を示した。

デュークラバシチニブの PsA に対する有効性を検討した臨床試験の一覧を Table 1.1-1 に示す。

Table 1.1-1:　臨床的有効性を評価した臨床試験一覧

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		• DEUC 6 mg QD • プラセボ（プラセボ群のみ Week 16 に	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
	耐な活動性関節炎を有し、手及び/又は足の 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		DEUC 6 mg QD に切り替え）	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 対象：活動性関節炎を有する患者	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
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： Week 52 までの DEUC の有効性を評価する 評価項目： ACR 20 改善率、ACR 50 改善率、ACR 70 改善率、HAQ-DI	• 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	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

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
		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	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	• 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: IM011055 Primary CSR, IM011054 Primary CSR; IM011084 Part A Primary CSR, IM011084 CSR Addendum 01

1.2 第 3 相試験（IM011055 試験及び IM011054 試験）

第 3 相試験（055 試験及び 054 試験）の試験計画の概要を以下に述べる。第 2 相 084 試験の試験計画については、M2.7.6 に記載した。

1.2.1 試験デザイン

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。

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、副次評価項目の多くが 2 試験で共通であった。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。試験デザインの詳細を試験ごとに以下に述べる。

1.2.1.1 IM011055 試験

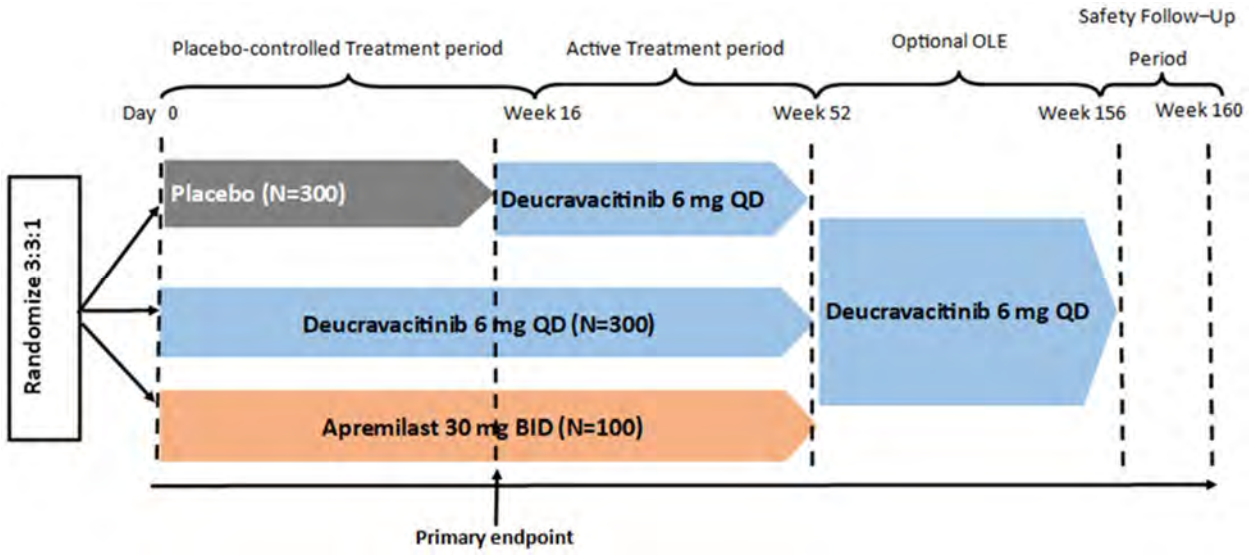
第 3 相 055 試験では、約 700 例を 3:3:1 の比でランダム化し、デュークラバシチニブ 6 mg QD 群（約 300 例）、プラセボ群（約 300 例）又はアプレミラスト群（添付文書に従って初期用量を漸増）（約 100 例）に割り付けることとした（Figure 1.2.1.1-1）。ランダム化は、TNF 阻害剤の治療歴（有、無）、hsCRP 濃度（10 mg/L 未満、10 mg/L 以上）、ベースライン時の csDMARDs 使用（有、無）によって層別化した。

被験者は、プラセボ対照投与期間に割り付けられた投与レジメンを 16 週間（Week 16 まで）投与された。Week 16 時点で、プラセボ群の被験者は盲検下でデュークラバシチニブ 6 mg QD に切り替え、デュークラバシチニブ群又はアプレミラスト群の被験者は各投与レジメンを 36 週間（Week 52 まで）継続した。Week 52 後は、適格な被験者は任意で 104 週間（Week 156 まで）のオープンラベル継続投与期間に移行した。

試験デザインの詳細は、治験実施計画書（IM011055 Primary CSR Appendix 1.1）を参照のこと。

055 試験のデータカットオフ日（Week 52 の LPLV）は 2024 年 11 月 7 日であった。本概要では、055 試験の Primary CSR からプラセボ対照期間の結果を示した。また、日本人被験者を対象とした部分集団解析の結果を示した（3.2.2 項）。

Figure 1.2.1.1-1:　　試験デザイン（IM011055 試験）



Note: Apremilast is titrated from 10 mg QD to 30 mg BID over the first 5 days of dosing.
Source: IM011055 Primary CSR Figure 3.1-1

1.2.1.2　　IM011054 試験

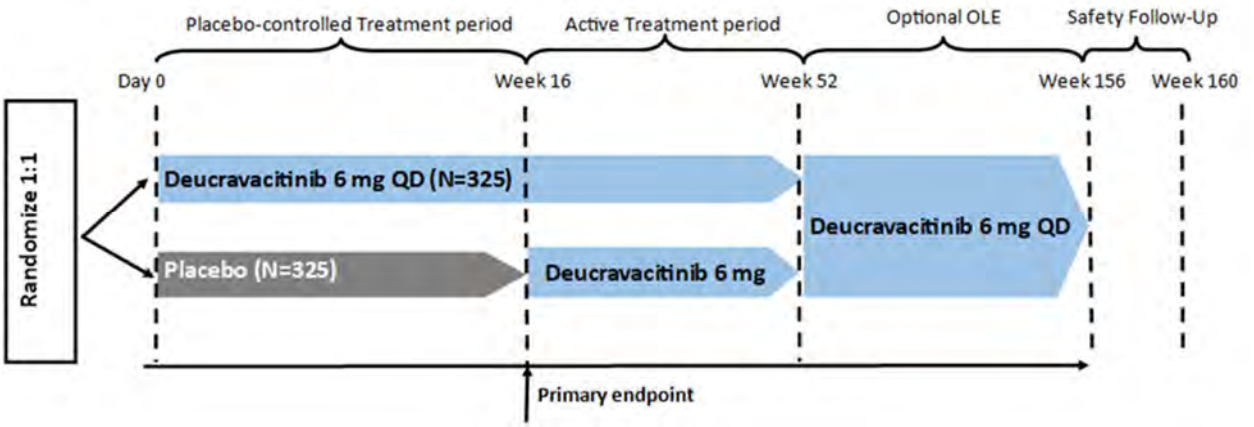
第 3 相 054 試験では、約 650 例を 1:1 の比でランダム化し、デュークラバシチニブ 6 mg QD 群又はプラセボ群（それぞれ約 325 例）に割り付けることとした（Figure 1.2.1.2-1）。ランダム化は、hsCRP 濃度（10 mg/L 未満、10 mg/L 以上）及びベースライン時の csDMARDs の使用（有、無）によって層別化した。

被験者は、プラセボ対照投与期間に割り付けられた投与レジメンを 16 週間（Week 16 まで）投与された。Week 16 時点で、プラセボ群の被験者は盲検下でデュークラバシチニブ 6 mg QD に切り替え、デュークラバシチニブ群の被験者は 6 mg OD を 36 週間（Week 52 まで）継続した。Week 52 後は、適格な被験者は任意で 104 週間（Week 156 まで）のオープンラベル継続投与期間に移行した。

試験デザインの詳細は、治験実施計画書（IM011054 Primary CSR Appendix 1.1）を参照のこと。

054 試験のデータカットオフ日（Week 16 の LPLV）は 2024 年 10 月 10 日であった。054 試験では、データカットオフ時点で、一部の被験者は実薬投与期間を完了していなかった。本概要では、054 試験の Primary CSR からプラセボ対照期間の結果を示した。

Figure 1.2.1.2-1:　　試験デザイン（IM011054 試験）



Source: IM011054 Primary CSR Figure 3.1-1

1.2.2　　試験対象集団

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 患者では、NSAIDs 又は csDMARDs で効果不十分、効果減弱又は不耐な者を対象とした。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、3 種類以上の TNF 阻害剤による治療歴を有する患者又は 2 種類以上の TNF 阻害剤で効果不十分又は効果減弱であった患者は除外した（2 種類の TNF 阻害剤治療歴があっても、1 種類で効果不十分、もう 1 種類で不耐であった場合は登録可能とした）。

両試験のその他の主な選択基準として、3 ヵ月以上前に PsA と診断され、スクリーニング時に CASPAR 基準を満たし、活動性の局面型皮疹を有する又は局面型皮疹の既往があり、hsCRP 濃度が 3 mg/L 以上で、スクリーニング時及びベースライン時に 66/68 関節評価で腫脹関節数が 3 以上かつ圧痛関節数が 3 以上の活動性関節炎を有する 18 歳以上の男女とした。これらの条件に加えて、054 試験では、スクリーニング時に手及び／又は足に 1 つ以上の PsA に起因する骨びらんを有する者とした。

両試験ともに PsO 又は PsA の治療薬として、JAK 阻害剤又は bDMARDs（TNF 阻害剤を除く）の投与歴がある患者は除外した。PsO 又は PsA の治療薬として TNF 阻害剤の投与歴のある患者は 055 試験では対象とし、054 試験では除外した。一方、PsO 又は PsA の治療薬としてアプレミラストの治療歴がある患者は、054 試験では対象とし、055 試験ではアプレミラストを安全性の実薬参照群として設定したことから除外した。また、局面型皮疹を有する PsO 以外の PsO（滴状乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症又は薬剤性乾癬）がある患者、全身性エリテマトーデス、混合性結合組織病、多発性硬化症又は血管炎等、その他の自己免疫疾患を有する患者、又は PsA 以外の炎症性関節疾患（痛風、

反応性関節炎、関節リウマチ、強直性脊椎炎、ライム病等）の既往若しくは合併がある患者は除外した。055 試験及び 054 試験の選択及び除外基準の詳細は、各試験の治験実施計画書を参照のこと。

1.2.3 用量選択及び対照薬

第 3 相 055 試験及び 054 試験は、PsA を対象として、デュークラバシチニブ 6 mg QD の有効性及び安全性をプラセボと比較して評価するようにデザインされた。デュークラバシチニブの用量は、PsA 患者を対象とした第 2 相 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。デュークラバシチニブ 6 mg QD の用量選択の詳細については、4 項及び各試験の治験実施計画書（IM011055 Primary CSR Appendix 1.1、IM011054 Primary CSR Appendix 1.1）Section 5.5 を参照のこと。

054 試験はプラセボを対照群とした。055 試験もプラセボ群を対照群とし、加えて、アプレミラストを安全性評価のための実薬参照群として設定した。アプレミラストは PsA に対して承認された経口薬であり、安全性プロファイルの特性が十分に明らかにされている。アプレミラストは添付文書に従い、10 mg QD から開始し、5 日間で維持用量 30 mg BID まで漸増することとした。

1.2.4 併用療法及びレスキュー治療

055 試験及び 054 試験では、被験者は、用量を変更しない場合に限り、治験期間中に NSAIDs、経口コルチコステロイド又は csDMARDs による基礎治療を継続することができた。

レスキュー治療薬として、Week 16 から Week 156 までは、治験担当医師の判断により、NSAIDs、経口グルココルチコイド、グルココルチコイドの関節内投与を許容し、NSAIDs、経口コルチコステロイド、csDMARDs を継続している被験者に対しては、必要に応じて増量を許容した。

治験期間中、平均 1 日用量がモルヒネ換算で 30 mg/日を超えるオピオイド鎮痛薬の使用は禁止された（ただし、被験者の福祉を考慮した場合や有害事象／重篤な有害事象の治療で必要と判断された場合を除く）。光線療法、シクロスポリン（経口）、レチノイド製剤（経口）、フマル酸誘導体（経口）、強力なグルココルチコイド（WHO クラス I～V）、3%超サリチル酸、尿素、α 又は β ヒドロキシ酸、anthralin、カルシポトリオール、ビタミン D 誘導体、retinoid、tazarotene は Week 52 まで禁止された。グルココルチコイド、コールタール、3%超サリチル酸又はビタミン D3 アナログを含有する医療用シャンプーの使用は Week 52 まで禁止された。治験期間中又は治験薬等の投与終了後 60 日以内の SARS-CoV-2 生ワクチンを含む生ワクチンの接種は禁止された。タクロリムス、シロリムス、ミコフェノール酸モフェチル、JAK 阻害剤等の免疫調節剤、並びに TNF 拮抗剤、抗 IL-17、抗 IL-12/23、抗 IL-23 及びアバタセプト等の免疫抑制生物学的製剤の使用は禁止された。055 試験では、アプレミラストの効果を弱める可能性があるため、強力な CYP450 誘導剤（リファンピシン、フェノバルビタール、カルバマゼピン、フェニトイン等）は Week 52 まで禁止された。

1.2.5 有効性評価項目

本概要に示した主な有効性の評価項目及び指標について以下に記載する。有効性評価項目及び指標の詳細は各試験の治験実施計画書を参照のこと。

1.2.5.1 有効性評価項目の一覧

本概要に含めた 055 試験、054 試験及び ISE（055 試験及び 054 試験の統合解析、1.2.6 項参照）における有効性評価の目的及び評価項目を Table 1.2.5.1-1 に示す。主な副次評価項目の階層的検定手順は、1.2.6.7 項を参照のこと。

Table 1.2.5.1-1:　本概要に含めた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（1.2.6.6 項参照）	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

Table 1.2.5.1-1: 本概要に含めた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
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
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	―

Table 1.2.5.1-1: 本概要に含めた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
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]
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	–

Table 1.2.5.1-1:　本概要に含めた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
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	–
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	–	X	–

Table 1.2.5.1-1:　本概要に含めた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
	• 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			
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	―
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スコア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	―	―

Table 1.2.5.1-1: 本概要に含めた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
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	―	―
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	―	―

Table 1.2.5.1-1:　本概要に含めた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
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	―

Source: IM011055 Primary CSR Table 2-1; IM011054 Primary CSR Table 2-1; Global ISE Appendix 1
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。

1.2.5.2 各有効性評価項目の定義

054 試験及び 055 試験の主要評価項目とした ACR 20 は、PsA 治療薬の過去の試験で十分に確立されており、欧州医薬品庁の Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products Indicated for the Treatment of Psoriatic Arthritis（乾癬性関節炎の治療に適応される医薬品の臨床試験ガイドライン）等、世界各国の規制当局により受け入れられている[1]。同様に、主な副次評価項目も、十分に確立、検証され、臨床的に重要であり、PsA を対象とした過去及び実施中の臨床試験で使用されている[2,3,4,5]。

なお、圧痛関節数及び腫脹関節数の評価は、トレーニングを修了した独立した関節評価者（過去の有効性評価及び安全性データにアクセスできない者）が実施した。付着部炎及び指趾炎の評価、PGA-F、並びに PASI 及び sPGA のスコアリングは、関節評価者又は指名された評価者が実施した。医師による PsA の全般的評価は、治験担当医師が実施した。

1) 総合的活動性指標

American College of Rheumatology（ACR）Improvement Criteria

ACR 20、ACR 50 又は ACR 70 の定義は、圧痛関節数（68 関節評価）及び腫脹関節数（66 関節評価）のベースラインからの改善がそれぞれ 20%、50%又は 70%以上であり、かつ以下の 5 つの評価項目のうち 3 つのベースラインからの改善がそれぞれ 20%、50%又は 70%以上である。

- 被験者による疾患活動性全般評価
- 被験者による疼痛評価
- HAQ-DI
- 医師による PsA の全般評価
- hsCRP

第 3 相試験では、ACR 20、ACR 50 又は ACR 70 を達成した被験者の割合（ACR 20 改善率、ACR 50 改善率及び ACR 70 改善率）、並びに ACR コンポーネントのベースラインからの変化量を評価した。

Disease Activity Score 28 CRP（DAS28-CRP）

DAS28-CRP は、手、手首、肘、肩及び膝関節の 28 関節中の腫脹及び圧痛関節数、血中 CRP、並びに被験者による疾患活動性全般評価に基づく複合評価指標である。これらの結果を統合して算出される DAS28-CRP スコアは疾患活動性の程度（2.6 以下：寛解、2.6 超 3.2 以下：低疾患活動性、3.2 超 5.1 以下：中疾患活動性、5.1 超：高疾患活動性）と相関する。

第 3 相試験では、DAS28-CRP のベースラインからの変化量、低疾患活動性を達成した被験者の割合及び疾患寛解を達成した被験者の割合を評価した。

Minimal Disease Activity（MDA）

MDA 反応では、以下 7 つ指標のうち 5 つを満たす被験者を MDA レスポンダーと定義した。

- 圧痛関節数が 1 以下

- 腫脹関節数が 1 以下
- PASI が 1 以下又は病変が BSA の 3%以下
- 被験者による疾患活動性全般評価が 20 以下
- 被験者による疼痛評価が 15 以下
- HAQ-DI が 0.5 以下
- 付着部圧痛点が 1 以下

第 3 相試験では、MDA を達成した被験者の割合（MDA 達成率）を評価した。

Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis（DAPSA）スコア

DAPSA スコアは、疾患活動性の 5 つの指標：圧痛関節数、腫脹関節数、被験者による疾患活動性全般評価、被験者による疼痛評価及び CRP の合計に基づき末梢関節病変を評価する複合評価指標である。

第 3 相試験では、DAPSA スコアのベースラインからの変化量、並びに低疾患活動性及び疾患寛解を達成した被験者の割合を評価した。疾患寛解を達成した被験者の割合の結果は、各試験の CSR に示した。

Psoriatic Arthritis Disease Activity Score（PASDAS）

PASDAS は、医師による PsA の全般評価、被験者による疾患活動性全般評価、SF-36 PCS スコア、腫脹関節数、圧痛関節数、LEI、LDI（Basic）及び hsCRP から算出される複合評価指標である。

第 3 相試験では、PASDAS スコアのベースラインからの変化量を評価した。

Psoriatic Arthritis Response Criteria（PsARC）

PsARC は、圧痛関節数、腫脹関節数、医師による PsA の全般評価、被験者による疾患活動性全般評価の 4 つの測定項目からなる。以下の 4 つの評価項目のうち 2 つ（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）で改善を達成した被験者を PsARC レスポンダーとした。

- 圧痛関節数の 30%以上の減少
- 腫脹関節数の 30%以上の減少
- 医師による PsA の全般評価で 20%以上の減少
- 被験者による疾患活動性全般評価で 20%以上の減少

第 3 相試験では、PsARC を達成した被験者の割合を評価した。

Modified Composite Psoriatic Disease Activity Index（mCPDAI）

mCPDAI は、4 つのドメイン：関節（腫脹関節数 66 及び圧痛関節数 68；HAQ）、皮膚（PASI 及び DLQI）、指趾炎（罹患した各指の単純な数）及び付着部炎（アキレス腱及び両側足底筋膜付着部の

触診に基づく付着部炎を呈する腱／筋膜付着部の数：0～4）から算出する。mCPDAI は、0（疾患活動性なし）～3（最も重度の疾患活動性）までの 4 段階でスコア化され、0～12 の範囲となる[6]。

第 3 相試験では、mCPDAI スコアのベースラインからの変化量を評価した。

Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index（BASDAI）

ベースライン時に PsA 脊椎炎のエビデンスがある被験者では、BASDAI を用いて症状を評価することとした。強直性脊椎炎の 5 つの主な症状に関する 6 つの質問［疲労（医学的）、脊椎痛、関節の疼痛・腫脹、局所性圧痛領域、朝のこわばりの継続時間、朝のこわばりの程度］への回答から不快感、疼痛及び疲労を測定する。想起期間は 1 週間であり、各質問へ 0～10 の尺度で回答する。数値が高いほど疾患が悪化していることを示す。

第 3 相試験では、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、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を評価した。

Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score with CRP（ASDAS-CRP）

ASDAS-CRP は、強直性脊椎炎のバリデートされた疾患活動性指標であり、患者自身が報告する背部痛（BASDAI 質問 2）、朝のこわばりの持続時間（BASDAI 質問 6）、末梢関節痛及び／又は腫脹（BASDAI 質問 3）、全般的な健康状態及び CRP の評価を重み付けして統合する[7]。疾患活動性及び改善スコアのカットオフ値の定義は、非活動性疾患が 1.3 未満、低疾患活動性が 1.3 以上 2.1 未満、高疾患活動性が 2.1 以上 3.5 以下及び非常に高い疾患活動性が 3.5 超である。臨床的に重要な変化の定義は、「臨床的に重要な改善」は 1.1 unit 以上の変化、「大幅な改善」は 2.0 unit 以上の変化である[8,9]。

第 3 相試験では、ASDAS-CRP スコアの大幅な改善を達成した被験者の割合及び臨床的に重要な改善を達成した被験者の割合を評価した。

2) 医師報告アウトカム

Psoriasis Area and Severity Index（PASI）

PASI は、乾癬皮膚病変について、紅斑、硬結／肥厚、鱗屑の平均を示す尺度（それぞれ 0～4 の尺度で評価）であり、病変部位（頭部、腕、体幹から鼠径部、脚から殿部上部）によって重み付けする[10]。PASI スコアは 0～72 の範囲となり、PASI スコアが大きいほど、重度の疾患であることを示す。PASI 50 達成率は、PASI スコアがベースラインから 50%以上改善した被験者の割合を示し、PASI 75 達成率、PASI 90 達成率、PASI 100 達成率も同様に定義される。

第 3 相試験では、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を対象に、PASI 75 達成率、PASI 90 達成率及び PASI 100 達成率を評価した。

Static Physician's Global Assessment（sPGA）

sPGA は、ある評価時点（ベースライン時の状態を考慮せず）の乾癬病変の重症度評価であり、無症状（0）、ごく軽度（1）、軽度（2）、中等度（3）、重度（4）の 5 段階で評価する。紅斑、鱗屑及び硬結について 0～4 の尺度で評価し、スコアの合計を平均し、最も近い整数に四捨五入して最終的な sPGA スコアを算出する。

付着部炎［Leeds Enthesitis Index（LEI）、Spondyloarthritis Research Consortium of Canada（SPARCC）］

LEI 及び SPARCC を用いて付着部炎が認められる部分を評価することとした。

LEI は PsA 用に開発された指標で、6 部位（左右の上腕骨の外側上顆、大腿骨内側顆、アキレス腱付着部）の圧痛の有無の評価から、総合スコア（0～6）を求める。数値が高いほど付着部炎の負担が大きいことを示す。

SPARCC Enthesitis Index は、大転子（R/L）、膝蓋骨の大腿四頭筋停止部（R/L）、膝蓋骨／脛骨結節の膝蓋靭帯付着部（R/L）、アキレス腱付着部（R/L）、足底筋膜付着部（R/L）、上腕骨の内外側上顆（R/L）及び上腕骨大結節の棘上筋停止部（R/L）の 8 部位の評価から求められるスコア（0～16）である。数値が高いほど、付着部炎の負担が大きいことを示す。

第 3 相試験では、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を対象に、付着部炎の消失（スコア 0）を達成した被験者の割合を評価した。

指趾炎［圧痛数、Leeds Dactylitis Index（LDI）］

LDI Basic は、Dactylometer を用いた 20 本の指の指趾炎の定量的測定である。罹患指及び反対側の指の周囲及び罹患指の圧痛を測定し、合計スコアを求める。スコアが高いほど指趾炎が悪化していることを示す。

第 3 相試験では、ベースライン時に指趾炎が認められた被験者を対象に、指趾炎の消失（圧痛指趾炎数 0）を達成した被験者の割合を評価した。

Physician Global Assessment-Fingernails（PGA-F）

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

第 3 相試験では、ベースライン時の PGA-F スコアが 3 以上であった被験者を対象に、PGA-F スコア 0 又は 1 を達成した被験者の割合を評価した。

3) 患者報告アウトカム

Health Assessment Questionnaire - Disability Index（HAQ-DI）

HAQ-DI は、過去 1 週間に被験者が経験した日常生活動作の 8 つの領域（衣服の脱着と身支度、起立、食事、歩行、衛生、届く範囲、握力及び家事や活動）の困難さの程度を評価する患者報告アウトカム指標である。各活動カテゴリーは、2～3 項目で構成される。質問票の各項目について、活動の程度を 0～3 で評価し、0 は「なんの困難もなくできる」、1 は「少し困難だができる」、2 は「かなり困難だができる」、3 は「まったくできない」を表す。

第 3 相試験では、HAQ-DI のベースラインからの変化量、及びベースライン時の HAQ-DI スコアが 0.35 以上であった被験者を対象に 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を評価した。

Short Form-36（SF-36）

SF-36 version 2 は、患者調査や医療政策の評価における健康状態の指標として、また臨床研究のアウトカム指標として使用するようデザインされた。この質問票では以下の 8 つの健康面について評価する。

- PCS：身体機能、日常役割機能（身体）、体の痛み、全体的健康感
- MCS：活力、社会生活機能、日常役割機能（精神）、心の健康

各領域のスコアは 0～100 で、スコアが高いほど良い健康状態を示す。

第 3 相試験では、SF-36 PCS スコア、SF-36 MCS スコア及び SF-36 の各ドメインスコアのベースラインからの変化量を評価した。

Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue（FACIT-Fatigue）

FACIT-Fatigue は、軽度の主観的疲労感から、日常活動を行う能力や家族や社会的役割で正常に機能する能力を低下させる可能性が高い圧倒的な、衰弱した、持続的な疲労感まで、過去 1 週間の自己報告による様々な症状を評価するものである。疲労は、疲労の経験又は症状（頻度、持続期間及び強度）及び疲労が身体的、精神的及び社会的活動に及ぼす影響に分類される。

想起期間は 7 日間であり、各項目は、0 = 「全くあてはまらない」から 4 = 「非常によくあてはまる」までの 5 段階で評価する。13 項目の合計スコアは 0～52 の範囲であり、スコアが高いほど疲労度が低いことを示す。

第 3 相試験では、FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量を評価した。

Work Productivity and Activity Impairment（WPAI）Questionnaire

WPAI は、過去 7 日間の生産性及び活動障害の側面を評価する質問票である。WPAI は 6 項目から成り、2 つの視覚的アナログ尺度が含まれる。1 つは仕事に対する疾患の影響に関するものであり、も

う 1 つは他の日常の諸活動に対する疾患の影響に関するものである。WPAI では欠勤（欠勤時間）、疾病就業（仕事での障害／仕事での有効性の低下）、仕事の生産性（全体的な労働障害／欠勤＋疾病就業）及び活動障害も評価する。

第 3 相試験では、WPAI サブコンポーネントのベースラインからの変化量を評価した。結果は各試験の CSR に示した。

Psoriatic Arthritis Impact of Disease 12（PsAID 12）

PsAID は、PsA の症状及び疾患の影響を測定する 12 項目の自己報告である。想起期間は 1 週間であり、各項目を 0～10 の数値化スケールで採点する。PsAID は合計スコアであり、値が高いほど健康状態が悪いことを示す。

第 3 相試験では、PsAID 12 スコアのベースラインからの変化量を評価した。

5-level EuroQoL 5-dimension（EQ-5D-5L）

EQ-5D-5L は、被験者報告による健康状態を表す簡便な尺度である。人口調査、サーベイランスイニシアチブや臨床診療において広く使用されており、医療技術の経済的評価に重要な役割を果たしている[11]。質問票は記述形式と VAS の 2 つで構成される。記述形式には 5 つの測定項目（移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動、痛み／不快感、不安／ふさぎ込み）において項目ごとに 5 段階（1 = 問題なし、2 = 少し問題あり、3 = いくらか問題あり、4 = かなり問題あり、5 = ひどく問題あり）で評価を行い、回答の組合せにより合計 3,125 通りの健康状態の効用値を示す。さらに、EQ-5D-5L VAS を用いて、回答者は現在の健康状態を「想像できる最高のもの」から「想像できる最悪のもの」までの 101 段階で評価することができる。効用値は、時間得失法を用いた一般集団から測定する。

第 3 相試験では、EQ-5D-5L 効用スコア、EQ VAS スコア及び EQ-5D-5L サブコンポーネントスコアのベースラインからの変化量を評価した。

Patient-Reported Outcome Measures Information System（PROMIS）Sleep Disturbance Short Form 8b

PROMIS Sleep Disturence Short Form 8b では、睡眠の質、睡眠深度、睡眠に伴う回復に関する認識を自己報告の形で評価する。これには、入眠又は睡眠維持に関する認識された困難及び懸念、並びに睡眠の適切性及び満足度の認識が含まれる。想起期間は 7 日間であり、各項目を 1 =「全くあてはまらない」から 5 =「非常によくあてはまる」までの 5 段階で評価する。

第 3 相試験では、PROMIS Sleep Disturbance スコア（Short Form）のベースラインからの変化量を評価した。

4) X 線検査による関節の構造的損傷の評価（IM011054 試験のみ）

放射線画像評価は、盲検下で 2 名の独立した一次読影者が PsA-modified SvdH スコアに基づいて実施することとした。

054 試験では、SvdH 総スコア、骨びらんスコア及び JSN スコアのベースラインからの変化量、並びに各スコアが 0 以下、0.5 以下、SDC 以下を達成した被験者の割合を評価した。

1.2.6 統計解析

デュークラバシチニブの PsA における有効性を評価した第 3 相比較試験（055 試験、054 試験）及びこれら 2 試験の統合解析の解析計画を以下に要約する。解析計画の詳細は統計解析計画書を参照のこと（IM011055 Primary CSR Appendix 16.1.9、IM011054 Primary CSR Appendix 16.1.9 及び Global ISE, Appendix 1）。

1.2.6.1 統合解析

055 試験及び 054 試験の有効性データを用いて、統合解析を実施した。ISE には、055 試験及び 054 試験の各カットオフ時点での Week 52 までの有効性データが含まれた。

ISE では、試験の個別の結果と同様に、Week 16 時点及び Week 52 時点の有効性を評価した（Table 1.2.5.1-1 参照）。ISE の解析計画の詳細は ISE 統計解析計画書を参照のこと（Global ISE, Appendix 1）。

1.2.6.2 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。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。

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。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 試験の主な副次評価項目における検出力を Table 1.2.6.2-1 に示した。

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は 1.2.6.8 項を参照）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）。検出力の算出には、第 2 相 084 試験の結果に基づく目標効果量を用いた。

Table 1.2.6.2-1: 主な副次評価項目の統計的検出力（IM011055 試験及び IM011054 試験）

主な副次評価項目（Week 16）	仮定－治療効果	検出力（名目上の両側 α = 0.05）	
		IM011055	IM011054
HAQ-DI	Δ = 0.16, SD = 0.5	97%	97%
PASI 75	22% (PBO) vs 40% (DEUC 6 mg QD)（ベースライン時に BSA の 3%以上に病変が認められた被験者の 70%）	98%	98%
SF-36 PCS	Δ = 3.5, SD = 8.2	> 99%	> 99%
MDA	10% (PBO) vs 21% (DEUC 6 mg QD)	96%	97%
付着部炎の消失	30% (PBO) vs 49% (DEUC 6 mg QD)（ベースライン時に付着部炎が認められた被験者の 40%）	85%	85% 統合解析：> 99%
関節の構造的損傷（PsA-modified SvdH）	Δ = 0.4/0.29, SD = 1.7/1.2	―	84%/86%
FACIT-Fatigue	Δ = 2.7, SD = 10	91%	93%
指趾炎の消失	60% (PBO) vs 77% (DEUC 6 mg QD)（ベースライン時に指趾炎が認められた被験者の 40%）	81%	84% 統合解析：98%
DAS28-CRP	Δ = 0.6, SD = 1.5	> 99%	> 99%

Note: 二値変数にはカイ二乗検定、連続変数には t 検定を適用した（両側 α = 5%）。
Source: IM011055 Primary CSR Appendix 16.1.9 Table 5.1; IM011054 Primary CSR Appendix 16.1.9 Table 5.1

1.2.6.3 解析対象集団

055 試験、054 試験、ISE の有効性の解析及び要約には、以下の解析対象集団を用いた。

- ランダム化集団：ランダム化された全ての被験者とした。Intent-to-Treat の原則に従って、被験者はランダム化時に割り付けられた投与群に従って解析された。

1.2.6.4 有効性解析方法

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。

1.2.6.5 Time to Response 解析（統合解析）

ISE では、Day 1～Week 16 までの投与期間において、各投与群が ACR 20 を初めて達成するまでの期間を Kaplan-Meier 法を用いて推定した。ACR 20 は Week 16 までの各来院時に評価し、この期間中に基準を満たした被験者に「イベント」が発生したとみなした。Week 16 までに ACR 20 達成が認められなかった被験者は打ち切りとし、有効性評価を実施した最終来院日を打ち切り日とした。ACR 20 を初めて達成した被験者の累積数及び割合を Week 16 までの来院別に示した。

1.2.6.6 部分集団解析

主要目的の主な 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、ロジスティック回帰モデルを用いて Week 16 時点の ACR 20 改善率について部分集団解析を行った。

ロジスティック回帰モデルには、投与群、試験（ISE のみ）、部分集団因子、及び投与群と部分集団因子の交互作用を含めた。投与群間の差及びその 95% CI、投与群と部分集団因子の交互作用の p 値を算出し、フォレストプロットを示した。また、ISE では各部分集団のオッズ比及びその 95% CI を示した。

以下の部分集団について評価した。

- 地理的地域（北米、南米/中南米、欧州、アジア、その他の地域）
- 実施国（ISE は該当しない）
- 性別（女性、男性）
- 年齢（40 歳未満、40 歳以上 65 歳未満、65 歳以上）
- 体重（90 kg 未満、90 kg 以上）
- BMI（25 kg/m^2 未満、25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満、30 kg/m^2 以上 35 kg/m^2 未満、35 kg/m^2 以上）

- 人種
- ベースライン時の TNF 阻害剤の治療歴（既治療、未治療）（054 試験は該当しない）
- ベースライン時の生物学的製剤を除く DMARDs の使用（有、無）
- ベースライン時の csDMARDs の使用（有、無）（ISE は該当しない）
- ベースライン時のメトトレキサート使用（有、無）
- ベースライン時の NSAIDs の使用（有、無）
- ベースライン時のグルココルチコイドの使用（有、無）
- ベースライン時の疾患重症度（DAS28-CRP が 5.1 未満、DAS28-CRP が 5.1 以上）（ISE は該当しない）
- ベースライン時の腫脹関節数（4 以下、4 超）（ISE は該当しない）
- ベースライン時の付着部炎（有、無）（ISE は該当しない）
- ベースライン時の指趾炎（有、無）（ISE は該当しない）
- スクリーニング時の hsCRP（10 mg/L 未満、10 mg/L 以上）（ISE は該当しない）
- 罹病期間（中央値未満、中央値以上）

055 試験では、日本人集団と全体集団の有効性結果の一貫性の確認のため、Week 16 時点での ACR 20 改善率について日本人集団の部分集団解析を実施した。

1.2.6.7 欠測値の補完

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（IM011055 Primary CSR Appendix 16.1.9、IM011054 Primary CSR Appendix 16.1.9、Global ISE Appendix 1）。

054 試験及び 055 試験の主要評価項目、並びに二値変数及び連続変数の主な副次評価項目の主な欠測値の取扱いの詳細は各 CSR の統計解析計画書を参照のこと。

1.2.6.8 多重性の調整

055 試験及び 054 試験の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。主な副次評価項目である付着部炎の消失及び指趾炎の消失については、055 試験及び 054 試験のデータを統合したうえで解析した。

主な副次評価項目については、試験全体の第一種の過誤を制御するため、固定順序法による検定を実施した。前の評価項目が両側 $\alpha = 0.05$ で帰無仮説が棄却され、投与群間に有意差が認められた場合にのみ、次の主な副次評価項目に進むものとした。いずれかの段階で評価項目が有意でなかった場合、その後の全ての p 値は名目上の p 値とみなした。

主な副次評価項目の階層的検定手順：

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
2. 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、Week 16 時点で PASI 75 を達成した被験者の割合
3. Week 16 時点での SF-36 PCS スコアのベースラインからの変化量
4. Week 16 時点で MDA を達成した被験者の割合
5. 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、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（055 試験及び 054 試験の統合解析）
6. Week 16 時点での PsA-modified SvdH スコア（関節の構造的損傷）のベースラインからの変化量（054 試験のみ）
7. Week 16 時点での FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量
8. 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（055 試験及び 054 試験の統合解析）
9. Week 16 時点での DAS28-CRP スコアのベースラインからの変化量

その他の副次評価項目の検定では多重性の調整は行わなかった。記述統計量としてのみ、名目上の p 値を示した。

2 個々の試験結果の要約

第 3 相試験の 055 試験及び 054 試験、並びに第 2 相試験の 084 試験の試験デザイン、人口統計学的特性、ベースライン特性及び有効性の結果の個々の要約は M2.7.6 に示す。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、PsA 患者を対象にデュークラバシチニブ 6 mg QD の有効性を評価した第 3 相比較試験（055 試験、054 試験）及びこれら 2 試験の統合解析の結果を示す。第 2 相 084 試験の結果は M2.7.6 に示した。

3.1 第 3 相試験（IM011055 試験、IM011054 試験）及び統合解析の結果

3.1.1 被験者の内訳

055 試験及び 054 試験の被験者の内訳をプラセボ対照期間及び実薬投与期間別に試験ごとに示す。

被験者の内訳は 055 試験と 054 試験で同様であった。

3.1.1.1 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（IM011055 Primary CSR Table 14.1.1.2）。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（IM011055 Primary CSR Table 14.1.1.3）。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 292/312 例（93.6%）、プラセボ群で 292/311 例（93.9%）、アプレミラスト群で 90/105 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（IM011055 Primary CSR Table 14.1.1.4.1）。

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 266/292 例（91.1%）、デュークラバシチニブ切替え群で 269/292 例（92.1%）、アプレミラスト群で 79/90 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 Primary CSR Table 14.1.1.4.2）。

3.1.1.2 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（IM011054 Primary CSR Table 14.1.1.2）。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（IM011054 Primary CSR Table 14.1.1.3）。

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 309/332 例（93.1%）、プラセボ群で 306/333 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（IM011054 Primary CSR Table 14.1.1.4.1）。

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 168/309 例（54.4%）、デュークラバシチニブ切替え群で 160/306 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（IM011054 Primary CSR Table 14.1.1.4.2）。

3.1.2 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

055 試験、054 試験及び ISE の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、全ての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（Table 3.1.2.1-1）。

3.1.2.1 人口統計学的特性

IM011055 試験

055 試験の人口統計学的特性は、投与群間でおおむね類似していた。

試験全体（アプレミラスト群を含む）でのベースライン時の平均年齢は 49.0 歳（範囲：18～83 歳）であり、65 歳以上の割合は 11.7%であった。性別では男性が 48.3%、女性が 51.7%であり、平均体重は 85.42 kg、平均 BMI は 30.22 kg/m^2 であった。人種は白人の割合（72.4%）が高く、アジア人は 17.4%であった（IM011055 Primary CSR Table 14.1.3.1）。

IM011054 試験

054 試験の人口統計学的特性は、投与群間でおおむね類似していた。

試験全体でのベースライン時の平均年齢は 52.0 歳（範囲：21～86 歳）であり、65 歳以上の割合は 16.1%であった。性別では男性が 50.1%、女性が 49.9%であり、平均体重は 83.31 kg、平均 BMI は 29.94 kg/m^2 であった。人種は白人の割合（80.9%）が高く、アジア人は 5.8%であった（IM011054 Primary CSR Table 14.1.3.1）。

統合解析

ISE の人口統計学的特性は、投与群間でおおむね類似していた。

2 試験全体（アプレミラスト群を除く）での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（Table 3.1.2.1-1）。

Table 3.1.2.1-1: 人口統計学的特性：ランダム化集団（Phase 3 Efficacy Pool）

	DEUC 6 mg N = 648	PBO N = 646	Total N = 1294
Age (years)			
N	648	646	1294
Mean	50.2	50.8	50.5

	DEUC 6 mg N = 648	PBO N = 646	Total N = 1294
Median	51.0	51.0	51.0
Min, Max	21, 86	21, 83	21, 86
Q1, Q3	41.0, 59.0	41.0, 60.0	41.0, 59.0
SD	12.23	12.33	12.28
Age categorization, n (%)			
< 40	142 (21.9)	134 (20.7)	276 (21.3)
40 to < 65	426 (65.7)	416 (64.4)	842 (65.1)
65 to < 75	67 (10.3)	86 (13.3)	153 (11.8)
≥ 75	13 (2.0)	10 (1.5)	23 (1.8)
Baseline weight (kg)			
N	646	646	1292
Mean	84.88	83.85	84.36
Median	82.95	82.00	82.35
Min, Max	38.5, 172.4	43.0, 171.0	38.5, 172.4
Q1, Q3	71.00, 97.00	70.50, 95.70	70.85, 96.00
SD	19.652	18.341	19.007
Baseline weight categories (kg), n (%)			
< 90 kg – from CRF	412 (63.6)	424 (65.6)	836 (64.6)
≥ 90 kg – from CRF	234 (36.1)	222 (34.4)	456 (35.2)
Not reported	2 (0.3)	0	2 (0.2)
Baseline BMI (kg/m^2)			
N	644	646	1290
Mean	30.14	29.96	30.05
Median	29.34	29.19	29.26
Min, Max	15.2, 65.2	17.0, 51.6	15.2, 65.2
Q1, Q3	25.97, 33.60	25.70, 33.08	25.85, 33.29
SD	6.535	6.029	6.285
Baseline BMI categories (kg/m^2), n (%)			
< 25	131 (20.2)	137 (21.2)	268 (20.7)
25 to < 30	229 (35.3)	220 (34.1)	449 (34.7)
30 to < 35	164 (25.3)	182 (28.2)	346 (26.7)
≥ 35	120 (18.5)	107 (16.6)	227 (17.5)
Not reported	4 (0.6)	0	4 (0.3)
Sex, n (%)			
Male	331 (51.1)	308 (47.7)	639 (49.4)

	DEUC 6 mg N = 648	PBO N = 646	Total N = 1294
Female	317 (48.9)	338 (52.3)	655 (50.6)
Race, n (%)			
White	486 (75.0)	519 (80.3)	1005 (77.7)
Black or African American	4 (0.6)	1 (0.2)	5 (0.4)
American Indian or Alaska Native	30 (4.6)	26 (4.0)	56 (4.3)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	1 (0.2)	1 (0.1)
Other	49 (7.6)	40 (6.2)	89 (6.9)
Asian	79 (12.2)	59 (9.1)	138 (10.7)
Asian Indian	3 (0.5)	2 (0.3)	5 (0.4)
Chinese	62 (9.6)	47 (7.3)	109 (8.4)
Japanese	9 (1.4)	7 (1.1)	16 (1.2)
Asian Other	5 (0.8)	3 (0.5)	8 (0.6)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	155 (23.9)	144 (22.3)	299 (23.1)
Not Hispanic or Latino	360 (55.6)	365 (56.5)	725 (56.0)
Not reported	133 (20.5)	137 (21.2)	270 (20.9)
Country by geographic region, n (%)			
North America	98 (15.1)	108 (16.7)	206 (15.9)
Canada	6 (0.9)	7 (1.1)	13 (1.0)
Mexico	53 (8.2)	57 (8.8)	110 (8.5)
United States of America	39 (6.0)	44 (6.8)	83 (6.4)
South/Latin America	131 (20.2)	129 (20.0)	260 (20.1)
Argentina	62 (9.6)	65 (10.1)	127 (9.8)
Brazil	15 (2.3)	9 (1.4)	24 (1.9)
Chile	26 (4.0)	38 (5.9)	64 (4.9)
Colombia	28 (4.3)	17 (2.6)	45 (3.5)
Europe	334 (51.5)	343 (53.1)	677 (52.3)
Belgium	0	4 (0.6)	4 (0.3)
Bulgaria	12 (1.9)	14 (2.2)	26 (2.0)
Czechia	43 (6.6)	44 (6.8)	87 (6.7)
Finland	4 (0.6)	1 (0.2)	5 (0.4)
France	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.2)
Germany	22 (3.4)	31 (4.8)	53 (4.1)
Hungary	37 (5.7)	30 (4.6)	67 (5.2)
Ireland	1 (0.2)	0	1 (0.1)

	DEUC 6 mg N = 648	PBO N = 646	Total N = 1294
Italy	1 (0.2)	4 (0.6)	5 (0.4)
Poland	154 (23.8)	152 (23.5)	306 (23.6)
Romania	13 (2.0)	20 (3.1)	33 (2.6)
Russian Federation	9 (1.4)	6 (0.9)	15 (1.2)
Spain	31 (4.8)	32 (5.0)	63 (4.9)
United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland	5 (0.8)	4 (0.6)	9 (0.7)
Asia	73 (11.3)	55 (8.5)	128 (9.9)
China	47 (7.3)	35 (5.4)	82 (6.3)
Japan	9 (1.4)	8 (1.2)	17 (1.3)
Taiwan, Province of China	17 (2.6)	12 (1.9)	29 (2.2)
Rest of the World	12 (1.9)	11 (1.7)	23 (1.8)
Australia	12 (1.9)	11 (1.7)	23 (1.8)

Source: Global ISE Table 14.1.3.1.1
Note: Includes data from Studies IM011054 and IM011055.

3.1.2.2 疾患特性

055 試験と 054 試験の試験間でベースラインの疾患特性に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-CRP 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。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 試験の被験者集団の方が悪化している傾向が認められた。

IM011055 試験

055 試験の疾患特性は全ての投与群間でおおむね類似していた。

試験全体（アプレミラスト群を含む）でのベースライン時の罹病期間の中央値は 3.01 年（範囲：0.2～39.8 年）であった。被験者の多く（72.4%）が多発性関節炎を有し、次いで少関節炎（16.9%）が多かった。末梢関節炎を有する被験者は 84.0%、末梢性及び乾癬性脊椎関節炎を有する被験者は 16.0%であった。ベースライン時の平均 hsCRP は 11.723 mg/L、平均圧痛関節数（68 関節中）は 16.0 ヵ所、平均腫脹関節数（66 関節中）は 9.6 ヵ所、DAS28-CRP スコアの平均値は 4.8078 であった。ベースライン時の HAQ-DI スコアの平均値は 1.1449、FACIT-Fatigue スコアの平均値は 33.2、SF-36 PCS スコアの平均値は 36.068 であった（IM011055 Primary CSR Table 14.1.4.1）。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（346/729

例）で、PsO を有する被験者での PASI スコアの平均値は 8.81 であった（IM011055 Primary CSR Table 14.1.4.11）。ベースライン時に付着部炎を有していた被験者は、LEI による評価では約半数（339/729 例）、SPARCC による評価では約 3 分の 2（435/729 例）で、付着部炎を有する被験者での各指標の平均値はそれぞれ 2.2 及び 3.9 であった（IM011055 Primary CSR Table 14.1.4.6）。ベースライン時に指趾炎（1 以上）を有していた被験者は約 3 分の 1（191/729 例）で、指趾炎を有する被験者での圧痛指趾炎数の平均値は 3.5 であった（IM011055 Primary CSR Table 14.1.4.9）。

IM011054 試験

054 試験の疾患特性は投与群間でおおむね類似していた。

試験全体でのベースライン時の罹病期間の中央値は 4.96 年（範囲：-0.1～60.2 年）であった。被験者の多く（78.1%）が多発性関節炎を有し、次いで少関節炎（10.3%）が多かった。末梢関節炎を有する被験者は 84.0%、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 13.543 mg/L、平均圧痛関節数（68 関節中）は 19.0 ヵ所、平均腫脹関節数（66 関節中）は 10.5 ヵ所、DAS28-CRP スコアの平均値は 5.0015 であった。ベースライン時の HAQ-DI スコアの平均値は 1.3684、FACIT-Fatigue スコアの平均値は 29.2、SF-36 PCS スコアの平均値は 34.989 であった（IM011054 Primary CSR Table 14.1.4.1）。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（332/670 例）で、PsO を有する被験者での PASI スコアの平均値は 9.31 であった（IM011054 Primary CSR Table 14.1.4.10）。ベースライン時に付着部炎を有していた被験者は、LEI による評価では約半数（345/670 例）、SPARCC による評価では約 3 分の 2（427/670 例）で、付着部炎を有する被験者での各指標の平均値はそれぞれ 2.4 及び 4.7 であった（IM011054 Primary CSR Table 14.1.4.5）。ベースライン時に指趾炎（1 以上）を有していた被験者は約 3 分の 1（240/670 例）で、指趾炎を有する被験者での指趾炎数の平均値は 3.3 であった（IM011054 Primary CSR Table 14.1.4.8）。

統合解析

055 試験及び 054 試験の疾患特性はおおむね類似していた。

2 試験全体（アプレミラスト群を除く）での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 による評価：2.3、SPARCC による評価：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（Table 3.1.2.2-1、Table 3.1.2.2-2）。

Table 3.1.2.2-1: ベースラインの疾患特性：ランダム化集団（Phase 3 Efficacy Pool）

	DEUC 6 mg N = 648	PBO N = 646	Total N = 1294
Duration of disease (years)			
N	645	646	1291
Mean	6.186	6.999	6.593
Median	3.641	4.520	4.030
Min, Max	-0.05, 60.17	0.22, 41.80	-0.05, 60.17[a]
Q1, Q3	1.155, 8.134	1.276, 10.240	1.248, 9.388
SD	7.3458	7.3619	7.3623
PsA subtype at baseline, n (%)			
Polyarthritis	484 (74.7)	495 (76.6)	979 (75.7)
Oligoarthritis	91 (14.0)	84 (13.0)	175 (13.5)
Predominant distal interphalangeal joint involvement	58 (9.0)	51 (7.9)	109 (8.4)
Predominant axial involvement	6 (0.9)	8 (1.2)	14 (1.1)
Arthritis mutilans	6 (0.9)	8 (1.2)	14 (1.1)
Not reported	3 (0.5)	0	3 (0.2)
PsA phenotype at baseline, n (%)			
Peripheral arthritis	542 (83.6)	549 (85.0)	1091 (84.3)
Peripheral plus psoriatic spondyloarthritis	103 (15.9)	97 (15.0)	200 (15.5)
Not reported	3 (0.5)	0	3 (0.2)
Screening hsCRP concentration, n (%)			
< 10 mg/L	371 (57.3)	369 (57.1)	740 (57.2)
≥ 10 mg/L	277 (42.7)	277 (42.9)	554 (42.8)
Baseline hsCRP (mg/L)			
N	648	646	1294
Mean	12.334	13.224	12.778
Median	6.215	7.280	6.805
Min, Max	0.22, 112.50	0.15, 181.54	0.15, 181.54
Q1, Q3	3.485, 12.550	3.790, 13.680	3.640, 13.290
SD	16.9576	17.6501	17.3058
Baseline BSA ≥ 3%, n (%)			
Yes	426 (65.7)	430 (66.6)	856 (66.2)

	DEUC 6 mg N = 648	PBO N = 646	Total N = 1294
No	217 (33.5)	213 (33.0)	430 (33.2)
Not reported	5 (0.8)	3 (0.5)	8 (0.6)
Baseline Tender (68) Joint Count			
N	646	645	1291
Mean	17.2	17.8	17.5
Median	14.0	14.0	14.0
Min, Max	1, 68	2, 68	1, 68
Q1, Q3	8.0, 23.0	9.0, 23.0	9.0, 23.0
SD	12.06	12.77	12.42
Baseline Swollen (66) Joint Count			
N	646	645	1291
Mean	10.0	10.0	10.0
Median	8.0	8.0	8.0
Min, Max	3, 61	0, 66	0, 66
Q1, Q3	5.0, 13.0	5.0, 13.0	5.0, 13.0
SD	6.74	7.50	7.13
Baseline subject global assessment of pain			
N	641	643	1284
Mean	61.8	61.4	61.6
Median	63.0	63.0	63.0
Min, Max	0, 100	0, 100	0, 100
Q1, Q3	50.0, 77.0	50.0, 77.0	50.0, 77.0
SD	20.45	20.68	20.56
Baseline subject global assessment of disease activity			
N	641	643	1284
Mean	61.3	62.3	61.8
Median	64.0	64.0	64.0
Min, Max	0, 100	0, 100	0, 100
Q1, Q3	49.0, 77.0	50.0, 77.0	50.0, 77.0
SD	22.42	21.03	21.73
Baseline physician global assessment of PsA			
N	641	643	1284
Mean	61.0	61.3	61.2
Median	62.0	62.0	62.0
Min, Max	12, 100	9, 100	9, 100

	DEUC 6 mg N = 648	PBO N = 646	Total N = 1294
Q1, Q3	53.0, 71.0	52.0, 72.0	52.0, 72.0
SD	15.54	15.52	15.53
Baseline HAQ-DI Score			
N	641	643	1284
Mean	1.258	1.257	1.257
Median	1.250	1.375	1.250
Min, Max	0.00, 3.00	0.00, 3.00	0.00, 3.00
Q1, Q3	0.750, 1.750	0.875, 1.750	0.875, 1.750
SD	0.6466	0.6339	0.6400
Baseline PASI Score			
N	643	643	1286
Mean	5.35	5.39	5.37
Median	3.30	3.30	3.30
Min, Max	0.0, 39.6	0.0, 57.7	0.0, 57.7
Q1, Q3	1.50, 7.20	1.20, 7.20	1.40, 7.20
SD	6.005	6.468	6.238
Baseline PASI score in subjects with ≥ 3% BSA and sPGA ≥ 2 at baseline			
N	316	319	635
Mean	9.03	9.11	9.07
Median	7.20	7.20	7.20
Min, Max	1.1, 39.6	1.2, 57.7	1.1, 57.7
Q1, Q3	4.30, 12.00	4.50, 11.10	4.40, 11.40
SD	6.656	7.363	7.015
Baseline DAS28-CRP Score			
N	641	643	1284
Mean	4.851	4.962	4.907
Median	4.840	4.880	4.861
Min, Max	1.91, 7.57	2.48, 7.62	1.91, 7.62
Q1, Q3	4.207, 5.532	4.310, 5.612	4.255, 5.562
SD	0.9554	0.9282	0.9432
Baseline DAS28-CRP Categories, n (%)			
< Median	333 (51.4)	322 (49.8)	655 (50.6)
≥ Median	308 (47.5)	321 (49.7)	629 (48.6)
Not reported	7 (1.1)	3 (0.5)	10 (0.8)

	DEUC 6 mg N = 648	PBO N = 646	Total N = 1294
Baseline SF-36 PCS Score			
N	641	642	1283
Mean	35.546	35.507	35.526
Median	35.140	35.185	35.140
Min, Max	16.04, 61.67	14.38, 63.00	14.38, 63.00
Q1, Q3	30.080, 40.820	29.400, 41.140	29.660, 40.880
SD	8.0651	8.5943	8.3309
Baseline FACIT-Fatigue Score			
N	641	642	1283
Mean	31.2	31.2	31.2
Median	32.0	32.0	32.0
Min, Max	3, 52	4, 52	3, 52
Q1, Q3	23.0, 40.0	23.0, 41.0	23.0, 40.0
SD	11.15	11.46	11.30

Source: Global ISE Table 14.1.4.1.1

Note: Includes data from Studies IM011054 and IM011055.

a CRF entry for date of disease onset was incomplete for 1 subject. Imputation resulted in an apparent negative disease duration.

Table 3.1.2.2-2: ベースラインの付着部炎及び指趾炎：ランダム化集団（**Phase 3 Efficacy Pool**）

	DEUC 6 mg N = 648	PBO N = 646	Total N = 1294
Baseline Enthesitis by LEI, n (%)			
Yes	318 (49.1)	317 (49.1)	635 (49.1)
No	326 (50.3)	326 (50.5)	652 (50.4)
Not reported	4 (0.6)	3 (0.5)	7 (0.5)
Baseline LEI score (in subjects with LEI score ≥ 1 at baseline)			
N	318	317	635
Mean	2.4	2.3	2.3
Median	2.0	2.0	2.0
Min, Max	1, 6	1, 6	1, 6
Q1, Q3	1.0, 3.0	1.0, 3.0	1.0, 3.0
SD	1.46	1.40	1.43
Baseline Enthesitis by SPARCC, n (%)			
Yes	393 (60.6)	407 (63.0)	800 (61.8)

	DEUC 6 mg N = 648	PBO N = 646	Total N = 1294
No	251 (38.7)	236 (36.5)	487 (37.6)
Not reported	4 (0.6)	3 (0.5)	7 (0.5)
Baseline SPARCC Enthesitis Index (in subjects with SPARCC ≥ 1 at baseline)			
N	393	407	800
Mean	4.5	4.1	4.3
Median	3.0	3.0	3.0
Min, Max	1, 16	1, 16	1, 16
Q1, Q3	2.0, 6.0	2.0, 6.0	2.0, 6.0
SD	3.48	3.22	3.35
Baseline Dactylitis, n (%)			
Yes	210 (32.4)	188 (29.1)	398 (30.8)
No	433 (66.8)	455 (70.4)	888 (68.6)
Not reported	5 (0.8)	3 (0.5)	8 (0.6)
Baseline Tender Dactylitis Count (in subjects with Tender Dactylitis Count ≥ 1 at baseline)			
N	210	188	398
Mean	3.5	3.2	3.4
Median	2.0	2.0	2.0
Min, Max	1, 19	1, 20	1, 20
Q1, Q3	1.0, 4.0	1.0, 4.0	1.0, 4.0
SD	3.59	3.51	3.55

Source: Global ISE Table 14.1.4.1.1
Note: Includes data from Studies IM011054 and IM011055.

3.1.2.3 前治療歴

054 試験では Bio-naive 患者のみを対象とし、055 試験では Bio-naive 患者に加えて TNF-IR 患者も対象とした。

IM011055 試験

TNF 阻害剤の治療歴を有する被験者は、デュークラバシチニブ群で 39/312 例（12.5%）、プラセボ群で 45/312 例（14.4%）、アプレミラスト群で 14/105 例（13.3%）であった。ベースライン時点で csDMARDs の投与を受けていた被験者は、デュークラバシチニブ群で 194/312 例（62.2%）、プラセボ群で 196/312 例（62.8%）、アプレミラスト群で 68/105 例（64.8%）であった（IM011055 Primary CSR Table 14.1.4.1）。

IM011054 試験

ベースライン時点で csDMARDs の投与を受けていた被験者は、デュークラバシチニブ群で 237/336 例（70.5%）、プラセボ群で 231/334 例（69.2%）であった。（IM011054 Primary CSR Table 14.1.4.1）。

統合解析

ISE での PsA 又は PsO に対する前治療歴及びベースライン時の投与状況を Table 3.1.2.3-1 に示す。

TNF 阻害剤の治療歴を有する被験者は、デュークラバシチニブ群で 39/648 例（6.0%）、プラセボ群で 45/646 例（7.0%）であった。ベースライン時点で PsA 又は PsO に対して投与されていた治療薬は、csDMARDs がデュークラバシチニブ群で 431/648 例（66.5%）、プラセボ群で 427/646 例（66.1%）（以下同順）、生物学的製剤を除く DMARDs が 431/648 例（66.5%）、426/646 例（65.9%）、メトトレキサートが 370/648 例（57.1%）、358/646 例（55.4%）、NSAIDs が 385/648 例（59.4%）、402/646 例（62.2%）、グルココルチコイドが 107/648 例（16.5%）、130/646 例（20.1%）であった。

Table 3.1.2.3-1: PsA 又は PsO に対する前治療歴及びベースライン時の投与状況：ランダム化集団（Phase 3 Efficacy Pool）

	DEUC 6 mg N = 648	PBO N = 646	Total N = 1294
Prior TNFi use from CRF, n (%)			
Treatment-experienced	39 (6.0)	45 (7.0)	84 (6.5)
Treatment-naïve	273 (42.1)	267 (41.3)	540 (41.7)
Not reported	336 (51.9)	334 (51.7)	670 (51.8)
Baseline csDMARD use from CRF, n (%)			
Yes	431 (66.5)	427 (66.1)	858 (66.3)
No	217 (33.5)	219 (33.9)	436 (33.7)
Baseline Non-biologic DMARDs use, n (%)			
Yes	431 (66.5)	426 (65.9)	857 (66.2)
No	217 (33.5)	220 (34.1)	437 (33.8)
Baseline MTX use, n (%)			
Yes	370 (57.1)	358 (55.4)	728 (56.3)
No	278 (42.9)	288 (44.6)	566 (43.7)
Baseline MTX weekly dose (mg)			
N	338	326	664
Mean	16.39	16.65	16.52
Median	15.00	15.00	15.00
Min, Max	0.6, 140.0	2.5, 25.0	0.6, 140.0
Q1, Q3	12.50, 20.00	15.00, 20.00	12.50, 20.00
SD	8.361	4.935	6.891

	DEUC 6 mg N = 648	PBO N = 646	Total N = 1294
Baseline NSAID use, n (%)			
Yes	385 (59.4)	402 (62.2)	787 (60.8)
No	263 (40.6)	244 (37.8)	507 (39.2)
Baseline Glucocorticoids use, n (%)			
Yes	107 (16.5)	130 (20.1)	237 (18.3)
No	541 (83.5)	516 (79.9)	1057 (81.7)

Source: Global ISE Table 14.1.4.1.1
Note: Includes data from Studies IM011054 and IM011055. Subjects in IM011054 are all "Not Reported" for Prior TNFi Use per study inclusion exclusion criteria.

3.1.3 有効性の結果

有効性評価項目の結果は、プラセボ対照期間（Day 1～Week 16）及び実薬投与期間（Week 16～52）について要約した。主要評価項目及び主な副次評価項目の結果を 3.1.3.1 項に階層的検定順に記載し、以降の項では、臨床アウトカム、疾患活動性に関する複合評価項目、関節の構造的損傷及び患者報告アウトカム別に結果を示した。

なお、有効性の結果の記述おいて、「統計学的に有意」は、事前に統計解析計画書で規定した階層的検定手順で多重性の調整を行った投与群間比較の p 値が 0.05 以下であることを意味する。「名目上有意」は、階層的検定を中止したため又は階層的検定戦略に含まれないために多重性の調整の対象とならなかった投与群間比較の p 値が 0.05 以下であることを意味する。

3.1.3.1 有効性の結果の概要

055 試験及び 054 試験の両試験で、主要評価項目である Week 16 時点での ACR 20 改善率が達成された。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。055 試験及び 054 試験、並びに ISE における主要評価項目及び主な副次評価項目の結果を階層的検定順に以下に要約する（Table 3.1.3.1-1）。

<u>主要評価項目：</u>

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 による評価）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有意な差は認められなかった（$p = 0.1302$、$p = 0.5699$）（Table 3.1.4.3-1）。
  - 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）（3.1.4.4 項参照）。

- 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 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）（3.1.6.2 項参照）。
- 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）（Table 3.1.4.5-1）。
- 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 3.1.3.1-1: Week 16 時点での主要評価項目及び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]			Response rate (%)[a] or change from BL (SE)[b]			Response rate (%)[a] or change from BL (SE)[b]		
	DEUC 6 mg (N = 336)	PBO (N = 334)	Δ (95% CI)[c] P-value[d]	DEUC 6 mg (N =312)	PBO (N = 312)	Δ (95% CI)[c] P-value[d]	DEUC 6 mg (N = 648)	PBO (N = 646)	Δ (95% CI)[c] P-value[d]
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]			Response rate (%)[a] or change from BL (SE)[b]			Response rate (%)[a] or change from BL (SE)[b]		
	DEUC 6 mg (N = 336)	PBO (N = 334)	Δ (95% CI)[c] P-value[d]	DEUC 6 mg (N =312)	PBO (N = 312)	Δ (95% CI)[c] P-value[d]	DEUC 6 mg (N = 648)	PBO (N = 646)	Δ (95% CI)[c] P-value[d]
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*

Source: IM011055 Primary CSR Table 7.1-1; IM011054 Primary CSR Table 7.1-1; Global ISE Table 14.2.1.1.1.1 (ACR 20), Table 14.2.2.1.1.1 (HAQ-DI), Table 14.2.1.1.1.2 (PASI 75), Table 14.2.2.1.1.2 (SF-36 PCS), Table 14.2.1.1.1.5 (MDA), Table 14.2.1.1.1.3 (Enthesitis Resolution), Table 14.2.2.1.1.3 (FACIT-Fatigue), Table 14.2.1.1.1.4 (Dactylitis Resolution), Table 14.2.2.1.1.4 (DAS28-CRP)

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 3.1.6.2 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.

3.1.4 臨床アウトカム

3.1.4.1 ACR 20、ACR 50 及び ACR 70

1) ACR 20 改善率、ACR 50 改善率及び ACR 70 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 試験の Week 16 時点での ACR 20 改善率、ACR 50 改善率及び ACR 70 改善率の結果を Table 3.1.4.1-1 に示す。055 試験及び 054 試験で、Week 16 時点で ACR 20 を達成した被験者の割合（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%）と比較して一貫して統計学的に有意に高かった［055 試験：プラセボ群との差（95% CI）；14.8%（7.0%, 22.5%）、p = 0.0002、054 試験：プラセボ群との差（95% CI）；20.0%（12.7%, 27.4%）、p < 0.0001］。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（ACR 50：両試験とも名目上の p = 0.0002、ACR 70：055 試験；名目上の p < 0.0180、054 試験；名目上の p < 0.0039）。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）。

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（IM011055 Primary CSR Table 14.2.1.2.2、IM011054 Primary CSR Table 14.2.1.2.1）。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（IM011055 Primary CSR Figure 14.2.1.3.2、IM011054 Primary CSR Figure 14.2.1.3.1）。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。

Table 3.1.4.1-1: Week 16 時点での ACR 20 改善率、ACR 50 改善率、及び ACR 70 改善率：ランダム化集団（IM011055 試験及び IM011054 試験）

Endpoints	IM011054		IM011055	
	DEUC 6 mg (N = 336)	PBO (N = 334)	DEUC 6 mg (N = 312)	PBO (N = 312)
ACR 20				
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.

Endpoints	IM011054		IM011055	
	DEUC 6 mg (N = 336)	PBO (N = 334)	DEUC 6 mg (N = 312)	PBO (N = 312)
(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.
ACR 50				
Total number of subjects	336	334	312	312
Responders, n (%)	83 (24.7)	45 (13.5)	90 (28.8)	51 (16.3)
Non-responders, n (%)	253 (75.3)	289 (86.5)	222 (71.2)	261 (83.7)
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)	5 (1.6)
Response Rate, %	24.7	13.5	28.8	16.3
(95% CI)	(20.2, 29.7)	(10.0, 17.6)	(23.9, 34.2)	(12.4, 20.9)
Difference vs PBO, %	11.2	N.A.	12.5	N.A.
(95% CI)	(5.3, 17.1)	N.A.	(6.0, 19.0)	N.A.
Odds Ratio vs PBO	2.11	N.A.	2.07	N.A.
(95% CI)	(1.42, 3.16)	N.A.	(1.41, 3.05)	N.A.
P-value	0.0002	N.A.	0.0002	N.A.
ACR 70				
Total number of subjects	336	334	312	312
Responders, n (%)	39 (11.6)	18 (5.4)	33 (10.6)	17 (5.4)
Non-responders, n (%)	297 (88.4)	316 (94.6)	279 (89.4)	295 (94.6)
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)	8 (2.6)	5 (1.6)
Response Rate, %	11.6	5.4	10.6	5.4
(95% CI)	(8.4, 15.5)	(3.2, 8.4)	(7.4, 14.5)	(3.2, 8.6)
Difference vs PBO, %	6.2	N.A.	5.2	N.A.
(95% CI)	(2.0, 10.4)	N.A.	(0.9, 9.4)	N.A.
Odds Ratio vs PBO	2.33	N.A.	2.06	N.A.
(95% CI)	(1.30, 4.17)	N.A.	(1.12, 3.79)	N.A.
P-value	0.0039	N.A.	0.0180	N.A.

Source: IM011055 Primary CSR Table 14.2.1.1.2 (ACR 20), Table 14.2.2.7.2 (ACR 50), and Table 14.2.2.7.3 (ACR 70); IM011054 Primary CSR Table 14.2.1.1.1 (ACR 20), Table 14.2.2.7.23 (ACR 50), Table 14.2.2.7.24 (ACR 70)
Note: 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 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 ACR 20/50/70 composite response is treated with non-responder imputation.

統合解析

ISE での各評価時点の ACR 20 改善率を Table 3.1.4.1-2、ACR 20 初回達成までの期間を Figure 3.1.4.1-1 に示す。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［プラセボ群との差（95% CI）：17.5%（12.1%, 22.8%）、名目上の $p < 0.0001$］。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［60.0（57.0, 84.0）日］でプラセボ群［92.0（86.0, 113.0）日］と比較して短かった（Figure 3.1.4.1-1）。

Table 3.1.4.1-2: 各評価時点の ACR 20 改善率：プラセボ対照期間 - ランダム化集団（Phase 3 Efficacy Pool）

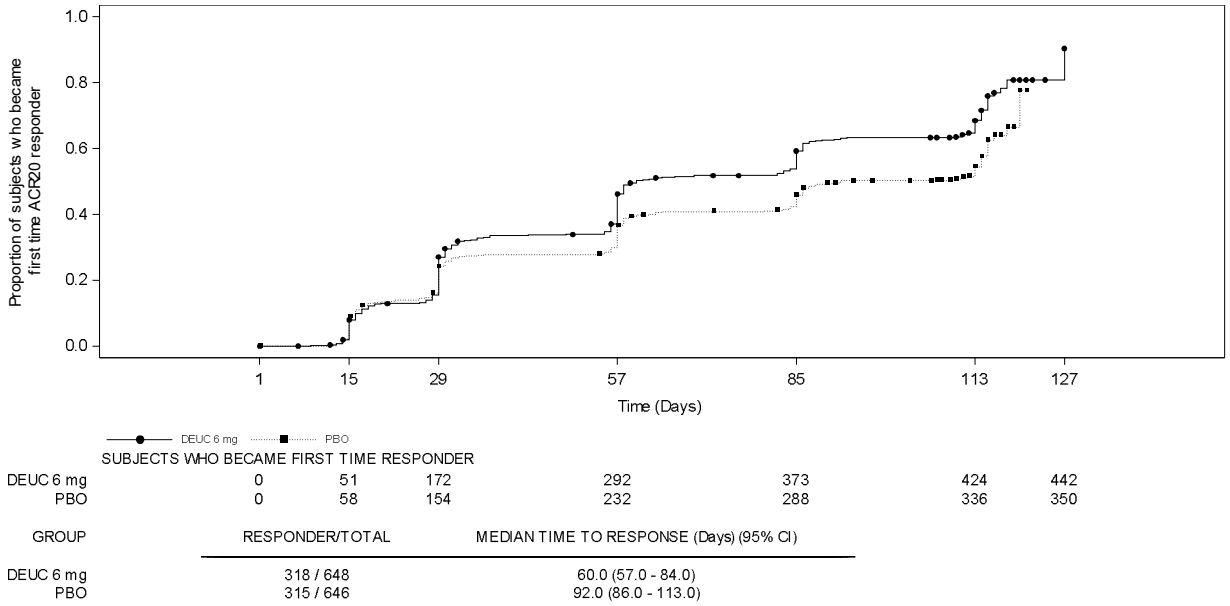
ACR 20 Response	DEUC 6 mg N = 648	PBO N = 646
Week 2		
Total number of subjects	648	646
Responders, n (%)	83 (12.8)	89 (13.8)
Non-responders, n (%)	565 (87.2)	557 (86.2)
Non-responders due to ICE, n (%)	6 (0.9)	5 (0.8)
Non-responders due to missing data, n (%)	18 (2.8)	18 (2.8)
Response rate, % (95% CI)	12.8 (10.3, 15.6)	13.8 (11.2, 16.7)
Difference vs PBO, % (95% CI)	-1.0 (-4.7, 2.7)	N.A.
Odds ratio vs PBO (95% CI)	0.92 (0.67, 1.27)	N.A.
P-value	0.6089	N.A.
Week 4		
Total number of subjects	648	646
Responders, n (%)	187 (28.9)	137 (21.2)
Non-responders, n (%)	461 (71.1)	509 (78.8)
Non-responders due to ICE, n (%)	14 (2.2)	15 (2.3)
Non-responders due to missing data, n (%)	16 (2.5)	15 (2.3)
Response rate, % (95% CI)	28.9 (25.4, 32.5)	21.2 (18.1, 24.6)
Difference vs PBO, % (95% CI)	7.7 (3.0, 12.4)	N.A.
Odds ratio vs PBO (95% CI)	1.51 (1.17, 1.95)	N.A.
P-value	0.0015	N.A.

ACR 20 Response	DEUC 6 mg N = 648	PBO N = 646
Week 8		
Total number of subjects	648	646
Responders, n (%)	273 (42.1)	191 (29.6)
Non-responders, n (%)	375 (57.9)	455 (70.4)
Non-responders due to ICE, n (%)	28 (4.3)	25 (3.9)
Non-responders due to missing data, n (%)	13 (2.0)	17 (2.6)
Response rate, % (95% CI)	42.1 (38.3, 46.0)	29.6 (26.1, 33.3)
Difference vs PBO, % (95% CI)	12.6 (7.4, 17.7)	N.A.
Odds ratio vs PBO (95% CI)	1.74 (1.38, 2.19)	N.A.
P-value	< 0.0001	N.A.
Week 12		
Total number of subjects	648	646
Responders, n (%)	321 (49.5)	211 (32.7)
Non-responders, n (%)	327 (50.5)	435 (67.3)
Non-responders due to ICE, n (%)	35 (5.4)	38 (5.9)
Non-responders due to missing data, n (%)	13 (2.0)	16 (2.5)
Response rate vs PBO, % (95% CI)	49.5 (45.6, 53.5)	32.7 (29.1, 36.4)
Difference vs PBO, % (95% CI)	16.9 (11.6, 22.2)	N.A.
Odds ratio vs PBO (95% CI)	2.02 (1.62, 2.54)	N.A.
P-value	< 0.0001	N.A.
Week 16		
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.

Source: Global ISE Table 14.2.1.1.1.1
Note: 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 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 ACR 20 Response is treated with non-responder imputation.

Figure 3.1.4.1-1: ACR 20 初回達成までの期間：Kaplan-Meier 法：プラセボ対照期間 - ランダム化集団（Phase 3 Efficacy Pool）



Source: Global ISE Figure 14.2.1.3.1
Note: Responder/Total is the number of the responders at median time to response out of the total randomized population.

実薬投与期間の ACR 20 改善率、ACR 50 改善率及び ACR 70 改善率（IM011055 試験）

Week 52 までの各評価時点の ACR 20 改善率、ACR 50 改善率及び ACR 70 改善率を、055 試験の Primary CSR の Table 14.2.3.1.1、Table 14.2.3.1.2 及び Table 14.2.3.1.3 にそれぞれ示した。

ACR 20 改善率

- デュークラバシチニブ継続群：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：ACR 20 改善率は、Week 16 から Week 52 の間で上昇した。

ACR 50 改善率

- デュークラバシチニブ継続群：ACR 50 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：ACR 50 改善率は、Week 16 から Week 48 の間で上昇し、Week 52 まで維持された。

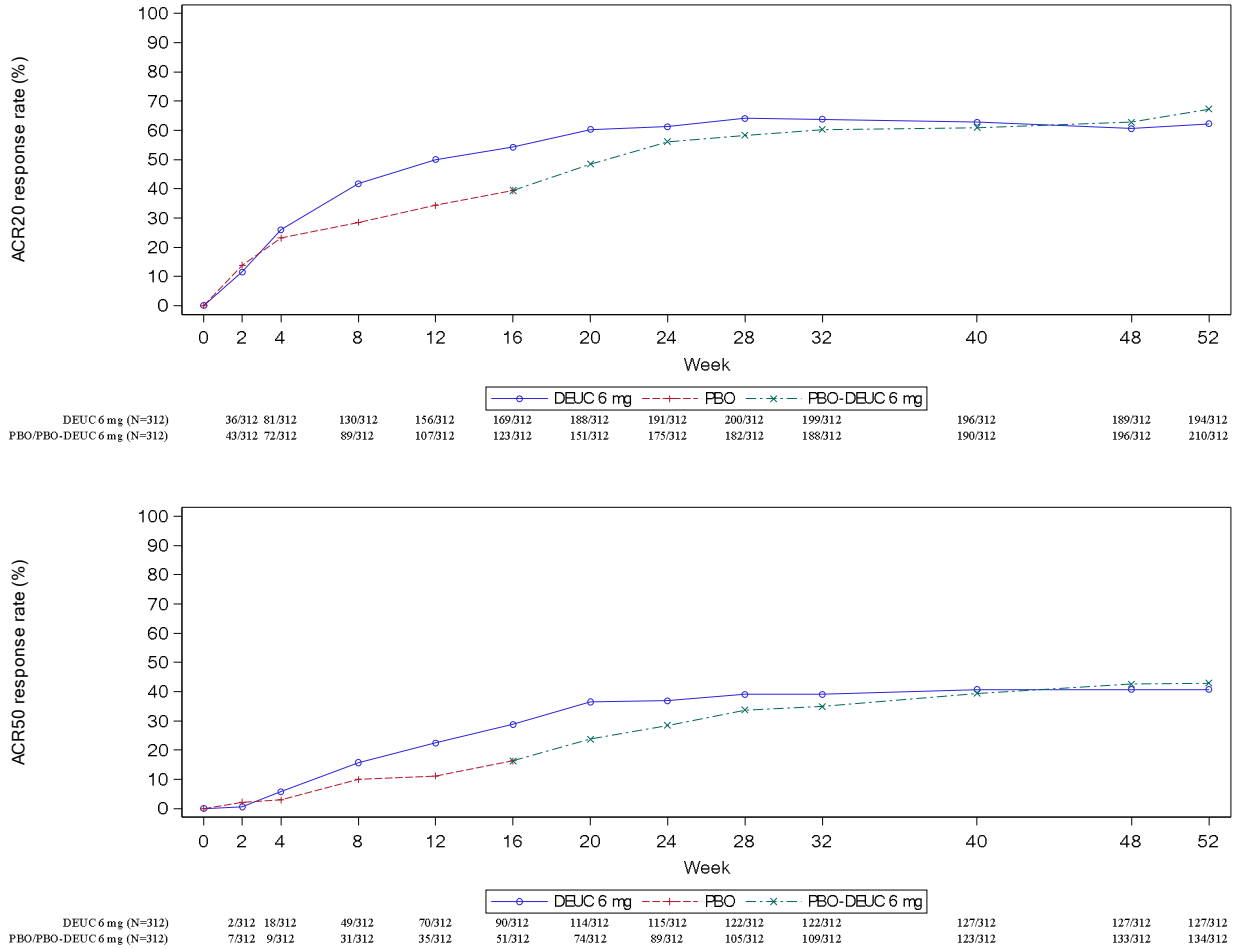
ACR 70 改善率

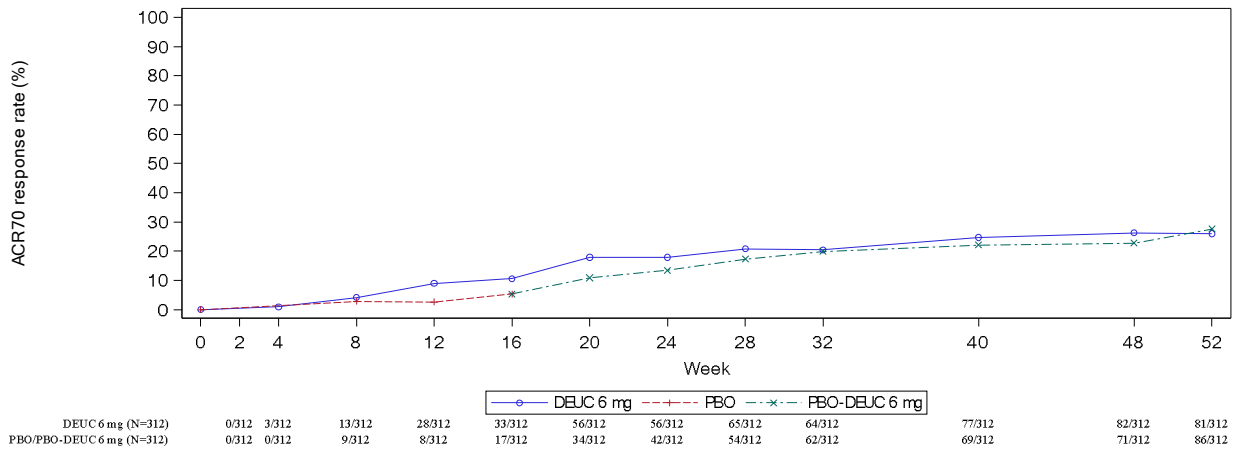
- デュークラバシチニブ継続群：ACR 70 改善率は、Week 16 から Week 28 まで上昇し続け、Week 52 まで維持された。
- デュークラバシチニブ切替え群：ACR 70 改善率は、Week 16 から Week 52 の間で上昇した。

ACR 20 改善率、ACR 50 改善率及び ACR 70 改善率の経時変化（Day 1～Week 52、IM011055 試験）

Week 52 までの ACR 20 改善率、ACR 50 改善率及び ACR 70 改善率の経時変化（欠測値はノンレスポンダーとして補完）を Figure 3.1.4.1-2 に示す。デュークラバシチニブを投与されている被験者での各 ACR 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各 ACR 改善率の差が Week 4 の後から認められた。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被験者でも、同様の反応が認められた。

Figure 3.1.4.1-2: ACR 20 改善率、ACR 50 改善率及び ACR 70 改善率の経時変化：Day 1～Week 52 - ランダム化集団（IM011055 試験）





Source: IM011055 Primary CSR Figure 14.2.2.4.1 (ACR 20), Figure 14.2.2.4.2 (ACR 50), and Figure 14.2.2.4.3 (ACR 70)
Note: Total number of subjects is the number of subjects in the Randomized Population. 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. Missing ACR 20/50/70 responses are treated with non-responder imputation.

2) ACR コンポーネントスコアのベースラインからの変化量

個々の試験の結果（IM011055 試験及び IM011054 試験）

Week 16 時点での各 ACR コンポーネントスコアのベースラインからの変化量を Table 3.1.4.1-3 に示す。055 試験及び 054 試験共に、Week 16 時点での各 ACR コンポーネント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でプラセボ群と比較して数値的に大きかった。

Table 3.1.4.1-3: Week 16 時点での ACR コンポーネントスコアのベースラインからの変化量：ランダム化集団（IM011055 試験及び IM011054 試験）

Time Point Statistic	IM011054		IM011055	
	DEUC 6 mg (N = 336)	PBO (N = 334)	DEUC 6 mg (N = 312)	PBO (N = 312)
Tender (68) Joint Count				
Baseline				
N1	334	333	312	312
Mean (SD)	19.0 (12.79)	19.0 (13.74)	15.2 (10.91)	16.6 (11.53)
Median	16.0	15.0	12.0	13.0
Min, Max	1, 66	3, 68	3, 68	2, 65
Week 16				
N1	334	333	312	312
Mean (SD)	9.8 (11.27)	12.6 (12.69)	7.1 (8.22)	10.8 (11.25)
Median	6.0	8.0	4.0	7.0
Min, Max	0, 61	0, 68	0, 50	0, 67

Time Point Statistic	IM011054 DEUC 6 mg (N = 336)	IM011054 PBO (N = 334)	IM011055 DEUC 6 mg (N = 312)	IM011055 PBO (N = 312)
Change from baseline Week 16				
N1	334	333	312	312
Mean (SD)	-9.2 (10.97)	-6.5 (10.82)	-8.1 (9.12)	-5.8 (10.60)
Median	-7.0	-5.0	-6.0	-4.0
Min, Max	-60, 27	-53, 29	-63, 18	-55, 37
Swollen (66) Joint Count				
Baseline				
N1	334	333	312	312
Mean (SD)	10.7 (6.86)	10.3 (7.47)	9.2 (6.53)	9.6 (7.53)
Median	9.0	8.0	7.5	7.0
Min, Max	3, 53	0, 66	3, 61	2, 45
Week 16				
N1	334	333	312	312
Mean (SD)	4.3 (5.45)	6.4 (7.55)	3.9 (6.54)	5.6 (8.19)
Median	2.0	4.0	2.0	4.0
Min, Max	0, 34	0, 50	0, 52	0, 56
Change from baseline Week 16				
N1	334	333	312	312
Mean (SD)	-6.4 (6.69)	-3.9 (5.83)	-5.3 (7.22)	-4.0 (7.07)
Median	-5.0	-3.0	-5.0	-3.5
Min, Max	-47, 9	-37, 26	-55, 40	-38, 31
Subject Global Assessment of Disease Activity				
Baseline				
N1	330	331	311	312
Mean (SD)	63.6 (22.55)	63.4 (20.12)	58.7 (22.03)	61.2 (21.92)
Median	66.0	63.0	60.0	64.0
Min, Max	0, 100	2, 100	0, 100	0, 100
Week 16				
N1	332	332	312	312
Mean (SD)	41.4 (24.64)	50.1 (23.91)	38.8 (24.95)	47.7 (25.58)
Median	40.0	52.0	38.5	49.0
Min, Max	0, 100	0, 100	0, 100	0, 100
Change from baseline Week 16				
N1	331	331	311	312
Mean (SD)	-22.1 (28.34)	-13.4 (26.48)	-20.0 (27.70)	-13.5 (26.31)
Median	-20.0	-8.0	-18.0	-10.0
Min, Max	-100, 79	-90, 72	-98, 59	-94, 85

Time Point Statistic	IM011054		IM011055	
	DEUC 6 mg (N = 336)	PBO (N = 334)	DEUC 6 mg (N = 312)	PBO (N = 312)
Physician Global Assessment of Psoriatic Arthritis				
Baseline				
N1	329	331	312	312
Mean (SD)	62.3 (15.63)	62.5 (16.09)	59.7 (15.36)	60.1 (14.83)
Median	64.0	63.0	62.0	61.0
Min, Max	13, 100	9, 100	12, 97	15, 97
Week 16				
N1	332	332	312	312
Mean (SD)	31.6 (21.88)	44.5 (21.77)	29.9 (20.19)	38.6 (21.59)
Median	28.0	46.0	26.0	37.0
Min, Max	0, 89	0, 94	0, 93	1, 89
Change from baseline Week 16				
N1	330	331	312	312
Mean (SD)	-30.4 (22.40)	-18.0 (22.88)	-29.8 (21.43)	-21.5 (22.75)
Median	-30.0	-16.0	-32.0	-18.5
Min, Max	-89, 30	-84, 49	-83, 20	-74, 37
Subject Global Assessment of Pain				
Baseline				
N1	330	331	311	312
Mean (SD)	64.5 (20.03)	62.6 (20.07)	58.9 (20.52)	60.2 (21.26)
Median	66.0	64.0	62.0	63.0
Min, Max	0, 100	10, 100	2, 100	0, 100
Week 16				
N1	332	332	312	312
Mean (SD)	41.0 (25.68)	50.0 (24.28)	38.4 (25.71)	46.3 (25.23)
Median	43.0	52.0	36.0	48.0
Min, Max	0, 100	0, 100	0, 100	0, 97
Change from baseline Week 16				
N1	331	331	311	312
Mean (SD)	-23.5 (26.84)	-12.6 (24.19)	-20.5 (26.10)	-13.8 (23.70)
Median	-20.0	-9.0	-18.0	-11.0
Min, Max	-96, 57	-86, 52	-89, 55	-79, 51
HAQ-DI Score				
Baseline				
N1	330	331	311	312
Mean (SD)	1.4061 (0.62753)	1.3308 (0.61844)	1.1013 (0.63029)	1.1783 (0.64163)

Time Point Statistic	IM011054		IM011055	
	DEUC 6 mg (N = 336)	PBO (N = 334)	DEUC 6 mg (N = 312)	PBO (N = 312)
Median	1.5000	1.3750	1.1250	1.2500
Min, Max	0.000, 3.000	0.000, 3.000	0.000, 3.000	0.000, 2.875
Week 16				
N1	332	332	312	312
Mean (SD)	1.0015 (0.65035)	1.1163 (0.68931)	0.7841 (0.64302)	0.9571 (0.64864)
Median	1.0000	1.2500	0.7500	1.0000
Min, Max	0.000, 3.000	0.000, 2.875	0.000, 3.000	0.000, 2.375
Change from baseline Week 16				
N1	331	332	311	312
Mean (SD)	-0.4082 (0.52135)	-0.2116 (0.51638)	-0.3167 (0.46400)	-0.2212 (0.46800)
Median	-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
hsCRP (mg/L)				
Baseline				
N1	336	334	312	312
Mean (SD)	12.909 (16.0611)	14.180 (19.3990)	11.714 (17.8781)	12.200 (15.5280)
Median	7.390	7.825	5.515	7.020
Min, Max	0.36, 112.50	0.36, 181.54	0.22, 112.12	0.15, 121.49
Week 16				
N1	336	334	312	312
Mean (SD)	10.184 (15.9650)	12.237 (16.5842)	8.368 (12.9201)	11.630 (16.3043)
Median	5.290	6.465	4.140	6.695
Min, Max	0.25, 127.78	0.33, 132.40	0.16, 114.90	0.15, 147.57
Change from baseline Week 16				
N1	336	334	312	312
Mean (SD)	-2.724 (15.3979)	-1.943 (18.0558)	-3.346 (15.4972)	-0.570 (14.1985)
Median	-0.950	-0.540	-0.475	-0.295
Min, Max	-102.48, 100.86	-178.79, 69.87	-103.49, 97.20	-71.56, 86.27

Source: IM011055 Primary CSR Table 14.2.3.3.10; IM011054 Primary CSR Table 14.2.3.3.10
Note: Composite variable strategy is used for treatment discontinuation prior to Week 16 to set change from baseline to zero. Treatment policy strategy used for use of rescue therapy prior to Week 16. Observed data after adjusting for ICEs occurring up to Week 16 are used for descriptive statistics. N1 represents the total number of subjects at the visit time point.

実薬投与期間の ACR コンポーネントスコアのベースラインからの変化量（IM011055 試験及び IM011054 試験）

055 試験及び 054 試験共に、デュークラバシチニブ継続群及びデュークラバシチニブ切替え群の両投与群で、ACR コンポーネントスコアのベースラインからの変化量は Week 16 から Week 32 まで増加し続け、その変化量は Week 52 まで維持された。

3.1.4.2 PASI 75、PASI 90 及び PASI 100

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 Week 16 時点での PASI 75 達成率、PASI 90 達成率及び PASI 100 達成率の結果を Table 3.1.4.2-1 に示す。055 試験及び 054 試験共に、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（PASI 75 達成率）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［055 試験：プラセボ群との差（95% CI）；25.6%（15.7%, 35.5%）、$p < 0.0001$、054 試験：プラセボ群との差（95% CI）；44.1%（35.4%, 52.7%）、$p < 0.0001$］。Week 16 時点での PASI 90 達成率及び PASI 100 達成率は、いずれも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（PASI 90：両試験とも名目上の $p < 0.0001$、PASI 100：055 試験で名目上の $p = 0.0034$、054 試験で名目上の $p < 0.0001$）。

補足的解析（補足的 estimand 解析）及び感度分析（tipping point analysis）の結果は主要解析の結果と一致していた（IM011055 Primary CSR Table 14.2.2.2.1、Figure 14.2.2.3.1、IM011054 Primary CSR Table 14.2.2.2.5、Figure 14.2.2.3.5）。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 PASI 75 達成率に有意な差が認められた。

Table 3.1.4.2-1: Week 16 時点での PASI 75 達成率、PASI 90 達成率及び PASI 100 達成率：ランダム化集団（IM011055 試験及び IM011054 試験）

Endpoints	IM011054		IM011055	
	DEUC 6 mg (N = 336)	PBO (N = 334)	DEUC 6 mg (N = 312)	PBO (N = 312)
PASI 75				
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)

Endpoints	IM011054		IM011055	
	DEUC 6 mg (N = 336)	PBO (N = 334)	DEUC 6 mg (N = 312)	PBO (N = 312)
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.
PASI 90				
Total number of subjects	162	170	154	149
Responders, n (%)	41 (25.3)	3 (1.8)	41 (26.6)	13 (8.7)
Non-responders, n (%)	121 (74.7)	167 (98.2)	113 (73.4)	136 (91.3)
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, %	25.3	1.8	26.6	8.7
(95% CI)	(18.8, 32.7)	(0.4, 5.1)	(19.8, 34.3)	(4.7, 14.5)
Difference vs PBO, %	23.2	N.A.	18.3	N.A.
(95% CI)	(16.2, 30.2)	N.A.	(9.9, 26.8)	N.A.
Odds Ratio vs PBO	17.83	N.A.	3.84	N.A.
(95% CI)	(5.40, 58.91)	N.A.	(1.97, 7.47)	N.A.
P-value	< 0.0001	N.A.	< 0.0001	N.A.
PASI 100				
Total number of subjects	162	170	154	149
Responders, n (%)	23 (14.2)	3 (1.8)	24 (15.6)	8 (5.4)
Non-responders, n (%)	139 (85.8)	167 (98.2)	130 (84.4)	141 (94.6)
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, %	14.2	1.8	15.6	5.4
(95% CI)	(9.2, 20.5)	(0.4, 5.1)	(10.2, 22.3)	(2.3, 10.3)
Difference vs PBO, %	12.1	N.A.	10.4	N.A.
(95% CI)	(6.3, 17.8)	N.A.	(3.5, 17.3)	N.A.
Odds Ratio vs PBO	8.40	N.A.	3.25	N.A.
(95% CI)	(2.50, 28.23)	N.A.	(1.42, 7.44)	N.A.
P-value	< 0.0001	N.A.	0.0034	N.A.

Source: IM011055 Primary CSR Table 14.2.2.1.1 (PASI 75), Table 14.2.2.7.6 (PASI 90), Table 14.2.2.7.7 (PASI 100); IM011054 Primary CSR Table 14.2.2.1.5 (PASI 75), Table 14.2.2.7.27 (PASI 90), Table 14.2.2.7.28 (PASI 100)
Note: 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. 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 is treated with non responder imputation.

統合解析

ISE でのプラセボ対照期間の PASI 75 達成率の結果を Table 3.1.4.2-2 に示す。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 3.1.4.2-2: 各評価時点の PASI 75 達成率：プラセボ対照期間 - ランダム化集団（Phase 3 Efficacy Pool）

PASI 75 Response	DEUC 6 mg N = 648	PBO N = 646
Week 4		
Total number of subjects	316	319
Responders, n (%)	33 (10.4)	21 (6.6)
Non-responders, n (%)	283 (89.6)	298 (93.4)
Non-responders due to ICE, n (%)	3 (0.9)	6 (1.9)
Non-responders due to missing data, n (%)	6 (1.9)	6 (1.9)
Response rate, % (95% CI)	10.4 (7.3, 14.4)	6.6 (4.1, 9.9)
Difference vs PBO, % (95% CI)	4.2 (-0.1, 8.5)	N.A.
Odds ratio vs PBO (95% CI)	1.74 (0.98, 3.10)	N.A.
P-value	0.0591	N.A.
Week 8		
Total number of subjects	316	319
Responders, n (%)	77 (24.4)	36 (11.3)
Non-responders, n (%)	239 (75.6)	283 (88.7)
Non-responders due to ICE, n (%)	11 (3.5)	13 (4.1)
Non-responders due to missing data, n (%)	6 (1.9)	7 (2.2)
Response rate, % (95% CI)	24.4 (19.7, 29.5)	11.3 (8.0, 15.3)
Difference vs PBO, % (95% CI)	13.1 (7.2, 19.1)	N.A.
Odds ratio vs PBO (95% CI)	2.51 (1.63, 3.86)	N.A.
P-value	< 0.0001	N.A.
Week 12		
Total number of subjects	316	319

PASI 75 Response	DEUC 6 mg N = 648	PBO N = 646
Responders, n (%)	114 (36.1)	37 (11.6)
Non-responders, n (%)	202 (63.9)	282 (88.4)
Non-responders due to ICE, n (%)	14 (4.4)	20 (6.3)
Non-responders due to missing data, n (%)	5 (1.6)	6 (1.9)
Response rate, % (95% CI)	36.1 (30.8, 41.6)	11.6 (8.3, 15.6)
Difference vs PBO, % (95% CI)	24.7 (18.3, 31.1)	N.A.
Odds ratio vs PBO (95% CI)	4.27 (2.83, 6.45)	N.A.
P-value	< 0.0001	N.A.
Week 16		
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.

Source: Global ISE Table 14.2.1.1.1.2
Note: 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. Responders are subjects with ≥ 75% PASI improvement from 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 PASI 75 Response is treated with non-responder imputation.

実薬投与期間の PASI 75 達成率、PASI 90 達成率及び PASI 100 達成率（IM011055 試験）

Week 52 までの各評価時点の PASI 75 達成率、PASI 90 達成率及び PASI 100 達成率を、055 試験の Primary CSR の Table 14.2.3.1.5、Table 14.2.3.1.6 及び Table 14.2.3.1.7 にそれぞれ示した。

PASI 75 達成率

- デュークラバシチニブ継続群：PASI 75 達成率は Week 16 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切替え群：PASI 75 達成率は Week 20 から Week 48 の間で上昇し、Week 52 まで維持された。

PASI 90 達成率

- デュークラバシチニブ継続群：PASI 90 達成率は Week 16 から Week 40 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：PASI 90 達成率は Week 20 から Week 48 の間で上昇し、Week 52 まで維持された。

PASI 100 達成率

- デュークラバシチニブ継続群：PASI 100 達成率は Week 16 から Week 52 まで上昇し続けた。
- デュークラバシチニブ切替え群：PASI 100 達成率は Week 20 から Week 52 まで上昇した。

3.1.4.3 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 140/312 例（44.9%）、プラセボ群 150/312（48.1%）、054 試験：178/336 例（53.0%）、167/334 例（50.0%）］（IM011055 Primary CSR Table 14.1.4.6、IM011054 Primary CSR Table 14.1.4.5）、ISE ではデュークラバシチニブ群で 318/648 例（49.1%）、プラセボ群で 317/646 例（49.1%）であった（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 試験の LEI による評価で Week 16 時点で付着部炎の消失を達成した被験者の割合を Table 3.1.4.3-1 に示す。055 試験及び 054 試験共に、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%）でプラセボ群（055 試験：44.0%、054 試験：46.1%）と比較して数値的に高かったが、有意な差は認められなかった（055 試験：p = 0.1302、054 試験：p = 0.5699）。

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（IM011055 Primary CSR Table 14.2.2.2.2、Figure 14.2.2.3.2、IM011054 Primary CSR Table 14.2.2.2.6、Figure 14.2.2.3.6）。054 試験の tipping point analysis では、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、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は認められなかった。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差が認められることが示された。

Table 3.1.4.3-1: LEI による評価で Week 16 時点で付着部炎の消失を達成した被験者の割合：ランダム化集団（IM011055 試験及び IM011054 試験）

Enthesitis Resolution	IM011054		IM011055	
	DEUC 6 mg (N = 336)	PBO (N = 334)	DEUC 6 mg (N = 312)	PBO (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.

Source: IM011055 Primary CSR Table 14.2.2.1.2, IM011054 Primary CSR Table 14.2.2.1.6
Note: 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 LEI 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 TNFi (yes/no) [IM011055], 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.

統合解析

ISE でのプラセボ対照期間の LEI による評価で付着部炎の消失を達成した被験者の割合を Table 3.1.4.3-2 に示す。ISE で、ベースライン時に LEI スコアが 1 以上の被験者のうち、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、有意差は認められなかった（p = 0.1515）。

Table 3.1.4.3-2: LEI による評価で各評価時点で付着部炎の消失を達成した被験者の割合：プラセボ対照期間 - ランダム化集団（Phase 3 Efficacy Pool）

Enthesitis Resolution	DEUC 6 mg N = 648	PBO N = 646
Week 4		
Total number of subjects	318	317
Responders, n (%)	101 (31.8)	110 (34.7)

Enthesitis Resolution	DEUC 6 mg N = 648	PBO N = 646
Non-responders, n (%)	217 (68.2)	207 (65.3)
Non-responders due to ICE, n (%)	6 (1.9)	10 (3.2)
Non-responders due to missing data, n (%)	5 (1.6)	6 (1.9)
Response rate, % (95% CI)	31.8 (26.7, 37.2)	34.7 (29.5, 40.2)
Difference vs PBO, % (95% CI)	-2.8 (-10.1, 4.5)	N.A.
Odds ratio vs PBO (95% CI)	0.88 (0.63, 1.23)	N.A.
P-value	0.4582	N.A.
Week 8		
Total number of subjects	318	317
Responders, n (%)	149 (46.9)	134 (42.3)
Non-responders, n (%)	169 (53.1)	183 (57.7)
Non-responders due to ICE, n (%)	11 (3.5)	17 (5.4)
Non-responders due to missing data, n (%)	4 (1.3)	5 (1.6)
Response rate, % (95% CI)	46.9 (41.3, 52.5)	42.3 (36.8, 47.9)
Difference vs PBO, % (95% CI)	4.4 (-3.3, 12.2)	N.A.
Odds ratio vs PBO (95% CI)	1.20 (0.87, 1.64)	N.A.
P-value	0.2623	N.A.
Week 12		
Total number of subjects	318	317
Responders, n (%)	158 (49.7)	142 (44.8)
Non-responders, n (%)	160 (50.3)	175 (55.2)
Non-responders due to ICE, n (%)	16 (5.0)	25 (7.9)
Non-responders due to missing data, n (%)	4 (1.3)	5 (1.6)
Response rate, % (95% CI)	49.7 (44.1, 55.3)	44.8 (39.2, 50.5)
Difference vs PBO, % (95% CI)	5.3 (-2.4, 13.1)	N.A.
Odds ratio vs PBO (95% CI)	1.24 (0.91, 1.70)	N.A.
P-value	0.1792	N.A.
Week 16		
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.

Enthesitis Resolution	DEUC 6 mg N = 648	PBO N = 646
Odds ratio vs PBO (95% CI)	1.26 (0.92, 1.74)	N.A.
P-value	0.1515	N.A.

Source: Global ISE Table 14.2.1.1.1.3
Note: Total number of subjects is the number of subjects in the Randomized Population with Enthesitis at baseline. Resolution of enthesitis is considered reaching a LEI score of 0 among subjects with enthesitis 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 Enthesitis Resolution is treated with non-responder imputation.

実薬投与期間の付着部炎の消失（IM011055 試験）

Week 52 までの各評価時点の付着部炎の消失（LEI スコア 0）を達成した被験者の割合を 055 試験の Primary CSR の Table 14.2.3.1.8 に示した。

- デュークラバシチニブ継続群：付着部炎の消失を達成した被験者の割合は、Week 16 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切替え群：付着部炎の消失を達成した被験者の割合は、Week 16 から Week 48 の間で上昇し、Week 52 まで維持された。

3.1.4.4 付着部炎の消失（SPARCC による評価）

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[12,13,14]。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[13]。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、評価可能な被験者が多かったことから、同様のことが確認された。

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 177/312 例（56.7%）、プラセボ群 196/312 例（62.8%）、054 試験：216/336 例（64.3%）、211/334 例（63.2%）］（IM011055 Primary CSR Table 14.1.4.6、IM011054 Primary CSR Table 14.1.4.5）、ISE ではデュークラバシチニブ群で 393/648 例（60.6%）、プラセボ群で 407/646 例（63.0%）であった（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 試験の SPARCC による評価で Week 16 時点で付着部炎の消失を達成した被験者の割合を Table 3.1.4.4-1 に示す。054 試験では、ベースライン時に SPARCC スコアが 1 以上であった被験者のうち、SPARCC による評価で 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（45.8%）でプラセボ群（34.1%）と比較して名目上有意に高かった［プラセボ群との差（95% CI）：11.9%（2.9%, 21.0%）、名目上の p = 0.0108］。055 試験では、ベースライン時に SPARCC スコアが 1 以上であった被験者のうち、SPARCC による評価で 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（48.6%）でプラセボ群（38.3%）と比較して数値的に高かったが、有意な差は認められなかった（名目上の p = 0.0513）。

Table 3.1.4.4-1: SPARCC による評価で Week 16 時点で付着部炎の消失を達成した被験者の割合：ランダム化集団（IM011055 試験及び IM011054 試験）

	IM011054		IM011055	
Enthesitis Resolution	**DEUC 6 mg (N = 336)**	**PBO (N = 334)**	**DEUC 6 mg (N = 312)**	**PBO (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.

Source: IM011055 Primary CSR Table 14.2.2.7.9, IM011054 Primary CSR Table 14.2.2.7.30
Note: 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 TNFi (yes/no) [IM011055], 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.

統合解析

ISE の SPARCC による評価で Week 16 時点で付着部炎の消失を達成した被験者の割合を Table 3.1.4.4-2、Week 16 時点での SPARCC スコアのベースラインからの変化量を Table 3.1.4.4-3 に示す。ベースライン時に SPARCC スコアが 1 以上の被験者のうち、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（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［プラセボ群との差（95% CI）：10.8%（4.1%, 17.6%）、名目上の p = 0.0018］。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］。

Table 3.1.4.4-2: SPARCC による評価で Week 16 時点で付着部炎の消失を達成した被験者の割合：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)
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.

Source: Global ISE Table 14.2.2.10.1
Note: 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.

Table 3.1.4.4-3: Week 16 時点での SPARCC スコアのベースラインからの変化量：ランダム化集団（Phase 3 Efficacy Pool）

Time Point Statistic	DEUC 6 mg N = 648	PBO N = 646
Baseline		
N1	393	407
Mean (SD)	4.5 (3.48)	4.1 (3.22)
Median	3.0	3.0

Time Point Statistic	DEUC 6 mg N = 648	PBO N = 646
Min, Max	1, 16	1, 16
Week 16		
N1	385	399
Mean (SD)	2.0 (2.94)	2.4 (3.12)
Median	1.0	1.0
Min, Max	0, 15	0, 16
Change from baseline Week 16		
N1	385	399
Mean (SD)	-2.5 (3.15)	-1.7 (3.26)
Median	-2.0	-1.0
Min, Max	-16, 7	-14, 10
Difference Week 16		
Adjusted mean changes (SE)	-2.2 (0.14)	-1.6 (0.13)
95% CI for mean	(-2.5, -2.0)	(-1.9, -1.4)
Versus PBO Week 16		
Adjusted mean difference (SE)	-0.6 (0.18)	N.A.
95% CI for difference	(-0.9, -0.2)	N.A.
P-value	0.0016	N.A.

Source: Global ISE Table 14.2.2.11.2
Note: ANCOVA presents change from baseline as the dependent variable with treatment, randomization stratification variables, and baseline value 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.

3.1.4.5 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 78/312 例（25.0%）、プラセボ群 80/312 例（25.6%）、054 試験：132/336 例（39.3%）、108/334 例（32.3%）］（IM011055 Primary CSR Table 14.1.4.9、IM011054 Primary CSR Table 14.1.4.8）、ISE ではデュークラバシチニブ群で 210/648 例（32.4%）、プラセボ群で 188/646 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 試験の Week 16 時点で指趾炎の消失を達成した被験者の割合を Table 3.1.4.5-1 に示す。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、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かった［プラセボ群との差：14.2%（1.7%, 26.7%）、名目上の p = 0.0270）。055 試験では、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（55.1%）でプラセボ群（45.0%）と比較して数値的に高かったが、有意な差は認められなかった（名目上の p = 0.2373）。

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（IM011055 Primary CSR Table 14.2.2.2.3、Figure 14.2.2.3.3、IM011054 Primary CSR Table 14.2.2.2.7、Figure 14.2.2.3.7）。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。

Table 3.1.4.5-1: Week 16 時点で指趾炎の消失を達成した被験者の割合：ランダム化集団（IM011055 試験及び IM011054 試験）

	IM011054		IM011055	
Dactylitis Resolution	**DEUC 6 mg (N = 336)**	**PBO (N = 334)**	**DEUC 6 mg (N = 312)**	**PBO (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)
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.

Source: IM011055 Primary CSR Table 14.2.2.1.3; IM011054 Primary CSR Table 14.2.2.1.7
Note: 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.

統合解析

ISE でのプラセボ対照期間の指趾炎の消失を達成した被験者の割合を Table 3.1.4.5-2、Week 16 時点での指趾炎数のベースラインからの変化量を Table 3.1.4.5-3 に示す。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（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［プラセボ群との差：12.7%（3.0%, 22.4%）、名目上の p = 0.0107］。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）。

Table 3.1.4.5-2: 各評価時点で指趾炎の消失を達成した被験者の割合：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
Week 4		
Total number of subjects	210	188
Responders, n (%)	72 (34.3)	66 (35.1)
Non-responders, n (%)	138 (65.7)	122 (64.9)
Non-responders due to ICE, n (%)	4 (1.9)	4 (2.1)
Non-responders due to missing data, n (%)	5 (2.4)	3 (1.6)
Response rate, % (95% CI)	34.3 (27.9, 41.1)	35.1 (28.3, 42.4)
Difference vs PBO, % (95% CI)	-1.5 (-10.7, 7.8)	N.A.
Odds ratio vs PBO (95% CI)	0.93 (0.61, 1.42)	N.A.
P-value	0.7534	N.A.
Week 8		
Total number of subjects	210	188
Responders, n (%)	90 (42.9)	74 (39.4)
Non-responders, n (%)	120 (57.1)	114 (60.6)
Non-responders due to ICE, n (%)	10 (4.8)	6 (3.2)
Non-responders due to missing data, n (%)	2 (1.0)	5 (2.7)
Response rate, % (95% CI)	42.9 (36.1, 49.8)	39.4 (32.3, 46.7)
Difference vs PBO, % (95% CI)	2.4 (-7.1, 11.8)	N.A.
Odds ratio vs PBO (95% CI)	1.11 (0.73, 1.68)	N.A.
P-value	0.6253	N.A.

Dactylitis Resolution	DEUC 6 mg N = 648	PBO N = 646
Week 12		
Total number of subjects	210	188
Responders, n (%)	111 (52.9)	81 (43.1)
Non-responders, n (%)	99 (47.1)	107 (56.9)
Non-responders due to ICE, n (%)	12 (5.7)	12 (6.4)
Non-responders due to missing data, n (%)	2 (1.0)	6 (3.2)
Response rate, % (95% CI)	52.9 (45.9, 59.8)	43.1 (35.9, 50.5)
Difference vs PBO, % (95% CI)	8.3 (-1.4, 18.0)	N.A.
Odds ratio vs PBO (95% CI)	1.41 (0.94, 2.12)	N.A.
P-value	0.0937	N.A.
Week 16		
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.

Source: Global ISE Table 14.2.1.1.1.4
Note: 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.

Table 3.1.4.5-3: Week 16 時点での指趾炎数のベースラインからの変化量：ランダム化集団（Phase 3 Efficacy Pool）

Time Point Statistic	DEUC 6 mg N = 648	PBO N = 646
Baseline		
N1	210	188
Mean (SD)	3.5 (3.59)	3.2 (3.51)

Time Point Statistic	DEUC 6 mg N = 648	PBO N = 646
Median	2.0	2.0
Min, Max	1, 19	1, 20
Week 16		
N1	206	186
Mean (SD)	1.2 (2.29)	1.9 (3.16)
Median	0.0	1.0
Min, Max	0, 13	0, 20
Change from baseline Week 16		
N1	206	186
Mean (SD)	-2.3 (3.24)	-1.3 (2.54)
Median	-1.0	-1.0
Min, Max	-18, 3	-15, 9
Difference Week 16		
Adjusted mean changes (SE)	-2.2 (0.16)	-1.3 (0.17)
95% CI for mean	(-2.5, -1.8)	(-1.6, -1.0)
Versus PBO Week 16		
Adjusted mean difference (SE)	-0.8 (0.23)	N.A.
95% CI for difference	(-1.3, -0.4)	N.A.
P-value	0.0002	N.A.

Source: Global ISE Table 14.2.2.11.3
Note: ANCOVA presents change from baseline as the dependent variable with treatment, randomization stratification variables, and baseline value 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.

実薬投与期間の指趾炎の消失（IM011055 試験）

Week 52 までの各評価時点の指趾炎の消失を達成した被験者の割合を 055 試験の Primary CSR の Table 14.2.3.1.10 に示した。

- デュークラバシチニブ継続群：指趾炎数の消失を達成した被験者の割合は、Week 16 から Week 52 まで上昇し続けた。
- デュークラバシチニブ切替え群：指趾炎数の消失を達成した被験者の割合は、Week 16 から Week 48 の間で上昇し、Week 52 まで維持された。

3.1.4.6 PGA-F

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 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を Table 3.1.4.6-1 に示す。055 試験では、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、デュークラバシチニブ群（33.3%）とプラセボ群（33.3%）で同程度であった（名目上の p = 0.5899）。054 試験では、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、デュークラバシチニブ群（23.9%）でプラセボ群（14.8%）と比較して数値的に高かった（名目上の p = 0.1147）。

Table 3.1.4.6-1: 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：ランダム化集団（IM011055 試験及び IM011054 試験）

	IM011054		IM011055	
PGA-F	**DEUC 6 mg (N = 336)**	**PBO (N = 334)**	**DEUC 6 mg (N = 312)**	**PBO (N = 312)**
Total number of subjects	71	61	51	45
Responders, n (%)	17 (23.9)	9 (14.8)	17 (33.3)	15 (33.3)
Non-responders, n (%)	54 (76.1)	52 (85.2)	34 (66.7)	30 (66.7)
Non-responders due to ICE, n (%)	2 (2.8)	7 (11.5)	2 (3.9)	1 (2.2)
Non-responders due to missing data, n (%)	2 (2.8)	1 (1.6)	2 (3.9)	1 (2.2)
Response Rate, %	23.9	14.8	33.3	33.3
(95% CI)	(14.6, 35.5)	(7.0, 26.2)	(20.8, 47.9)	(20.0, 49.0)
Difference vs PBO, %	11.3	N.A.	-5.5	N.A.
(95% CI)	(-2.1, 24.6)	N.A.	(-25.5, 14.5)	N.A.
Odds Ratio vs PBO	2.12	N.A.	0.79	N.A.
(95% CI)	(0.84, 5.39)	N.A.	(0.33, 1.89)	N.A.
P-value	0.1147	N.A.	0.5899	N.A.

Source: IM011055 Primary CSR Table 14.2.2.7.14; IM011054 Primary CSR Table 14.2.2.7.35
Note: Total number of subjects is the number of subjects in the Randomized Population with a baseline PGA-F score of ≥ 3. 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 PGA-F score achievement is treated with non-responder imputation.

実薬投与期間の PGA-F（IM011055 試験）

Week 52 までの各評価時点の PGA-F スコア 0 又は 1 を達成した被験者の割合を 055 試験の Primary CSR の Table 14.2.3.1.11 に示した。

- デュークラバシチニブ継続群：PGA-F スコア 0 又は 1 を達成した被験者の割合は Week 16 から Week 32 まで上昇し続け、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：PGA-F スコア 0 又は 1 を達成した被験者の割合は Week 16 から Week 48 の間で上昇し、Week 52 まで維持された。

3.1.5 疾患活動性に関する複合評価項目

3.1.5.1 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 Week 16 時点での MDA 達成率の結果を Table 3.1.5.1-1 に示す。055 試験及び 054 試験共に、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（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［055 試験：プラセボ群との差（95% CI）；10.9%（4.6%, 17.1%）、p = 0.0007、054 試験：プラセボ群との差（95% CI）；8.9%（3.6%, 14.2%）、p = 0.0012］。

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（IM011055 Primary CSR Table 14.2.2.2.4、Figure 14.2.2.3.4、IM011054 Primary CSR Table 14.2.2.2.8、Figure 14.2.2.3.8）。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。

Table 3.1.5.1-1: Week 16 時点での MDA 達成率：ランダム化集団（IM011055 試験及び IM011054 試験）

MDA Response	IM011054		IM011055	
	DEUC 6 mg (N = 336)	PBO (N = 334)	DEUC 6 mg (N = 312)	PBO (N = 312)
Total number of subjects	336	334	312	312
Responders, n (%)	64 (19.0)	34 (10.2)	80 (25.6)	46 (14.7)
Non-responders, n (%)	272 (81.0)	300 (89.8)	232 (74.4)	266 (85.3)
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 (%)	10 (3.0)	7 (2.1)	8 (2.6)	6 (1.9)
Response Rate, %	19.0	10.2	25.6	14.7
(95% CI)	(15.0, 23.7)	(7.2, 13.9)	(20.9, 30.9)	(11.0, 19.2)
Difference vs PBO, %	8.9	N.A.	10.9	N.A.
(95% CI)	(3.6, 14.2)	N.A.	(4.6, 17.1)	N.A.

MDA Response	IM011054		IM011055	
	DEUC 6 mg (N = 336)	PBO (N = 334)	DEUC 6 mg (N = 312)	PBO (N = 312)
Odds Ratio vs PBO	2.08	N.A.	1.99	N.A.
(95% CI)	(1.33, 3.26)	N.A.	(1.33, 2.98)	N.A.
P-value	0.0012	N.A.	0.0007	N.A.

Source: IM011055 Primary CSR Table 14.2.2.1.4; IM011054 Primary CSR Table 14.2.2.1.8
Note: Total number of subjects is the number of subjects in the Randomized Population. Responders are subjects fulfilling 5 of 7 of the MDA outcomes. 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 MDA Response is treated with non-responder imputation.

統合解析

ISE での MDA 達成率の結果を Table 3.1.5.1-2 に示す。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［プラセボ群との差（95% CI）：9.8%（5.8%, 13.9%）、p < 0.0001］。

Table 3.1.5.1-2: 各評価時点の MDA 達成率：プラセボ対照期間 - ランダム化集団（Phase 3 Efficacy Pool）

Time Point Statistic	DEUC 6 mg N = 648	PBO N = 646
Week 4		
Total number of subjects	648	646
Responders, n (%)	39 (6.0)	26 (4.0)
Non-responders, n (%)	609 (94.0)	620 (96.0)
Non-responders due to ICE, n (%)	14 (2.2)	15 (2.3)
Non-responders due to missing data, n (%)	14 (2.2)	14 (2.2)
Response Rate, % (95% CI)	6.0 (4.3, 8.1)	4.0 (2.6, 5.8)
Difference vs PBO, % (95% CI)	2.0 (-0.4, 4.4)	N.A.
Odds Ratio vs PBO (95% CI)	1.53 (0.92, 2.54)	N.A.
P-value	0.1001	N.A.
Week 8		
Total number of subjects	648	646
Responders, n (%)	69 (10.6)	50 (7.7)
Non-responders, n (%)	579 (89.4)	596 (92.3)
Non-responders due to ICE, n (%)	28 (4.3)	25 (3.9)

Time Point Statistic	DEUC 6 mg N = 648	PBO N = 646
Non-responders due to missing data, n (%)	12 (1.9)	16 (2.5)
Response Rate, % (95% CI)	10.6 (8.4, 13.3)	7.7 (5.8, 10.1)
Difference vs PBO, % (95% CI)	2.9 (-0.2, 6.0)	N.A.
Odds Ratio vs PBO (95% CI)	1.42 (0.97, 2.09)	N.A.
P-value	0.0696	N.A.
Week 12		
Total number of subjects	648	646
Responders, n (%)	103 (15.9)	48 (7.4)
Non-responders, n (%)	545 (84.1)	598 (92.6)
Non-responders due to ICE, n (%)	35 (5.4)	38 (5.9)
Non-responders due to missing data, n (%)	11 (1.7)	14 (2.2)
Response Rate, % (95% CI)	15.9 (13.2, 18.9)	7.4 (5.5, 9.7)
Difference vs PBO, % (95% CI)	8.5 (5.0, 11.9)	N.A.
Odds Ratio vs PBO (95% CI)	2.36 (1.64, 3.40)	N.A.
P-value	< 0.0001	N.A.
Week 16		
Total number of subjects	648	646
Responders, n (%)	144 (22.2)	80 (12.4)
Non-responders, n (%)	504 (77.8)	566 (87.6)
Non-responders due to ICE, n (%)	38 (5.9)	42 (6.5)
Non-responders due to missing data, n (%)	18 (2.8)	13 (2.0)
Response Rate, % (95% CI)	22.2 (19.1, 25.6)	12.4 (9.9, 15.2)
Difference vs PBO, % (95% CI)	9.8 (5.8, 13.9)	N.A.
Odds Ratio vs PBO (95% CI)	2.03 (1.50, 2.74)	N.A.
P-value	< 0.0001	N.A.

Source: Global ISE Table 14.2.1.1.1.5
Note: Total number of subjects is the number of subjects in the Randomized Population. Responders are subjects fulfilling 5 of 7 of the MDA outcomes. 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 MDA Response is treated with non-responder imputation.

実薬投与期間の MDA 達成率（IM011055 試験）

Week 52 までの各評価時点の MDA 達成率を 055 試験の Primary CSR の Table 14.2.3.1.9 に示した。

- デュークラバシチニブ継続群：MDA 達成率は、Week 16 から Week 40 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：MDA 達成率は、Week 16 から Week 48 までの間で上昇し、Week 52 まで維持された。

3.1.5.2 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の変化量

055 試験、054 試験及び ISE の Week 16 時点での DAS28-CRP スコアのベースラインからの変化量を Table 3.1.5.2-1 に示す。ISE での DAS28-CRP スコアのベースラインからの変化量の経時変化を Figure 3.1.5.2-1 に示す。

個々の試験の結果（IM011055 試験及び IM011054 試験）

055 試験及び 054 試験共に、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（055 試験：-1.2781、054 試験：-1.3334）でプラセボ群（055 試験：-0.8038、054 試験：-0.8284）と比較して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；-0.4743、名目上の $p < 0.0001$、054 試験：調整済み平均変化量の差；-0.5051、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（IM011055 Primary CSR Table 14.2.2.4.4、Figure 14.2.2.6.4、IM011054 Primary CSR Table 14.2.2.4.4、Figure 14.2.2.6.4）。

統合解析

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（-1.3454）でプラセボ群（-0.8573）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：-0.4881、名目上の $p < 0.0001$）。デュークラバシチニブ群とプラセボ群の差は Week 4 で認められ、その差は Week 16 まで増加し続けた（Figure 3.1.5.2-1）。

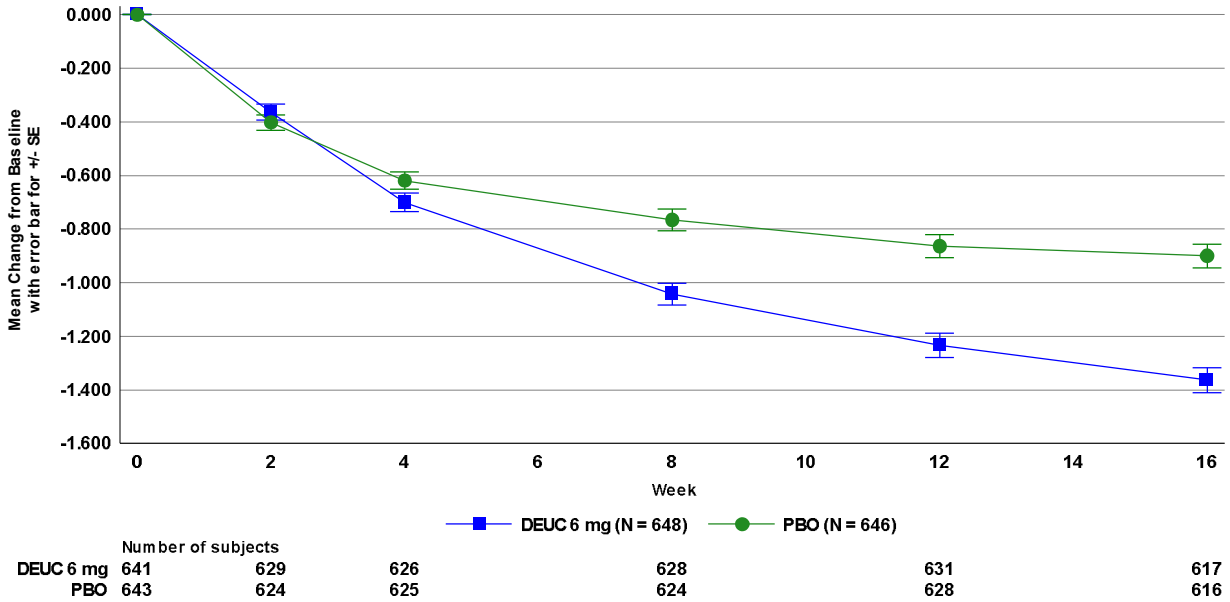
Table 3.1.5.2-1: **Week 16 時点での DAS28-CRP スコアのベースラインからの変化量：ランダム化集団（IM011055 試験、IM011054 試験、Phase 3 Efficacy Pool）**

DAS28-CRP Score	IM011054		IM011055		Pooled	
	DEUC 6 mg (N = 336)	PBO (N = 334)	DEUC 6 mg (N = 312)	PBO (N = 312)	DEUC 6 mg (N = 648)	PBO (N = 646)
Baseline						
N1	330	331	311	312	641	643
Mean (SD)	4.9855 (0.93524)	5.0175 (0.94191)	4.7091 (0.95752)	4.9030 (0.91131)	4.8514 (0.95543)	4.9619 (0.92824)
Median	4.9839	4.9265	4.6537	4.8708	4.8396	4.8805
Min, Max	1.909, 7.183	2.475, 7.620	2.092, 7.571	2.834, 7.095	1.909, 7.571	2.475, 7.620
Week 16						
N1	318	317	301	299	619	616
Mean (SD)	3.5726 (1.22232)	4.1235 (1.28542)	3.3687 (1.18670)	3.9847 (1.22577)	3.4734 (1.20847)	4.0561 (1.25772)
Median	3.5358	4.1022	3.3058	3.9777	3.4425	4.0434
Min, Max	1.234, 6.793	1.325, 8.216	1.013, 6.626	1.155, 7.158	1.013, 6.793	1.155, 8.216
Change from baseline Week 16						
N1	317	317	300	299	617	616
Mean (SD)	-1.4106 (1.13277)	-0.8902 (1.10750)	-1.3133 (1.17420)	-0.9095 (1.10470)	-1.3633 (1.15319)	-0.8996 (1.10529)
Median	-1.3707	-0.7561	-1.2820	-0.7785	-1.3388	-0.7749
Min, Max	-4.808, 1.079	-4.254, 2.360	-5.046, 2.239	-4.472, 1.605	-5.046, 2.239	-4.472, 2.360
Difference Week 16						
Adjusted mean changes (SE)	-1.3334 (0.06378)	-0.8284 (0.06362)	-1.2781 (0.07914)	-0.8038 (0.08085)	-1.3454 (0.04502)	-0.8573 (0.04502)
95% CI for mean	(-1.4584, -1.2084)	(-0.9531, -0.7037)	(-1.4332, -1.1230)	(-0.9623, -0.6454)	(-1.4337, -1.2572)	(-0.9456, -0.7691)

DAS28-CRP Score	IM011054		IM011055		Pooled	
	DEUC 6 mg (N = 336)	PBO (N = 334)	DEUC 6 mg (N = 312)	PBO (N = 312)	DEUC 6 mg (N = 648)	PBO (N = 646)
Versus PBO Week 16						
Adjusted mean difference (SE)	-0.5051 (0.08462)	N.A.	-0.4743 (0.08735)	N.A.	-0.4881 (0.06078)	N.A.
95% CI for difference	(-0.6709, -0.3392)	N.A.	(-0.6455, -0.3031)	N.A.	(-0.6072, -0.3690)	N.A.
P-value	< 0.0001	N.A.	< 0.0001	N.A.	< 0.0001	N.A.

Source: IM011055 Primary CSR Table 14.2.2.3.4; IM011054 Primary CSR Table 14.2.2.3.4; Global ISE Table 14.2.2.1.1.4.
Note: ANCOVA 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.

Figure 3.1.5.2-1: **DAS28-CRP スコアのベースラインからの変化量の経時変化：プラセボ対照期間 - ランダム化集団（Phase 3 Efficacy Pool）**



Source: Global ISE Figure 14.2.2.1.4
Note: Includes data from Studies IM011054 and IM011055. Observed data after adjusting for ICEs occurring up to Week 16 are used.

<u>実薬投与期間の DAS28-CRP スコアのベースラインからの変化量（IM011055 試験）</u>

Week 52 までの各評価時点の DAS28-CRP スコアのベースラインからの変化量を、055 試験の Primary CSR の Table 14.2.3.3.4 に示した。

- デュークラバシチニブ継続群：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：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。

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

Week 16 時点で 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を Table 3.1.5.2-2 に示す。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 $p = 0.0036$）。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が、有意な差は認められなかった（名目上の p = 0.1541）。

Table 3.1.5.2-2: Week 16 時点で 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：ランダム化集団（IM011055 試験及び IM011054 試験）

DAS28-CRP Disease Remission and Low Disease Activity Response	IM011054		IM011055	
	DEUC 6 mg (N = 336)	PBO (N = 334)	DEUC 6 mg (N = 312)	PBO (N = 312)
DAS28-CRP Disease Remission				
Total number of subjects	336	334	312	312
Responders, n (%)	75 (22.3)	46 (13.8)	84 (26.9)	44 (14.1)
Non-responders, n (%)	261 (77.7)	288 (86.2)	228 (73.1)	268 (85.9)
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 (%)	17 (5.1)	16 (4.8)	11 (3.5)	13 (4.2)
Response Rate, %	22.3	13.8	26.9	14.1
(95% CI)	(18.0, 27.2)	(10.3, 17.9)	(22.1, 32.2)	(10.4, 18.5)
Difference vs PBO, %	8.5	N.A.	12.9	N.A.
(95% CI)	(2.8, 14.2)	N.A.	(6.6, 19.2)	N.A.
Odds Ratio vs PBO	1.83	N.A.	2.24	N.A.
(95% CI)	(1.21, 2.75)	N.A.	(1.50, 3.36)	N.A.
P-value	0.0036	N.A.	< 0.0001	N.A.
DAS28-CRP Low Disease Activity Response				
Total number of subjects	336	334	312	312
Responders, n (%)	51 (15.2)	27 (8.1)	56 (17.9)	43 (13.8)
Non-responders, n (%)	285 (84.8)	307 (91.9)	256 (82.1)	269 (86.2)
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 (%)	17 (5.1)	16 (4.8)	11 (3.5)	13 (4.2)
Response Rate, %	15.2	8.1	17.9	13.8
(95% CI)	(11.5, 19.5)	(5.4, 11.5)	(13.9, 22.7)	(10.2, 18.1)
Difference vs PBO, %	7.1	N.A.	4.2	N.A.
(95% CI)	(2.3, 11.9)	N.A.	(-1.6, 9.9)	N.A.
Odds Ratio vs PBO	2.03	N.A.	1.37	N.A.
(95% CI)	(1.24, 3.31)	N.A.	(0.89, 2.11)	N.A.
P-value	0.0043	N.A.	0.1541	N.A.

Source: IM011055 Primary CSR Table 14.2.2.7.15, Table 14.2.2.7.16; IM011054 Primary CSR Table 14.2.2.7.36, Table 14.2.2.7.37

Note: Total number of subjects is the number of subjects in the Randomized Population. 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 DAS28-CRP disease remission is treated with non-responder imputation.

実薬投与期間の 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（IM011055 試験）

Week 52 までの各評価時点の DAS28-CRP 疾患寛解及び低疾患活動性を達成した被験者の割合を、それぞれ 055 試験の Primary CSR の Table 14.2.3.1.13 及び Table 14.2.3.1.12 に示した。

- デュークラバシチニブ継続群：DAS28-CRP 疾患寛解を達成した被験者の割合は Week 16 から Week 52 まで、低疾患活動性を達成した被験者の割合は Week 16 から Week 32 まで上昇し続け、いずれも Week 52 まで維持された。
- デュークラバシチニブ切替え群：DAS28-CRP 疾患寛解を達成した被験者の割合は Week 16 から Week 52 の間、低疾患活動性を達成した被験者の割合は Week 16 から Week 40 の間に上昇し、いずれも Week 52 まで維持された。

3.1.5.3 DAPSA

1) DAPSA スコアのベースラインからの変化量

055 試験及び 054 試験の Week 16 時点での DASPA スコアのベースラインからの変化量を Table 3.1.5.3-1 に示す。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。

Table 3.1.5.3-1: Week 16 時点での DAPSA スコアのベースラインからの変化量：ランダム化集団（IM011055 試験及び IM011054 試験）

Time Point Statistic	IM011054		IM011055	
	DEUC 6 mg (N = 336)	PBO (N = 334)	DEUC 6 mg (N = 312)	PBO (N = 312)
Baseline				
N1	330	331	311	312
Mean (SD)	43.7228 (18.85162)	43.3592 (20.73684)	37.3314 (16.71148)	39.5476 (18.23432)
Median	40.5730	37.7390	33.2270	34.7280
Min, Max	6.483, 101.850	11.990, 153.762	10.681, 109.049	7.502, 125.367
Week 16				
N1	318	317	301	299
Mean (SD)	23.1214 (18.23592)	29.8146 (21.43063)	19.5857 (14.80371)	27.3005 (20.38436)
Median	18.1130	24.7990	15.8730	22.6260

Time Point Statistic	IM011054		IM011055	
	DEUC 6 mg (N = 336)	PBO (N = 334)	DEUC 6 mg (N = 312)	PBO (N = 312)
Min, Max	0.659, 104.333	0.651, 142.936	0.016, 72.835	0.659, 131.247
Change from baseline Week 16				
N1	317	317	300	299
Mean (SD)	-20.7263 (18.08249)	-13.4075 (17.31116)	-17.5225 (16.66002)	-12.1547 (17.74566)
Median	-18.4750	-11.9640	-15.7215	-11.0490
Min, Max	-88.389, 23.777	-74.978, 35.334	-84.836, 30.131	-103.740, 56.604
Difference Week 16				
Adjusted mean changes (SE)	-19.4262 (0.94456)	-12.7431 (0.94126)	-17.0445 (1.12027)	-10.8439 (1.13291)
95% CI for mean	(-21.2775, -17.5749)	(-14.5879, -10.8982)	(-19.2402, -14.8488)	(-13.0644, -8.6235)
Versus PBO Week 16				
Adjusted mean difference (SE)	-6.6831 (1.25181)	N.A.	-6.2006 (1.22840)	N.A.
95% CI for difference	(-9.1367, -4.2296)	N.A.	(-8.6082, -3.7930)	N.A.
P-value	< 0.0001	N.A.	< 0.0001	N.A.

Source: IM011055 Primary CSR Table 14.2.2.8.14; IM011054 Primary CSR Table 14.2.2.8.14
Note: ANCOVA presents change from baseline as the dependent variable with treatment, randomization stratification variables, and baseline value as independent variables. Composite variable strategy is used for treatment discontinuation prior to Week 16 to set change from baseline 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 after considering ICE. 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.

2) DAPSA 低疾患活動性を達成した被験者の割合

Week 16 時点で DAPSA 低疾患活動性を達成した被験者の割合を Table 3.1.5.3-2 に示す。DAPSA 疾患寛解を達成した被験者の割合は各試験の CSR に示した。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）。

Table 3.1.5.3-2: Week 16 時点で DAPSA 低疾患活動性を達成した被験者の割合：ランダム化集団（IM011055 試験及び IM011054 試験）

DAPSA Low Disease Activity Response	IM011054		IM011055	
	DEUC 6 mg (N = 336)	PBO (N = 334)	DEUC 6 mg (N = 312)	PBO (N = 312)
Total number of subjects	336	334	312	312
Responders, n (%)	88 (26.2)	63 (18.9)	104 (33.3)	78 (25.0)
Non-responders, n (%)	248 (73.8)	271 (81.1)	208 (66.7)	234 (75.0)

DAPSA Low Disease Activity Response	IM011054		IM011055	
	DEUC 6 mg (N = 336)	PBO (N = 334)	DEUC 6 mg (N = 312)	PBO (N = 312)
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 (%)	17 (5.1)	16 (4.8)	11 (3.5)	13 (4.2)
Response Rate, %	26.2	18.9	33.3	25.0
(95% CI)	(21.6, 31.2)	(14.8, 23.5)	(28.1, 38.9)	(20.3, 30.2)
Difference vs PBO, %	7.3	N.A.	8.4	N.A.
(95% CI)	(1.1, 13.5)	N.A.	(1.3, 15.5)	N.A.
Odds Ratio vs PBO	1.54	N.A.	1.50	N.A.
(95% CI)	(1.06, 2.23)	N.A.	(1.06, 2.12)	N.A.
P-value	0.0222	N.A.	0.0215	N.A.

Source: IM011055 Primary CSR Table 14.2.2.7.12; IM011054 Primary CSR Table 14.2.2.7.33
Note: Total number of subjects is the number of subjects in the Randomized Population. 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 DAPSA score Low Disease activity is treated with non-responder imputation.

3.1.5.4 PsARC

055 試験及び 054 試験の Week 16 時点で PsARC を達成した被験者の割合を Table 3.1.5.4-1 に示す。055 試験及び 054 試験共に、Week 16 時点で PsARC 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：プラセボ群との差（95% CI）；15.7%（7.9%, 23.5%）、名目上の $p < 0.0001$、054 試験：プラセボ群との差（95% CI）；22.4%（15.0%, 29.7%）、名目上の $p < 0.0001$］。

Table 3.1.5.4-1: Week 16 時点で PsARC を達成した被験者の割合：ランダム化集団（IM011055 試験及び IM011054 試験）

PsARC Response	IM011054		IM011055	
	DEUC 6 mg (N = 336)	PBO (N = 334)	DEUC 6 mg (N = 312)	PBO (N = 312)
Total number of subjects	336	334	312	312
Responders, n (%)	210 (62.5)	134 (40.1)	187 (59.9)	138 (44.2)
Non-responders, n (%)	126 (37.5)	200 (59.9)	125 (40.1)	174 (55.8)
Non-responders due to ICE, n (%)	19 (5.7)	22 (6.6)	19 (6.1)	19 (6.1)
Non-responders due to missing data, n (%)	7 (2.1)	6 (1.8)	6 (1.9)	3 (1.0)
Response Rate, %	62.5	40.1	59.9	44.2
(95% CI)	(57.1, 67.7)	(34.8, 45.6)	(54.3, 65.4)	(38.6, 49.9)

PsARC Response	IM011054		IM011055	
	DEUC 6 mg (N = 336)	PBO (N = 334)	DEUC 6 mg (N = 312)	PBO (N = 312)
Difference vs PBO, %	22.4	N.A.	15.7	N.A.
(95% CI)	(15.0, 29.7)	N.A.	(7.9, 23.5)	N.A.
Odds Ratio vs PBO	2.51	N.A.	1.87	N.A.
(95% CI)	(1.84, 3.43)	N.A.	(1.37, 2.57)	N.A.
P-value	< 0.0001	N.A.	< 0.0001	N.A.

Source: IM011055 Primary CSR Table 14.2.2.7.17; IM011054 Primary CSR Table 14.2.2.7.38
Note: Total number of subjects is the number of subjects in the Randomized Population. 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 PsARC achievement is treated with non-responder imputation.

3.1.5.5 PASDAS

055 試験及び 054 試験の Week 16 時点の PASDAS スコアのベースラインからの変化量を Table 3.1.5.5-1 に示す。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 $p < 0.0001$）。

Table 3.1.5.5-1: Week 16 時点での PASDAS スコアのベースラインからの変化量：ランダム化集団（IM011055 試験及び IM011054 試験）

Time Point Statistic	IM011054		IM011055	
	DEUC 6 mg (N = 336)	PBO (N = 334)	DEUC 6 mg (N = 312)	PBO (N = 312)
Baseline				
N1	326	330	311	310
Mean (SD)	6.1486 (1.02941)	6.0305 (0.93816)	5.7399 (0.97021)	5.8631 (0.94007)
Median	6.1838	6.0257	5.7475	5.8872
Min, Max	2.078, 8.506	3.386, 8.534	3.082, 9.045	2.946, 8.705
Week 16				
N1	318	315	301	299
Mean (SD)	4.2323 (1.44737)	4.9257 (1.34202)	4.0252 (1.35539)	4.7213 (1.44189)
Median	4.1925	5.0894	3.9725	4.8445
Min, Max	0.932, 8.353	1.401, 8.710	0.583, 7.524	0.853, 8.265
Change from baseline Week 16				
N1	313	314	300	297

Time Point Statistic	IM011054		IM011055	
	DEUC 6 mg (N = 336)	PBO (N = 334)	DEUC 6 mg (N = 312)	PBO (N = 312)
Mean (SD)	-1.9064 (1.45258)	-1.1026 (1.31166)	-1.7047 (1.32902)	-1.1434 (1.26434)
Median	-1.7650	-0.8712	-1.6375	-0.9768
Min, Max	-6.890, 1.918	-5.456, 2.278	-6.020, 1.945	-5.494, 2.155
Difference Week 16				
Adjusted mean changes (SE)	-1.7482 (0.07661)	-1.0418 (0.07599)	-1.5542 (0.09252)	-0.9708 (0.09377)
95% CI for mean	(-1.8984, -1.5981)	(-1.1907, -0.8929)	(-1.7356, -1.3729)	(-1.1545, -0.7870)
Versus PBO Week 16				
Adjusted mean difference (SE)	-0.7064 (0.10127)	N.A.	-0.5835 (0.10162)	N.A.
95% CI for difference	(-0.9049, -0.5079)	N.A.	(-0.7826, -0.3843)	N.A.
P-value	< 0.0001	N.A.	< 0.0001	N.A.

Source: IM011055 Primary CSR Table 14.2.2.8.16; IM011054 Primary CSR Table 14.2.2.8.16
Note: ANCOVA presents change from baseline as the dependent variable with treatment, randomization stratification variables, and baseline value as independent variables. Composite variable strategy is used for treatment discontinuation prior to Week 16 to set change from baseline 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 after considering ICE. 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.

3.1.5.6 mCPDAI

055 試験及び 054 試験の Week 16 時点の mCPDAI スコアのベースラインからの変化量を Table 3.1.5.6-1 に示す。055 試験及び 054 試験共に、Week 16 時点の mCPDAI 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；-0.6、名目上の $p < 0.0001$、055 試験：調整済み平均変化量の差；-0.7、名目上の $p < 0.0001$）。

Table 3.1.5.6-1: Week 16 時点での mCPDAI スコアのベースラインからの変化量：ランダム化集団（IM011055 試験及び IM011054 試験）

Time Point Statistic	IM011054		IM011055	
	DEUC 6 mg (N = 336)	PBO (N = 334)	DEUC 6 mg (N = 312)	PBO (N = 312)
Baseline				
N1	329	331	311	310
Mean (SD)	6.4 (2.14)	6.1 (1.96)	5.6 (1.89)	5.8 (1.91)
Median	6.0	6.0	5.0	6.0
Min, Max	1, 11	2, 11	2, 12	2, 11

Time Point Statistic	IM011054		IM011055	
	DEUC 6 mg (N = 336)	PBO (N = 334)	DEUC 6 mg (N = 312)	PBO (N = 312)
Week 16				
N1	325	326	304	306
Mean (SD)	4.2 (2.33)	4.8 (2.11)	3.8 (2.02)	4.5 (2.15)
Median	4.0	5.0	3.0	4.0
Min, Max	0, 11	0, 10	0, 10	0, 10
Change from baseline Week 16				
N1	323	326	303	304
Mean (SD)	-2.2 (2.22)	-1.3 (1.96)	-1.8 (1.97)	-1.2 (2.02)
Median	-2.0	-1.0	-2.0	-1.0
Min, Max	-9, 3	-8, 3	-8, 3	-7, 5
Difference Week 16				
Adjusted mean changes (SE)	-2.0 (0.11)	-1.2 (0.11)	-1.6 (0.13)	-1.0 (0.13)
95% CI for mean	(-2.2, -1.8)	(-1.5, -1.0)	(-1.9, -1.3)	(-1.2, -0.7)
Versus PBO Week 16				
Adjusted mean difference (SE)	-0.7 (0.15)	N.A.	-0.6 (0.14)	N.A.
95% CI for difference	(-1.0, -0.5)	N.A.	(-0.9, -0.4)	N.A.
P-value	< 0.0001	N.A.	< 0.0001	N.A.

Source: IM011055 Primary CSR Table 14.2.2.8.17; IM011054 Primary CSR Table 14.2.2.8.17
Note: ANCOVA presents change from baseline as the dependent variable with treatment, randomization stratification variables, and baseline value as independent variables. Composite variable strategy is used for treatment discontinuation prior to Week 16 to set change from baseline 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 after considering ICE. 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.

3.1.5.7 BASDAI

055 試験及び 054 試験の Week 16 時点で BASDAI スコアの改善を達成した被験者の割合を Table 3.1.5.7-1 に示す。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 試験では、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が、有意な差は認められなかった（名目上の p = 0.1879）。

Table 3.1.5.7-1: Week 16 時点で BASDAI スコアの改善を達成した被験者の割合：ランダム化集団（IM011055 試験及び IM011054 試験）

BASDAI Score	IM011054		IM011055	
	DEUC 6 mg (N = 336)	PBO (N = 334)	DEUC 6 mg (N = 312)	PBO (N = 312)
Total number of subjects	55	49	48	48
Responders, n (%)	14 (25.5)	7 (14.3)	17 (35.4)	4 (8.3)
Non-responders, n (%)	41 (74.5)	42 (85.7)	31 (64.6)	44 (91.7)
Non-responders due to ICE, n (%)	4 (7.3)	5 (10.2)	3 (6.3)	3 (6.3)
Non-responders due to missing data, n (%)	6 (10.9)	7 (14.3)	0	3 (6.3)
Response Rate, %	25.5	14.3	35.4	8.3
(95% CI)	(14.7, 39.0)	(5.9, 27.2)	(22.2, 50.5)	(2.3, 20.0)
Difference vs PBO, %	10.6	N.A.	26.8	N.A.
(95% CI)	(-4.9, 26.2)	N.A.	(9.8, 43.8)	N.A.
Odds Ratio vs PBO	1.94	N.A.	4.89	N.A.
(95% CI)	(0.71, 5.30)	N.A.	(1.46, 16.44)	N.A.
P-value	0.1879	N.A.	0.0031	N.A.

Source: IM011055 Primary CSR Table 14.2.2.7.18; IM011054 Primary CSR Table 14.2.2.7.39
Note: Total number of subjects is the number of subjects in the Randomized Population with spondylitis in addition to peripheral joint involvement as their presentation of PsA. 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 improvement of BASDAI score is treated with non-responder imputation.

3.1.5.8 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

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を Table 3.1.5.8-1 に示す。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。

Table 3.1.5.8-1: 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：ランダム化集団（IM011055 試験及び IM011054 試験）

ASDAS-CRP Response	IM011054		IM011055	
	DEUC 6 mg (N = 336)	PBO (N = 334)	DEUC 6 mg (N = 312)	PBO (N = 312)
Total number of subjects	80	79	77	79
Responders, n (%)	5 (6.3)	6 (7.6)	8 (10.4)	5 (6.3)
Non-responders, n (%)	75 (93.8)	73 (92.4)	69 (89.6)	74 (93.7)
Non-responders due to ICE, n (%)	19 (23.8)	23 (29.1)	19 (24.7)	19 (24.1)
Response Rate, %	6.3	7.6	10.4	6.3
(95% CI)	(2.1, 14.0)	(2.8, 15.8)	(4.6, 19.4)	(2.1, 14.2)

Source: IM011055 Primary CSR Table 14.2.3.1.34; IM011054 Primary CSR Table 14.2.3.1.35
Note: Total number of subjects is the number of subjects in the Randomized Population with an assessment done at the visit of interest. 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.

実薬投与期間の ASDAS-CRP スコアの大幅な改善を達成した被験者の割合（IM011055 試験）

Week 52 までの各評価時点の ASDAS-CRP スコアの大幅な改善を達成した被験者の割合を 055 試験の Primary CSR の Table 14.2.3.1.34 に示した。

- デュークラバシチニブ継続群：ASDAS-CRP スコアの大幅な改善を達成した被験者の割合は、Week 16 から Week 28 まで上昇し、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：ASDAS-CRP スコアの大幅な改善を達成した被験者の割合は、Week 20 から Week 52 の間で上昇した。

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

Week 16 時点で ASDAS-CRP スコアの臨床的に重要な改善（1.1 unit 以上の変化）を達成した被験者の割合を Table 3.1.5.8-2 に示す。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。

Table 3.1.5.8-2: 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：ランダム化集団（IM011055 試験及び IM011054 試験）

ASDAS-CRP Response	IM011054		IM011055	
	DEUC 6 mg (N = 336)	PBO (N = 334)	DEUC 6 mg (N = 312)	PBO (N = 312)
Total number of subjects	80	79	77	79
Responders, n (%)	22 (27.5)	17 (21.5)	24 (31.2)	14 (17.7)
Non-responders, n (%)	58 (72.5)	62 (78.5)	53 (68.8)	65 (82.3)
Non-responders due to ICE, n (%)	19 (23.8)	23 (29.1)	19 (24.7)	19 (24.1)
Response Rate, %	27.5	21.5	31.2	17.7
(95% CI)	(18.1, 38.6)	(13.1, 32.2)	(21.1, 42.7)	(10.0, 27.9)

Source: IM011055 Primary CSR Table 14.2.3.1.36; IM011054 Primary CSR Table 14.2.3.1.37
Note: Total number of subjects is the number of subjects in the Randomized Population with an assessment done at the visit of interest. 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.

実薬投与期間の 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（IM011055 試験）

Week 52 までの各評価時点の 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を 055 試験の Primary CSR の Table 14.2.3.1.36 に示した。

- デュークラバシチニブ継続群：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、Week 16 から Week 32 まで上昇し、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：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、Week 16 から Week 52 の間で上昇した。

3.1.6 関節の構造的損傷（IM011054 試験）

3.1.6.1 事前に規定した解析

関節の構造的損傷に関する評価項目についての事前に規定した解析では、パラメトリック ANCOVA を用いた。主な副次評価項目（階層的検定）である Week 16 時点での PsA-modified SvdH スコアのベースラインからの変化量では、デュークラバシチニブ群においてプラセボ群に対する有意差は認められなかった。

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に基づく関節の構造的損傷の進行の抑制

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（SE）は、デュークラバシチニブ群［0.78（0.348）］とプラセボ群［0.64（0.320）］で同程度であった［調整平均差：0.14（0.456）、名目上の p = 0.7597］（IM011054 Primary CSR Table 14.2.2.3.5）。

Week 16 時点で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）

Week 16 時点で関節の構造的損傷の進行が認められなかった被験者（PsA-modified SVdH 総スコアのベースラインからの変化量が 0 以下）の割合に、デュークラバシチニブ群（59.5%）とプラセボ群（53.9%）で有意な差は認められなかった。この解析では、中間事象又は欠測データが認められた被験者をノンレスポンダー（進行例）とみなした。

Table 3.1.6.1-1: Week 16 時点で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：ランダム化集団（IM011054 試験）

Categorical Changes from Baseline in Total SvdH Score	DEUC 6 mg N = 336	PBO N = 334
Total SvdH Score Change from Baseline ≤ 0, n (%)	**200 (59.5)**	**180 (53.9)**
Non-responders (progressors), n (%)	136 (40.5)	154 (46.1)
Non-responders due to ICE, n (%)	19 (5.7)	23 (6.9)
Non-responders due to missing data, n (%)	73 (21.7)	63 (18.9)
Difference vs PBO (95% CI), %	5.6 (-1.8, 13.0)	
P-value	0.1384	
Odds ratio vs PBO (95% CI)	1.26 (0.93, 1.72)	

Source: IM011054 Primary CSR Table 7.4.1-1
Note: 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 and csDMARD use at baseline. SDC is calculated as 1.96* SD of the paired differences of change from baseline/ square root of (2*k); k is the number of reviewers and is default to 2 in this study.

3.1.6.2 事後解析

実際に収集されたデータを踏まえると、事前に規定した解析には後述の限界があることが判明したため、これらの限界に対応するために事後解析を実施した。事前に規定した解析の限界と事後解析における解析方法の変更点（1～3）を以下に示す。事後解析の詳細については、SvdH Post Hoc Analysis Addendum（IM011054 Primary CSR Appendix 16.2.9）に示した。

1) ノンパラメトリック順位付け ANCOVA に変更

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、解析手法を事後的に修正し、より適切なノンパラメトリック順位付け ANCOVA を用いて事後解析を実施することとした。

2) データ補完をしない

PsA-modified SvdH データの時点はベースライン及び Week 16 の 2 時点であることから、関節の構造的損傷の解析に欠測値の補完は適切ではなかった。したがって、事後解析ではデータ補完を行わず、実測値のデータを用いた。

3) 除外された時点のデータを使用

統計解析計画書で規定した有効性評価に関する来院の許容期間の設定は、臨床アウトカム、疾患活動性及び患者報告アウトカムの評価には適切であったが、関節の構造的損傷の変化は時間を要することから、PsA-modified SvdH スコアリングには適していなかった。そこで、統計解析計画書で規定した来院の許容期間外に Week 16 の X 線画像が撮影された被験者を含めた、より完全な被験者集団を用い、下記に示す 3 つの集団における関節の構造的損傷の進行抑制に関する事後解析を実施した。

- 集団 1（496 例）：統計解析計画書で事前に規定した許容期間を用いた集団。すなわち、ベースライン後の X 線画像として、Week 16 の有効性評価の許容期間である Day 100～127（ただし、実薬投与期間の初回投与前まで）に X 線で撮影した画像を有する集団。
- 集団 2（582 例）：集団 1 に加え、ベースライン後の X 線画像を Day 100～127 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（86 例）を含めた集団。
- 集団 3（611 例）：集団 2 に加え、ベースライン及び Week 16 の許容期間（それぞれ Day -38～-1 及び Day 100～127）を逸脱して X 線画像を撮影した被験者（31 例）を含めた集団。ただし、データベースの技術的な限界により、Week 16 と早期中止来院時の両方の X 線データを含めることができなかったため、これら 31 例から早期中止来院時の X 線データを有する被験者（2 例、いずれもプラセボ群）を除外した。集団 3 はベースラインと Week 16 の X 線データをペアで有するほぼ全ての被験者といえる。

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に基づく関節の構造的損傷の進行の抑制

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、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（Table 3.1.6.2-1）。治験実施計画書に規定された来院の許容期間外に X 線画像が撮影された被験者を解析に含めた集団 2 及び集団 3 でも同様の結果が認められた。

Week 16 時点で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）

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、デュークラバシチニブ群（82.0%）でプラセボ群（72.9%）と比較して高く（Table 3.1.6.2-2）、デュークラバシチニブの投与により関節の構造的損傷の進行が抑制されたことが示された。集団 2 及び集団 3 でも同様の結果が認められた。

確率プロット

集団 1 の確率プロットにより、Week 16 時点での関節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（Figure 3.1.6.2-1）。この結果は、集団 2 及び集団 3 で一致していた（IM011054 Primary CSR Figure 7.4.2.1-1）。

Table 3.1.6.2-1: 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	

Source: IM011054 Primary CSR Table 7.4.2.1-1
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.

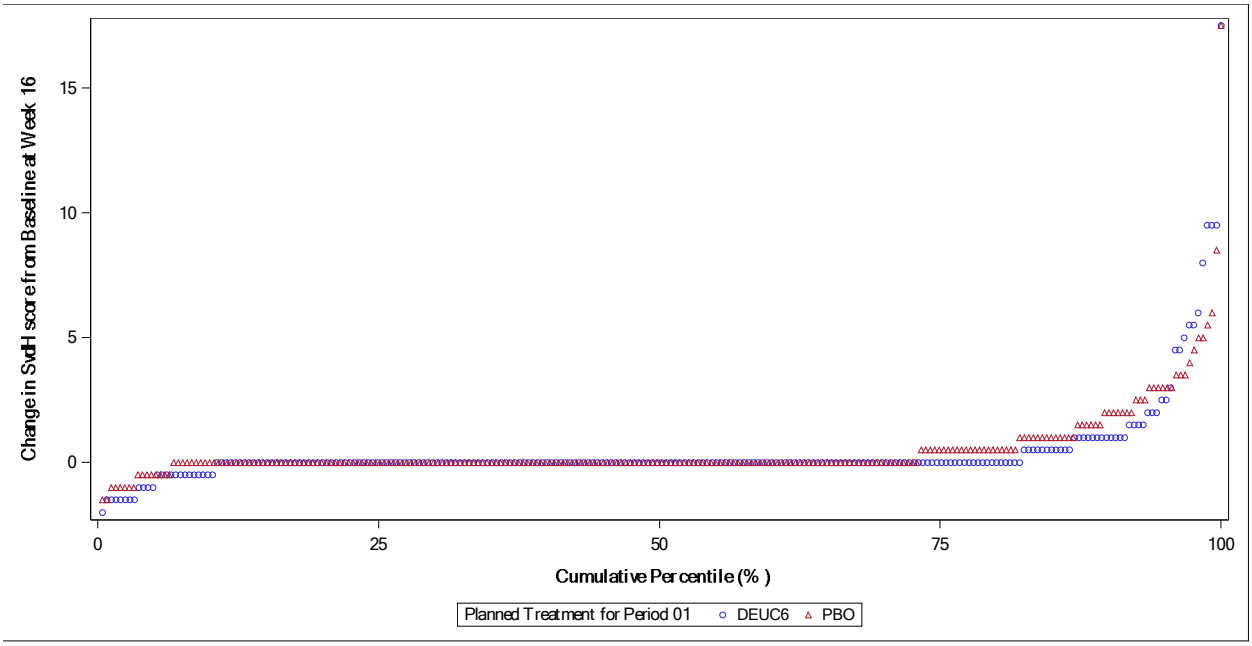
Table 3.1.6.2-2: Week 16 時点で関節の構造的損傷の進行が認められなかった被験者の割合（PsA-modified SVdH 総スコアのベースラインからの変化量が 0 以下）：集団 1、集団 2、集団 3（IM011054 試験）

Population	DEUC 6 mg	PBO
Population 1, Total Number of Subjects	**N = 245**	**N = 251**
Total SvdH Score Change from Baseline ≤ 0, n (%)	**201 (82.0)**	**183 (72.9)**
Non-responders, n (%)	44 (18.0)	68 (27.1)
Difference vs PBO (95% CI), %	8.8 (1.7, 16.0)	
P-value	0.0166	
Odds ratio vs PBO (95% CI)	1.71 (1.10, 2.65)	
Population 2, Total Number of Subjects	**N = 285**	**N = 297**
Total SvdH Score Change from Baseline ≤ 0, n (%)	**235 (82.5)**	**213 (71.7)**
Non-responders, n (%)	50 (17.5)	84 (28.3)
Difference vs PBO (95% CI), %	10.3 (3.7, 17.0)	
P-value	0.0027	
Odds ratio vs PBO (95% CI)	1.85 (1.24, 2.77)	
Population 3, Total Number of Subjects	**N = 306**	**N = 305**
Total SvdH Score Change from Baseline ≤ 0, n (%)	**251 (82.0)**	**218 (71.5)**
Non-responders, n (%)	55 (18.0)	87 (28.5)
Difference vs PBO (95% CI), %	10.2 (3.6, 16.7)	
P-value	0.0025	
Odds ratio vs PBO (95% CI)	1.82 (1.23, 2.69)	

Source: IM011054 Primary CSR Table 7.4.2.1-2
Note: Total number of subjects are randomized subjects with non-missing baseline and Week 16 total SvdH score based on purely observed data. Responders are those whose Week 16 SvdH score is equal or lower than baseline SvdH score. Non-responders are those whose Week 16 SvdH score is higher than baseline SvdH score. Percent is based on the total number of subjects. Risk differences 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).

Figure 3.1.6.2-1: **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確率プロット：集団 1（IM011054 試験）**

Population 1

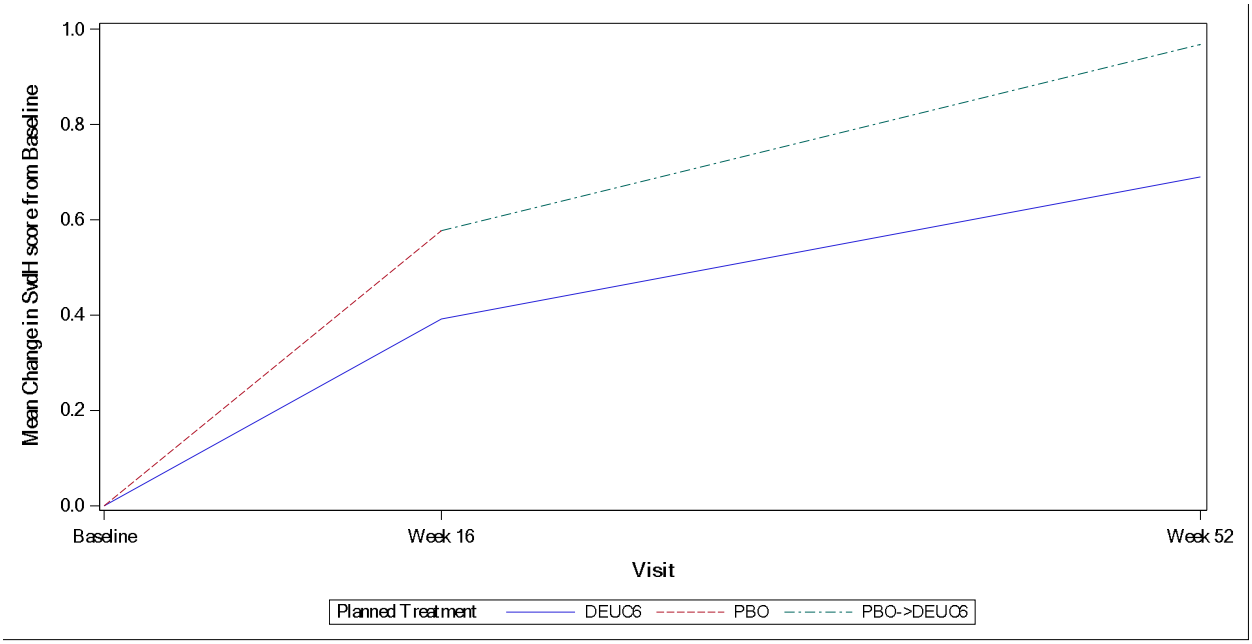


Source: IM011054 Primary CSR Figure 7.4.2.1-1

Week 52 時点での関節の構造的損傷の進行抑制の持続に関する予備的データ（部分的なデータ）

データベースロック時点で、ベースライン、Week 16 及び Week 52 の評価が入手可能であった被験者はデュークラバシチニブ群 163/306 例、プラセボ群 158/310 例であった。プラセボ群では、Week 16 でデュークラバシチニブへの切り替え後、関節の構造的損傷の進行を示す傾きの角度に明らかな（約 70%）減少が認められた（Figure 3.1.6.2-2）。Week 52 時点での PsA-modified SvdH 総スコアの Week 16 からの未調整平均変化量（SD）は、デュークラバシチニブ継続群で 0.2986（1.79204）、デュークラバシチニブ切替え群で 0.3903（2.04702）であった（Table 3.1.6.2-3）。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）は、デュークラバシチニブ継続群で 0.6902（2.38838）、デュークラバシチニブ切替え群で 0.9684（2.93273）であり、Week 52 時点での関節の構造的損傷の進行が Week 16 でデュークラバシチニブに切り替えた被験者よりもデュークラバシチニブを継続投与された被験者で小さかったことから、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。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。

Figure 3.1.6.2-2: **Week 52 時点での PsA-modified SvdH 総スコアのベースラインからの平均変化量の傾きプロット：Population W52（IM011054 試験）**



Source: IM011054 Primary CSR Figure 7.4.2.2-1
Note: Population W52 is based on randomized subjects with available, observed SvdH data as per collected at subjects' screening, Week 16, and Week 52 nominal visits.

Table 3.1.6.2-3: **Week 52 時点での PsA-modified SvdH 総スコアのベースラインからの変化量及び各期間の傾き：Population W52（IM011054 試験）**

Parameter	DEUC 6 mg-DEUC 6 mg N = 163	PBO-DEUC 6 mg N = 158
Baseline, mean (SD)	20.7955 (39.24917)	27.6055 (53.44711)
Week 52, mean (SD)	21.4857 (39.54517)	28.5738 (53.65342)
Change from baseline at Week 52, mean (SD)	0.6902 (2.38838)	0.9684 (2.93273)
Change from Week 16 to Week 52, mean (SD)	0.2986 (1.79204)	0.3903 (2.04702)
Slope[a]: Baseline to Week 16 (SD)	0.0245 (0.08835)	0.0361 (0.10419)
Slope[b]: from Week 16 to Week 52 (SD)	0.0083 (0.04978)	0.0108 (0.05686)

Source: IM011054 Primary CSR Table 7.4.2.2-1
Note: Population W52 is based on randomized subjects with available, observed SvdH data as per collected at subjects' screening, Week 16, and Week 52 nominal visits. Descriptive statistics is based on purely observed data on total number of subjects with non-missing baseline, Week 16, and Week 52 values.

[a] Slope from baseline to Week 16 is defined as the mean change from baseline at Week 16 divided by 16.
[b] Slope from Week 16 to Week 52 is defined as the mean change from Week 16 to Week 52 divided by 36.

3.1.7 患者報告アウトカム

3.1.7.1 HAQ-DI

1) HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量

055 試験、054 試験及び ISE の Week 16 時点での HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量を Table 3.1.7.1-1 に示す。ISE でのプラセボ対照期間の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量の経時変化を Figure 3.1.7.1-1 に示す。

個々の試験の結果（IM011055 試験及び IM011054 試験）

055 試験、054 試験共に、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（改善）は、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（055 試験：調整済み平均変化量の差：-0.1126、$p = 0.0013$、054 試験：調整済み平均変化量の差：-0.1688、$p < 0.0001$）。

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（IM011055 Primary CSR Table 14.2.2.4.1、Figure 14.2.2.6.1、IM011054 Primary CSR Table 14.2.2.4.1、Figure 14.2.2.6.1）。

統合解析

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（改善）は、デュークラバシチニブ群（-0.3642）でプラセボ群（-0.2219）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：-0.1424、$p < 0.0001$）。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 まで継続して増加した（Figure 3.1.7.1-1）。

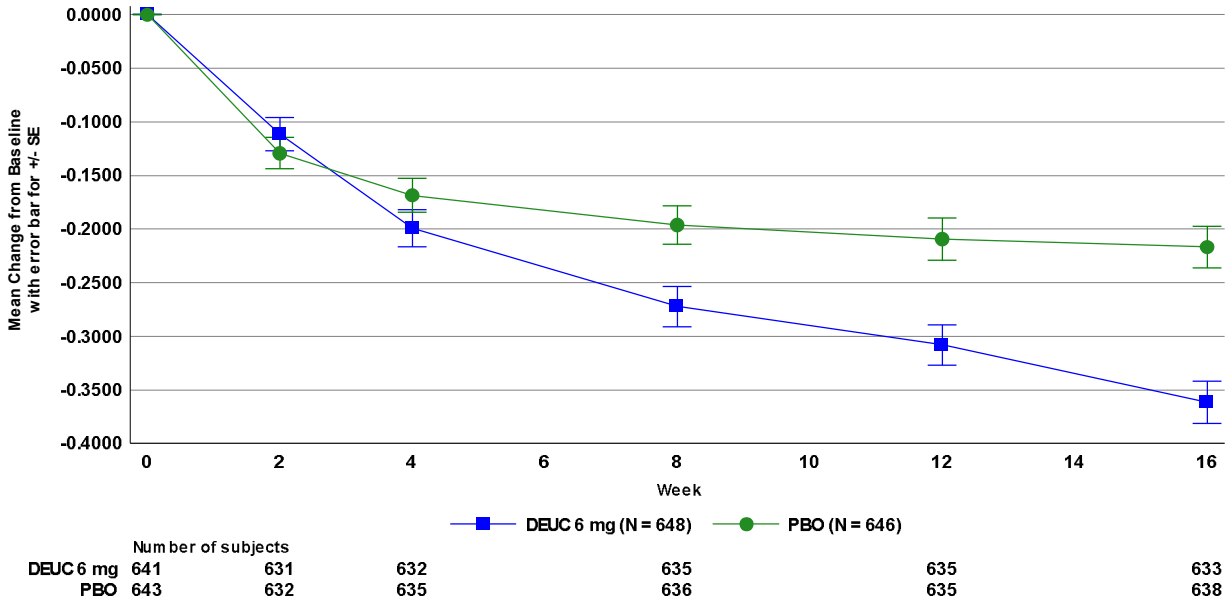
Table 3.1.7.1-1: **Week 16 時点での HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量：ランダム化集団（IM011055 試験、IM011054 試験、Phase 3 Efficacy Pool）**

Time Point Statistic	IM011054		IM011055		Pooled	
	DEUC 6 mg (N = 336)	PBO (N = 334)	DEUC 6 mg (N = 312)	PBO (N = 312)	DEUC 6 mg (N = 648)	PBO (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% CI 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% CI 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.

Source: IM011055 Primary CSR Table 14.2.2.3.1; IM011054 Primary CSR Table 14.2.2.3.1; Global ISE Table 14.2.2.1.1.1

Note: ANCOVA 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.

Figure 3.1.7.1-1: **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）**



Source: Global ISE Figure 14.2.2.1.1
Note: Includes data from Studies IM011054 and IM011055. Observed data after adjusting for ICEs occurring up to Week 16 are used.

実薬投与期間の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量（IM011055 試験）

Week 52 までの各評価時点の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量を、055 試験の Primary CSR の Table 14.2.3.3.1 に示した。

- デュークラバシチニブ継続群：Week 16 の後、HAQ-DI スコアの平均変化量（改善）は Week 20 から Week 32 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：Week 16 の後、HAQ-DI スコアの平均変化量（改善）は、Week 20 から Week 52 まで増加した。Week 52 時点でのデュークラバシチニブ切替え群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と同程度であった。

2) 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 試験の 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を Table 3.1.7.1-2 に示す。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（51.3%）でプラセボ群（38.8%）と比較して名目上有意に高かった［プラセボ群との差（95% CI）：12.8%（5.1%, 20.5%）、p＝0.0013］。055 試

験ではデュークラバシチニブ群（48.9%）でプラセボ群（43.2%）と比較して数値的に高かったが、有意な差は認められなかった（p = 0.2014）。

Table 3.1.7.1-2: 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.

Source: IM011055 Primary CSR Table 14.2.2.7.4; IM011054 Primary CSR Table 14.2.2.7.25
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.

実薬投与期間の 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（IM011055 試験）

Week 52 までの各評価時点の HAQ-DI スコアの意味のある改善が認められた被験者の割合を、055 試験の Primary CSR の Table 14.2.3.1.4 に示した。

- デュークラバシチニブ継続群：HAQ-DI スコアに臨床的意味のある改善が認められた被験者の割合は、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切替え群：HAQ-DI スコアに臨床的意味のある改善が認められた被験者の割合は、Week 20 から Week 52 の間で上昇し、その割合は Week 52 時点でデュークラバシチニブ継続群と同程度であった。

3.1.7.2 SF-36

1) SF-36 PCS スコア

055 試験、054 試験及び ISE の Week 16 時点での SF-36 PCS スコアのベースラインからの変化量を Table 3.1.7.2-1 に示す。ISE での、プラセボ対照期間の SF-36 PCS スコアのベースラインからの変化量の経時変化を Figure 3.1.7.2-1 に示す。

個々の試験の結果（IM011055 試験及び IM011054 試験）

055 試験及び 054 試験共に、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（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（055 試験：調整済み平均変化量の差；2.042、$p = 0.0002$、054 試験：調整済み平均変化量の差；2.344、$p < 0.0001$）。

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（IM011055 Primary CSR Table 14.2.2.4.2、Figure 14.2.2.6.2、IM011054 Primary CSR Table 14.2.2.4.2、Figure 14.2.2.6.2）。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。

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。なお、本解析結果の詳細は、各試験の CSR の BMS-PsA-PRO Efficacy Report（IM011054 Primary CSR Appendix 16.2.9）に示した。

統合解析

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（6.282）でプラセボ群（4.063）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：2.219、$p < 0.0001$）。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（Figure 3.1.7.2-1）。

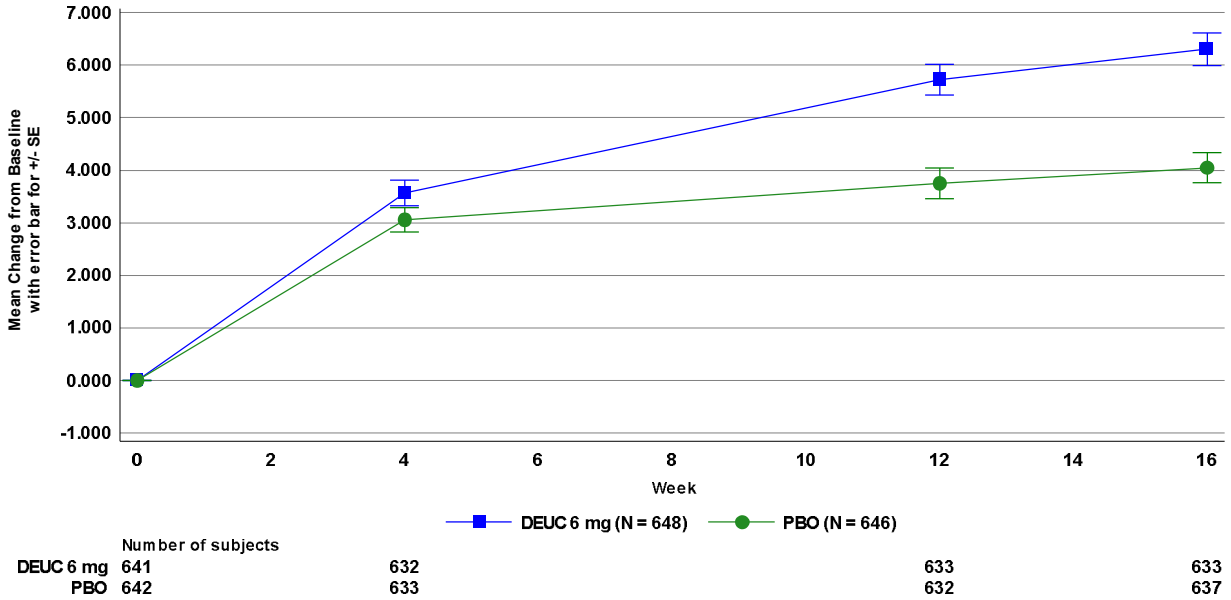
Table 3.1.7.2-1: Week 16 時点での SF-36 PCS スコアのベースラインからの変化量：ランダム化集団（IM011055 試験、IM011054 試験、Phase 3 Efficacy Pool）

	IM011054		IM011055		Pooled	
SF-36 Score	**DEUC 6 mg (N = 336)**	**PBO (N = 334)**	**DEUC 6 mg (N = 312)**	**PBO (N = 312)**	**DEUC 6 mg (N = 648)**	**PBO (N = 646)**
Baseline						
N1	330	331	311	311	641	642
Mean (SD)	34.802 (7.6539)	35.175 (7.9406)	36.335 (8.4202)	35.860 (9.2393)	35.546 (8.0651)	35.507 (8.5943)
Median	34.255	34.390	35.910	35.710	35.140	35.185
Min, Max	16.04, 61.67	15.74, 56.92	16.54, 57.21	14.38, 63.00	16.04, 61.67	14.38, 63.00
Week 16						
N1	327	327	308	311	635	638
Mean (SD)	41.252 (8.3978)	39.037 (8.0811)	42.532 (9.0059)	40.166 (9.4130)	41.873 (8.7147)	39.588 (8.7670)
Median	40.610	39.440	41.965	41.110	41.520	39.915
Min, Max	18.77, 60.15	20.13, 59.12	18.20, 63.49	15.96, 60.88	18.20,63.49	15.96,60.88
Change from baseline Week 16						
N1	326	327	307	310	633	637
Mean (SD)	6.410 (8.2883)	3.847 (7.2929)	6.194 (7.4640)	4.262 (7.0328)	6.306 (7.8938)	4.049 (7.1648)
Median	5.230	2.700	5.100	3.125	5.110	2.970
Min, Max	-27.86, 40.57	-13.33, 39.98	-11.46, 29.03	-13.65, 30.73	-27.86, 40.57	-13.65, 39.98
Difference Week 16						
Adjusted mean changes (SE)	6.055 (0.4103)	3.711 (0.4086)	5.838 (0.4931)	3.796 (0.4962)	6.282 (0.2872)	4.063 (0.2865)
95% CI for mean	(5.250, 6.859)	(2.910, 4.512)	(4.871, 6.804)	(2.823, 4.768)	(5.719, 6.845)	(3.502, 4.625)
Versus PBO Week 16						
Adjusted mean difference (SE)	2.344 (0.5445)	N.A.	2.042 (0.5421)	N.A.	2.219 (0.3865)	N.A.
95% CI for difference	(1.277, 3.411)	N.A.	(0.980, 3.105)	N.A.	(1.462, 2.977)	N.A.
P-value	< 0.0001	N.A.	0.0002	N.A.	< 0.0001	N.A.

Source: IM011055 Primary CSR Table 14.2.2.3.2; IM011054 Primary CSR Table 14.2.2.3.2; Global ISE Table 14.2.2.1.1.2

Note: ANCOVA 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.

Figure 3.1.7.2-1: **SF-36 PCS スコアのベースラインからの変化量の経時変化：プラセボ対照期間 - ランダム化集団（Phase 3 Efficacy Pool）**



Source: Global ISE Figure 14.2.2.1.2
Note: Includes data from Studies IM011054 and IM011055. Observed data after adjusting for ICEs occurring up to Week 16 are used.

実薬投与期間の SF-36 PCS スコアのベースラインからの変化量（IM011055 試験）

Week 52 までの各評価時点の SF-36 PCS スコアのベースラインからの変化量を 055 試験の Primary CSR の Table 14.2.3.3.2 に示した。

- デュークラバシチニブ継続群：SF-36 PCS スコアのベースラインからの平均変化量は、Week 16 から Week 40 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：SF-36 PCS スコアのベースラインからの平均変化量は、Week 16 から Week 52 の間に増加し、その変化量は Week 52 時点でデュークラバシチニブ継続群と同程度に達した。

2) SF-36 MCS スコア

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 SF-36 MCS スコアのベースラインからの変化量を Table 3.1.7.2-2 に示す。054 試験では、Week 16 時点での SF-36 MCS 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でプラセボ群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：1.979、p = 0.0008）。055 試験では、Week 16 時点での SF-36 MCS 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でプラセボ群と比較して数値的に大きかったが、有意差は認められなかった（名目上の p = 0.0888）。

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 MCS 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、SF-36 MCS 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 29.9%、プラセボ群で 22.8%（オッズ比：1.44、95% CI：1.00, 2.05）、054 試験ではデュークラバシチニブ群で 34.8%、プラセボ群で 28.1%（オッズ比：1.38、95% CI：0.99, 1.92）であった［詳細は、各試験の CSR の BMS-PsA-PRO Efficacy Report（IM011054 Primary CSR Appendix 16.2.9）参照］。

Table 3.1.7.2-2: 各評価時点の SF-36 MCS スコアのベースラインからの変化量：プラセボ対照期間 - ランダム化集団（IM011055 試験、IM011054 試験）

Time Point Statistic	IM011054		IM011055	
	DEUC 6 mg (N = 336)	PBO (N = 334)	DEUC 6 mg (N = 312)	PBO (N = 312)
Baseline				
N1	330	331	311	311
Mean (SD)	44.727 (11.2712)	45.581 (10.2583)	49.021 (11.2417)	49.795 (11.5669)
Median	44.315	45.770	50.510	51.380
Min, Max	16.97, 70.38	19.75, 69.41	14.17, 76.10	14.97, 71.37
Week 4				
N1	328	326	308	309
Mean (SD)	45.571 (11.1179)	46.392 (10.4262)	49.165 (10.9285)	50.066 (10.6849)
Median	45.635	46.430	49.585	52.060
Min, Max	15.18, 69.38	15.94, 68.73	13.69, 69.47	21.09, 71.10
Change from baseline Week 4				
N1	325	325	307	308
Mean (SD)	0.814 (7.5082)	0.634 (7.3796)	0.195 (7.7026)	0.300 (7.7067)
Median	0.470	0.250	0.000	0.000
Min, Max	-27.94, 43.91	-22.24, 21.25	-31.60, 29.41	-36.31, 23.12
Difference Week 4				
Adjusted mean changes (SE)	0.554 (0.4181)	0.647 (0.4155)	0.337 (0.5173)	0.621 (0.5186)
95% CI for mean	(-0.266, 1.373)	(-0.167, 1.461)	(-0.677, 1.351)	(-0.395, 1.638)
Versus PBO Week 4				
Adjusted mean difference (SE)	-0.094 (0.5543)	N.A.	-0.284 (0.5670)	N.A.
95% CI for difference	(-1.180, 0.993)	N.A.	(-1.396, 0.827)	N.A.
P-value	0.8660	N.A.	0.6159	N.A.

Time Point Statistic	IM011054 DEUC 6 mg (N = 336)	IM011054 PBO (N = 334)	IM011055 DEUC 6 mg (N = 312)	IM011055 PBO (N = 312)
Week 12				
N1	326	325	309	308
Mean (SD)	46.727 (10.9894)	45.650 (11.0315)	50.173 (10.2936)	49.823 (10.5977)
Median	48.155	45.020	51.960	51.840
Min, Max	15.43, 69.38	13.38, 67.97	14.08, 69.07	21.84, 70.32
Change from baseline Week 12				
N1	325	325	308	307
Mean (SD)	2.056 (8.4206)	0.034 (8.3926)	1.245 (8.6442)	0.123 (9.1804)
Median	1.280	0.000	0.400	0.000
Min, Max	-23.39, 30.85	-33.46, 38.03	-29.86, 28.23	-43.55, 38.86
Difference Week 12				
Adjusted mean changes (SE)	1.821 (0.4673)	0.128 (0.4653)	1.223 (0.5712)	0.394 (0.5752)
95% CI for mean	(0.905, 2.737)	(-0.784, 1.040)	(0.103, 2.342)	(-0.734, 1.521)
Versus PBO Week 12				
Adjusted mean difference (SE)	1.694 (0.6186)	N.A.	0.829 (0.6250)	N.A.
95% CI for difference	(0.481, 2.906)	N.A.	(-0.396, 2.054)	N.A.
P-value	0.0062	N.A.	0.1847	N.A.
Week 16				
N1	327	327	308	311
Mean (SD)	47.358 (10.6352)	45.880 (10.3197)	50.042 (11.0090)	49.277 (10.6610)
Median	48.530	45.610	52.010	50.760
Min, Max	11.31, 69.38	18.79, 68.32	15.02, 68.57	17.89, 69.41
Change from baseline Week 16				
N1	326	327	307	310
Mean (SD)	2.588 (8.3442)	0.358 (8.1559)	1.009 (9.7740)	-0.438 (9.3388)
Median	1.905	0.000	0.280	-0.135
Min, Max	-22.87, 31.67	-28.69, 29.57	-25.84, 31.38	-34.23, 31.48
Difference Week 16				
Adjusted mean changes (SE)	2.287 (0.4431)	0.308 (0.4409)	0.453 (0.6155)	-0.692 (0.6166)
95% CI for mean	(1.419, 3.156)	(-0.556, 1.173)	(-0.753, 1.660)	(-1.901, 0.517)
Versus PBO Week 16				
Adjusted mean difference (SE)	1.979 (0.5878)	N.A.	1.145 (0.6730)	N.A.
95% CI for difference	(0.827, 3.131)	N.A.	(-0.174, 2.464)	N.A.
P-value	0.0008	N.A.	0.0888	N.A.

Source: IM011055 Primary CSR Table 14.2.2.8.11; IM011054 Primary CSR Table 14.2.2.8.11
Note: ANCOVA presents change from baseline as the dependent variable with treatment, randomization stratification variables, and baseline value as independent variables. Composite variable strategy is used for treatment discontinuation prior to Week 16 to set change from baseline 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 after considering

ICE. 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.

3) SF-36 のドメインスコアのベースラインからの変化量

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 SF-36 の各ドメインスコアのベースラインからの変化量を Table 3.1.7.2-3 に示す。055 試験及び 054 試験の SF-36 の各ドメインスコアのベースラインからの調整済み平均変化量は、多くのドメインで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。

Table 3.1.7.2-3: 各評価時点の SF-36 の各ドメインスコアのベースラインからの変化量：プラセボ対照期間 - ランダム化集団（IM011055 試験、IM011054 試験）

SF-36 Domain Scale Score Subcomponent Statistic	IM011054		IM011055	
	DEUC 6 mg (N = 336)	PBO (N = 334)	DEUC 6 mg (N = 312)	PBO (N = 312)
Physical Functioning				
Baseline				
N1	330	331	311	311
Mean (SD)	41.879 (23.7444)	43.127 (25.9827)	51.093 (25.1846)	50.290 (25.6197)
Median	40.000	40.000	50.000	50.000
Min, Max	0.00, 100.00	0.00, 100.00	0.00, 100.00	0.00, 100.00
Week 16				
N1	327	327	308	311
Mean (SD)	57.340 (25.9679)	51.407 (27.0053)	63.620 (25.8808)	59.180 (25.9969)
Median	60.000	50.000	65.010	60.000
Min, Max	0.00, 100.00	0.00, 100.00	0.00, 100.00	0.00, 100.00
Change from baseline Week 16				
N1	326	327	307	310
Mean (SD)	15.414 (22.3930)	8.226 (22.1449)	12.443 (19.4712)	8.822 (19.2324)
Median	10.000	5.000	10.000	5.000
Min, Max	-55.00, 95.00	-50.00, 95.00	-40.00, 65.00	-49.99, 100.00
Difference Week 16				
Adjusted mean changes (SE)	14.693 (1.2107)	8.062 (1.2056)	11.330 (1.3214)	7.567 (1.3275)
95% CI for mean	(12.320, 17.066)	(5.699, 10.425)	(8.741, 13.920)	(4.965, 10.169)
Versus PBO Week 16				
Adjusted mean difference (SE)	6.631 (1.6071)	N.A.	3.763 (1.4512)	N.A.
95% CI for difference	(3.481, 9.781)	N.A.	(0.919, 6.608)	N.A.
P-value	< 0.0001	N.A.	0.0095	N.A.

SF-36 Domain Scale Score Subcomponent Statistic	IM011054		IM011055	
	DEUC 6 mg (N = 336)	PBO (N = 334)	DEUC 6 mg (N = 312)	PBO (N = 312)
Social Functioning				
Baseline				
N1	330	331	311	311
Mean (SD)	56.21 (26.065)	58.91 (24.712)	66.40 (24.967)	67.00 (26.994)
Median	50.00	62.50	62.50	75.00
Min, Max	0.0, 100.0	0.0, 100.0	0.0, 100.0	0.0, 100.0
Week 16				
N1	327	327	308	311
Mean (SD)	70.18 (24.956)	63.61 (25.498)	76.58 (23.576)	71.95 (24.974)
Median	75.00	62.50	75.00	75.00
Min, Max	0.0, 100.0	0.0, 100.0	0.0, 100.0	0.0, 100.0
Change from baseline Week 16				
N1	326	327	307	310
Mean (SD)	13.80 (22.960)	4.74 (23.303)	10.14 (24.990)	5.04 (24.966)
Median	12.50	0.00	0.00	0.00
Min, Max	-50.0, 87.5	-75.0, 87.5	-62.5, 87.5	-87.5, 87.5
Difference Week 16				
Adjusted mean changes (SE)	12.36 (1.208)	4.59 (1.203)	9.04 (1.532)	4.32 (1.537)
95% CI for mean	(9.99, 14.73)	(2.23, 6.95)	(6.04, 12.04)	(1.30, 7.33)
Versus PBO Week 16				
Adjusted mean difference (SE)	7.77 (1.604)	N.A.	4.72 (1.678)	N.A.
95% CI for difference	(4.63, 10.92)	N.A.	(1.43, 8.01)	N.A.
P-value	< 0.0001	N.A.	0.0049	N.A.
Role Physical				
Baseline				
N1	330	331	311	311
Mean (SD)	42.727 (24.9028)	44.656 (22.2254)	47.609 (24.0795)	47.307 (26.3694)
Median	43.750	50.000	50.000	50.000
Min, Max	0.00, 100.00	0.00, 100.00	0.00, 100.00	0.00, 100.00
Week 16				
N1	327	327	308	311
Mean (SD)	55.982 (24.5097)	52.504 (22.4402)	62.662 (23.7840)	57.777 (27.4583)
Median	50.000	50.000	62.500	56.250
Min, Max	0.00, 100.00	0.00, 100.00	0.00, 100.00	0.00, 100.00

SF-36 Domain Scale Score Subcomponent Statistic	IM011054		IM011055	
	DEUC 6 mg (N = 336)	PBO (N = 334)	DEUC 6 mg (N = 312)	PBO (N = 312)
Change from baseline Week 16				
N1	326	327	307	310
Mean (SD)	13.152 (23.6370)	7.913 (20.8035)	14.923 (23.7399)	10.504 (21.5259)
Median	12.500	6.250	12.500	6.250
Min, Max	-75.00, 81.25	-50.00, 81.25	-43.75, 100.00	-43.75, 81.25
Difference Week 16				
Adjusted mean changes (SE)	12.268 (1.1492)	7.891 (1.1439)	14.051 (1.4894)	9.456 (1.4967)
95% CI for mean	(10.016, 14.521)	(5.649, 10.133)	(11.132, 16.971)	(6.523, 12.390)
Versus PBO Week 16				
Adjusted mean difference (SE)	4.377 (1.5240)	N.A.	4.595 (1.6349)	N.A.
95% CI for difference	(1.390, 7.364)	N.A.	(1.391, 7.799)	N.A.
P-value	0.0041	N.A.	0.0049	N.A.
Bodily Pain				
Baseline				
N1	330	331	311	311
Mean (SD)	33.3 (17.52)	35.1 (17.00)	39.3 (17.91)	38.2 (20.39)
Median	32.0	32.0	41.0	41.0
Min, Max	0, 100	0, 84	0, 100	0, 100
Week 16				
N1	327	327	308	311
Mean (SD)	51.6 (21.92)	45.0 (20.00)	54.4 (20.90)	48.3 (21.20)
Median	51.0	41.0	52.0	42.0
Min, Max	0, 100	0, 100	0, 100	0, 100
Change from baseline Week 16				
N1	326	327	307	310
Mean (SD)	18.2 (21.83)	10.0 (18.85)	15.0 (20.56)	10.1 (20.01)
Median	14.0	9.0	11.0	10.0
Min, Max	-78, 90	-62, 62	-51, 100	-42, 78
Difference Week 16				
Adjusted mean changes (SE)	16.8 (1.10)	9.5 (1.09)	14.2 (1.33)	8.8 (1.34)
95% CI for mean	(14.6, 18.9)	(7.3, 11.6)	(11.6, 16.8)	(6.2, 11.4)
Versus PBO Week 16				
Adjusted mean difference (SE)	7.3 (1.46)	N.A.	5.4 (1.46)	N.A.
95% CI for difference	(4.4, 10.2)	N.A.	(2.5, 8.2)	N.A.
P-value	< 0.0001	N.A.	0.0002	N.A.

SF-36 Domain Scale Score Subcomponent Statistic	IM011054		IM011055	
	DEUC 6 mg (N = 336)	PBO (N = 334)	DEUC 6 mg (N = 312)	PBO (N = 312)
Mental Health				
Baseline				
N1	330	331	311	311
Mean (SD)	58.4 (20.28)	59.5 (18.28)	66.6 (19.76)	68.0 (19.81)
Median	60.0	60.0	70.0	70.0
Min, Max	5, 100	10, 100	5, 100	10, 100
Week 16				
N1	327	327	308	311
Mean (SD)	63.9 (19.16)	60.9 (19.56)	69.3 (19.80)	68.1 (19.00)
Median	65.0	60.0	70.0	70.0
Min, Max	5, 100	15, 100	5, 100	20, 100
Change from baseline Week 16				
N1	326	327	307	310
Mean (SD)	5.5 (15.98)	1.5 (15.78)	2.7 (17.76)	0.2 (17.12)
Median	5.0	0.0	0.0	0.0
Min, Max	-40, 70	-60, 50	-45, 70	-55, 60
Difference Week 16				
Adjusted mean changes (SE)	4.9 (0.86)	1.3 (0.85)	1.8 (1.13)	-0.1 (1.13)
95% CI for mean	(3.2, 6.6)	(-0.4, 3.0)	(-0.4, 4.0)	(-2.3, 2.1)
Versus PBO Week 16				
Adjusted mean difference (SE)	3.6 (1.14)	N.A.	1.9 (1.24)	N.A.
95% CI for difference	(1.4, 5.8)	N.A.	(-0.5, 4.3)	N.A.
P-value	0.0015	N.A.	0.1258	N.A.
Role-Emotional				
Baseline				
N1	330	331	311	311
Mean (SD)	63.965 (27.7960)	66.465 (26.1754)	73.821 (26.0865)	75.054 (27.6384)
Median	66.670	66.670	75.000	83.330
Min, Max	0.00, 100.00	0.00, 100.00	0.00, 100.00	0.00, 100.00
Week 16				
N1	327	327	308	311
Mean (SD)	71.559 (26.2035)	68.654 (25.3949)	78.517 (24.9190)	75.858 (24.6058)
Median	75.000	66.670	91.670	75.000
Min, Max	0.00, 100.00	0.00, 100.00	0.00, 100.00	0.00, 100.00

SF-36 Domain Scale Score Subcomponent Statistic	IM011054		IM011055	
	DEUC 6 mg (N = 336)	PBO (N = 334)	DEUC 6 mg (N = 312)	PBO (N = 312)
Change from baseline Week 16				
N1	326	327	307	310
Mean (SD)	7.438 (22.6517)	2.370 (21.4931)	4.479 (23.3300)	0.968 (23.5885)
Median	0.000	0.000	0.000	0.000
Min, Max	-58.33, 91.67	-66.67, 66.67	-66.67, 100.00	-75.00, 75.00
Difference Week 16				
Adjusted mean changes (SE)	6.745 (1.1560)	2.543 (1.1520)	2.291 (1.4610)	-0.803 (1.4651)
95% CI for mean	(4.479, 9.010)	(0.285, 4.801)	(-0.573, 5.155)	(-3.674, 2.069)
Versus PBO Week 16				
Adjusted mean difference (SE)	4.202 (1.5347)	N.A.	3.094 (1.5995)	N.A.
95% CI for difference	(1.194, 7.210)	N.A.	(-0.041, 6.229)	N.A.
P-value	0.0062	N.A.	0.0531	N.A.
Vitality				
Baseline				
N1	330	331	311	311
Mean (SD)	43.258 (19.7881)	44.165 (17.8527)	48.814 (21.0421)	48.814 (22.7512)
Median	43.750	43.750	50.000	50.000
Min, Max	0.00, 93.75	6.25, 100.00	0.00, 100.00	0.00, 100.00
Week 16				
N1	327	327	308	311
Mean (SD)	52.924 (20.7156)	49.025 (19.9724)	56.067 (21.1895)	52.793 (21.9020)
Median	50.000	50.000	56.250	50.000
Min, Max	0.00, 100.00	0.00, 100.00	0.00, 100.00	0.00, 100.00
Change from baseline Week 16				
N1	326	327	307	310
Mean (SD)	9.682 (16.4474)	4.893 (17.5265)	7.370 (18.0179)	4.012 (17.5025)
Median	6.250	0.000	6.250	0.000
Min, Max	-43.75, 56.25	-68.75, 81.25	-43.75, 62.50	-50.00, 75.00
Difference Week 16				
Adjusted mean changes (SE)	8.837 (0.9310)	4.387 (0.9277)	6.461 (1.1684)	3.139 (1.1742)
95% CI for mean	(7.012, 10.662)	(2.569, 6.206)	(4.171, 8.752)	(0.838, 5.440)
Versus PBO Week 16				
Adjusted mean difference (SE)	4.449 (1.2364)	N.A.	3.322 (1.2791)	N.A.
95% CI for difference	(2.026, 6.873)	N.A.	(0.815, 5.829)	N.A.
P-value	0.0003	N.A.	0.0094	N.A.

SF-36 Domain Scale Score Subcomponent Statistic	IM011054		IM011055	
	DEUC 6 mg (N = 336)	PBO (N = 334)	DEUC 6 mg (N = 312)	PBO (N = 312)
General Health				
Baseline				
N1	330	331	311	311
Mean (SD)	41.4 (17.53)	41.6 (16.64)	44.2 (18.24)	45.1 (19.44)
Median	40.0	40.0	45.0	45.0
Min, Max	0, 97	0, 92	0, 100	5, 100
Week 16				
N1	327	327	308	311
Mean (SD)	50.5 (18.65)	46.1 (18.06)	52.3 (20.27)	47.4 (20.63)
Median	47.0	45.0	52.0	47.0
Min, Max	0, 100	0, 97	0, 97	0, 100
Change from baseline Week 16				
N1	326	327	307	310
Mean (SD)	8.9 (16.00)	4.6 (14.85)	8.2 (16.04)	2.3 (16.11)
Median	8.5	2.0	5.0	0.0
Min, Max	-35, 67	-47, 62	-50, 72	-52, 65
Difference Week 16				
Adjusted mean changes (SE)	8.4 (0.84)	4.2 (0.84)	6.8 (1.12)	1.4 (1.12)
95% CI for mean	(6.8, 10.1)	(2.5, 5.8)	(4.6, 9.0)	(-0.8, 3.5)
Versus PBO Week 16				
Adjusted mean difference (SE)	4.3 (1.12)	N.A.	5.5 (1.22)	N.A.
95% CI for difference	(2.1, 6.5)	N.A.	(3.1, 7.9)	N.A.
P-value	0.0001	N.A.	< 0.0001	N.A.

Source: IM011055 Primary CSR Table 14.2.2.8.2 (Physical Functioning), Table 14.2.2.8.3 (Social Functioning), Table 14.2.2.8.4 (Role Physical), Table 14.2.2.8.5 (Bodily Pain), Table 14.2.2.8.6 (Mental Health), Table 14.2.2.8.7 (Role-Emotional), Table 14.2.2.8.8 (Vitality), and Table 14.2.2.8.9 (General Health); IM011054 Primary CSR Table 14.2.2.8.2 (Physical Functioning), Table 14.2.2.8.3 (Social Functioning), Table 14.2.2.8.4 (Role Physical), Table 14.2.2.8.5 (Bodily Pain), Table 14.2.2.8.6 (Mental Health), Table 14.2.2.8.7 (Role-Emotional), Table 14.2.2.8.8 (Vitality), and Table 14.2.2.8.9 (General Health)
Note: ANCOVA presents change from baseline as the dependent variable with treatment, randomization stratification variables, and baseline value as independent variables. Composite variable strategy was used for treatment discontinuation prior to Week 16 to set change from baseline to zero. Treatment policy strategy used for use of rescue therapy prior to Week 16. Missing data were imputed by control-based pattern multiple imputation. Observed data after adjusting for ICE were used for descriptive statistics. Imputed data after considering ICE and multiple imputation were used in ANCOVA model. N1 represents the total number of subjects at the visit time point.

3.1.7.3 FACIT-Fatigue

055 試験、054 試験及び ISE の Week 16 時点での FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量を Table 3.1.7.3-1 に示す。ISE でのプラセボ対照期間の FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量の経時変化を Figure 3.1.7.3-1 に示す。

個々の試験の結果（IM011055 試験及び IM011054 試験）

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 $p < 0.0001$）。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 $p = 0.2017$）。

試験間での結果の違いについては、055 試験では 054 試験と比べてベースライン時の FACIT-Fatigue 及び CRP スコアの平均値が低く、疾患活動性が低かったことに起因する可能性があり、炎症負荷及び疲労度が低い集団であったため、疲労の改善を検証することが難しかったことが考えられる。慢性炎症性疾患患者での疲労の発現（炎症誘発性疲労）における炎症の役割は十分に確立されており、その程度は疾患活動性と相関し、寛解の達成は疲労を有意に軽減する[15,16,17]。この所見は、部分集団解析で確認されており、ベースラインの炎症マーカー（CRP 及び血清アミロイド A 蛋白）が高く、ベースライン時の FACIT-Fatigue スコアが高い被験者では、デュークラバシチニブ群でプラセボ群と比較して FACIT-Fatigue スコアの改善の程度が大きいことが示された［詳細は、各試験の Biomarker Report（IM011055 Primary CSR Appendix 16.2.9; IM011054 Primary CSR Appendix 16.2.9）参照］。

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（IM011055 Primary CSR Table 14.2.2.4.3、Figure 14.2.2.6.3、IM011054 Primary CSR Table 14.2.2.4.3、Figure 14.2.2.6.3）。

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［詳細は、各試験の CSR の BMS-PsA-PRO Efficacy Report（IM011054 Primary CSR Appendix 16.2.9）参照］。

統合解析

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 まで増加した（Figure 3.1.7.3-1）。

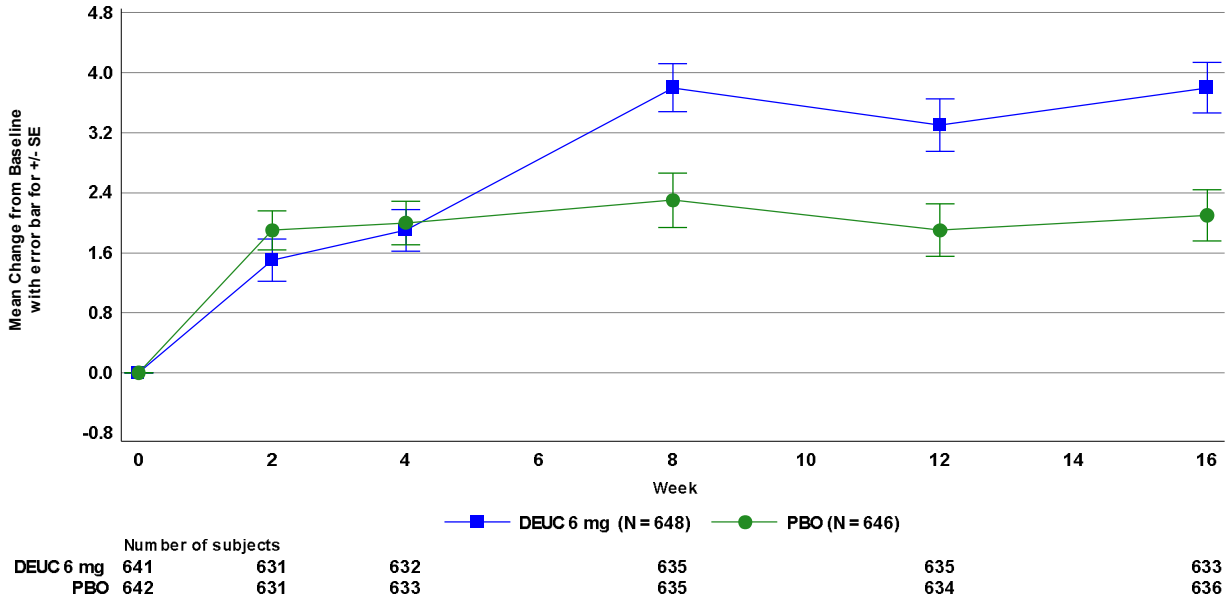
Table 3.1.7.3-1: Week 16 時点での FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量：ランダム化集団（IM011055 試験、IM011054 試験、Phase 3 Efficacy Pool）

FACIT-Fatigue Score	IM011054		IM011055		Pooled	
	DEUC 6 mg (N = 336)	PBO (N = 334)	DEUC 6 mg (N = 312)	PBO (N = 312)	DEUC 6 mg (N = 648)	PBO (N = 646)
Baseline						
N1	330	331	311	311	641	642
Mean (SD)	28.9 (11.11)	29.4 (10.77)	33.6 (10.70)	33.0 (11.88)	31.2 (11.15)	31.2 (11.46)
Median	29.0	30.0	34.0	35.0	32.0	32.0
Min, Max	3, 51	5, 52	4, 52	4, 52	3, 52	4, 52
Week 16						
N1	327	326	308	311	635	637
Mean (SD)	33.8 (10.90)	31.6 (11.26)	36.1 (10.82)	35.0 (11.07)	34.9 (10.92)	33.2 (11.29)
Median	34.0	31.0	38.0	37.0	36.0	34.0
Min, Max	2, 52	2, 52	0, 52	4, 52	0, 52	2, 52
Change from baseline Week 16						
N1	326	326	307	310	633	636
Mean (SD)	4.9 (8.84)	2.2 (8.81)	2.6 (8.17)	1.9 (8.54)	3.8 (8.59)	2.1 (8.67)
Median	4.0	1.0	2.0	1.0	3.0	1.0
Min, Max	-18, 36	-36, 31	-21, 31	-34, 34	-21, 36	-36, 34
Difference Week 16						
Adjusted mean changes (SE)	4.6 (0.48)	2.0 (0.48)	2.5 (0.56)	1.8 (0.56)	3.7 (0.33)	2.0 (0.33)
95% CI for mean	(3.7, 5.6)	(1.1, 2.9)	(1.4, 3.6)	(0.7, 2.8)	(3.1, 4.4)	(1.3, 2.6)
Versus PBO Week 16						
Adjusted mean difference (SE)	2.6 (0.63)	N.A.	0.8 (0.61)	N.A.	1.7 (0.44)	N.A.
95% CI for difference	(1.4, 3.9)	N.A.	(-0.4, 2.0)	N.A.	(0.9, 2.6)	N.A.
P-value	< 0.0001	N.A.	0.2017	N.A.	< 0.0001	N.A.

Source: IM011055 Primary CSR Table 14.2.2.3.3; IM011054 Primary CSR Table 14.2.2.3.3; Global ISE Table 14.2.2.1.1.3

Note: ANCOVA 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.

Figure 3.1.7.3-1: **FACIT-Fatigue 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）**



Source: Global ISE Figure 14.2.2.1.3
Note: Includes data from Studies IM011054 and IM011055. Observed data after adjusting for ICEs occurring up to Week 16 are used.

実薬投与期間の FACIT-Fatigue スコア（IM011055 試験）

Week 52 までの各評価時点の FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量を 055 試験の Primary CSR の Table 14.2.3.3.13 に示した。

- デュークラバシチニブ継続群：FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量は Week 16 から Week 52 まで増加し続けた。
- デュークラバシチニブ切替え群：FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量は Week 16 から Week 52 の間に増加した。

3.1.7.4 WPAI

Week 16 時点での WPAI の結果は、各試験の Primary CSR（IM011055 Primary CSR Section 7.18、IM011054 Primary CSR Section 7.5.4）に示した。

3.1.7.5 PsAID 12

055 試験及び 054 試験の Week 16 時点での PsAID 12 スコアのベースラインからの変化量を Table 3.1.7.5-1 に示す。055 試験及び 054 試験共に、Week 16 時点での PsAID 12 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：調整済み平均変化量の差；-0.786、名目上の $p < 0.0001$、054 試験：調整済み平均変化量の差；-0.779、名目上の $p < 0.0001$）。

Table 3.1.7.5-1: Week 16 時点での PsAID 12 スコアのベースラインからの変化量：ランダム化集団（IM011055 試験及び IM011054 試験）

PsAID 12 Score	IM011054		IM011055	
	DEUC 6 mg (N = 336)	PBO (N = 334)	DEUC 6 mg (N = 312)	PBO (N = 312)
Baseline				
N1	330	331	311	311
Mean (SD)	5.601 (1.9797)	5.454 (1.9691)	4.838 (2.0112)	4.882 (2.0706)
Median	5.650	5.600	4.900	4.900
Min, Max	0.00, 10.00	0.40, 10.00	0.30, 9.50	0.25, 9.50
Week 16				
N1	327	327	308	311
Mean (SD)	3.746 (2.3627)	4.451 (2.3109)	3.100 (2.1750)	3.915 (2.2906)
Median	3.500	4.400	2.900	3.750
Min, Max	0.00, 10.00	0.00, 9.80	0.00, 9.70	0.00, 9.25
Change from baseline Week 16				
N1	326	327	307	310
Mean (SD)	-1.851 (2.0440)	-1.015 (1.9955)	-1.729 (2.0150)	-0.968 (1.9075)
Median	-1.625	-0.900	-1.550	-0.875
Min, Max	-8.45, 5.15	-6.70, 5.45	-7.60, 3.15	-7.80, 4.15
Difference Week 16				
Adjusted mean changes (SE)	-1.732 (0.1123)	-0.953 (0.1119)	-1.618 (0.1332)	-0.832 (0.1341)
95% CI for mean	(-1.952, -1.512)	(-1.173, -0.734)	(-1.879, -1.357)	(-1.095, -0.569)
Versus PBO Week 16				
Adjusted mean difference (SE)	-0.779 (0.1491)	N.A.	-0.786 (0.1455)	N.A.
95% CI for difference	(-1.071, -0.486)	N.A.	(-1.071, -0.501)	N.A.
P-value	< 0.0001	N.A.	< 0.0001	N.A.

Source: IM011055 Primary CSR Table 14.2.2.8.13; IM011054 Primary CSR Table 14.2.2.8.13
Note: ANCOVA presents change from baseline as the dependent variable with treatment, randomization stratification variables, and baseline value as independent variables. Composite variable strategy is used for treatment discontinuation prior to Week 16 to set change from baseline 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 after considering ICE. 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.

3.1.7.6 EQ-5D-5L

055 試験及び 054 試験の Week 16 時点での EQ-5D-5L 効用スコア及び EQ VAS スコアのベースラインからの変化量を Table 3.1.7.6-1、EQ-5D-5L サブコンポーネントスコアのベースラインからの変化量を Table 3.1.7.6-2 に示す。

両試験で、Week 16 時点での EQ-5D-5L 効用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、プラセボ群と比較してデュークラバシチニブ群で大きかった（055 試験：調整済み平均変化量の差；0.0365、名目上の p = 0.0171、054 試験：調整済み平均変化量の差；0.0770、名目上の p < 0.0001）。EQ VAS スコアのベースラインからの調整済み平均変化量（改善）も、プラセボ群と比較してデュークラバシチニブ群で大きかった（055 試験：調整済み平均変化量の差；5.7、名目上の p = 0.0003、054 試験：調整済み平均変化量の差；4.7、名目上の p = 0.0016）。

EQ-5D-5L サブコンポーネントスコア（移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動、痛み／不快感、不安／ふさぎ込み）では、055 試験の不安／ふさぎ込みを除く全てのサブコンポーネントで、Week 16 時点でのベースラインからの調整済み平均変化量（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大きかった。055 試験の不安／ふさぎ込みでは、Week 16 時点で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とプラセボ群で同程度であった。

Table 3.1.7.6-1: Week 16 時点での EQ-5D-5L 効用スコア及び EQ VAS スコアのベースラインからの変化量：ランダム化集団（IM011055 試験及び IM011054 試験）

	IM011054		IM011055	
	DEUC 6 mg (N = 336)	PBO (N = 334)	DEUC 6 mg (N = 312)	PBO (N = 312)
Utility Score				
Baseline				
N1	330	331	311	310
Mean (SD)	0.4627 (0.26343)	0.4942 (0.23650)	0.5785 (0.21928)	0.5469 (0.24692)
Median	0.5306	0.5594	0.6202	0.5969
Min, Max	-0.529, 0.987	-0.136, 0.985	-0.182, 0.987	-0.415, 0.987
Week 16				
N1	326	325	307	311
Mean (SD)	0.6284 (0.24267)	0.5668 (0.27039)	0.6773 (0.22168)	0.6237 (0.23956)
Median	0.6528	0.6310	0.6919	0.6745
Min, Max	-0.529, 0.989	-0.221, 0.989	-0.287, 0.989	-0.156, 0.989
Change from baseline Week 16				
N1	325	325	306	309
Mean (SD)	0.1630 (0.23696)	0.0721 (0.23083)	0.0990 (0.21113)	0.0770 (0.22126)
Median	0.1234	0.0439	0.0654	0.0409
Min, Max	-0.597, 0.998	-0.708, 0.947	-0.461, 0.745	-0.644, 1.173

	IM011054		IM011055	
	DEUC 6 mg (N = 336)	**PBO (N = 334)**	**DEUC 6 mg (N = 312)**	**PBO (N = 312)**
Difference Week 16				
Adjusted mean changes (SE)	0.1506 (0.01245)	0.0736 (0.01246)	0.0904 (0.01391)	0.0539 (0.01406)
95% CI for mean	(0.1262, 0.1750)	(0.0492, 0.0980)	(0.0632, 0.1177)	(0.0264, 0.0815)
Versus PBO Week 16				
Adjusted mean difference (SE)	0.0770 (0.01654)	N.A.	0.0365 (0.01531)	N.A.
95% CI for difference	(0.0446, 0.1094)	N.A.	(0.0065, 0.0665)	N.A.
P-value	< 0.0001	N.A.	0.0171	N.A.
EQ VAS Score				
Baseline				
N1	330	331	311	310
Mean (SD)	54.4 (21.54)	54.6 (20.30)	56.5 (20.30)	56.2 (22.88)
Median	57.0	59.0	59.0	60.0
Min, Max	0, 100	0, 100	6, 100	1, 100
Week 16				
N1	326	325	307	311
Mean (SD)	64.9 (21.36)	60.0 (20.64)	65.9 (22.01)	60.1 (20.93)
Median	70.0	62.0	70.0	61.0
Min, Max	3, 100	2, 100	0, 100	10, 99
Change from baseline Week 16				
N1	325	325	306	309
Mean (SD)	10.4 (24.51)	5.5 (21.22)	9.6 (23.01)	3.9 (22.88)
Median	10.0	2.0	9.0	1.0
Min, Max	-62, 85	-69, 70	-64, 82	-55, 74
Difference Week 16				
Adjusted mean changes (SE)	10.2 (1.13)	5.5 (1.13)	8.2 (1.42)	2.6 (1.43)
95% CI for mean	(8.0, 12.4)	(3.2, 7.7)	(5.5, 11.0)	(-0.2, 5.3)
Versus PBO Week 16				
Adjusted mean difference (SE)	4.7 (1.50)	N.A.	5.7 (1.56)	N.A.
95% CI for difference	(1.8, 7.7)	N.A.	(2.6, 8.8)	N.A.
P-value	0.0016	N.A.	0.0003	N.A.

Source: IM011055 Primary CSR Table 14.2.2.8.18; IM011054 Primary CSR Table 14.2.2.8.18
Note: EQ-5D-5L is the 5-level EuroQoL 5-dimension self-reported descriptor of health. ANCOVA presents change from baseline as the dependent variable with treatment, randomization stratification variables, and baseline value as independent variables. Composite variable strategy was used for treatment discontinuation prior to Week 16 to set change from baseline to zero. Treatment policy strategy used for use of rescue therapy prior to Week 16. Missing data were imputed by control-based pattern multiple. Observed data after adjusting for ICE were used for descriptive statistics. Imputed data after considering ICE and multiple imputation were used in ANCOVA model. N1 represents the total number of subjects at the visit time point.

Table 3.1.7.6-2: Week 16 時点での EQ-5D-5L サブコンポーネントスコアのベースラインからの変化量：ランダム化集団（IM011055 試験及び IM011054 試験）

	IM011054		IM011055	
	DEUC 6 mg (N = 336)	PBO (N = 334)	DEUC 6 mg (N = 312)	PBO (N = 312)
Mobility				
Baseline				
N1	330	331	311	310
Mean (SD)	2.5 (0.92)	2.5 (0.91)	2.2 (0.94)	2.3 (0.94)
Median	3.0	2.0	2.0	2.0
Min, Max	1, 5	1, 4	1, 5	1, 5
Week 16				
N1	326	325	307	311
Mean (SD)	2.0 (0.87)	2.2 (0.96)	1.9 (0.93)	2.0 (0.95)
Median	2.0	2.0	2.0	2.0
Min, Max	1, 5	1, 4	1, 5	1, 5
Change from baseline Week 16				
N1	325	325	306	309
Mean (SD)	-0.5 (0.88)	-0.3 (0.92)	-0.3 (0.92)	-0.3 (0.87)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0
Min, Max	-3, 2	-3, 3	-3, 2	-3, 2
Difference Week 16				
Adjusted mean changes (SE)	-0.5 (0.05)	-0.3 (0.05)	-0.3 (0.06)	-0.2 (0.06)
95% CI for mean	(-0.5, -0.4)	(-0.4, -0.2)	(-0.4, -0.2)	(-0.3, -0.1)
Versus PBO Week 16				
Adjusted mean difference (SE)	-0.2 (0.06)	N.A.	-0.1 (0.06)	N.A.
95% CI for difference	(-0.3, -0.1)	N.A.	(-0.2, 0.0)	N.A.
P-value	0.0034	N.A.	0.0566	N.A.
Self-Care				
Baseline				
N1	330	331	311	310
Mean (SD)	2.1 (0.91)	2.0 (0.91)	1.8 (0.83)	1.9 (0.89)
Median	2.0	2.0	2.0	2.0
Min, Max	1, 5	1, 4	1, 4	1, 5
Week 16				
N1	326	325	307	311
Mean (SD)	1.7 (0.86)	1.9 (0.94)	1.5 (0.77)	1.7 (0.83)
Median	1.0	2.0	1.0	1.0
Min, Max	1, 5	1, 5	1, 5	1, 4

	IM011054		IM011055	
	DEUC 6 mg (N = 336)	**PBO (N = 334)**	**DEUC 6 mg (N = 312)**	**PBO (N = 312)**
Change from baseline Week 16				
N1	325	325	306	309
Mean (SD)	-0.5 (0.90)	-0.1 (0.86)	-0.2 (0.83)	-0.2 (0.81)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0
Min, Max	-3, 3	-3, 3	-3, 4	-4, 3
Difference Week 16				
Adjusted mean changes (SE)	-0.4 (0.04)	-0.2 (0.04)	-0.2 (0.05)	-0.1 (0.05)
95% CI for mean	(-0.5, -0.3)	(-0.3, -0.1)	(-0.3, -0.1)	(-0.2, 0.0)
Versus PBO Week 16				
Adjusted mean difference (SE)	-0.3 (0.06)	N.A.	-0.1 (0.05)	N.A.
95% CI for difference	(-0.4, -0.1)	N.A.	(-0.2, 0.0)	N.A.
P-value	< 0.0001	N.A.	0.0738	N.A.
Usual Activities				
Baseline				
N1	330	331	311	310
Mean (SD)	2.5 (0.93)	2.5 (0.85)	2.2 (0.87)	2.3 (0.97)
Median	3.0	2.0	2.0	2.0
Min, Max	1, 5	1, 5	1, 5	1, 5
Week 16				
N1	326	325	307	311
Mean (SD)	2.0 (0.91)	2.2 (0.94)	1.8 (0.86)	2.0 (0.90)
Median	2.0	2.0	2.0	2.0
Min, Max	1, 5	1, 5	1, 5	1, 4
Change from baseline Week 16				
N1	325	325	306	309
Mean (SD)	-0.5 (0.92)	-0.3 (0.78)	-0.3 (0.84)	-0.3 (0.83)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0
Min, Max	-3, 2	-2, 2	-3, 2	-3, 2
Difference Week 16				
Adjusted mean changes (SE)	-0.5 (0.04)	-0.3 (0.04)	-0.3 (0.05)	-0.3 (0.05)
95% CI for mean	(-0.6, -0.4)	(-0.4, -0.2)	(-0.4, -0.2)	(-0.4, -0.2)
Versus PBO Week 16				
Adjusted mean difference (SE)	-0.2 (0.06)	N.A.	-0.1 (0.06)	N.A.
95% CI for difference	(-0.3, -0.1)	N.A.	(-0.2, 0.0)	N.A.
P-value	0.0017	N.A.	0.1544	N.A.

	IM011054		IM011055	
	DEUC 6 mg (N = 336)	PBO (N = 334)	DEUC 6 mg (N = 312)	PBO (N = 312)
Pain/Discomfort				
Baseline				
N1	330	331	311	310
Mean (SD)	3.1 (0.79)	3.1 (0.79)	2.9 (0.75)	3.0 (0.84)
Median	3.0	3.0	3.0	3.0
Min, Max	1, 5	1, 5	1, 5	1, 5
Week 16				
N1	326	325	307	311
Mean (SD)	2.5 (0.87)	2.8 (0.90)	2.4 (0.84)	2.6 (0.90)
Median	2.0	3.0	2.0	3.0
Min, Max	1, 5	1, 5	1, 5	1, 5
Change from baseline Week 16				
N1	325	325	306	309
Mean (SD)	-0.6 (0.93)	-0.3 (0.92)	-0.5 (0.89)	-0.4 (0.93)
Median	-1.0	0.0	0.0	0.0
Min, Max	-3, 2	-4, 3	-3, 2	-3, 2
Difference Week 16				
Adjusted mean changes (SE)	-0.6 (0.05)	-0.3 (0.05)	-0.5 (0.06)	-0.3 (0.06)
95% CI for mean	(-0.7, -0.5)	(-0.4, -0.2)	(-0.6, -0.3)	(-0.4, -0.2)
Versus PBO Week 16				
Adjusted mean difference (SE)	-0.3 (0.06)	N.A.	-0.2 (0.06)	N.A.
95% CI for difference	(-0.4, -0.1)	N.A.	(-0.3, 0.0)	N.A.
P-value	< 0.0001	N.A.	0.0114	N.A.
Anxiety/Depression				
Baseline				
N1	330	331	311	310
Mean (SD)	2.1 (1.08)	2.0 (0.95)	1.7 (0.94)	1.7 (0.93)
Median	2.0	2.0	1.0	1.0
Min, Max	1, 5	1, 5	1, 5	1, 5
Week 16				
N1	326	325	307	311
Mean (SD)	1.9 (0.95)	2.0 (1.03)	1.6 (0.90)	1.6 (0.89)
Median	2.0	2.0	1.0	1.0
Min, Max	1, 5	1, 5	1, 5	1, 5
Change from baseline Week 16				
N1	325	325	306	309
Mean (SD)	-0.3 (0.84)	-0.1 (0.91)	-0.1 (0.77)	0.0 (0.88)

	IM011054		IM011055	
	DEUC 6 mg (N = 336)	PBO (N = 334)	DEUC 6 mg (N = 312)	PBO (N = 312)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0
Min, Max	-4, 2	-3, 3	-3, 3	-3, 3
Difference Week 16				
Adjusted mean changes (SE)	-0.2 (0.05)	-0.1 (0.05)	0.0 (0.05)	0.0 (0.05)
95% CI for mean	(-0.3, -0.1)	(-0.2, 0.0)	(-0.1, 0.1)	(-0.1, 0.1)
Versus PBO Week 16				
Adjusted mean difference (SE)	-0.2 (0.06)	N.A.	0.0 (0.06)	N.A.
95% CI for difference	(-0.3, 0.0)	N.A.	(-0.1, 0.1)	N.A.
P-value	0.0067	N.A.	0.7123	N.A.

Source: IM011055 Primary CSR Table 14.2.2.8.18; IM011054 Primary CSR Table 14.2.2.8.18
Note: EQ-5D-5L is the 5-level EuroQoL 5-dimension self-reported descriptor of health. ANCOVA presents change from baseline as the dependent variable with treatment, randomization stratification variables, and baseline value as independent variables. Composite variable strategy was used for treatment discontinuation prior to Week 16 to set change from baseline to zero. Treatment policy strategy used for use of rescue therapy prior to Week 16. Missing data were imputed by control-based pattern multiple imputation after considering ICE. Observed data after adjusting for ICE were used for descriptive statistics. Imputed data after considering ICE and multiple imputation were used in ANCOVA model. N1 represents the total number of subjects at the visit time point.

3.1.7.7 PROMIS Sleep Disturbance 8b

055 試験及び 054 試験の Week 16 時点での PROMIS Sleep Disturbance スコアのベースラインからの変化量を Table 3.1.7.7-1 に示す。054 試験では、Week 16 時点での PROMIS Sleep Disturbance スコアのベースラインからの平均変化量は、プラセボ群と比較してデュークラバシチニブ群で名目上有意に大きかった（調整済み平均変化量の差：-1.40、名目上の p = 0.0122）。055 試験では、PROMIS Sleep Disturbance スコアのベースラインからの平均変化量は、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：-0.66、名目上の p = 0.2205）。

Table 3.1.7.7-1: Week 16 時点における PROMIS Sleep Disturbance スコアのベースラインからの変化量：ランダム化集団（IM011055 試験及び IM011054 試験）

PROMIS Sleep Disturbance Score	IM011054		IM011055	
	DEUC 6 mg (N = 336)	PBO (N = 334)	DEUC 6 mg (N = 312)	PBO (N = 312)
Baseline				
N1	330	331	311	310
Mean (SD)	53.92 (8.779)	53.75 (7.991)	52.15 (9.528)	52.21 (9.746)
Median	54.30	54.30	52.20	52.20
Min, Max	28.9, 76.5	28.9, 76.5	28.9, 76.5	28.9, 76.5

PROMIS Sleep Disturbance Score	IM011054		IM011055	
	DEUC 6 mg (N = 336)	PBO (N = 334)	DEUC 6 mg (N = 312)	PBO (N = 312)
Week 16				
N1	327	326	308	311
Mean (SD)	50.79 (9.389)	52.00 (8.699)	49.96 (9.231)	50.66 (9.676)
Median	51.20	53.30	50.10	51.20
Min, Max	28.9, 76.5	28.9, 76.5	28.9, 76.5	28.9, 76.5
Change from baseline Week 16				
N1	326	326	307	309
Mean (SD)	-3.15 (7.761)	-1.59 (7.645)	-2.21 (7.447)	-1.53 (7.134)
Median	-2.10	-1.00	-1.10	-1.10
Min, Max	-37.2, 23.9	-25.7, 28.4	-29.5, 20.1	-26.3, 30.1
Difference Week 16				
Adjusted mean changes (SE)	-2.91 (0.421)	-1.51 (0.419)	-2.31 (0.492)	-1.66 (0.496)
95% CI for mean	(-3.74, -2.09)	(-2.34, -0.69)	(-3.28, -1.35)	(-2.63, -0.68)
Versus PBO Week 16				
Adjusted mean difference (SE)	-1.40 (0.558)	N.A.	-0.66 (0.538)	N.A.
95% CI for difference	(-2.49, -0.30)	N.A.	(-1.71, 0.40)	N.A.
P-value	0.0122	N.A.	0.2205	N.A.

Source: IM011055 Primary CSR Table 14.2.2.8.20; IM011054 Primary CSR Table 14.2.2.8.20
Note: ANCOVA presents change from baseline as the dependent variable with treatment, randomization stratification variables, and baseline value as independent variables. Composite variable strategy is used for treatment discontinuation prior to Week 16 to set change from baseline 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 after considering ICE. 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.

3.2 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。本申請における PsA の部分集団別の有効性の評価にあたっては、被験者数を増やす目的で、ISE で部分集団解析を実施した。本項には主に ISE の部分集団解析の結果を示す。055 試験及び 054 試験の個々の試験での部分集団解析の結果は各 CSR に示した（IM011055 Primary CSR、IM011054 Primary CSR）。

個々の試験の結果（IM011055 試験及び IM011054 試験）

055 試験及び 054 試験の部分集団解析の結果、Week 16 時点の ACR 20 改善率は、ほぼ全ての部分集団において、デュークラバシチニブ群でプラセボ群と比較して概して高かった。しかしながら、両試験の部分集団間における交互作用の影響を評価した結果、055 試験の一部の部分集団間で、交互

作用の P 値が 0.05 以下であり［年齢（p = 0.0159）、体重（p = 0.0002）、BMI（p = 0.0037）、NSAIDs 併用の有無（p = 0.0209）］、交互作用が認められた（IM011055 Primary CSR Figure 14.1.2.10.2）。054 試験では全ての部分集団間で交互作用の P 値は 0.05 超で有意ではなかった（IM011054 Primary CSR Figure 14.1.2.10.1）。上記を含め、両試験の部分集団解析における特筆すべき点を以下に示す。

- **年齢**：055 試験では、65 歳未満の被験者よりも 65 歳以上の被験者において、デュークラバシチニブ群とプラセボ群で ACR 20 改善率の群間差が大きかった。
- **体重及び BMI**：055 試験では、体重 90 kg 以上又は BMI 35 kg/m^2 以上の部分集団において、プラセボ群でデュークラバシチニブ群より ACR 20 改善率が高かった。
- **NSAIDs 使用の有無**：055 試験では、ベースライン時に NSAIDs を使用していない被験者において、デュークラバシチニブ群とプラセボ群で ACR 20 改善率の群間差が小さかった。
- **地域及び人種**：054 試験では地域のアジア及び人種のアジア人において、プラセボ群でデュークラバシチニブ群より ACR 20 改善率が高かった。055 試験では、地域別の北米及び南米、並びに実施国別の米国及び日本を含む複数の部分集団で、デュークラバシチニブ群とプラセボ群の投与群間差の 95% CI の下限が 0 を跨いでいた。

なお、Week 16 時点の ACR 改善率を有効性の指標とした E-R 解析では、体重を含むいずれの共変量も ACR 20 改善率に有意な影響を及ぼさなかった（M2.7.2、3.3 項）。体重層別（60 kg 未満、60 kg 以上 90 kg 未満、90 kg 以上）に予測した Week 16 の ACR 20 改善率は、60 kg 未満で 58.2%、60 kg 以上 90 kg 未満で 55%、90 kg 以上で 52.2%であり、90 kg 以上の PsA 患者でわずかに低かった。この違いは主に高体重群で曝露量（Cmaxss 及び Cavgss）が低いためと考えられるが（M2.7.2、3.2.1.2 項）、各体重層の ACR 20 改善率の 90%予測区間は重複しており、この差は臨床的に意味のある差ではないと考えられた。このことから体重は E-R 関係に大きな影響を及ぼさないことが示唆された（M2.7.2、3.3.1.2 項）。

ISE における内因性及び外因性要因別の部分集団の結果を 3.2.1 項に示す。Bio-naive 被験者及び TNF-IR 被験者における有効性を 3.2.1.3 項に、055 試験での日本人部分集団の有効性を 3.2.2 項に示す。

検討したいずれの部分集団でも、主要評価項目である 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。

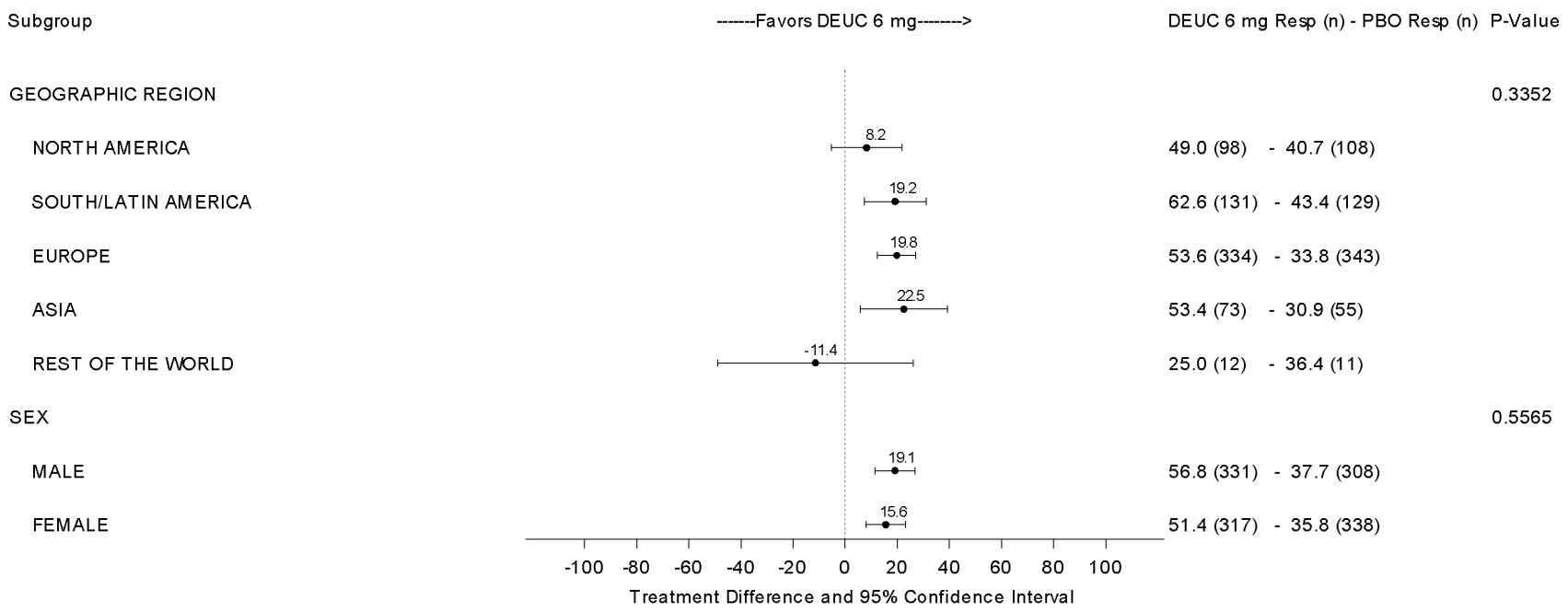
- 年齢（40 歳未満／40 歳以上 65 未満／65 歳以上）、体重（90 kg 未満／90 kg 以上）、BMI（25 kg/m^2 未満／25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満／30 kg/m^2 以上 35 kg/m^2 未満／35 kg/m^2 以上）及び性別（男／女）の部分集団間でデュークラバシチニブ群の有効性は同程度であった。同様に、人種別においても、被験者数が全体で 5 例と少なかった黒人又はアフリカ系アメリカ人を除き、Week 16 時点での ACR 20 改善率に差は認められなかった。PsA 患者を対象とした他剤の第 3 相臨床試験でも黒人集団が少数で、同様の結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に起因する可能性が高いと考えられる。

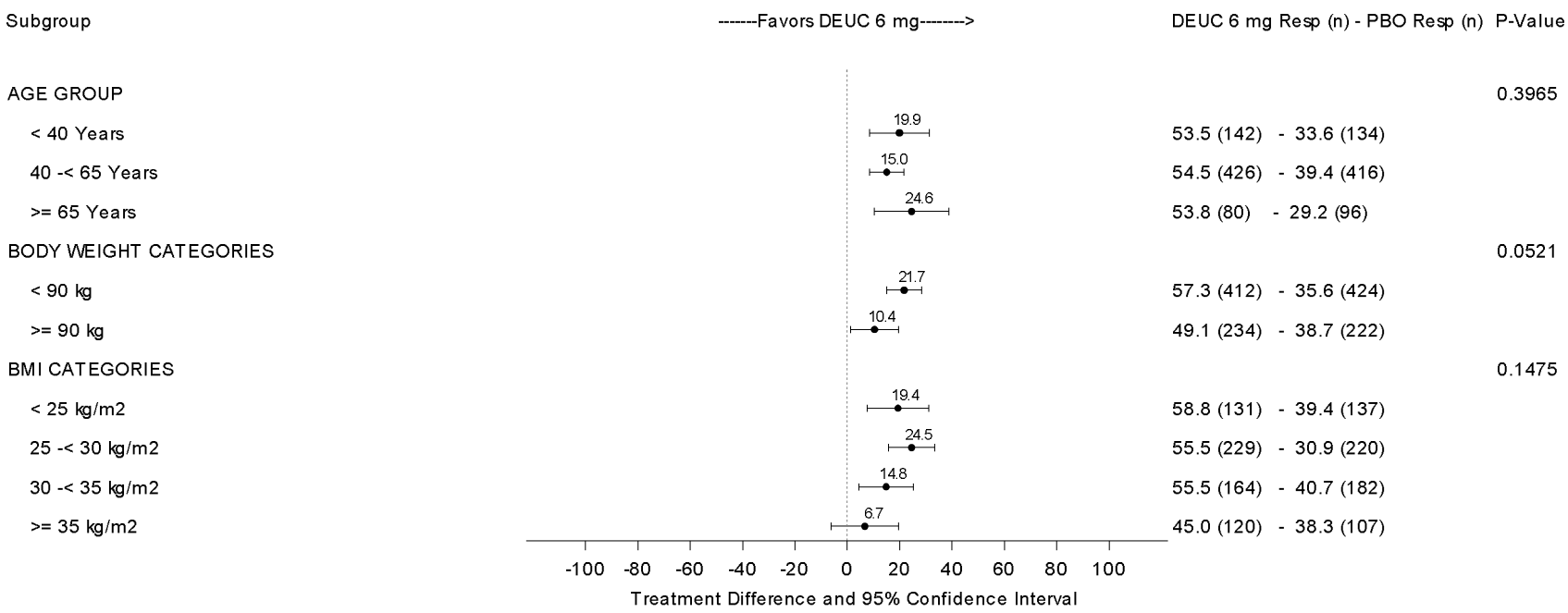
PPK 解析及び E-R 解析では、Week 16 時点でのデュークラバシチニブの曝露量及び ACR 20 改善率に意味のある影響を及ぼす共変量は認められておらず、部分集団解析の結果が裏付けられた（M 2.7.2、3.2 項及び 3.3 項）。

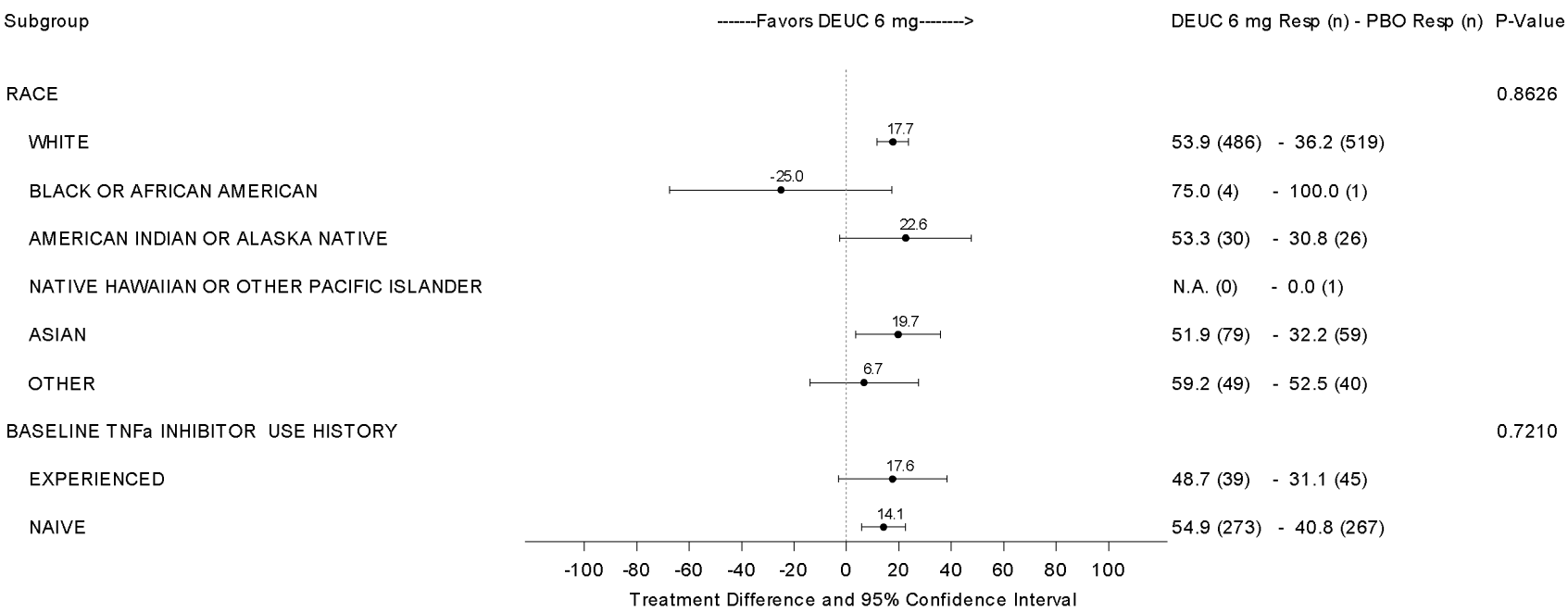
- 罹病期間別の解析では、デュークラバシチニブは罹病期間にかかわらず、Week 16 時点での ACR 20 改善率は部分集団間で同程度であり、罹病期間の短期及び長期によらずデュークラバシチニブの有効性が確認された。
- 生物学的製剤を除く DMARDs の併用の有無別の解析では、デュークラバシチニブの単独及び生物学的製剤を除く DMARDs との併用で一貫した有効性が認められたことから、単独療法の対象となる PsA 患者（すなわち、標準療法の csDMARDs が禁忌又は不耐の患者）を含む広範な PsA 患者集団に対する経口治療の代替選択肢になり得ることが示唆された。さらに、TNF 阻害剤の治療歴にかかわらず、デュークラバシチニブによる治療効果が認められており、日常診療での治療開始期もしくは治療継続期（csDMARDs の使用後や TNF 阻害剤で効果不十分であった患者など）の治療ラインで有効性が同程度であることが示唆された。

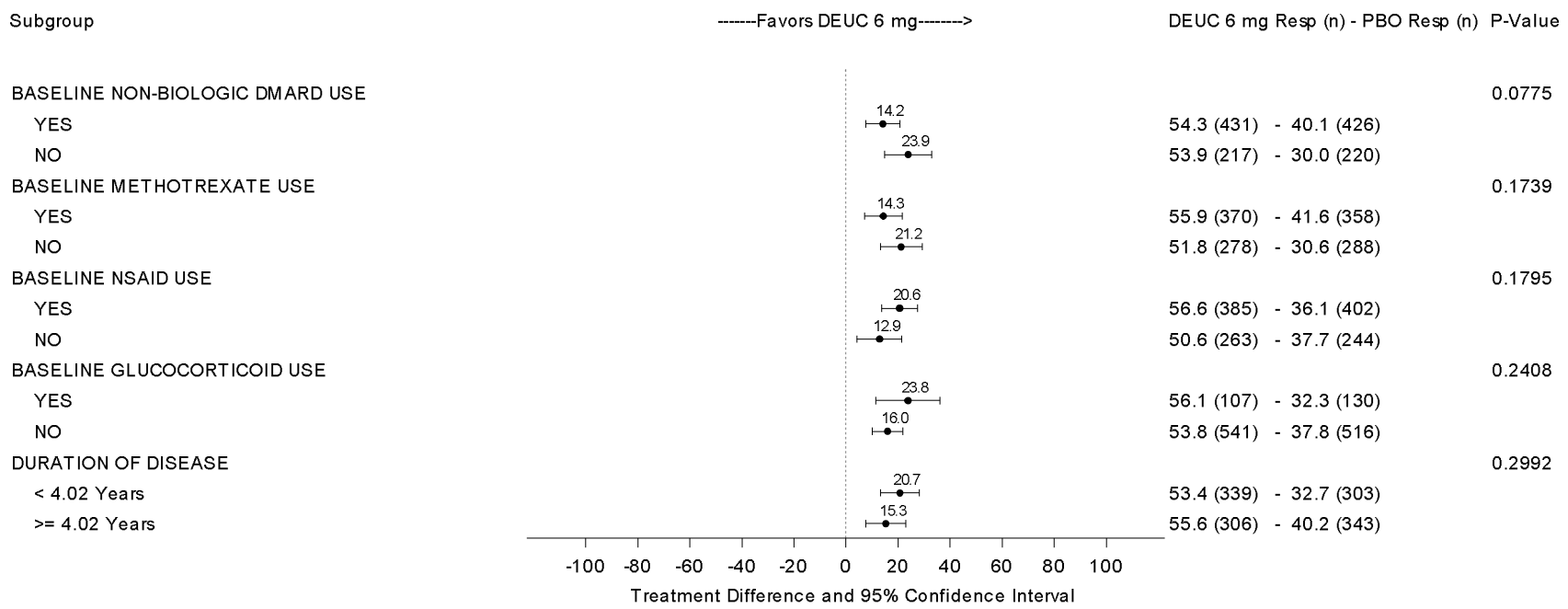
ISE での部分集団解析の結果は、全体集団及び個々の試験の部分集団解析の結果とおおむね一致していた。（IM011055 Primary CSR Section 7.1、Section 7.2、IM011054 Primary CSR Section 7.1、Section 7.2.1）。個々の試験の部分集団解析では被験者数が少ない部分集団で結果の違いが認められたが、両試験のデータを統合することで、人種のアジア人などでプラセボと比べてデュークラバシチニブで一貫して高い ACR 20 改善率が認められた。

Figure 3.2-1: 部分集団解析のフォレストプロット：人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性別の **Week 16** 時点での **ACR 20** 改善率：ランダム化集団（**Phase 3 Efficacy Pool**）




Subgroup
-------Favors DEUC 6 mg-------->
DEUC 6 mg Resp (n) - PBO Resp (n)
P-Value
AGE GROUP
0.3965
< 40 Years
19.9
53.5 (142) - 33.6 (134)
40 -< 65 Years
15.0
54.5 (426) - 39.4 (416)
>= 65 Years
24.6
53.8 (80) - 29.2 (96)
BODY WEIGHT CATEGORIES
0.0521
< 90 kg
21.7
57.3 (412) - 35.6 (424)
>= 90 kg
10.4
49.1 (234) - 38.7 (222)
BMI CATEGORIES
0.1475
< 25 kg/m2
19.4
58.8 (131) - 39.4 (137)
25 -< 30 kg/m2
24.5
55.5 (229) - 30.9 (220)
30 -< 35 kg/m2
14.8
55.5 (164) - 40.7 (182)
>= 35 kg/m2
6.7
45.0 (120) - 38.3 (107)
-100 -80 -60 -40 -20 0 20 40 60 80 100
Treatment Difference and 95% Confidence Interval


Subgroup
-------Favors DEUC 6 mg-------->
DEUC 6 mg Resp (n) - PBO Resp (n)
P-Value
RACE
0.8626
WHITE
17.7
53.9 (486) - 36.2 (519)
BLACK OR AFRICAN AMERICAN
-25.0
75.0 (4) - 100.0 (1)
AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE
22.6
53.3 (30) - 30.8 (26)
NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER
N.A. (0) - 0.0 (1)
ASIAN
19.7
51.9 (79) - 32.2 (59)
OTHER
6.7
59.2 (49) - 52.5 (40)
BASELINE TNFa INHIBITOR USE HISTORY
0.7210
EXPERIENCED
17.6
48.7 (39) - 31.1 (45)
NAIVE
14.1
54.9 (273) - 40.8 (267)
-100 -80 -60 -40 -20 0 20 40 60 80 100
Treatment Difference and 95% Confidence Interval



Source: Global ISE Figure 14.2.1.1
Note: Includes data from Studies IM011054 and IM011055. P-value 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.

3.2.1 内因性・外因性要因別の部分集団に対する有効性

3.2.1.1 人口統計学的特性

ISE での Week 16 時点での ACR 20 改善率について、人口統計学的特性別の部分集団解析の結果を Table 3.2.1.1-1 に示す。

Week 16 時点での ACR 20 改善率のベースラインの人口統計学的特性（年齢、性別、人種、地理的地域、体重、BMI）別の部分集団解析で、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た有効性が認められた。デュークラバシチニブ群とプラセボ群の比較のフォレストプロットにおいても、意味のある結論を得るのに十分な被験者数が含まれる人口統計学的特性に関する部分集団で、プラセボを上回るデュークラバシチニブの有効性が示された（Figure 3.2-1）。黒人又はアフリカ系アメリカ人は全体で 5 例と被験者数が少なく、確定的な結論は得られなかった。

これらの ISE での部分集団解析の結果は、個々の試験の部分集団解析の結果とおおむね一致していた（IM011055 Primary CSR Section 7.2.1.1、IM011054 Primary CSR Section 7.2.1.1）。個々の試験の部分集団解析において、054 試験の被験者数が少なかった地理的地域別のアジア及び人種のアジア人、並びに 055 試験の体重別の 90 kg 以上及び BMI 別の 35 kg/m^2 以上で全体集団と異なる結果が認められたが、ISE ではいずれも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 ACR 20 改善率が認められた。

Table 3.2.1.1-1: 部分集団解析：人口統計学的特性別の 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
Age Group: < 40 Years		
Total number of subjects	142	134
Responders, n (%)	76 (53.5)	45 (33.6)
Non-responders, n (%)	66 (46.5)	89 (66.4)
Non-responders due to ICE, n (%)	9 (6.3)	6 (4.5)
Non-responders due to missing data, n (%)	4 (2.8)	1 (0.7)
Response rate, % (95% CI)	53.5 (45.0, 61.9)	33.6 (25.7, 42.2)
Difference vs PBO, % (95% CI)	19.9 (8.5, 31.4)	N.A.
Odds ratio vs PBO (95% CI)	2.28 (1.40, 3.72)	N.A.
Age Group: 40 to < 65 Years		
Total number of subjects	426	416
Responders, n (%)	232 (54.5)	164 (39.4)
Non-responders, n (%)	194 (45.5)	252 (60.6)
Non-responders due to ICE, n (%)	20 (4.7)	26 (6.3)
Non-responders due to missing data, n (%)	9 (2.1)	7 (1.7)

ACR 20 Response	DEUC 6 mg N = 648	PBO N = 646
Response rate, % (95% CI)	54.5 (49.6, 59.3)	39.4 (34.7, 44.3)
Difference vs PBO, % (95% CI)	15.0 (8.4, 21.7)	N.A.
Odds ratio vs PBO (95% CI)	1.84 (1.40, 2.42)	N.A.
Age Group: ≥ 65 Years		
Total number of subjects	80	96
Responders, n (%)	43 (53.8)	28 (29.2)
Non-responders, n (%)	37 (46.3)	68 (70.8)
Non-responders due to ICE, n (%)	9 (11.3)	10 (10.4)
Non-responders due to missing data, n (%)	4 (5.0)	4 (4.2)
Response rate, % (95% CI)	53.8 (42.2, 65.0)	29.2 (20.3, 39.3)
Difference vs PBO, % (95% CI)	24.6 (10.4, 38.8)	N.A.
Odds ratio vs PBO (95% CI)	2.84 (1.52, 5.28)	N.A.
Age Group: Overall[a]		
Total number of subjects	648	646
P-value	0.3965	N.A.
Sex: Male		
Total number of subjects	331	308
Responders, n (%)	188 (56.8)	116 (37.7)
Non-responders, n (%)	143 (43.2)	192 (62.3)
Non-responders due to ICE, n (%)	20 (6.0)	16 (5.2)
Non-responders due to missing data, n (%)	7 (2.1)	5 (1.6)
Response rate vs PBO, % (95% CI)	56.8 (51.3, 62.2)	37.7 (32.2, 43.3)
Difference vs PBO, % (95% CI)	19.1 (11.5, 26.7)	N.A.
Odds ratio vs PBO (95% CI)	2.17 (1.58, 2.99)	N.A.
Sex: Female		
Total number of subjects	317	338
Responders, n (%)	163 (51.4)	121 (35.8)
Non-responders, n (%)	154 (48.6)	217 (64.2)
Non-responders due to ICE, n (%)	18 (5.7)	26 (7.7)
Non-responders due to missing data, n (%)	10 (3.2)	7 (2.1)
Response rate, % (95% CI)	51.4 (45.8, 57.0)	35.8 (30.7, 41.2)
Difference vs PBO, % (95% CI)	15.6 (8.1, 23.1)	N.A.
Odds ratio vs PBO (95% CI)	1.90 (1.39, 2.60)	N.A.

ACR 20 Response	DEUC 6 mg N = 648	PBO N = 646
Sex: Overall[a]		
Total number of subjects	648	646
P-value	0.5565	N.A.
Race: American Indian or Alaska Native		
Total number of subjects	30	26
Responders, n (%)	16 (53.3)	8 (30.8)
Non-responders, n (%)	14 (46.7)	18 (69.2)
Non-responders due to ICE, n (%)	3 (10.0)	3 (11.5)
Non-responders due to missing data, n (%)	1 (3.3)	1 (3.8)
Response rate, % (95% CI)	53.3 (34.3, 71.7)	30.8 (14.3, 51.8)
Difference vs PBO, % (95% CI)	22.6 (-2.6, 47.7)	N.A.
Odds ratio vs PBO (95% CI)	2.52 (0.84, 7.56)	N.A.
Race: Asian		
Total number of subjects	79	59
Responders, n (%)	41 (51.9)	19 (32.2)
Non-responders, n (%)	38 (48.1)	40 (67.8)
Non-responders due to ICE, n (%)	3 (3.8)	4 (6.8)
Non-responders due to missing data, n (%)	4 (5.1)	2 (3.4)
Response rate, % (95% CI)	51.9 (40.4, 63.3)	32.2 (20.6, 45.6)
Difference vs PBO, % (95% CI)	19.7 (3.5, 35.9)	N.A.
Odds ratio vs PBO (95% CI)	2.30 (1.14, 4.64)	N.A.
Race: Black or African American		
Total number of subjects	4	1
Responders, n (%)	3 (75.0)	1 (100.0)
Non-responders, n (%)	1 (25.0)	0
Non-responders due to ICE, n (%)	0	0
Non-responders due to missing data, n (%)	0	0
Response rate, % (95% CI)	75.0 (19.4, 99.4)	100.0 (2.5, 100.0)
Difference vs PBO, % (95% CI)	-25.0 (-67.4, 17.4)	N.A.
Odds ratio vs PBO (95% CI)	<0.001 (<0.001, >999.999)	N.A.

ACR 20 Response	DEUC 6 mg N = 648	PBO N = 646
Race: Native Hawaiian or Other Pacific Islander		
Total number of subjects	0	1
Responders, n (%)	0	0
Non-responders, n (%)	0	1 (100.0)
Non-responders due to ICE, n (%)	0	0
Non-responders due to missing data, n (%)	0	0
Response rate, % (95% CI)	N.A.	0 (0, 97.5)
Difference vs PBO, % (95% CI)	N.A.	N.A.
Odds ratio vs PBO (95% CI)	N.A.	N.A.
Race: White		
Total number of subjects	486	519
Responders, n (%)	262 (53.9)	188 (36.2)
Non-responders, n (%)	224 (46.1)	331 (63.8)
Non-responders due to ICE, n (%)	30 (6.2)	32 (6.2)
Non-responders due to missing data, n (%)	10 (2.1)	8 (1.5)
Response rate, % (95% CI)	53.9 (49.4, 58.4)	36.2 (32.1, 40.5)
Difference vs PBO, % (95% CI)	17.7 (11.6, 23.7)	N.A.
Odds ratio vs PBO (95% CI)	2.06 (1.60, 2.66)	N.A.
Race: Other		
Total number of subjects	49	40
Responders, n (%)	29 (59.2)	21 (52.5)
Non-responders, n (%)	20 (40.8)	19 (47.5)
Non-responders due to ICE, n (%)	2 (4.1)	3 (7.5)
Non-responders due to missing data, n (%)	2 (4.1)	1 (2.5)
Response rate, % (95% CI)	59.2 (44.2, 73.0)	52.5 (36.1, 68.5)
Difference vs PBO, % (95% CI)	6.7 (-14.0, 27.4)	N.A.
Odds ratio vs PBO (95% CI)	1.32 (0.57, 3.06)	N.A.
Race: Overall[a]		
Total number of subjects	648	646
P-value	0.8626	N.A.

ACR 20 Response	DEUC 6 mg N = 648	PBO N = 646
Geographic Region: North America		
Total number of subjects	98	108
Responders, n (%)	48 (49.0)	44 (40.7)
Non-responders, n (%)	50 (51.0)	64 (59.3)
Non-responders due to ICE, n (%)	7 (7.1)	11 (10.2)
Non-responders due to missing data, n (%)	3 (3.1)	3 (2.8)
Response rate, % (95% CI)	49.0 (38.7, 59.3)	40.7 (31.4, 50.6)
Difference vs PBO, % (95% CI)	8.2 (-5.3, 21.8)	N.A.
Odds ratio vs PBO (95% CI)	1.41 (0.81, 2.46)	N.A.
Geographic Region: South/Latin America		
Total number of subjects	131	129
Responders, n (%)	82 (62.6)	56 (43.4)
Non-responders, n (%)	49 (37.4)	73 (56.6)
Non-responders due to ICE, n (%)	8 (6.1)	6 (4.7)
Non-responders due to missing data, n (%)	3 (2.3)	0
Response rate, % (95% CI)	62.6 (53.7, 70.9)	43.4 (34.7, 52.4)
Difference vs PBO, % (95% CI)	19.2 (7.3, 31.1)	N.A.
Odds ratio vs PBO (95% CI)	2.15 (1.31, 3.53)	N.A.
Geographic Region: Europe		
Total number of subjects	334	343
Responders, n (%)	179 (53.6)	116 (33.8)
Non-responders, n (%)	155 (46.4)	227 (66.2)
Non-responders due to ICE, n (%)	20 (6.0)	20 (5.8)
Non-responders due to missing data, n (%)	7 (2.1)	7 (2.0)
Response rate, % (95% CI)	53.6 (48.1, 59.0)	33.8 (28.8, 39.1)
Difference vs PBO, % (95% CI)	19.8 (12.4, 27.1)	N.A.
Odds ratio vs PBO (95% CI)	2.27 (1.66, 3.10)	N.A.
Geographic Region: Asia		
Total number of subjects	73	55
Responders, n (%)	39 (53.4)	17 (30.9)
Non-responders, n (%)	34 (46.6)	38 (69.1)
Non-responders due to ICE, n (%)	2 (2.7)	4 (7.3)
Non-responders due to missing data, n (%)	4 (5.5)	2 (3.6)
Response rate, % (95% CI)	53.4 (41.4, 65.2)	30.9 (19.1, 44.8)
Difference vs PBO, % (95% CI)	22.5 (5.8, 39.3)	N.A.

ACR 20 Response	DEUC 6 mg N = 648	PBO N = 646
Odds ratio vs PBO (95% CI)	2.62 (1.26, 5.47)	N.A.
Geographic Region: Rest of the World		
Total number of subjects	12	11
Responders, n (%)	3 (25.0)	4 (36.4)
Non-responders, n (%)	9 (75.0)	7 (63.6)
Non-responders due to ICE, n (%)	1 (8.3)	1 (9.1)
Non-responders due to missing data, n (%)	0	0
Response rate, % (95% CI)	25.0 (5.5, 57.2)	36.4 (10.9, 69.2)
Difference vs PBO, % (95% CI)	-11.4 (-48.9, 26.2)	N.A.
Odds ratio vs PBO (95% CI)	0.57 (0.10, 3.44)	N.A.
Geographic Region: Overall[a]		
Total number of subjects	648	646
P-value	0.3352	N.A.
Baseline Body Weight Categories: < 90 kg		
Total number of subjects	412	424
Responders, n (%)	236 (57.3)	151 (35.6)
Non-responders, n (%)	176 (42.7)	273 (64.4)
Non-responders due to ICE, n (%)	21 (5.1)	25 (5.9)
Non-responders due to missing data, n (%)	11 (2.7)	9 (2.1)
Response rate, % (95% CI)	57.3 (52.3, 62.1)	35.6 (31.1, 40.4)
Difference vs PBO, % (95% CI)	21.7 (15.1, 28.3)	N.A.
Odds ratio vs PBO (95% CI)	2.43 (1.84, 3.20)	N.A.
Baseline Body Weight Categories: ≥ 90 kg		
Total number of subjects	234	222
Responders, n (%)	115 (49.1)	86 (38.7)
Non-responders, n (%)	119 (50.9)	136 (61.3)
Non-responders due to ICE, n (%)	17 (7.3)	17 (7.7)
Non-responders due to missing data, n (%)	4 (1.7)	3 (1.4)
Response rate, % (95% CI)	49.1 (42.6, 55.7)	38.7(32.3, 45.5)
Difference vs PBO, % (95% CI)	10.4 (1.3, 19.5)	N.A.
Odds ratio vs PBO (95% CI)	1.53 (1.05, 2.22)	N.A.
Body Weight Categories: Overall[a]		
Total number of subjects	646	646
P-value	0.0521	N.A.

ACR 20 Response	DEUC 6 mg N = 648	PBO N = 646
BMI Categories: < 25 kg/m^2		
Total number of subjects	131	137
Responders, n (%)	77 (58.8)	54 (39.4)
Non-responders, n (%)	54 (41.2)	83 (60.6)
Non-responders due to ICE, n (%)	6 (4.6)	8 (5.8)
Non-responders due to missing data, n (%)	3 (2.3)	1 (0.7)
Response rate, % (95% CI)	58.8 (49.8, 67.3)	39.4 (31.2, 48.1)
Difference vs PBO, % (95% CI)	19.4 (7.6, 31.1)	N.A.
Odds ratio vs PBO (95% CI)	2.18 (1.34, 3.55)	N.A.
BMI Categories: 25 to < 30 kg/m^2		
Total number of subjects	229	220
Responders, n (%)	127 (55.5)	68 (30.9)
Non-responders, n (%)	102 (44.5)	152 (69.1)
Non-responders due to ICE, n (%)	18 (7.9)	14 (6.4)
Non-responders due to missing data, n (%)	7 (3.1)	5 (2.3)
Response rate, % (95% CI)	55.5 (48.8, 62.0)	30.9 (24.9, 37.5)
Difference vs PBO, % (95% CI)	24.5 (15.7, 33.4)	N.A.
Odds ratio vs PBO (95% CI)	2.79 (1.89, 4.10)	N.A.
BMI Categories: 30 to < 35 kg/m^2		
Total number of subjects	164	182
Responders, n (%)	91 (55.5)	74 (40.7)
Non-responders, n (%)	73 (44.5)	108 (59.3)
Non-responders due to ICE, n (%)	6 (3.7)	8 (4.4)
Non-responders due to missing data, n (%)	1 (0.6)	5 (2.7)
Response rate, % (95% CI)	55.5 (47.5, 63.2)	40.7 (33.5, 48.2)
Difference vs PBO, % (95% CI)	14.8 (4.4, 25.3)	N.A.
Odds ratio vs PBO (95% CI)	1.82 (1.19, 2.78)	N.A.
BMI Categories: ≥ 35 kg/m^2		
Total number of subjects	120	107
Responders, n (%)	54 (45.0)	41 (38.3)
Non-responders, n (%)	66 (55.0)	66 (61.7)
Non-responders due to ICE, n (%)	8 (6.7)	12 (11.2)
Non-responders due to missing data, n (%)	4 (3.3)	1 (0.9)
Response rate, % (95% CI)	45.0 (35.9, 54.3)	38.3 (29.1, 48.2)

ACR 20 Response	DEUC 6 mg N = 648	PBO N = 646
Difference vs PBO, % (95% CI)	6.7 (-6.1, 19.5)	N.A.
Odds ratio vs PBO (95% CI)	1.33 (0.78, 2.26)	N.A.
BMI Categories: Overall[a]		
Total number of subjects	644	646
P-value	0.1475	N.A.

Source: Global ISE Table 14.2.1.2.1.1 (Age Group), Table 14.2.1.2.1.2 (Sex), Table 14.2.1.2.1.3 (Race), Table 14.2.1.2.1.4 (Geographic Region), Table 14.2.1.2.1.5 (Body Weight Categories), Table 14.2.1.2.1.6 (BMI Categories)
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 Age Group, Sex, Geographic Region, Body Weight Categories, and BMI Categories.

[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.

3.2.1.2 罹病期間

Week 16 時点での ACR 20 改善率の部分集団解析では、罹病期間（中央値未満、中央値以上）にかかわらず、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（Table 3.2.1.2-1）。デュークラバシチニブ群及びプラセボ群の比較のフォレストプロットにおいても、罹病期間の部分集団間で、プラセボ群を上回るデュークラバシチニブ群の有効性が示された（Figure 3.2-1）。

ISE での部分集団解析の結果は、個々の試験の部分集団解析の結果と一致していた（IM011055 Primary CSR Section 7.2.1.1、IM011054 Primary CSR Section 7.2.1.1）。

Table 3.2.1.2-1: 部分集団解析：罹病期間別の Week 16 時点での ACR 20 改善率：ノンレスポンダー補完法（CMH）：ランダム化集団（Phase 3 Efficacy Pool）

ACR 20 Response	DEUC 6 mg N = 648	PBO N = 646
Duration of Disease (Median): < 4.02 Years		
Total number of subjects	339	303
Responders, n (%)	181 (53.4)	99 (32.7)
Non-responders, n (%)	158 (46.6)	204 (67.3)
Non-responders due to ICE, n (%)	16 (4.7)	24 (7.9)
Non-responders due to missing data, n (%)	6 (1.8)	7 (2.3)
Response rate, % (95% CI)	53.4 (47.9, 58.8)	32.7 (27.4, 38.3)
Difference vs PBO, % (95% CI)	20.7 (13.2, 28.2)	N.A.

ACR 20 Response	DEUC 6 mg N = 648	PBO N = 646
Odds ratio vs PBO (95% CI)	2.36 (1.71, 3.26)	N.A.
Duration of Disease (Median): ≥ 4.02 Years		
Total number of subjects	306	343
Responders, n (%)	170 (55.6)	138 (40.2)
Non-responders, n (%)	136 (44.4)	205 (59.8)
Non-responders due to ICE, n (%)	22 (7.2)	18 (5.2)
Non-responders due to missing data, n (%)	8 (2.6)	5 (1.5)
Response rate, % (95% CI)	55.6 (49.8, 61.2)	40.2 (35.0, 45.6)
Difference vs PBO, % (95% CI)	15.3 (7.7, 22.9)	N.A.
Odds ratio vs PBO (95% CI)	1.86 (1.36, 2.55)	N.A.
Duration of Disease (Median): Overall[a]		
Total number of subjects	645	646
P-value	0.2992	N.A.

Source: Global ISE Table 14.2.1.2.12
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 Duration of Disease.

[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.

3.2.1.3 TNF 阻害剤の使用歴

054 試験では生物学的製剤による治療歴がない Bio-naive 患者を対象とし、055 試験では Bio-naive 患者に加えて TNF 阻害剤の治療歴がある TNF-IR 患者も対象とした。

TNF 阻害剤による治療歴を問わず、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（Table 3.2.1.3-1）。両投与群の比較のフォレストプロットでも、TNF 阻害剤の治療歴の部分集団で、プラセボ群を上回るデュークラバシチニブ群の有効性が示された（Figure 3.2-1）。

Table 3.2.1.3-1: 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.

Source: Global ISE Table 14.2.1.2.1.7
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.

3.2.1.4 ベースライン時の PsA 又は PsO 治療薬の併用

ベースライン時の PsA 又は PsO 治療薬（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）の使用を問わず、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（Table 3.2.1.4-1）。さらに、生物学的製剤を除く DMARDs の併用の有無別では、デュークラバシチニブ単独及び生物学的製剤を除く DMARDs の併用で ACR 20 改善率は同程度であった。メトトレキサート、NSAIDs 及びグルココルチコイドの有無別でも同様であった。両投与群の比較のフォレストプロットでは、PsA 又は PsO 治療薬の併用の有無別の部分集団で、プラセボ群を上回るデュークラバシチニブ群の有効性が示された（Figure 3.2-1）。

これらの統合データを用いた部分集団解析の結果は、個々の試験の部分集団解析の結果と一致していた（IM011055 Primary CSR Section 7.2.1.1、IM011054 Primary CSR Section 7.2.1.1）。

Table 3.2.1.4-1: 部分集団解析：ベースライン時の PsA 又は PsO 治療薬の併用の有無別の 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 Non-biologic DMARD Use: Yes		
Total number of subjects	431	426
Responders, n (%)	234 (54.3)	171 (40.1)
Non-responders, n (%)	197 (45.7)	255 (59.9)
Non-responders due to ICE, n (%)	24 (5.6)	29 (6.8)
Non-responders due to missing data, n (%)	5 (1.2)	11 (2.6)
Response rate, % (95% CI)	54.3 (49.5, 59.1)	40.1 (35.5, 45.0)
Difference vs PBO, % (95% CI)	14.2 (7.5, 20.8)	N.A.
Odds ratio vs PBO (95% CI)	1.77 (1.35, 2.33)	N.A.
Baseline Non-biologic DMARD Use: No		
Total number of subjects	217	220
Responders, n (%)	117 (53.9)	66 (30.0)
Non-responders, n (%)	100 (46.1)	154 (70.0)
Non-responders due to ICE, n (%)	14 (6.5)	13 (5.9)
Non-responders due to missing data, n (%)	12 (5.5)	1 (0.5)
Response rate, % (95% CI)	53.9 (47.0, 60.7)	30.0 (24.0, 36.5)
Difference vs PBO, % (95% CI)	23.9 (14.9, 32.9)	N.A.
Odds ratio vs PBO (95% CI)	2.73 (1.84, 4.04)	N.A.
Baseline Non-biologic DMARD Use: Overall[a]		
Total number of subjects	648	646
P-value	0.0775	N.A.

ACR 20 Response	DEUC 6 mg N = 648	PBO N = 646
Baseline MTX Use: Yes		
Total number of subjects	370	358
Responders, n (%)	207 (55.9)	149 (41.6)
Non-responders, n (%)	163 (44.1)	209 (58.4)
Non-responders due to ICE, n (%)	22 (5.9)	23 (6.4)
Non-responders due to missing data, n (%)	5 (1.4)	10 (2.8)
Response rate, % (95% CI)	55.9 (50.7, 61.1)	41.6 (36.5, 46.9)
Difference vs PBO, % (95% CI)	14.3 (7.1, 21.5)	N.A.
Odds ratio vs PBO (95% CI)	1.78 (1.33, 2.39)	N.A.
Baseline MTX Use: No		
Total number of subjects	278	288
Responders, n (%)	144 (51.8)	88 (30.6)
Non-responders, n (%)	134 (48.2)	200 (69.4)
Non-responders due to ICE, n (%)	16 (5.8)	19 (6.6)
Non-responders due to missing data, n (%)	12 (4.3)	2 (0.7)
Response rate, % (95% CI)	51.8 (45.8, 57.8)	30.6 (25.3, 36.2)
Difference vs PBO, % (95% CI)	21.2 (13.3, 29.2)	N.A.
Odds ratio vs PBO (95% CI)	2.44 (1.73, 3.44)	N.A.
Baseline MTX Use: Overall[a]		
Total number of subjects	648	646
P-value	0.1739	N.A.
Baseline NSAID Use: Yes		
Total number of subjects	385	402
Responders, n (%)	218 (56.6)	145 (36.1)
Non-responders, n (%)	167 (43.4)	257 (63.9)
Non-responders due to ICE, n (%)	21 (5.5)	26 (6.5)
Non-responders due to missing data, n (%)	12 (3.1)	7 (1.7)
Response rate, % (95% CI)	56.6 (51.5, 61.6)	36.1 (31.4, 41.0)
Difference vs PBO, % (95% CI)	20.6 (13.7, 27.4)	N.A.
Odds ratio vs PBO (95% CI)	2.31 (1.74, 3.08)	N.A.

ACR 20 Response	DEUC 6 mg N = 648	PBO N = 646
Baseline NSAID Use: No		
Total number of subjects	263	244
Responders, n (%)	133 (50.6)	92 (37.7)
Non-responders, n (%)	130 (49.4)	152 (62.3)
Non-responders due to ICE, n (%)	17 (6.5)	16 (6.6)
Non-responders due to missing data, n (%)	5 (1.9)	5 (2.0)
Response rate, % (95% CI)	50.6 (44.4, 56.8)	37.7 (31.6, 44.1)
Difference vs PBO, % (95% CI)	12.9 (4.3, 21.4)	N.A.
Odds ratio vs PBO (95% CI)	1.69 (1.19, 2.41)	N.A.
Baseline NSAID Use: Overall[a]		
Total number of subjects	648	646
P-value	0.1795	N.A.
Baseline Glucocorticoid Use: Yes		
Total number of subjects	107	130
Responders, n (%)	60 (56.1)	42 (32.3)
Non-responders, n (%)	47 (43.9)	88 (67.7)
Non-responders due to ICE, n (%)	6 (5.6)	9 (6.9)
Non-responders due to missing data, n (%)	5 (4.7)	2 (1.5)
Response rate, % (95% CI)	56.1 (46.1, 65.7)	32.3 (24.4, 41.1)
Difference vs PBO, % (95% CI)	23.8 (11.4, 36.1)	N.A.
Odds ratio vs PBO (95% CI)	2.71 (1.60, 4.62)	N.A.
Baseline Glucocorticoid Use: No		
Total number of subjects	541	516
Responders, n (%)	291 (53.8)	195 (37.8)
Non-responders, n (%)	250 (46.2)	321 (62.2)
Non-responders due to ICE, n (%)	32 (5.9)	33 (6.4)
Non-responders due to missing data, n (%)	12 (2.2)	10 (1.9)
Response rate, % (95% CI)	53.8 (49.5, 58.1)	37.8 (33.6, 42.1)
Difference vs PBO, % (95% CI)	16.0 (10.1, 21.9)	N.A.
Odds ratio vs PBO (95% CI)	1.91 (1.50, 2.44)	N.A.
Baseline Glucocorticoid Use: Overall[a]		
Total number of subjects	648	646
P-value	0.2408	N.A.

Source: Global ISE Table 14.2.1.2.1.8 (Non-biologic DMARD Use), Table 14.2.1.2.1.9 (MTX Use), Table 14.2.1.2.1.10 (NSAID Use), Table 14.2.1.2.1.11 (Glucocorticoid Use)

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 Non-biologic DMARD Use, Baseline MTX Use, Baseline NSAID Use, and Baseline Glucocorticoid Use.

[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.

3.2.2 IM011055 試験の日本人部分集団における有効性

被験者の内訳

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【IM011055 J-sub Analysis Table JP 14.1.1.4.1】。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（Table JP 14.1.1.4.2）。治験薬の投与を中止した被験者は各投与群で 1 例であり、中止理由はデュークラバシチニブ群で有害事象（11.1%、1/9 例）、プラセボ群で同意撤回（14.3%、1/7 例）、アプレミラスト群で被験者の申し出（14.3%、1/7 例）であった。

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。

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

ベースラインの人口学的特性は投与群間でおおむね均衡していた。日本人部分集団でのベースライン時の平均年齢は 52.3 歳（範囲：30～73 歳）であり、65 歳以上の割合は 25.0%（6/24 例）であった（Table JP 14.1.3.1）。性別では男性が 62.5%（15/24 例）、平均体重は 72.30 kg、平均 BMI は 26.56 kg/m^2 であった。

疾患特性についても投与群間でおおむね同様であった。日本人部分集団でのベースライン時の罹病期間の中央値は 3.25（範囲：0.3～16.5 年）であった（Table JP 14.1.4.1）。多発性関節炎を有する被験者の割合は 75.0%、少関節炎は 12.5%であった。末梢関節炎を有する被験者は 54.2%、末梢性及び乾癬性脊椎関節炎を有する被験者は 45.8%であった。ベースライン時の平均 hsCRP は 15.544 mg/L、平均圧痛関節数（68 関節中）は 15.3 ヵ所、平均腫脹関節数（66 関節中）は 11.7 ヵ所であった。ベースライン時の PASI スコアの平均値は、デュークラバシチニブ群で 4.31、プラセボ群で 11.19、アプ

レミラスト群で 12.49（以下同順）であった。LEI スコアの平均値は、1.9、0.9、0.9、SPARCC スコアの平均値は 4.0、2.3、2.6 であった。圧痛指趾炎数の平均値は 3.2、3.5、1.4 であった。

前治療歴について、日本人部分集団で TNF 阻害剤の治療歴を有する被験者は、デュークラバシチニブ群で 1/9 例（11.1%）、プラセボ群で 1/8 例（12.5%）、アプレミラスト群で 2/7 例（28.6%）であった（Table JP 14.1.4.1）。ベースライン時点で csDMARDs の投与を受けていた被験者は、デュークラバシチニブ群で 2/9 例（22.2%）、プラセボ群で 3/8 例（37.5%）、アプレミラスト群で 4/7 例（57.1%）であった。

全体集団と比較して、日本人部分集団では女性の割合（日本人：37.5%、全体：51.7%）及びベースライン時に csDMARDs を使用している被験者の割合が低く（日本人：37.5%、全体：62.8%）、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の割合が高い（日本人：62.5%、全体：26.2%）ものの、全体的に大きな差異は認められなかった。

有効性の結果

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 3.2.2-1 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（Table 3.1.3.1-1）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（Table JP 14.2.3.1.1）。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（Table JP 14.2.3.1.2、Table JP 14.2.3.1.3）。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 3.2.2-1: 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)

Source: M2.7.3 Table 3.2.2-1, Table JP 14.2.1.1.1, Table JP 14.2.2.1.1, Table JP 14.2.2.1.2, Table JP 14.2.2.1.3, Table JP 14.2.2.1.4, Table JP 14.2.2.3.1, Table JP 14.2.2.3.2, Table JP 14.2.2.3.3, Table JP 14.2.2.3.4

[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.

4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

PsA 患者を対象とした第 3 相試験でのデュークラバシチニブの用法・用量の設定根拠及び PsA 患者に対する申請時の推奨用法・用量の設定根拠を以下に述べる。

4.1 第 3 相用量の設定根拠

PsA 患者を対象とした第 3 相 055 試験及び 054 試験のデュークラバシチニブの用法・用量は、主に第 2 相 084 試験の結果及び探索的な E-R 解析に基づき決定した。084 試験の詳細については、M2.7.6 及び IM011084 Part A Primary CSR を参照のこと。

第 2 相 084 試験の主要目的は、Week 16 時点の ACR 20 改善率に対し、用量反応関係を評価することであった。084 試験では、主要評価項目及び主な副次評価項目は達成され、PsA に対するデュークラバシチニブの有意な改善が示唆された。主要評価項目である 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 52.9%（95% CI：41.2, 64.6）、12 mg QD 群で 62.7%（95% CI：51.1, 74.3）であり、プラセボ群（31.8%［95% CI：20.6, 43.1］）と比べて高く、p 値はそれぞれ 0.0134 及び 0.004 であった。E-R 解析により、デュークラバシチニブの定常状態における平均濃度（Cave）と ACR 20 改善率、ACR 50 改善率、ACR 70 改善率との間に有意な相関が認められた。6 mg QD で予測された ACR 20 改善率及び ACR 50 改善率（それぞれ約 58%及び 33%）は、12 mg QD で認められた最大反応に近かった。

084 試験において、PsA 被験者におけるデュークラバシチニブの全体的な安全性は許容可能であった。重篤な有害事象は 6 mg QD 群及び 12 mg QD 群では認められず、プラセボ群で深部静脈血栓症が 1 例に報告された。6 mg QD 群及び 12 mg QD 群では帯状疱疹又は全身性の日和見感染は認められなかった。有害事象の発現割合は、プラセボ群と比較して 6 mg QD 群及び 12 mg QD 群で数値的に高かった（プラセボ群 42.4%、6 mg QD 群 65.7%、12 mg QD 群 65.7%）。6 mg QD 群でよく見られた有害事象は、頭痛（7.1%）、上咽頭炎、上気道感染、気管支炎及び下痢（各 5.7%）であった。6 mg QD 群で発現した有害事象は全て軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止に至った有害事象はほとんど認められなかった（3 例）。

これらの第 2 相 084 試験で得られた有効性及び安全性の結果、並びに E-R 解析に基づき、第 3 相試験の用量として 6 mg QD を選択した。

4.2 PsA に対する推奨用法・用量の設定根拠

4.2.1 第 3 相試験における有効性及び安全性

活動性 PsA 患者を対象とした第 3 相 055 試験及び 054 試験の両試験において、主要評価項目は達成され、Week 16 時点の ACR 20 改善率についてデュークラバシチニブ 6 mg QD のプラセボに対する優越性が示された。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、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。第 3 相 055 試験及び 054 試験の安全性統合解析の結果から、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おおむね同様であった。結論として、第 3 相試験で認められた PsA 患者におけるデュークラバシチニブの安全性プロファイルは管理可能で、新たな安全性シグナルは認められなかった。

第 3 相試験の有効性及び安全性の結果に基づき、デュークラバシチニブ 6 mg QD は活動性 PsA の成人患者に対して良好なベネフィット・リスクプロファイルを有することが示された。

4.2.2 E-R 解析

第 2 相 084 試験並びに第 3 相 055 試験及び 054 試験で得られた結果に基づき、有効性及び安全性の E-R 解析を実施した（M2.7.2、3.3 項）。

有効性の E-R 解析では、Week 16 の ACR 改善率について、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（M2.7.2、3.3.1 項参照）。その結果、ACR 20 改善率の曝露量依存的な増加が示され、プラセボに対するデュークラバシチニブの優越性が裏付けられた。E-R 解析により評価した全体集団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、6 mg QD における ACR 20 改善率は最大反応に近かった。このことから、デュークラバシチニブの用量を増加しても、有効性（Week 16 時点での ACR 20 改善率）の意味のある増加は示されないと考えられた。また、内因性及び外因性要因（酵素誘導、トランスポーター阻害、高体重、喫煙）によってデュークラバシチニブの曝露量が最大 50%低下しても、有効性が大きく低下することはないと考えられ、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。以上より、モデルシミュレーション及び臨床データから、全体集団及び検討した部分集団において、デュークラバシチニブ 6 mg QD 投与によりプラセボを上回る ACR 20 改善率が維持されることが示された。

安全性の E-R 解析では、安全性事象（器官別大分類「感染症および寄生虫症」、重篤な感染症、グレード 3 以上の CPK 上昇、帯状疱疹、MACE、Extended MACE 及び悪性腫瘍）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。十分なイベント数（10 件超）が認められた感染症及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ところ、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。これにより、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。重篤な感染症、グレード 3 以上の CPK 上昇、帯状疱疹、MACE、Extended MACE 及び悪性腫瘍については、投与群にかかわらず、被験者全体で 10 件以下と少なく、Week 16 の時点で MACE、Extended MACE、悪性腫瘍の発現例はいなかった。これらの事象発現の有無別のボックスプロットでは、Week 16 及び Week 52 の両時点で、これらの事象が発現した被験者と発現しなかった被験者のデュークラバシチニブ曝露量は同程度であり、Week 16

及び Week 52 の E-R 関係に明らかな傾向は認められなかった。全体として、デュークラバシチニブの曝露量とこれらの有害事象の発現頻度との間に相関は認められなかった。

以上より、第 2 相 084 試験並びに第 3 相 055 試験及び 054 試験データに基づく E-R 解析から、デュークラバシチニブ 6 mg QD 投与により良好なベネフィット・リスクプロファイルが得られることが示された。

4.2.3 PsA に対する推奨用法・用量の結論

上述のとおり、第 2 相 084 試験、第 3 相 055 試験及び 054 試験の臨床試験結果、並びに E-R 解析に基づき、デュークラバシチニブ 6 mg QD は、活動性 PsA 被験者において良好なベネフィット・リスクプロファイルを有することが示された。これらの検討に基づき、活動性疾患を有する PsA 成人患者におけるデュークラバシチニブの推奨用法・用量は 6 mg QD とした。

055 試験では、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（3.2.2 項）、日本人集団で特有の安全性上の懸念も認められなかった（【M2.7.4、5.2 項】）。また、PPK 解析の結果、日本人と日本人以外のアジア人及びアジア人以外における 6 mg QD 投与時のデュークラバシチニブの予測曝露量に大きな違いはなかった（【M2.7.2、3.2.1.3 項】）。したがって、本申請の臨床データパッケージで得られた結果に基づくデュークラバシチニブの用量設定根拠は、日本人患者にも適用できると考える。

5 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 試験の半数以上の被験者（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

Week 52 までの有効性の結果から、継続投与によりデュークラバシチニブの有効性が持続することが示された。

- ACR 20 改善率、ACR 50 改善率及び ACR 70 改善率：デュークラバシチニブ継続群での各 ACR 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各 ACR 改善率は、Week 16 から Week 48 又は Week 52 の間で上昇し、その ACR 改善率は Week 52 まで維持された（3.1.4.1 項参照）。デュークラバシチニブ群とプラセボ群の差が Week 4 の後に認められた。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被験者でも、同様の反応が認められた（Figure 3.1.4.1-2 参照）。
- PASI 75 達成率、PASI 90 達成率及び PASI 100 達成率：デュークラバシチニブ継続群での各 PASI 達成率は、Week 16 以降も PASI 75 達成率は Week 32 まで、PASI 90 達成率は Week 40 まで上昇し続け、その PASI 達成率は Week 52 まで維持された。デュークラバシチニブ継続群での PASI 100 達成率は Week 52 まで上昇し続けた。デュークラバシチニブ切替え群では PASI 75 達成率及び PASI 90 達成率は Week 20 から Week 48 の間で上昇し、その達成率は Week 52 まで維持され

た。PASI 100 達成率は Week 20 から Week 52 まで上昇した（3.1.4.2 項参照）。デュークラバシチニブ群とプラセボ群の差が Week 4 の後に認められた。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被験者でも、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）：デュークラバシチニブ継続群での付着部炎の消失を達成した被験者の割合は、Week 16 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切替え群での付着部炎の消失を達成した被験者の割合は、Week 16 から Week 48 の間で上昇し、Week 52 まで維持された（3.1.4.3 項参照）。デュークラバシチニブ群とプラセボ群の差が Week 8 の後に認められた。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被験者でも、同様の反応が認められた。
- 指趾炎数の消失を達成した被験者の割合：デュークラバシチニブ継続群での指趾炎数の消失を達成した被験者の割合は、Week 16 から Week 52 まで上昇し続けた。デュークラバシチニブ切替え群での指趾炎数の消失を達成した被験者の割合は、Week 16 から Week 48 の間で上昇し、Week 52 まで維持された（3.1.4.5 項参照）。デュークラバシチニブ群とプラセボ群の差が Week 8 の後に認められた。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被験者でも、同様の反応が認められた。
- PGA-F スコア 0 又は 1 を達成した被験者の割合：デュークラバシチニブ継続群での PGA-F スコア 0 又は 1 を達成した被験者の割合は Week 16 から Week 32 まで上昇し続け、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の PGA-F スコア 0 又は 1 を達成した被験者の割合は Week 16 から Week 48 まで上昇し、Week 52 まで維持された（3.1.4.6 項参照）。
- MDA を達成した被験者の割合：デュークラバシチニブ継続群での MDA 達成率は、Week 16 から Week 40 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 MDA 達成率は、Week 16 から Week 48 までの間で上昇し、Week 52 まで維持された（3.1.5.1 項参照）。デュークラバシチニブ群とプラセボ群の差が Week 8 の後に認められた。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被験者でも、同様の反応が認められた。
- DAS28-CRP のベースラインからの変化量：デュークラバシチニブ継続群での 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の 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（3.1.5.2 項参照）。
- DAS28-CRP 低疾患活動性を達成した被験者の割合：デュークラバシチニブ継続群で低疾患活動性を達成した被験者の割合は Week 16 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切替え群で低疾患活動性を達成した被験者の割合は Week 16 から Week 40 の間に上昇し、Week 52 まで維持された（3.1.5.2 項参照）。デュークラバシチニブ群とプラセボ群の差が Week 4 の後に認められた。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被験者でも、同様の反応が認められた。
- HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量：デュークラバシチニブ継続群では、Week 16 の後、HAQ-DI スコアの平均変化量（改善）は Week 20 から Week 32 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 Week 16 の後、HAQ-DI スコアの平均変化量（改善）は Week 20 から Week 52 まで増加した。Week 52 時点でのデュークラバシチニブ切替え群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と同程度であった（3.1.7.1 項参

照）。デュークラバシチニブ群とプラセボ群の差が Week 8 の後に認められた。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被験者でも、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：デュークラバシチニブ継続群での HAQ-DI スコアに臨床的意味のある改善が認められた被験者の割合は、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切替え群での HAQ-DI スコアに臨床的意味のある改善が認められた被験者の割合は、Week 20 から Week 52 の間で上昇し、その割合は Week 52 時点でデュークラバシチニブ継続群と同程度であった（3.1.7.1 項参照）。デュークラバシチニブ群とプラセボ群の差が Week 8 の後に認められた。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被験者でも、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：デュークラバシチニブ継続群での SF-36 PCS スコアのベースラインからの平均変化量は、Week 16 から Week 40 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の SF-36 PCS スコアのベースラインからの平均変化量は、Week 16 から Week 52 の間に増加し、その変化量は Week 52 時点でデュークラバシチニブ継続群と同程度に達した（3.1.7.2 項参照）。デュークラバシチニブ群とプラセボ群の差が Week 4 の後に認められた。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被験者でも、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：デュークラバシチニブ継続群での FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量は Week 16 から Week 52 まで増加し続けた。デュークラバシチニブ切替え群での FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量は Week 16 から Week 52 の間に増加した（3.1.7.3 項参照）。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。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も、同様の反応が認められた。

IM011054 試験

- PsA-modified SvdH 総スコア：
  Week 52 時点での予備的データ（デュークラバシチニブ群：163/306 例、プラセボ群：158/310 例）の事後解析では、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。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（3.1.6 項参照）。

6 参考文献

[1] European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Psoriatic Arthritis. Doc Ref CHMP/EWP/438/04. 01 Jul 2007.

[2] Tucker LJ, Coates LC, Helliwell PS. Assessing disease activity in psoriatic arthritis: a literature review. Rheumatol Ther 2019;6:23–32.

[3] Kerschbaumer A, Smolen JS, Aletaha D. Disease activity assessment in patients with psoriatic arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2018;32:401-14.

[4] Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naive patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. Ann Rheum Dis 2017;76:79-87.

[5] Deodhar A, Helliwell PS, Boehncke W-H, et al. Guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who were biologic-naive or had previously received TNFα inhibitor treatment (DISCOVER-1): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2020;395:1115-25.

[6] FitzGerald O, Helliwell P, Mease P, et al. Application of composite disease activity scores in psoriatic arthritis to the PRESTA data set. Ann Rheum Dis 2012;71:358-62.

[7] van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, et al. ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2009;68:1811-8.

[8] Machado P, Landewé R, Lie E, et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. Ann Rheum Dis 2011;70:47-53

[9] Machado PM, Landewé R, van der Heijde D, et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): 2018 update of the nomenclature for disease activity states. Ann Rheum Dis 2018;77:1539-40.

[10] Bowes J, Orozco G, Flynn E, et al. Confirmation of TNIP1 and IL23A as susceptibility loci for psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 2011;70:1641-4.

[11] EuroQol: the current state of play. HealthPolicy1996. EuroQol: the current state of play. HealthPolicy. 1996; 37:53–72

[12] Mease PJ, Gottlieb AB, Berman A, et al. The Efficacy and Safety of Clazakizumab, an Anti-Interleukin-6 Monoclonal Antibody, in a Phase IIb Study of Adults With Active Psoriatic Arthritis. Arthritis Rheumatol 2016;68:2163-73.

[13] Araujo EG, Englbrecht M, Hoepken S, et al. Effects of ustekinumab versus tumor necrosis factor inhibition on enthesitis: Results from the enthesial clearance in psoriatic arthritis (ECLIPSA) study. Semin Arthritis Rheum 2019;48:632-7.

[14] 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.

[15] Lai TL, Au CK, Chung HY, et al. Fatigue in psoriatic arthritis: Is it related to disease activity? Int J Rheum Dis 2021;24:418-25.

[16] Lee CH, Giuliani F. The Role of Inflammation in Depression and Fatigue. Front Immunol 2019;10:1696

[17] Krajewska-Włodarczyk M, Owczarczyk-Saczonek A, Placek W. Prevalence and severity of fatigue in psoriasis and psoriatic arthritis. Postepy Dermatol Alergol 2020;37:46-51.

Table of Contents

用語及び略号一覧 7
1 医薬品への曝露 12
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 12
1.1.1 統合解析 15
1.1.1.1 試験期間 15
1.1.1.2 解析対象期間 15
1.1.1.3 解析対象集団 16
1.1.1.4 内因性及び外因性要因別の部分集団解析 17
1.1.1.5 日本人部分集団解析 17
1.1.2 安全評価項目 17
1.1.2.1 有害事象 17
1.1.2.2 臨床検査値 18
1.1.2.3 バイタルサイン及び心電図 18
1.2 全般的な曝露状況 18
1.2.1 被験者の内訳 18
1.2.2 治験薬の曝露 22
1.3 被験者の人口統計学的特性及びその他の特性 27
1.3.1 ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性 27
1.3.2 既往歴 35
1.3.3 併用薬 36
2 有害事象 40
2.1 有害事象の解析 40
2.1.1 比較的よく見られる有害事象 44
2.1.1.1 治験薬と関連のある有害事象 54
2.1.1.2 重症度別の有害事象 54
2.1.2 死亡 55
2.1.3 その他の重篤な有害事象 55
2.1.4 その他の重要な有害事象 64
2.1.4.1 投与中止に至った有害事象 64
2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 72
2.1.5.1 皮膚関連事象 72
2.1.5.2 感染症 80
2.1.5.3 悪性腫瘍 102
2.1.5.4 横紋筋融解症／ミオパチー 107
2.1.5.5 心血管事象 107
2.1.5.6 うつ病及び SIB 121
2.2 個別有害事象の文章による説明 125

3 臨床検査値の評価 125
3.1 血液学的検査 125
3.1.1 ベースラインからの平均変化量 125
3.1.2 最悪グレード別の臨床検査値 125
3.1.3 ベースラインからのグレード変化 126
3.1.4 血液学的検査に関する有害事象 127
3.2 血液生化学検査 127
3.2.1 肝機能検査 127
3.2.1.1 ベースラインからの平均変化量 127
3.2.1.2 最悪グレード別の肝機能検査値 127
3.2.1.3 ベースラインからのグレード変化 128
3.2.1.4 肝機能検査値の顕著な異常 128
3.2.1.5 肝機能検査に関する有害事象 139
3.2.2 薬物性肝障害 139
3.2.3 腎機能検査 139
3.2.3.1 ベースラインからの平均変化量 139
3.2.3.2 最悪グレード別の腎機能検査値 139
3.2.3.3 ベースラインからのグレード変化 139
3.2.3.4 腎機能に関する有害事象 140
3.2.4 CPK 上昇 141
3.2.4.1 ベースラインからの平均変化量 141
3.2.4.2 最悪グレード別の CPK 値 141
3.2.4.3 ベースラインからのグレード変化 143
3.2.4.4 CPK 上昇に関する有害事象 144
3.2.5 脂質検査 144
3.2.5.1 コレステロール 144
3.2.5.2 トリグリセリド 146
3.2.6 その他の血液生化学検査 148
3.2.6.1 最悪グレード別のその他の血液生化学検査値 148
3.2.6.2 ベースラインからのグレード変化 148
3.2.6.3 その他の血液生化学検査に関する有害事象 149
3.3 その他の臨床検査 149
3.3.1 血清免疫グロブリン 149
3.3.2 HbA1c 150
3.3.3 CRP 150
3.4 尿検査 150
4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 151
4.1 心電図 151
4.1.1 ベースラインからの平均変化量 151

4.1.2 ECG 検査値の顕著な異常 151
4.2 バイタルサイン 151
5 特別な患者集団及び状況下における安全性 151
5.1 内因性要因及び外因性要因 152
5.1.1 内因性要因 156
5.1.1.1 年齢 156
5.1.1.2 性別 156
5.1.1.3 人種 156
5.1.1.4 体重 156
5.1.1.5 BMI 157
5.1.2 外因性要因 157
5.1.2.1 地域 157
5.1.2.2 TNF 阻害剤治療歴 157
5.1.2.3 生物学的製剤を除く DMARD の併用 157
5.1.2.4 メトトレキサートの併用 158
5.1.2.5 NSAID の併用 158
5.1.2.6 コルチコステロイドの併用 158
5.1.2.7 罹患期間 158
5.2 日本人 PsA 被験者における安全性 159
5.3 薬物相互作用 163
5.4 妊娠及び授乳時の使用 163
5.5 過量投与 164
5.6 薬物乱用 164
5.7 離脱症状及び反跳現象 164
5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 164
6 市販後データ 164
7 参考文献 165

List Of Tables

Table 1.1-1: 臨床的安全性を評価した試験 13
Table 1.1.1.3-1: 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） 16
Table 1.2.1-1: 投与期間終了時の状況：プラセボ対照期間 - All PsA Safety Pool - 治験薬投与集団 20
Table 1.2.1-2: 投与期間終了時の状況：52 週間統合期間 - Phase 3 Safety Pool - 治験薬投与集団 21
Table 1.2.2-1: 治験薬の曝露期間：プラセボ対照期間 - All PsA Safety Pool - 治験薬投与集団 23
Table 1.2.2-2: 治験薬の曝露期間：52 週間統合期間 - Phase 3 Safety Pool - 治験薬投与集団 25
Table 1.3.1-1: ベースライン時の人口統計学的特性- All PsA Safety Pool - 治験薬投与集団 27
Table 1.3.1-2: ベースライン時の疾患特性- All PsA Safety Pool - 治験薬投与集団 29
Table 1.3.3-1: Day 1 に使用された主な併用薬 All PsA Safety Pool - 治験薬投与集団 36
Table 2.1-1: 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 42
Table 2.1-2: 安全性の要約 - 52 週間統合期間 - Phase 3 Safety Pool - 治験薬投与集団 43
Table 2.1-3: 安全性の要約 - 累積統合期間 - Phase 3 Safety Pool - 治験薬投与集団 44
Table 2.1.1-1: 1%超の被験者で報告された有害事象（SOC 及び PT 別）：プラセボ対照期間 - All PsA Safety Pool - 治験薬投与集団 46
Table 2.1.1-2: 2%以上の被験者で報告された有害事象（SOC 及び PT 別）：52 週間統合期間 - Phase 3 Safety Pool - 治験薬投与集団 50
Table 2.1.3-1: 重篤な有害事象：プラセボ対照期間 - All PsA Safety Pool - 治験薬投与集団 56
Table 2.1.3-2: 重篤な有害事象：52 週間統合期間 - Phase 3 Safety Pool - 治験薬投与集団 59
Table 2.1.4.1-1: 投与中止に至った有害事象：プラセボ対照期間 - All PsA Safety Pool - 治験薬投与集団 65
Table 2.1.4.1-2: 投与中止に至った有害事象：52 週間統合期間 - Phase 3 Safety Pool - 治験薬投与集団 68

Table 2.1.5.1-1: 皮膚関連事象 - プラセボ対照期間 - All PsA Safety Pool - 治験薬投与集団 74
Table 2.1.5.1-2: ざ瘡関連事象 - プラセボ対照期間 - All PsA Safety Pool - 治験薬投与集団 76
Table 2.1.5.1-3: 皮膚関連事象 - 52 週間統合期間 - Phase 3 Safety Pool - 治験薬投与集団 77
Table 2.1.5.1-4: ざ瘡関連事象 - 52 週間統合期間 - Phase 3 Safety Pool - 治験薬投与集団 79
Table 2.1.5.2-1: 感染症 - プラセボ対照期間 - All PsA Safety Pool - 治験薬投与集団..... 82
Table 2.1.5.2-2: 感染症 - 52 週間統合期間 - Phase 3 Safety Pool - 治験薬投与集団 87
Table 2.1.5.2-3: Adjudication Committee に確認された帯状疱疹が認められた被験者 - 054 試験、055 試験及び 084 試験 Part A 96
Table 2.1.5.3-1: 悪性腫瘍 - 52 週間統合期間 - Phase 3 Safety Pool - 治験薬投与集団 104
Table 2.1.5.3-2: 悪性腫瘍が認められた被験者 - 054 試験、055 試験及び 084 試験 Part A 105
Table 2.1.5.5-1: Adjudication Committee に確認された心血管事象 - プラセボ対照期間 - All PsA Safety Pool - 治験薬投与集団 109
Table 2.1.5.5-2: Adjudication Committee に確認された心血管事象 - 52 週間統合期間 - Phase 3 Safety Pool - 治験薬投与集団..... 110
Table 2.1.5.5-3: Adjudication Committee に確認された MACE 又は Extended MACE が認められた被験者- 054 試験、055 試験及び 084 試験 Part A 111
Table 2.1.5.5-4: Adjudication Committee に確認された血栓塞栓事象 - プラセボ対照期間 - All PsA Safety Pool - 治験薬投与集団..... 115
Table 2.1.5.5-5: Adjudication Committee に確認された血栓塞栓事象 - 52 週間統合期間 - Phase 3 Safety Pool - 治験薬投与集団..... 116
Table 2.1.5.5-6: Adjudication Committee に確認された血栓塞栓事象が認められた被験者- 054 試験、055 試験及び 084 試験 Part A..... 117
Table 2.1.5.5-7: その他の心血管事象が認められた被験者 - 054 試験、055 試験及び 084 試験 Part A 119
Table 2.1.5.6-1: うつ病事象 - プラセボ対照期間 - All PsA Safety Pool - 治験薬投与集団..... 123
Table 2.1.5.6-2: うつ病事象 - 52 週間統合期間 - Phase 3 Safety Pool - 治験薬投与集団 124
Table 3.2.1.4-1: ALT、AST 及び総ビリルビンの増加：プラセボ対照期間 - All PsA Safety Pool - 治験薬投与集団..... 129

Table 3.2.1.4-2: ALT、AST 及び総ビリルビンの増加：52 週間統合期間 - Phase 3 Safety Pool - 治験薬投与集団 130

Table 3.2.1.4-3: 054 試験、055 試験及び 084 試験 Part A でベースライン後に ALT 及び/又は AST が ULN の 5 倍超増加した被験者 131

Table 3.2.1.4-4: 054 試験、055 試験及び 084 試験 Part A でベースライン後に AST 又は ALT が ULN の 10 倍超又は 20 倍超増加した被験者 134

Table 3.2.4.2-1: グレード 2、3 及び 4 の CPK 上昇 - 治験薬投与集団 141

Table 3.2.4.2-2: 054 試験、055 試験及び 084 試験 Part A でベースライン後に CPK 上昇（グレード 4）が認められた被験者 142

Table 5.1-1: 内因性要因別の有害事象の発現状況：プラセボ対照期間 - All PsA Safety Pool - 治験薬投与集団 153

Table 5.1-2: 外因性要因別の有害事象の発現状況：プラセボ対照期間 - All PsA Safety Pool - 治験薬投与集団 154

Table 5.2-1: 安全性の要約 - プラセボ対照期間 - 治験薬投与集団（055 試験の日本人部分集団） 160

Table 5.2-2: 全ての有害事象 - プラセボ対照期間 - 治験薬投与集団（055 試験の日本人部分集団） 160

Table 5.2-3: 全ての有害事象 - 52 週投与期間 - 治験薬投与集団（055 試験の日本人部分集団） 162

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	－
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
CES	carboxylesterase	カルボキシルエステラーゼ
CI	confidence interval	信頼区間

略号	英語	日本語
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
EQ VAS	EuroQol visual analogue scale	－
EQ-5D-5L	5-level EuroQoL 5-dimension	5 段階の EuroQoL 5 項目法

略号	英語	日本語
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
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

略号	英語	日本語
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
R^2	coefficient of determination	決定係数
SAP	statistical analysis plan	統計解析計画書
SCS	Summary of Clinical Safety	ー
SD	standard deviation	標準偏差

略号	英語	日本語
[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 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

PsA 患者におけるデュークラバシチニブの臨床的安全性の評価には、国際共同第 3 相試験である IM011055 試験（以下、055 試験）及び海外第 3 相試験である IM011054 試験（以下、054 試験）、海外第 2 相試験である IM011084 試験（以下、084 試験）パート A の結果を用いた。

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 055 試験及び 054 試験は継続中であり、本申請における安全性の評価には、055 試験は最後の被験者が Week 52 を完了する時点（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。

本概要には、これら 3 試験（055 試験、054 試験及び 084 試験）を用いた PsA における安全性統合解析（以下、ISS）の結果を中心に記載し（詳細は 1.1.1 項参照）、個々の試験の結果は M2.7.6 及び各試験の CSR に示した。

本申請において臨床的安全性の評価に用いた試験を Table 1.1-1 に示す。各試験の試験デザイン及び概要は【M2.7.6、5 項】に示した。

Table 1.1-1:　　臨床的安全性を評価した試験

試験の種類 試験番号	対象	試験デザイン	用法・用量	安全性解析 対象者数
IM011055 国際共同第 3 相 （評価資料）	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	52 週間、ランダム化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照 DEUC、プラセボ又はアプレミラスト*に 3：3：1 の比でランダム化。 DEUC 又はアプレミラストにランダム化された被験者は Week 52 まで投与を継続。 プラセボにランダム化された被験者は、Week 16 に DEUC に再割付けされ Week 52 まで投与を継続。 OLE 期間（任意）：全ての被験者は Week 156 まで DEUC の投与を継続。	• DEUC 6 mg QD • プラセボ QD • アプレミラスト 30 mg BID	ランダム化 729 例（うち日本人被験者数 24 例） プラセボ対照投与期間 治験薬投与 728 例（24 例） • DEUC 群：312 例（9 例） • プラセボ群：311 例（8 例） • アプレミラスト群：105 例（7 例） 実薬投与期間 治験薬投与 674 例（23 例） • DEUC 群：292 例（9 例） • プラセボ群：292 例（7 例） • アプレミラスト群：90 例（7 例）
IM011054 海外第 3 相 （評価資料）	生物学的製剤未治療の疾患活動性を有する PsA 患者	52 週間、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照 DEUC 又はプラセボに 1：1 の比でランダム化。 DEUC にランダム化された被験者は Week 52 まで投与を継続。 プラセボにランダム化された被験者は、Week 16 に DEUC に再割付けされ Week 52 まで投与を継続。 OLE 期間（任意）：全ての被験者は Week 156 まで DEUC の投与を継続。	• DEUC 6 mg QD • プラセボ QD	ランダム化 670 例 プラセボ対照投与期間 治験薬投与例 665 例 • DEUC 群：332 例 • プラセボ群：333 例 実薬投与期間 治験薬投与 615 例 • DEUC 群：309 例 • プラセボ群：306 例

試験の種類 試験番号	対象	試験デザイン	用法・用量	安全性解析 対象者数
IM011084 パート A 海外第 2 相 （評価資料）	生物学的製剤未治療又は TNF 阻害剤の治療歴がある疾患活動性を有する PsA 患者	16 週間、ランダム化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照 DEUC（6 mg QD 又は 12 mg QD）又はプラセボに 1：1：1 の比でランダム化。	• DEUC 6 mg QD • DEUC 12 mg QD • プラセボ QD	ランダム化及び治験薬投与 203 例 • DEUC 投与例 137 例（DEUC 6 mg 群：70 例、DEUC 12 mg 群：67 例） • プラセボ群：66 例
IM011084 パート B 海外第 2 相 （参考資料）	パート A の完了後、パート B への移行に同意し、適格性が確認された被験者	36 週間（Week 16～52）、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー 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 の投与を継続。MDA を達成しなかった被験者は UST を投与。 パート A でプラセボを投与した被験者は UST を投与。	• パート A でプラセボ群の被験者には UST を投与 • パート A で MDA を達成した DEUC 6 mg QD 及び 12 mg QD 群の被験者には DEUC を各用量で継続投与 • パート A で MDA を達成しなかった DEUC 6 mg QD 及び 12 mg QD 群の被験者には UST を投与	ランダム化及び治験薬投与 173 例 • DEUC 投与例 29 例（DEUC 6 mg 群：13 例、DEUC 12 mg 群：16 例） • UST 群：144 例

* 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ための実薬参照群として設定した。

1.1.1 統合解析

ISS は、All PsA Safety Pool 及び Phase 3 Safety Pool として、以下に示す試験を含めてそれぞれ解析した。

- All PsA Safety Pool：055 試験、054 試験、084 試験パート A
- Phase 3 Safety Pool：055 試験、054 試験

1.1.1.1 試験期間

055 試験及び 054 試験

両試験の試験実施期間は約 164 週で、以下の期間に分けられた。

- スクリーニング期間（4 週間）
- 治験薬投与期間（52 週間）は以下の期間から構成された。
  - プラセボ対照投与期間（16 週間）（Day 1～Week 16 まで）
  - 実薬投与期間（36 週間）（Week 16～Week 52）
- OLE 期間（104 週間）（Week 52 OLE～Week 156）
- 安全性追跡調査期間（治験薬の最終投与後 30 日間）（被験者が治験薬の投与中止後 30 日以上治験を継続している場合を除く）

084 試験

本試験はパート A 及びパート B の 2 つで構成され、パート A の試験実施期間は約 24 週間で以下の期間に分けられた。本試験のパート A 及びパート B の両方を完了した被験者の試験期間は、約 60 週間であった。

パート A

- スクリーニング期間（最長 4 週間）
- 二重盲検プラセボ対照投与期間（16 週間）（Day 1～Week 16 まで）
- 追跡調査期間（Week 16 で試験を中止した場合最長 4 週間）

パート B

- スクリーニング期間（最長 4 週間）
- 二重盲検ダブルダミー実薬対照投与期（36 週間）（Week 16～Week 52）
- 追跡調査期間（最長 4 週間）

1.1.1.2 解析対象期間

ISS には、055 試験及び 054 試験の各カットオフ時点の全ての安全性データを含めた（Table 1.1.1.3-1）。また、084 試験については、Week 16 までのプラセボ対照投与期（パート A）のデュークラバシチニブ 6 mg QD 群及びプラセボ群の全ての安全性データを All PsA Safety Pool に含めた。

1.1.1.3 解析対象集団

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。各 Safety pool で評価した解析対象期間及び対象集団を Table 1.1.1.3-1 に示す。

Table 1.1.1.3-1: 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	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
	プラセボ		
	アプレミラスト		
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	Day 1～Week 104
		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	

* Phase 3 Safety Pool 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（055 試験及び 054 試験）、Week 52 でアプレミラストからデュークラバシチニブに切り替えた被験者（055 試験）

において、デュークラバシチニブ初回投与日以降に発現した安全性事象はデュークラバシチニブ投与群として集計した。

1.1.1.4 内因性及び外因性要因別の部分集団解析

ISS において、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 DMARD、メトトレキサート、NSAID、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 項）。

1.1.1.5 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 5.2 項に示した。

1.1.2 安全評価項目

1.1.2.1 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。初回投与後、CRF に記録された既存の状態が悪化した又は重篤になった場合、新たな有害事象とした。有害事象の重症度は、いずれの試験でも、軽度、中等度又は重度の 3 つに分類し、同一の被験者に同一の事象が複数回発現した場合は、最も高い重症度で集計した。有害事象と治験薬の因果関係は「関連あり」又は「関連なし」の 2 段階で判定し、治験責任医師等によって治験薬と「関連あり」と判断された事象を「治験薬と関連のある有害事象」として集計した。

プラセボ対照期間（Day 1～Week 16）は、全ての投与群において曝露期間が同様であるため、認められた有害事象は発現割合（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）で評価した。

Week 16 以降では曝露期間が異なるため、Phase 3 Safety Pool の 52 週間統合期間（Day 1～Week 52）及びデュークラバシチニブ累積投与期間（Day 1～データカットオフ）では、曝露期間で調整した発現率（100 人・年あたり、以下、EAIR）を用いた（詳細は、ISS SAP を参照のこと）。各解析対象期間での有害事象の発現頻度を比較するため、一部の解析では、プラセボ対照期間でも EAIR を示した。

なお、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。

1.1.2.1.1 特に注目した有害事象（AESI）

AESI は、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特定された。

本概要では以下の AESI について要約した。これらの AESI の特定には、MedDRA の SMQ、customized SMQ（cSMQ）及び HLT を用いて定義した（ISS SAP Section 6.4.1.5）。

- 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。

Adjudication Committee は、Infection Adjudication Committee、CV Adjudication Committee 及び SIB Adjudication Committee が設置され、各 Committee はデータモニタリング委員会とは区別され、それぞれ関連する専門知識を有する者で構成された。Adjudication Committee の構成、責任及び手順に関する詳細は、各 CSR を参照のこと。

1.1.2.2 臨床検査値

055 試験、054 試験及び 084 試験では、各治験実施計画書で規定の評価スケジュールに基づき、安全性に関する臨床検査値を評価した。

臨床検査値の要約は、ISS の All PsA Safety Pool 及び Phase 3 Safety Pool の 52 週間統合期間の結果を主に示す。臨床検査値のグレード分類は CTCAE の第 5.0 版を用いた。

1.1.2.3 バイタルサイン及び心電図

バイタルサイン（座位血圧及び心拍数）について、治験薬投与後の絶対値及びベースラインからの変化量を評価した。心拍数、収縮期血圧及び拡張期血圧については、臨床的に重要な異常を要約した。心電図について、治験薬投与後のベースラインからの変化量を評価した。Fridericia 補正 QT 間隔（QTcF）のベースラインからの変化量、PR 間隔及び QRS 間隔については、臨床的に重要な異常を要約した。

1.2 全般的な曝露状況

1.2.1 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（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（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（ISS Table 14.1.5.3）。

Table 1.2.1-1: 投与期間終了時の状況：プラセボ対照期間 - All PsA Safety Pool - 治験薬投与集団

Status n (%)	DEUC 6 mg N = 714	PBO N = 710	APR 30 mg N = 105	Total N = 1529
Completed treatment period	664 (93.0)	656 (92.4)	90 (85.7)	1410 (92.2)
Not completed the treatment period	50 (7.0)	54 (7.6)	15 (14.3)	119 (7.8)
Reason for not completing the treatment period				
Lack of efficacy	2 (0.3)	5 (0.7)	0	7 (0.5)
Adverse event	17 (2.4)	11 (1.5)	10 (9.5)	38 (2.5)
Subject request to discontinue study treatment	4 (0.6)	7 (1.0)	2 (1.9)	13 (0.9)
Subject withdrew consent	12 (1.7)	23 (3.2)	3 (2.9)	38 (2.5)
Lost to follow-up	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Administrative reasons by sponsor	3 (0.4)	1 (0.1)	0	4 (0.3)
Randomized by mistake with study treatment	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
Other	11 (1.5)	6 (0.8)	0	17 (1.1)
Discontinued treatment due to covid-19	0	0	0	0

Week 0 through Week 16 defined as Week 0 to Week 16 visit dates.
Denominators for each treatment are based on the number of subjects receiving the treatment on the first day of the treatment period.
Includes data from IM011054, IM011055 and IM011084 Part A.
Source: ISS Table 14.1.1.1

Table 1.2.1-2: 投与期間終了時の状況：52 週間統合期間 - Phase 3 Safety Pool - 治験薬投与集団

Status n (%)	DEUC 6 mg-DEUC 6 mg N = 644	PBO-DEUC 6 mg N = 598	APR 30 mg-APR 30 mg N = 105	Total N = 1347
Completed treatment period	434 (67.4)	429 (71.7)	79 (75.2)	942 (69.9)
Ongoing	117 (18.2)	114 (19.1)	0	231 (17.1)
Not completed the period	93 (14.4)	55 (9.2)	26 (24.8)	174 (12.9)
Reason for not completing the period				
Lack of efficacy	12 (1.9)	11 (1.8)	1 (1.0)	24 (1.8)
Adverse event	28 (4.3)	15 (2.5)	13 (12.4)	56 (4.2)
Subject request to discontinue study treatment	9 (1.4)	5 (0.8)	6 (5.7)	20 (1.5)
Subject withdrew consent	23 (3.6)	16 (2.7)	5 (4.8)	44 (3.3)
Lost to follow-up	4 (0.6)	3 (0.5)	0	7 (0.5)
Poor/non-compliance	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)
Administrative reasons by sponsor	4 (0.6)	1 (0.2)	0	5 (0.4)
Other	12 (1.9)	4 (0.7)	1 (1.0)	17 (1.3)
Discontinued treatment due to covid-19	0	0	0	0

Week 0 through Week 52 defined as Week 0 to Week 52 visit dates.
Denominators for each treatment are based on the number of subjects receiving the treatment on the first day of the treatment period.
Includes data from IM011054 and IM011055.
Source: ISS Table 14.1.1.2

1.2.2 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（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（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（ISS Table 14.1.5.3）。

Table 1.2.2-1: 治験薬の曝露期間：プラセボ対照期間 - All PsA Safety Pool - 治験薬投与集団

Statistic	DEUC 6 mg N = 714	PBO N = 710	APR 30 mg N = 105	Total N = 1529
At least one dose (%)	714 (100.0)	709 (99.9)	105 (100.0)	1528 (99.9)
At least 16 weeks of total exposure (%)	645 (90.3)	638 (89.9)	83 (79.0)	1366 (89.3)
Exposure in weeks (%)				
>= 1	713 (99.9)	707 (99.6)	104 (99.0)	1524 (99.7)
>= 2	710 (99.4)	706 (99.4)	103 (98.1)	1519 (99.3)
>= 3	705 (98.7)	703 (99.0)	102 (97.1)	1510 (98.8)
>= 4	703 (98.5)	700 (98.6)	99 (94.3)	1502 (98.2)
>= 5	696 (97.5)	692 (97.5)	98 (93.3)	1486 (97.2)
>= 6	691 (96.8)	689 (97.0)	97 (92.4)	1477 (96.6)
>= 7	688 (96.4)	688 (96.9)	96 (91.4)	1472 (96.3)
>= 8	685 (95.9)	686 (96.6)	94 (89.5)	1465 (95.8)
>= 9	682 (95.5)	676 (95.2)	93 (88.6)	1451 (94.9)
>= 10	678 (95.0)	672 (94.6)	92 (87.6)	1442 (94.3)
>= 11	676 (94.7)	670 (94.4)	91 (86.7)	1437 (94.0)
>= 12	675 (94.5)	666 (93.8)	91 (86.7)	1432 (93.7)
>= 13	670 (93.8)	664 (93.5)	91 (86.7)	1425 (93.2)
>= 14	667 (93.4)	661 (93.1)	89 (84.8)	1417 (92.7)
>= 15	664 (93.0)	657 (92.5)	88 (83.8)	1409 (92.2)
>= 16	645 (90.3)	638 (89.9)	83 (79.0)	1366 (89.3)

Statistic	DEUC 6 mg N = 714	PBO N = 710	APR 30 mg N = 105	Total N = 1529
Duration of exposure (days)				
N	714	710	105	1529
Mean (sd)	108.2 (18.23)	108.0 (18.14)	101.2 (28.01)	107.6 (19.08)
Median	112.0	112.0	112.0	112.0
Min, Max	1, 131	1, 161	3, 122	1, 161
Total exposure in patient years	211.5	209.9	29.1	450.5

Exposure is summarized according to treatments groups assigned on Day 1 and includes all exposure up to Week 16.
The duration (in days) within each study period is defined as:
Last dose date within each period - First dose date within each period + 1.
Total exposure in patient-years is calculated as the sum of exposure from all subjects divided by 365.25.
Frequency of exposure in weeks is a cumulative frequency.
Includes data from IM011054, IM011055 and IM011084 Part A.
Source: ISS Table 14.1.5.1

Table 1.2.2-2: 治験薬の曝露期間：52 週間統合期間 - Phase 3 Safety Pool - 治験薬投与集団

Statistic	DEUC 6 mg-DEUC 6 mg N = 644	PBO-DEUC 6 mg N = 598	APR 30 mg-APR 30 mg N = 105	Total N = 1347
At least one dose (%)	644 (100.0)	598 (100.0)	105 (100.0)	1347 (100.0)
At least 16 weeks of total exposure (%)	601 (93.3)	536 (89.6)	89 (84.8)	1226 (91.0)
At least 26 weeks of total exposure (%)	567 (88.0)	464 (77.6)	85 (81.0)	1116 (82.9)
At least 52 weeks of total exposure (%)	412 (64.0)	0	73 (69.5)	485 (36.0)
Exposure in weeks (%)				
>= 1	643 (99.8)	595 (99.5)	104 (99.0)	1342 (99.6)
>= 2	641 (99.5)	591 (98.8)	103 (98.1)	1335 (99.1)
>= 4	636 (98.8)	589 (98.5)	99 (94.3)	1324 (98.3)
>= 8	620 (96.3)	575 (96.2)	94 (89.5)	1289 (95.7)
>= 12	611 (94.9)	564 (94.3)	91 (86.7)	1266 (94.0)
>= 16	601 (93.3)	536 (89.6)	89 (84.8)	1226 (91.0)
>= 20	595 (92.4)	511 (85.5)	87 (82.9)	1193 (88.6)
>= 24	585 (90.8)	499 (83.4)	86 (81.9)	1170 (86.9)
>= 28	562 (87.3)	463 (77.4)	84 (80.0)	1109 (82.3)
>= 32	541 (84.0)	458 (76.6)	83 (79.0)	1082 (80.3)
>= 36	499 (77.5)	404 (67.6)	82 (78.1)	985 (73.1)
>= 40	497 (77.2)	3 (0.5)	81 (77.1)	581 (43.1)
>= 44	466 (72.4)	0	79 (75.2)	545 (40.5)
>= 48	458 (71.1)	0	78 (74.3)	536 (39.8)
>= 52	412 (64.0)	0	73 (69.5)	485 (36.0)

Statistic	DEUC 6 mg-DEUC 6 mg N = 644	PBO-DEUC 6 mg N = 598	APR 30 mg-APR 30 mg N = 105	Total N = 1347
Duration of exposure (days)				
N	644	598	105	1347
Mean (sd)	311.5 (94.63)	218.8 (65.29)	298.5 (121.84)	269.3 (96.78)
Median	364.0	252.0	364.0	254.0
Min, Max	1, 398	1, 294	3, 377	1, 398
Total exposure in patient years	549.2	358.3	85.8	993.3

Exposure is summarized according to the number of subjects exposed to each treatment and includes all exposure up to Week 52.
The duration (in days) within each study period is defined as:
Last dose date within each period - First dose date within each period + 1.
Total exposure in patient-years is calculated as the sum of exposure from all subjects divided by 365.25.
Frequency of exposure in weeks is a cumulative frequency.
Subjects may have received more than one treatment.
Includes data from IM011054 and IM011055.
Source: ISS Table 14.1.5.2

1.3 被験者の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1 ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性

All PsA Safety pool の人口学的特性及びその他の特性を以下に示す。Phase 3 Safety Pool のデュークラバシチニブ群及びプラセボ群の人口統計学的特性については、055 試験及び 054 試験の有効性統合解析の結果【M2.7.3、3.1.2 項】を参照のこと。

All PsA Safety Pool のベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性は、アプレミラスト群の TNF 阻害剤未治療（86.7%）を除き、投与群（デュークラバシチニブ群、プラセボ群及びアプレミラスト群）間でおおむね均衡しており、疾患活動性を有する PsA 患者集団を表していた（Table 1.3.1-1 及び Table 1.3.1-2）。

治験薬投与集団全体で、約半数は男性（49.2%）で白人が多く（78.4%）、ベースライン時の平均年齢は 50.3 歳、平均 BMI は 30.12 kg/m^2 であった。PsA の罹患期間の中央値は 4.025 年（範囲：−0.05～60.17 年）、BSA が 3%以上かつ sPGA が 2 以上の被験者におけるベースライン時の平均 PASI スコアは 9.07、被験者による全般評価の疾患活動性スコアの平均値は 62.2 及び疼痛スコアの平均値は 61.6、DAS28-CRP の平均スコアは 4.922、平均 hsCRP は 13.126 mg/L であった。ベースライン時に腱付着部炎が認められた被験者は LEI で 49.2%、SPARCC で 61.3%であり、多発性関節炎が認められた被験者は 75.2%であった。また、ベースライン時に csDMARD を使用していた被験者の割合（CRF に基づく）は 60.4%で、メトトレキサートは 56.0%（投与量の中央値は 15 mg/週）、NSAID は 61.9%、グルココルチコイドは 18.1%の被験者が使用していた。TNF 阻害剤未治療の被験者は 48.7%、治療歴のある被験者は 7.8%であり、TNF 阻害剤未治療の被験者を登録した 054 試験の被験者（43.5%）は報告なしとされた。

Table 1.3.1-1: ベースライン時の人口統計学的特性- All PsA Safety Pool - 治験薬投与集団

	DEUC 6 mg N = 714	PBO N = 710	APR 30 mg N = 105	Total N = 1529
Age (years)				
N	714	710	105	1529
Mean	50.2	50.6	49.1	50.3
Median	51.0	51.0	48.0	51.0
Min, Max	21, 86	21, 83	18, 83	18, 86
SD	12.39	12.42	13.47	12.48

	DEUC 6 mg N = 714	PBO N = 710	APR 30 mg N = 105	Total N = 1529
Age categorization n (%)				
< 40	161 (22.5)	153 (21.5)	28 (26.7)	342 (22.4)
40-< 65	461 (64.6)	455 (64.1)	60 (57.1)	976 (63.8)
65-< 75	77 (10.8)	92 (13.0)	13 (12.4)	182 (11.9)
>= 75	15 (2.1)	10 (1.4)	4 (3.8)	29 (1.9)
Baseline weight (kg)				
N	714	710	105	1529
Mean	85.10	84.46	85.04	84.80
Median	83.15	82.55	81.30	82.90
Min, Max	38.5, 172.4	43.0, 189.1	45.1, 151.6	38.5, 189.1
SD	19.345	18.895	21.398	19.276
Baseline weight categories (kg) n (%)				
< 90 kg – from CRF	447 (62.6)	454 (63.9)	66 (62.9)	967 (63.2)
>= 90 kg – from CRF	267 (37.4)	256 (36.1)	39 (37.1)	562 (36.8)
Baseline BMI (kg/m^2)				
N	712	710	105	1527
Mean	30.11	30.07	30.51	30.12
Median	29.35	29.31	29.23	29.33
Min, Max	15.2, 65.2	17.0, 63.2	18.7, 59.6	15.2, 65.2
SD	6.424	6.157	7.547	6.382
Baseline BMI categories (kg/m^2) n (%)				
< 25	146 (20.4)	153 (21.5)	27 (25.7)	326 (21.3)
25-< 30	251 (35.2)	234 (33.0)	28 (26.7)	513 (33.6)
30-< 35	185 (25.9)	201 (28.3)	25 (23.8)	411 (26.9)
>= 35	130 (18.2)	122 (17.2)	25 (23.8)	277 (18.1)
Not reported	2 (0.3)	0	0	2 (0.1)
Sex n (%)				
Male	369 (51.7)	334 (47.0)	49 (46.7)	752 (49.2)
Female	345 (48.3)	376 (53.0)	56 (53.3)	777 (50.8)

	DEUC 6 mg N = 714	PBO N = 710	APR 30 mg N = 105	Total N = 1529
Race n (%)				
White	551 (77.2)	582 (82.0)	65 (61.9)	1198 (78.4)
Black or African American	7 (1.0)	2 (0.3)	0	9 (0.6)
American Indian or Alaska native	30 (4.2)	26 (3.7)	4 (3.8)	60 (3.9)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Other	49 (6.9)	40 (5.6)	8 (7.6)	97 (6.3)
Asian	77 (10.8)	59 (8.3)	28 (26.7)	164 (10.7)
Ethnicity n (%)				
Hispanic or Latino	159 (22.3)	151 (21.3)	16 (15.2)	326 (21.3)
Not Hispanic or Latino	423 (59.2)	422 (59.4)	64 (61.0)	909 (59.5)
Unknown	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
Not reported	131 (18.3)	137 (19.3)	25 (23.8)	293 (19.2)
Country by geographic region n(%)				
North America	112 (15.7)	122 (17.2)	12 (11.4)	246 (16.1)
South/Latin America	131 (18.3)	129 (18.2)	11 (10.5)	271 (17.7)
Europe	388 (54.3)	393 (55.4)	51 (48.6)	832 (54.4)
Asia	71 (9.9)	55 (7.7)	27 (25.7)	153 (10.0)
Rest of the world	12 (1.7)	11 (1.5)	4 (3.8)	27 (1.8)

BMI=Body Mass Index; CRF=Case Report Form
Includes data from IM011054, IM011055 and IM011084 Part A.
Source: ISS Table 14.1.3.1.1

Table 1.3.1-2: ベースライン時の疾患特性- All PsA Safety Pool - 治験薬投与集団

	DEUC 6 mg N = 714	PBO N = 710	APR 30 mg N = 105	Total N = 1529
Age at disease onset (years)				
N	714	710	105	1529
Mean	43.5	43.2	44.4	43.5
Median	44.0	43.0	42.0	43.0
Min, Max	9, 82	3, 78	13, 77	3, 82
SD	13.45	13.11	13.26	13.28
Age at disease onset categorization n (%)				
< 18	15 (2.1)	7 (1.0)	1 (1.0)	23 (1.5)
18-39	264 (37.0)	291 (41.0)	42 (40.0)	597 (39.0)
>= 40	435 (60.9)	412 (58.0)	62 (59.0)	909 (59.5)

	DEUC 6 mg N = 714	PBO N = 710	APR 30 mg N = 105	Total N = 1529
Duration of disease (years)				
N	714	710	105	1529
Mean	6.401	6.963	4.701	6.545
Median	3.855	4.548	2.420	4.025
Min, Max	-0.05, 60.17	0.22, 41.80	0.26, 39.03	-0.05, 60.17
SD	7.5544	7.2383	6.4484	7.3550
Duration of disease categorization n (%)				
< Median (4.02 years)	363 (50.8)	333 (46.9)	68 (64.8)	764 (50.0)
>= Median (4.02 years)	351 (49.2)	377 (53.1)	37 (35.2)	765 (50.0)
PsA Subtype at Baseline n (%)				
Polyarthritis	483 (75.0)	493 (76.6)	72 (68.6)	1048 (75.2)
Oligoarthritis	91 (14.1)	84 (13.0)	17 (16.2)	192 (13.8)
Predominant distal interphalangeal joint involvement	58 (9.0)	51 (7.9)	12 (11.4)	121 (8.7)
Predominant axial involvement	6 (0.9)	8 (1.2)	4 (3.8)	18 (1.3)
Arthritis mutilans	6 (0.9)	8 (1.2)	0	14 (1.0)
Not reported	70 (10.9)	66 (10.2)	0	136 (9.8)
PsA Phenotype at Baseline n (%)				
Peripheral arthritis	541 (84.0)	549 (85.2)	84 (80.0)	1174 (84.3)
Peripheral plus psoriatic spondyloarthritis	103 (16.0)	95 (14.8)	21 (20.0)	219 (15.7)
Not reported	70 (10.9)	66 (10.2)	0	136 (9.8)
Screening hsCRP concentration n (%)				
< 10 mg/L	370 (51.8)	367 (51.7)	63 (60.0)	800 (52.3)
>= 10 mg/L	274 (38.4)	277 (39.0)	42 (40.0)	593 (38.8)
Not reported	70 (9.8)	66 (9.3)	0	136 (8.9)
Baseline hsCRP (mg/L)				
N	714	710	105	1529
Mean	12.752	13.916	10.333	13.126
Median	6.350	7.345	6.200	6.840
Min, Max	0.22, 137.67	0.15, 252.20	0.44, 87.34	0.15, 252.20
SD	17.6743	20.6786	13.9282	18.9281

	DEUC 6 mg N = 714	PBO N = 710	APR 30 mg N = 105	Total N = 1529
Baseline BSA >=3% n (%)				
Yes	483 (67.6)	483 (68.0)	60 (57.1)	1026 (67.1)
No	228 (31.9)	221 (31.1)	43 (41.0)	492 (32.2)
Not reported	3 (0.4)	6 (0.8)	2 (1.9)	11 (0.7)
Prior TNFi use from CRF n (%)				
Treatment-experienced	51 (7.1)	55 (7.7)	14 (13.3)	120 (7.8)
Treatment-naive	331 (46.4)	322 (45.4)	91 (86.7)	744 (48.7)
Not reported	332 (46.5)	333 (46.9)	0	665 (43.5)
Baseline csDMARD use from CRF n (%)				
Yes	430 (60.2)	425 (59.9)	68 (64.8)	923 (60.4)
No	214 (30.0)	219 (30.8)	37 (35.2)	470 (30.7)
Not reported	70 (9.8)	66 (9.3)	0	136 (8.9)
Number of bDMARDs used prior to first treatment n (%)				
0	702 (98.3)	698 (98.3)	105 (100.0)	1505 (98.4)
1	10 (1.4)	12 (1.7)	0	22 (1.4)
2	2 (0.3)	0	0	2 (0.1)
>= 3	0	0	0	0
Baseline non-biologic DMARDs use n (%)				
Yes	475 (66.5)	468 (65.9)	68 (64.8)	1011 (66.1)
No	239 (33.5)	242 (34.1)	37 (35.2)	518 (33.9)
Baseline MTX use n (%)				
Yes	404 (56.6)	396 (55.8)	56 (53.3)	856 (56.0)
No	310 (43.4)	314 (44.2)	49 (46.7)	673 (44.0)
Baseline MTX weekly dose (mg)				
N	372	364	55	791
Mean	16.40	16.65	15.52	16.45
Median	15.00	15.00	15.00	15.00
Min, Max	0.6, 140.0	2.5, 25.0	7.5, 25.0	0.6, 140.0
SD	8.097	4.918	4.517	6.586
Baseline NSAID use n (%)				
Yes	426 (59.7)	444 (62.5)	76 (72.4)	946 (61.9)
No	288 (40.3)	266 (37.5)	29 (27.6)	583 (38.1)

	DEUC 6 mg N = 714	PBO N = 710	APR 30 mg N = 105	Total N = 1529
Baseline Glucocorticoids use n (%)				
Yes	114 (16.0)	143 (20.1)	20 (19.0)	277 (18.1)
No	600 (84.0)	567 (79.9)	85 (81.0)	1252 (81.9)
Reason for discontinuation of prior TNFi use n (%)				
Inadequate efficacy response	33 (4.6)	42 (5.9)	10 (9.5)	85 (5.6)
Intolerability	5 (0.7)	3 (0.4)	0	8 (0.5)
Loss of access to treatment	3 (0.4)	1 (0.1)	1 (1.0)	5 (0.3)
Other	7 (1.0)	7 (1.0)	0	14 (0.9)
Not reported	666 (93.3)	657 (92.5)	94 (89.5)	1417 (92.7)
Baseline Tender (68) Joint count				
N	713	709	105	1527
Mean	17.3	17.7	16.8	17.5
Median	14.0	14.0	13.0	14.0
Min, Max	1, 68	2, 68	3, 59	1, 68
SD	11.91	12.52	11.92	12.19
Baseline Swollen (66) Joint count				
N	713	709	105	1527
Mean	10.2	10.0	10.6	10.1
Median	8.0	8.0	8.0	8.0
Min, Max	3, 61	0, 66	3, 35	0, 66
SD	6.79	7.53	7.10	7.16
Baseline subject global assessment of pain				
N	709	707	104	1520
Mean	61.9	61.7	59.3	61.6
Median	63.0	64.0	58.0	63.0
Min, Max	0, 100	0, 100	8, 100	0, 100
SD	20.56	20.46	20.48	20.50
Baseline subject global assessment of disease activity				
N	709	707	104	1520
Mean	61.9	62.7	61.0	62.2
Median	65.0	64.0	62.5	64.0
Min, Max	0, 100	0, 100	0, 100	0, 100
SD	22.02	20.61	22.07	21.37

	DEUC 6 mg N = 714	PBO N = 710	APR 30 mg N = 105	Total N = 1529
Baseline physician global assessment of psoriatic arthritis				
N	709	706	104	1519
Mean	61.7	61.6	61.4	61.6
Median	63.0	62.0	61.0	62.0
Min, Max	12, 100	9, 100	22, 94	9, 100
SD	15.58	15.47	16.11	15.56
Baseline HAQ-DI score				
N	709	707	104	1520
Mean	1.256	1.263	1.175	1.254
Median	1.300	1.375	1.250	1.300
Min, Max	0.00, 3.00	0.00, 3.00	0.00, 2.63	0.00, 3.00
SD	0.6395	0.6274	0.5929	0.6308
Baseline PASI score				
N	711	704	103	1518
Mean	5.55	5.64	4.47	5.52
Median	3.50	3.40	2.40	3.30
Min, Max	0.0, 39.6	0.0, 57.7	0.0, 36.6	0.0, 57.7
SD	6.114	6.586	6.266	6.350
Baseline DAS28-CRP score				
N	709	707	104	1520
Mean	4.884	4.975	4.817	4.922
Median	4.878	4.894	4.777	4.882
Min, Max	1.91, 7.57	2.48, 8.16	1.54, 7.31	1.54, 8.16
SD	0.9583	0.9398	0.9958	0.9532
Baseline DAS28-CRP categories n (%)				
< Median	356 (49.9)	350 (49.3)	53 (50.5)	759 (49.6)
>= Median	353 (49.4)	357 (50.3)	51 (48.6)	761 (49.8)
Not reported	5 (0.7)	3 (0.4)	1 (1.0)	9 (0.6)
Baseline SF-36 PCS score				
N	709	706	103	1518
Mean	35.414	35.332	35.888	35.408
Median	34.900	35.030	36.290	34.985
Min, Max	16.04, 61.67	14.08, 63.00	13.88, 58.93	13.88, 63.00
SD	8.0626	8.5173	8.1985	8.2819

	DEUC 6 mg N = 714	PBO N = 710	APR 30 mg N = 105	Total N = 1529
Baseline FACIT-Fatigue score				
N	706	705	103	1514
Mean	31.0	31.0	32.9	31.1
Median	32.0	32.0	35.0	32.0
Min, Max	2, 52	4, 52	3, 52	2, 52
SD	11.04	11.33	11.13	11.18
Baseline Enthesitis by LEI n(%)				
Yes	357 (50.0)	347 (48.9)	49 (46.7)	753 (49.2)
No	355 (49.7)	357 (50.3)	55 (52.4)	767 (50.2)
Not reported	2 (0.3)	6 (0.8)	1 (1.0)	9 (0.6)
Baseline Enthesitis by SPARCC n (%)				
Yes	436 (61.1)	439 (61.8)	62 (59.0)	937 (61.3)
No	276 (38.7)	265 (37.3)	42 (40.0)	583 (38.1)
Not reported	2 (0.3)	6 (0.8)	1 (1.0)	9 (0.6)
Baseline SPARCC Enthesitis Index (in subjects with SPARCC >=1 at Baseline)				
N	436	439	62	937
Mean	4.5	4.2	4.1	4.3
Median	4.0	3.0	3.0	3.0
Min, Max	1, 16	1, 16	1, 14	1, 16
SD	3.43	3.33	3.52	3.39
Baseline LEI score (in subjects with LEI score >=1 at Baseline)				
N	357	347	49	753
Mean	2.4	2.3	2.4	2.4
Median	2.0	2.0	2.0	2.0
Min, Max	1, 6	1, 6	1, 6	1, 6
SD	1.48	1.43	1.43	1.45
Baseline Dactyllitis n (%)				
Yes	243 (34.0)	214 (30.1)	33 (31.4)	490 (32.0)
No	468 (65.5)	493 (69.4)	70 (66.7)	1031 (67.4)
Not reported	3 (0.4)	3 (0.4)	2 (1.9)	8 (0.5)

	DEUC 6 mg N = 714	PBO N = 710	APR 30 mg N = 105	Total N = 1529
Baseline Tender Dactylitis Count (in subjects with Tender Dactylitis Count >=1 at Baseline)				
N	243	213	33	489
Mean	3.4	3.1	3.8	3.3
Median	2.0	2.0	3.0	2.0
Min, Max	1, 19	1, 20	1, 20	1, 20
SD	3.52	3.36	3.88	3.47
Baseline PGA-F n (%)				
0 = Clear	52 (7.3)	57 (8.0)	6 (5.7)	115 (7.5)
1 = Minimal	186 (26.1)	200 (28.2)	25 (23.8)	411 (26.9)
2 = Mild	143 (20.0)	145 (20.4)	20 (19.0)	308 (20.1)
3 = Moderate	100 (14.0)	85 (12.0)	13 (12.4)	198 (12.9)
4 = Severe	36 (5.0)	33 (4.6)	3 (2.9)	72 (4.7)
Not reported	197 (27.6)	190 (26.8)	38 (36.2)	425 (27.8)
Baseline PASI score in patients with >= 3% BSA and sPGA >=2 at baseline				
N	314	319	43	676
Mean	9.06	9.11	8.82	9.07
Median	7.20	7.20	6.40	7.20
Min, Max	1.1, 39.6	1.2, 57.7	1.2, 36.6	1.1, 57.7
SD	6.671	7.363	7.779	7.067

CRF = Case Report Form; csDMARD = conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug; FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire - Disability Index; hsCRP = High sensitivity C-Reactive Protein; IRT = Interactive Response Technology; LEI = Leeds Enthesitis Index; NSAID = nonsteroidal anti-inflammatory drug; PCS = Physical Component Summary; PGA-F = Physician Global Assessment-Fingernails; PsA Phenotype = Psoriatic Arthritis phenotype; SF-36 = Short Form-36; TNFi = Tumour necrosis factor inhibitor
Includes data from IM011054, IM011055 and IM011084 Part A.
Subjects in IM011054 are all "Not Reported" for Prior TNFi Use per study inclusion exclusion criteria.
Study IM011084 Part A data is not available for summarizing Baseline PsA Subtypes and is excluded in the denominator in the corresponding rows.
Source: ISS Table 14.1.4.1.1

1.3.2 既往歴

Phase 3 Safety Pool の既往歴について、投与群間で明らかな違いは認められず、最も多く報告された既往歴は、内分泌代謝系（50.0%）及び心血管系（43.8%）であった（ISS Table 14.1.4.2）。ほとんど全ての被験者（99.9%）が PsO の既往歴を有していた（ISS Table 14.1.4.3）。

1.3.3 併用薬

All PsA Safety Pool のほとんどの被験者（全体で 99.9%）が併用薬を使用した（ISS Table 14.1.5.4.1）。全ての投与群で併用療法が多く行われ、Day 1 に最も多く使用された併用薬は csDMARD 及び NSAID であった（Table 1.3.3-1）。これらを使用した被験者の割合はデュークラバシチニブ群とプラセボ群では同程度で、アプレミラスト群で高かった。コルチコステロイドの使用はデュークラバシチニブ群とアプレミラスト群で同程度であり、プラセボ群で高かった。

All PsA Safety Pool で使用された前治療薬は ISS Table 14.1.5.3.1 に、Phase 3 Safety Pool で使用された全ての併用薬は ISS Table 14.1.5.4.2（52 週統合期間）及び Table 14.1.5.4.3（累積投与期間）に示した。

Table 1.3.3-1: Day 1 に使用された主な併用薬 All PsA Safety Pool - 治験薬投与集団

Anatomic Class n (%) Therapeutic Class n (%) Generic Name n (%)	DEUC 6 mg N = 714	PBO N = 710	APR 30 mg N = 105	Total N = 1529
bDMARD				
Total subjects using medication	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Antineoplastic and immunomodulating agents	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Immunosuppressants	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Adalimumab	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
csDMARD				
Total subjects using medication	429 (60.1)	424 (59.7)	68 (64.8)	921 (60.2)
Alimentary tract and metabolism	26 (3.6)	27 (3.8)	4 (3.8)	57 (3.7)
Antidiarrheals, intestinal antiinflammatory	26 (3.6)	27 (3.8)	4 (3.8)	57 (3.7)
Sulfasalazine	26 (3.6)	27 (3.8)	4 (3.8)	57 (3.7)
Antineoplastic and immunomodulating agents	406 (56.9)	398 (56.1)	64 (61.0)	868 (56.8)
Immunosuppressants	406 (56.9)	398 (56.1)	64 (61.0)	868 (56.8)
Chloroquine	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Chloroquine phosphate	1 (0.1)	1 (0.1)	0	2 (0.1)
Hydroxychloroquine	2 (0.3)	3 (0.4)	0	5 (0.3)
Hydroxychloroquine sulfate	3 (0.4)	2 (0.3)	0	5 (0.3)
Leflunomide	34 (4.8)	37 (5.2)	8 (7.6)	79 (5.2)
Methotrexate	337 (47.2)	325 (45.8)	55 (52.4)	717 (46.9)
Methotrexate sodium	32 (4.5)	32 (4.5)	1 (1.0)	65 (4.3)

Anatomic Class n (%) Therapeutic Class n (%) Generic Name n (%)	DEUC 6 mg N = 714	PBO N = 710	APR 30 mg N = 105	Total N = 1529
NSAID				
Total subjects using medication	409 (57.3)	422 (59.4)	68 (64.8)	899 (58.8)
Musculo-skeletal system	409 (57.3)	421 (59.3)	68 (64.8)	898 (58.7)
Antiinflammatory and antirheumatic products	375 (52.5)	384 (54.1)	64 (61.0)	823 (53.8)
Aceclofenac	21 (2.9)	10 (1.4)	1 (1.0)	32 (2.1)
Acemetacin	4 (0.6)	5 (0.7)	1 (1.0)	10 (0.7)
Celecoxib	59 (8.3)	65 (9.2)	16 (15.2)	140 (9.2)
Dexketoprofen trometamol	6 (0.8)	3 (0.4)	2 (1.9)	11 (0.7)
Diclofenac diethylamine	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Diclofenac potassium	2 (0.3)	1 (0.1)	0	3 (0.2)
Diclofenac sodium	26 (3.6)	34 (4.8)	5 (4.8)	65 (4.3)
Diclofenac sodium;omeprazole	8 (1.1)	11 (1.5)	0	19 (1.2)
Esomeprazole magnesium;naproxen	2 (0.3)	0	0	2 (0.1)
Etodolac	0	2 (0.3)	0	2 (0.1)
Etoricoxib	80 (11.2)	68 (9.6)	15 (14.3)	163 (10.7)
Ibuprofen	32 (4.5)	47 (6.6)	2 (1.9)	81 (5.3)
Imrecoxib	3 (0.4)	0	0	3 (0.2)
Indometacin	5 (0.7)	3 (0.4)	2 (1.9)	10 (0.7)
Ketoprofen	5 (0.7)	8 (1.1)	0	13 (0.9)
Lornoxicam	1 (0.1)	2 (0.3)	0	3 (0.2)
Meloxicam	57 (8.0)	52 (7.3)	9 (8.6)	118 (7.7)
Nabumetone	2 (0.3)	0	0	2 (0.1)
Naproxen	47 (6.6)	54 (7.6)	9 (8.6)	110 (7.2)
Naproxen sodium	2 (0.3)	3 (0.4)	1 (1.0)	6 (0.4)
Nimesulide	18 (2.5)	14 (2.0)	0	32 (2.1)
Piroxicam	4 (0.6)	1 (0.1)	1 (1.0)	6 (0.4)
Piroxicam betadex	0	4 (0.6)	1 (1.0)	5 (0.3)
Sulindac	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
Topical products for joint and muscular pain	37 (5.2)	41 (5.8)	4 (3.8)	82 (5.4)
Diclofenac	35 (4.9)	37 (5.2)	3 (2.9)	75 (4.9)
Loxoprofen	1 (0.1)	1 (0.1)	0	2 (0.1)
Loxoprofen sodium	1 (0.1)	3 (0.4)	1 (1.0)	5 (0.3)

Anatomic Class n (%) Therapeutic Class n (%) Generic Name n (%)	DEUC 6 mg N = 714	PBO N = 710	APR 30 mg N = 105	Total N = 1529
Nervous system	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Analgesics	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Dexketoprofen trometamol;tramadol hydrochloride	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Corticosteroid				
Total subjects using medication	91 (12.7)	115 (16.2)	13 (12.4)	219 (14.3)
Dermatologicals	40 (5.6)	45 (6.3)	8 (7.6)	93 (6.1)
Corticosteroids, dermatological preparations	40 (5.6)	45 (6.3)	8 (7.6)	93 (6.1)
Betamethasone	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Clobetasol propionate	1 (0.1)	3 (0.4)	0	4 (0.3)
Mometasone	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
Mometasone furoate	1 (0.1)	1 (0.1)	0	2 (0.1)
Prednisolone	6 (0.8)	6 (0.8)	4 (3.8)	16 (1.0)
Prednisone	29 (4.1)	34 (4.8)	2 (1.9)	65 (4.3)
Prednisone acetate	1 (0.1)	0	1 (1.0)	2 (0.1)
Triamcinolone	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
Triamcinolone acetonide	0	0	1 (1.0)	1 (0.1)
Respiratory system	5 (0.7)	4 (0.6)	0	9 (0.6)
Drugs for obstructive airway diseases	5 (0.7)	4 (0.6)	0	9 (0.6)
Budesonide;formoterol fumarate	5 (0.7)	4 (0.6)	0	9 (0.6)
Systemic hormonal preparations, excl. sex hormones and insulins	49 (6.9)	67 (9.4)	5 (4.8)	121 (7.9)
Corticosteroids for systemic use	49 (6.9)	67 (9.4)	5 (4.8)	121 (7.9)
Deflazacort	4 (0.6)	5 (0.7)	0	9 (0.6)
Meprednisone	0	5 (0.7)	0	5 (0.3)
Methylprednisolone	43 (6.0)	54 (7.6)	5 (4.8)	102 (6.7)
Methylprednisolone acetate	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Prednisolone	1 (0.1)	2 (0.3)	0	3 (0.2)
Prednisone	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)

Anatomic Class n (%) Therapeutic Class n (%) Generic Name n (%)	DEUC 6 mg N = 714	PBO N = 710	APR 30 mg N = 105	Total N = 1529
Opioid				
Total subjects using medication	21 (2.9)	20 (2.8)	4 (3.8)	45 (2.9)
Nervous system	21 (2.9)	20 (2.8)	4 (3.8)	45 (2.9)
Analgesics	21 (2.9)	20 (2.8)	4 (3.8)	45 (2.9)
Dexketoprofen trometamol;tramadol hydrochloride	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Hydrocodone	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
Hydrocodone bitartrate;paracetamol	2 (0.3)	1 (0.1)	1 (1.0)	4 (0.3)
Hydrocodone;paracetamol	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Paracetamol;tramadol hydrochloride	9 (1.3)	9 (1.3)	0	18 (1.2)
Tramadol	8 (1.1)	8 (1.1)	3 (2.9)	19 (1.2)
Tramadol hydrochloride	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
Retinoid				
Total subjects using medication	0	0	0	0
Vitamin D analog				
Total subjects using medication	15 (2.1)	15 (2.1)	5 (4.8)	35 (2.3)
Alimentary tract and metabolism	13 (1.8)	12 (1.7)	5 (4.8)	30 (2.0)
Mineral supplements	7 (1.0)	6 (0.8)	2 (1.9)	15 (1.0)
Calcium carbonate;colecalciferol	7 (1.0)	6 (0.8)	2 (1.9)	15 (1.0)
Vitamins	10 (1.4)	6 (0.8)	4 (3.8)	20 (1.3)
Alfacalcidol	8 (1.1)	6 (0.8)	3 (2.9)	17 (1.1)
Ergocalciferol	2 (0.3)	0	1 (1.0)	3 (0.2)
Dermatologicals	2 (0.3)	3 (0.4)	0	5 (0.3)
Antipsoriatics	2 (0.3)	3 (0.4)	0	5 (0.3)
Betamethasone;calcipotriol	1 (0.1)	2 (0.3)	0	3 (0.2)
Calcipotriol	1 (0.1)	1 (0.1)	0	2 (0.1)
Non-Opiod analgesic				
Total subjects using medication	30 (4.2)	35 (4.9)	8 (7.6)	73 (4.8)
Nervous system	30 (4.2)	35 (4.9)	8 (7.6)	73 (4.8)
Analgesics	30 (4.2)	35 (4.9)	8 (7.6)	73 (4.8)
Paracetamol	30 (4.2)	35 (4.9)	8 (7.6)	73 (4.8)
JAK Inhibitor				
Total subjects using medication	0	0	0	0

Anatomic Class n (%) Therapeutic Class n (%) Generic Name n (%)	DEUC 6 mg N = 714	PBO N = 710	APR 30 mg N = 105	Total N = 1529
Other				
Total subjects using medication	0	2 (0.3)	0	2 (0.1)
Dermatologicals	0	2 (0.3)	0	2 (0.1)
Preparations for treatment of wounds and ulcers	0	2 (0.3)	0	2 (0.1)
Hyaluronic acid	0	2 (0.3)	0	2 (0.1)

UMC WHO Drug Global Dictionary: DDEHDBSEP24 (IM011054 and IM011055). No version available for IM011084.
A generic name may appear in multiple therapeutic classes to represent overall medication use.
Includes data from IM011054, IM011055 and IM011084 Part A.
Subjects are counted only once at the anatomic class and therapeutic class levels.
Medications at Day 1 are defined as medications used at first dose date of study medication.
Source: ISS Table 14.1.5.3.2

2 有害事象

2.1 有害事象の解析

本項では、All PsA Safety Pool のプラセボ対照期間及び Phase 3 Safety Pool の 52 週間統合期間で得られた結果を主に示す。Phase 3 Safety Pool の累積投与期間の結果は要約のみ以下に記述し、解析結果は ISS に示した。

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 2.1-1）。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 2.1-1 及び Table 2.1-2）。

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（2.1.2 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 2.1-1 及び Table 2.1-3）。

Table 2.1-1: **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**

	DEUC 6 mg N = 714			PBO N = 710			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	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.
AE = Adverse Event (Treatment Emergent); DC = Discontinuation of treatment; SAE = Serious Adverse Event.
Includes data from IM011054, IM011055 and IM011084 Part A.
Source: ISS Table 14.3.1.1

Table 2.1-2: 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.
AE = Adverse Event (Treatment Emergent); DC = Discontinuation of treatment; SAE = Serious Adverse Event.
Includes data from IM011054 and IM011055.
Source: ISS Table 14.3.1.2

Table 2.1-3: 安全性の要約 - 累積統合期間 - Phase 3 Safety Pool - 治験薬投与集団

	DEUC 6 mg N = 1312		
Adverse Event Category	**n (%) m**	**P-Y**	**IR/100 P-Y**
Deaths	1 (0.1) 1	1527.2	0.1
SAEs	103 (7.9) 124	1464.9	7.0
Treatment Related SAEs	16 (1.2) 16	1521.5	1.1
AEs	1005 (76.6) 4151	532.3	188.8
Treatment Related AEs	407 (31.0) 1030	1128.9	36.1
AEs Leading to DC	62 (4.7) 66	1523.7	4.1

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 +30 days post last dose date (discontinued subjects) or through safety cutoff 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.
AE = Adverse Event (Treatment Emergent); DC = Discontinuation of treatment; SAE = Serious Adverse Event.
Includes data from IM011054 and IM011055. (Safety Cutoff Date = 10-10-2024, 07-11-2024).
Source: ISS Table 14.3.1.3

2.1.1 比較的よく見られる有害事象

All PsA Safety Pool

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 2.1-1）。SOC 別の主な有害事象は以下のとおりであった。

デュークラバシチニブ群でよく見られた有害事象（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（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（ISS Table 14.3.1.1.2.4）。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

52 週間統合期間に認められた有害事象の 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）のいずれも、アプレミラスト群（366.8）より低く、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 2.1-1 及び Table 2.1-2）。

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（ISS Table 14.3.1.1.2.5 及び 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。

Table 2.1.1-1: **1%超の被験者で報告された有害事象（SOC 及び PT 別）：プラセボ対照期間 - All PsA Safety Pool - 治験薬投与集団**

System Organ Class Preferred Term	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
Total Subjects with an Event	442 (61.9) 996	121.8	362.7	358 (50.4) 769	141.5	253.0	77 (73.3) 210	15.1	510.1
感染症および寄生虫症	224 (31.4) 312	170.4	131.5	155 (21.8) 195	184.3	84.1	34 (32.4) 43	24.2	140.6
上気道感染	40 (5.6) 47	204.4	19.6	23 (3.2) 25	206.0	11.2	4 (3.8) 5	28.7	13.9
ＣＯＶＩＤ－１９	31 (4.3) 31	206.5	15.0	24 (3.4) 25	205.8	11.7	7 (6.7) 7	27.6	25.4
上咽頭炎	31 (4.3) 33	205.1	15.1	38 (5.4) 39	204.1	18.6	4 (3.8) 4	28.3	14.1
咽頭炎	16 (2.2) 17	208.8	7.7	4 (0.6) 4	209.2	1.9	1 (1.0) 1	28.9	3.5
尿路感染	11 (1.5) 12	210.2	5.2	11 (1.5) 12	207.3	5.3	2 (1.9) 2	29.0	6.9
気管支炎	9 (1.3) 9	210.5	4.3	5 (0.7) 6	209.0	2.4	3 (2.9) 3	28.5	10.5
口腔ヘルペス	9 (1.3) 9	209.5	4.3	3 (0.4) 3	209.4	1.4	2 (1.9) 2	29.0	6.9
気道感染	9 (1.3) 10	209.9	4.3	4 (0.6) 4	209.2	1.9	0	29.1	0
扁桃炎	9 (1.3) 10	209.6	4.3	2 (0.3) 2	209.8	1.0	0	29.1	0
胃腸炎	8 (1.1) 8	210.3	3.8	8 (1.1) 8	208.4	3.8	2 (1.9) 2	29.0	6.9
外耳炎	0	211.5	0	0	209.9	0	2 (1.9) 2	28.8	6.9

System Organ Class Preferred Term	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
胃腸障害	108 (15.1) 158	190.5	56.7	68 (9.6) 105	198.6	34.2	30 (28.6) 49	23.7	126.5
下痢	22 (3.1) 22	206.9	10.6	17 (2.4) 17	207.6	8.2	11 (10.5) 13	26.8	41.0
悪心	14 (2.0) 14	208.8	6.7	9 (1.3) 10	208.1	4.3	7 (6.7) 9	28.0	25.0
アフタ性潰瘍	11 (1.5) 19	209.1	5.3	0	209.9	0	0	29.1	0
上腹部痛	7 (1.0) 7	210.3	3.3	9 (1.3) 9	208.4	4.3	1 (1.0) 1	28.8	3.5
消化不良	6 (0.8) 6	210.4	2.9	3 (0.4) 3	209.6	1.4	3 (2.9) 3	28.6	10.5
嘔吐	6 (0.8) 7	210.7	2.8	9 (1.3) 10	208.7	4.3	5 (4.8) 5	28.7	17.4
胃食道逆流性疾患	4 (0.6) 4	210.6	1.9	0	209.9	0	2 (1.9) 2	28.9	6.9
慢性胃炎	1 (0.1) 1	211.4	0.5	1 (0.1) 4	209.7	0.5	2 (1.9) 2	28.8	6.9
腹部不快感	0	211.5	0	2 (0.3) 2	209.8	1.0	2 (1.9) 2	28.8	6.9
皮膚および皮下組織障害	89 (12.5) 107	193.1	46.1	44 (6.2) 59	202.3	21.7	6 (5.7) 7	28.2	21.2
発疹	22 (3.1) 22	206.6	10.7	4 (0.6) 5	209.0	1.9	1 (1.0) 1	29.0	3.4
ざ瘡	15 (2.1) 15	208.1	7.2	0	209.9	0	1 (1.0) 1	28.9	3.5
ざ瘡様皮膚炎	8 (1.1) 9	209.5	3.8	2 (0.3) 2	209.8	1.0	0	29.1	0
乾癬	4 (0.6) 4	210.7	1.9	10 (1.4) 11	208.7	4.8	2 (1.9) 3	29.0	6.9
筋骨格系および結合組織障害	48 (6.7) 56	204.7	23.5	53 (7.5) 72	202.0	26.2	11 (10.5) 15	27.5	40.0
乾癬性関節症	8 (1.1) 8	210.9	3.8	17 (2.4) 18	207.8	8.2	2 (1.9) 2	28.9	6.9
関節痛	7 (1.0) 7	210.5	3.3	10 (1.4) 11	208.4	4.8	2 (1.9) 2	29.0	6.9
筋痙縮	1 (0.1) 1	211.5	0.5	6 (0.8) 7	208.9	2.9	2 (1.9) 2	28.6	7.0

System Organ Class Preferred Term	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
神経系障害	44 (6.2) 50	202.9	21.7	38 (5.4) 48	202.9	18.7	16 (15.2) 20	26.6	60.1
頭痛	24 (3.4) 25	206.5	11.6	21 (3.0) 24	206.3	10.2	8 (7.6) 9	27.5	29.1
浮動性めまい	9 (1.3) 10	210.3	4.3	7 (1.0) 7	208.6	3.4	4 (3.8) 5	28.7	13.9
傾眠	1 (0.1) 1	211.3	0.5	0	209.9	0	2 (1.9) 2	28.9	6.9
片頭痛	0	211.5	0	1 (0.1) 3	209.6	0.5	3 (2.9) 3	28.8	10.4
臨床検査	38 (5.3) 54	204.6	18.6	31 (4.4) 36	204.5	15.2	8 (7.6) 11	27.7	28.9
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (0.8) 10	210.3	2.9	8 (1.1) 8	208.2	3.8	1 (1.0) 1	29.0	3.4
代謝および栄養障害	37 (5.2) 46	204.4	18.1	35 (4.9) 42	202.7	17.3	11 (10.5) 13	27.9	39.5
高尿酸血症	9 (1.3) 9	209.9	4.3	8 (1.1) 11	208.0	3.8	3 (2.9) 4	28.6	10.5
高トリグリセリド血症	8 (1.1) 8	210.2	3.8	2 (0.3) 2	209.3	1.0	3 (2.9) 3	28.8	10.4
一般・全身障害および投与部位の状態	34 (4.8) 36	205.6	16.5	23 (3.2) 28	205.3	11.2	3 (2.9) 5	28.6	10.5
疲労	9 (1.3) 10	209.5	4.3	11 (1.5) 14	207.6	5.3	2 (1.9) 2	28.6	7.0
発熱	9 (1.3) 9	210.3	4.3	1 (0.1) 1	209.7	0.5	1 (1.0) 1	28.8	3.5
血管障害	29 (4.1) 30	206.4	14.1	25 (3.5) 28	205.7	12.2	11 (10.5) 11	27.3	40.3
高血圧	21 (2.9) 21	207.7	10.1	18 (2.5) 18	206.8	8.7	7 (6.7) 7	27.6	25.3
血液およびリンパ系障害	23 (3.2) 27	207.6	11.1	14 (2.0) 17	207.2	6.8	4 (3.8) 4	28.5	14.0
貧血	10 (1.4) 10	209.7	4.8	5 (0.7) 5	209.1	2.4	2 (1.9) 2	28.9	6.9
精神障害	15 (2.1) 17	208.8	7.2	12 (1.7) 14	208.3	5.8	5 (4.8) 6	28.5	17.6
不眠症	5 (0.7) 5	210.4	2.4	4 (0.6) 5	209.1	1.9	2 (1.9) 2	28.7	7.0

System Organ Class Preferred Term	DEUC 6 mg (N=714) n (%) m	P-Y	IR/ 100 P-Y	PBO (N=710) n (%) m	P-Y	IR/ 100 P-Y	APR 30 mg (N=105) n (%) m	P-Y	IR/ 100 P-Y
腎および尿路障害	11 (1.5) 12	210.4	5.2	6 (0.8) 7	209.4	2.9	6 (5.7) 10	28.7	20.9
尿管結石症	0	211.5	0	0	209.9	0	2 (1.9) 4	28.8	6.9
心臓障害	7 (1.0) 7	210.5	3.3	6 (0.8) 10	208.9	2.9	3 (2.9) 4	28.9	10.4
動悸	3 (0.4) 3	211.1	1.4	1 (0.1) 1	209.7	0.5	3 (2.9) 4	28.9	10.4

MedDRA: 27.1
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.
Includes data from IM011054, IM011055 and IM011084 Part A.
Source: Table 14.3.1.1.1.1

Table 2.1.1-2: **2%以上の被験者で報告された有害事象（SOC 及び PT 別）：52 週間統合期間 - Phase 3 Safety Pool - 治験薬投与集団**

System Organ Class Preferred Term	DEUC 6 mg-DEUC 6 mg (N=644)			PBO-DEUC 6 mg (N=598)			APR 30 mg-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
Total Subjects with an Event	507 (78.7) 1823	216.7	234.0	384 (64.2) 1073	190.9	201.1	92 (87.6) 384	25.1	366.8
感染症および寄生虫症	335 (52.0) 651	351.9	95.2	246 (41.1) 412	257.0	95.7	54 (51.4) 94	52.7	102.5
上気道感染	78 (12.1) 109	505.8	15.4	53 (8.9) 67	338.7	15.6	11 (10.5) 13	81.0	13.6
ＣＯＶＩＤ－１９	64 (9.9) 66	515.0	12.4	37 (6.2) 38	344.9	10.7	13 (12.4) 15	77.0	16.9
上咽頭炎	63 (9.8) 88	516.9	12.2	58 (9.7) 64	335.4	17.3	8 (7.6) 8	80.6	9.9
尿路感染	28 (4.3) 31	535.5	5.2	12 (2.0) 14	351.8	3.4	7 (6.7) 8	83.2	8.4
咽頭炎	27 (4.2) 30	533.8	5.1	13 (2.2) 16	352.9	3.7	1 (1.0) 1	85.0	1.2
扁桃炎	20 (3.1) 24	537.3	3.7	8 (1.3) 9	354.8	2.3	0	85.8	0
胃腸炎	19 (3.0) 21	538.5	3.5	9 (1.5) 12	356.1	2.5	2 (1.9) 2	85.0	2.4
気管支炎	17 (2.6) 19	541.9	3.1	14 (2.3) 17	354.6	3.9	4 (3.8) 4	83.4	4.8
副鼻腔炎	15 (2.3) 18	541.7	2.8	11 (1.8) 11	355.3	3.1	3 (2.9) 5	84.4	3.6
インフルエンザ	14 (2.2) 14	540.6	2.6	10 (1.7) 10	354.4	2.8	3 (2.9) 3	84.6	3.5
口腔ヘルペス	14 (2.2) 16	542.0	2.6	4 (0.7) 6	357.5	1.1	2 (1.9) 2	84.3	2.4
気道感染	13 (2.0) 17	542.1	2.4	8 (1.3) 12	354.1	2.3	0	85.8	0
歯髄炎	6 (0.9) 7	546.5	1.1	1 (0.2) 1	358.2	0.3	3 (2.9) 4	83.8	3.6
血管障害	53 (8.2) 57	520.8	10.2	29 (4.8) 33	347.1	8.4	11 (10.5) 11	78.1	14.1
高血圧	38 (5.9) 41	528.2	7.2	20 (3.3) 24	350.7	5.7	7 (6.7) 7	79.8	8.8

System Organ Class Preferred Term	DEUC 6 mg-DEUC 6 mg (N=644)			PBO-DEUC 6 mg (N=598)			APR 30 mg-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
胃腸障害	148 (23.0) 252	456.4	32.4	64 (10.7) 96	331.1	19.3	40 (38.1) 75	63.9	62.6
下痢	36 (5.6) 36	529.4	6.8	12 (2.0) 12	353.5	3.4	20 (19.0) 25	75.4	26.5
口腔内潰瘍形成	24 (3.7) 34	530.2	4.5	15 (2.5) 23	350.9	4.3	0	85.8	0
悪心	20 (3.1) 21	538.2	3.7	9 (1.5) 10	353.2	2.5	9 (8.6) 12	81.5	11.0
消化不良	6 (0.9) 6	545.3	1.1	0	358.3	0	4 (3.8) 4	83.9	4.8
胃食道逆流性疾患	6 (0.9) 7	545.4	1.1	0	358.3	0	3 (2.9) 3	84.1	3.6
嘔吐	6 (0.9) 7	545.3	1.1	6 (1.0) 6	355.7	1.7	5 (4.8) 6	82.6	6.0
腹部不快感	1 (0.2) 1	548.8	0.2	4 (0.7) 4	357.0	1.1	3 (2.9) 3	84.3	3.6
神経系障害	56 (8.7) 68	517.3	10.8	22 (3.7) 25	350.8	6.3	22 (21.0) 29	73.1	30.1
頭痛	23 (3.6) 27	533.6	4.3	8 (1.3) 8	355.7	2.2	13 (12.4) 15	77.7	16.7
浮動性めまい	9 (1.4) 11	545.0	1.7	2 (0.3) 2	357.7	0.6	4 (3.8) 5	84.7	4.7
片頭痛	2 (0.3) 2	548.2	0.4	0	358.3	0	3 (2.9) 3	84.3	3.6
皮膚および皮下組織障害	101 (15.7) 129	488.5	20.7	76 (12.7) 89	328.6	23.1	11 (10.5) 13	80.3	13.7
発疹	21 (3.3) 22	535.2	3.9	9 (1.5) 9	354.9	2.5	1 (1.0) 1	85.0	1.2
ざ瘡	15 (2.3) 15	538.9	2.8	19 (3.2) 20	350.6	5.4	1 (1.0) 1	84.9	1.2
代謝および栄養障害	72 (11.2) 98	507.5	14.2	57 (9.5) 68	336.8	16.9	21 (20.0) 30	74.5	28.2
高脂血症	18 (2.8) 18	538.1	3.3	11 (1.8) 11	354.0	3.1	2 (1.9) 3	84.7	2.4
高尿酸血症	12 (1.9) 16	542.0	2.2	14 (2.3) 15	353.0	4.0	5 (4.8) 7	82.2	6.1
高トリグリセリド血症	11 (1.7) 11	542.0	2.0	3 (0.5) 3	357.1	0.8	4 (3.8) 4	84.3	4.7
高コレステロール血症	9 (1.4) 10	544.1	1.7	9 (1.5) 9	354.5	2.5	4 (3.8) 4	83.5	4.8

System Organ Class Preferred Term	DEUC 6 mg-DEUC 6 mg (N=644)			PBO-DEUC 6 mg (N=598)			APR 30 mg-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
臨床検査	70 (10.9) 93	510.3	13.7	54 (9.0) 81	337.4	16.0	13 (12.4) 17	79.4	16.4
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	15 (2.3) 18	542.0	2.8	16 (2.7) 18	352.5	4.5	0	85.8	0
筋骨格系および結合組織障害	82 (12.7) 122	507.6	16.2	61 (10.2) 80	336.0	18.2	21 (20.0) 39	75.5	27.8
乾癬性関節症	15 (2.3) 16	544.1	2.8	18 (3.0) 20	352.6	5.1	7 (6.7) 7	83.8	8.4
関節痛	12 (1.9) 14	544.2	2.2	7 (1.2) 8	355.9	2.0	3 (2.9) 6	84.2	3.6
背部痛	8 (1.2) 10	544.8	1.5	10 (1.7) 10	354.2	2.8	3 (2.9) 5	84.5	3.6
血液およびリンパ系障害	32 (5.0) 42	534.4	6.0	11 (1.8) 16	353.1	3.1	5 (4.8) 5	83.1	6.0
貧血	14 (2.2) 15	542.3	2.6	6 (1.0) 7	355.6	1.7	2 (1.9) 2	84.9	2.4
一般・全身障害および投与部位の状態	44 (6.8) 52	522.5	8.4	26 (4.3) 29	348.0	7.5	7 (6.7) 10	82.4	8.5
疲労	13 (2.0) 15	540.5	2.4	4 (0.7) 4	356.7	1.1	3 (2.9) 4	83.5	3.6
発熱	13 (2.0) 16	541.1	2.4	7 (1.2) 7	355.4	2.0	1 (1.0) 1	84.8	1.2
精神障害	25 (3.9) 30	535.6	4.7	8 (1.3) 9	355.3	2.3	7 (6.7) 9	82.0	8.5
不眠症	7 (1.1) 7	546.0	1.3	1 (0.2) 1	357.7	0.3	3 (2.9) 3	83.4	3.6
呼吸器、胸郭および縦隔障害	39 (6.1) 49	530.5	7.4	23 (3.8) 26	349.8	6.6	10 (9.5) 11	82.1	12.2
咳嗽	5 (0.8) 5	547.0	0.9	6 (1.0) 6	355.5	1.7	4 (3.8) 4	83.7	4.8
心臓障害	14 (2.2) 17	542.6	2.6	12 (2.0) 16	353.2	3.4	5 (4.8) 8	83.0	6.0
動悸	4 (0.6) 4	547.6	0.7	0	358.3	0	3 (2.9) 4	84.2	3.6

MedDRA: 27.1

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.
Includes data from IM011054 and IM011055.
Source: Table 14.3.1.1.1.2

2.1.1.1 治験薬と関連のある有害事象

All PsA Safety Pool

治験薬と関連があると判断された有害事象の発現割合は、デュークラバシチニブ群（25.4%）ではプラセボ群（13.5%）より高く、アプレミラスト群（41.9%）より低かった（Table 2.1-1）。

デュークラバシチニブ群でよく見られた治験薬と関連がある有害事象（発現割合 1%以上の PT）は、口腔内潰瘍形成（デュークラバシチニブ群2.1%、プラセボ群0、アプレミラスト群0）、頭痛（2.0%、0.8%、3.8%）、発疹（1.8%、0.4%、1.0%）、上気道感染（1.8%、1.0%、1.9%）、ざ瘡（1.5%、0、1.0%）、下痢（1.3%、1.0%、8.6%）及び悪心（1.3%、0.6%、5.7%）であった（ISS Table 14.3.1.1.5.1）。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 1%以上高かった事象は、口腔内潰瘍形成、頭痛、発疹及びざ瘡であり、アプレミラスト群に比べて発現割合が 1%以上高かった事象は、口腔内潰瘍形成であった。

Phase 3 Safety Pool

52 週間統合期間に認められた治験薬と関連がある有害事象の EAIR（100 人・年）は、デュークラバシチニブ継続群（50.1）及び切替え群（45.2）のいずれも、アプレミラスト群（94.7）より低く、プラセボ対照期間のデュークラバシチニブ群（104.7）より低かった（Table 2.1-1 及び Table 2.1-2）。

デュークラバシチニブ継続群でよく見られた（発現割合 1.5%以上の PT）治験薬と関連がある有害事象（EAIR）は、上気道感染（デュークラバシチニブ継続群 5.4、切替え群 5.7、アプレミラスト群 6.0）、口腔内潰瘍形成（3.0、2.8、0）、頭痛（2.6、0.3、6.0）、ざ瘡（2.0、3.1、1.2）及び発疹（1.8、0.8、1.2）であった（ISS Table 14.3.1.1.5.2 及び Table 14.3.1.1.1.29）。口腔内潰瘍形成はアプレミラスト群では認められず、デュークラバシチニブ継続群及び切替え群のみに報告され、頭痛はデュークラバシチニブ継続群及び切替え群と比べてアプレミラスト群で多く報告された。

累積投与期間のデュークラバシチニブ群での治験薬と関連がある有害事象の EAIR は 36.1 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（ISS Table 14.3.1.1.1.30）。

2.1.1.2 重症度別の有害事象

All PsA Safety Pool

ほとんどの有害事象はいずれの投与群でも軽度又は中等度であった。重度の有害事象の発現割合は、いずれの投与群間も低く、同程度であった（デュークラバシチニブ群 1.3%、プラセボ群 1.8%、アプレミラスト群 1.9%）。重度の有害事象は、デュークラバシチニブ群の 2 例に発現した乾癬性関節症及びプラセボ群の 2 例に発現した乾癬を除き、全て 1 例のみの発現であった（ISS Table 14.3.1.1.4.1）。

Phase 3 Safety Pool

ほとんどの有害事象はいずれの投与群でも軽度又は中等度であった。重度の有害事象の発現割合は、いずれの投与群間も低く、同程度であった（デュークラバシチニブ継続群 3.9%、切替え群 3.0%、アプレミラスト群 4.8%）。重度の有害事象は、デュークラバシチニブ継続群の乾癬性関節症及び半月板損傷の各 2 例を除き、全て 1 例のみの発現であった（ISS Table 14.3.1.1.4.2）。

累積投与期間のデュークラバシチニブ群での重度の有害事象の発現割合は 5.3%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発現割合の上昇は認められなかった（ISS Table 14.3.1.1.4.3）。

2.1.2 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（ISS Table 14.3.2.1.1 及び Table 14.3.2.1.2）。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（ISS Table 14.3.2.1.3、055 CSR Appendix 16.2.7.1 及び Appendix 16.2.7.3）。

2.1.3 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 2.1-1）。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（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 2.1.3-1 及び Table 2.1.3-2）。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（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（ISS Table 14.3.2.2.3）。

Table 2.1.3-1: 重篤な有害事象：プラセボ対照期間 - All PsA Safety Pool - 治験薬投与集団

System Organ Class Preferred Term	DEUC 6 mg (N=714)			PBO (N=710)			APR 30 mg (N=105)		
	n (%) m	P-Y	IR/100P-Y	n (%) m	P-Y	IR/100P-Y	n (%) m	P-Y	IR/100P-Y
Total Subjects with an Event	12 (1.7) 12	210.3	5.7	12 (1.7) 18	208.1	5.8	4 (3.8) 5	28.9	13.8
感染症および寄生虫症	8 (1.1) 8	210.8	3.8	1 (0.1) 1	209.9	0.5	1 (1.0) 2	29.1	3.4
肺炎	2 (0.3) 2	211.4	0.9	0	209.9	0	0	29.1	0
虫垂炎	1 (0.1) 1	211.4	0.5	0	209.9	0	0	29.1	0
蜂巣炎	1 (0.1) 1	211.5	0.5	0	209.9	0	0	29.1	0
丹毒	1 (0.1) 1	211.2	0.5	0	209.9	0	0	29.1	0
気道感染	1 (0.1) 1	211.3	0.5	0	209.9	0	0	29.1	0
尿路感染	1 (0.1) 1	211.4	0.5	0	209.9	0	0	29.1	0
女性外陰部蜂巣炎	1 (0.1) 1	211.5	0.5	0	209.9	0	0	29.1	0
穿孔性腸憩室炎	0	211.5	0	0	209.9	0	1 (1.0) 1	29.1	3.4
腹膜炎	0	211.5	0	0	209.9	0	1 (1.0) 1	29.1	3.4
軟部組織感染	0	211.5	0	1 (0.1) 1	209.9	0.5	0	29.1	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.3) 2	211.2	0.9	0	209.9	0	0	29.1	0
四肢損傷	1 (0.1) 1	211.4	0.5	0	209.9	0	0	29.1	0
手首関節骨折	1 (0.1) 1	211.3	0.5	0	209.9	0	0	29.1	0
眼障害	1 (0.1) 1	211.3	0.5	1 (0.1) 1	209.8	0.5	0	29.1	0
虚血性視神経症	1 (0.1) 1	211.3	0.5	0	209.9	0	0	29.1	0
虹彩毛様体炎	0	211.5	0	1 (0.1) 1	209.8	0.5	0	29.1	0
胃腸障害	1 (0.1) 1	211.5	0.5	1 (0.1) 1	209.7	0.5	0	29.1	0
胃潰瘍	1 (0.1) 1	211.5	0.5	0	209.9	0	0	29.1	0
小腸閉塞	0	211.5	0	1 (0.1) 1	209.7	0.5	0	29.1	0

System Organ Class Preferred Term	DEUC 6 mg (N=714)			PBO (N=710)			APR 30 mg (N=105)		
	n (%) m	P-Y	IR/100P-Y	n (%) m	P-Y	IR/100P-Y	n (%) m	P-Y	IR/100P-Y
心臓障害	0	211.5	0	2 (0.3) 3	209.7	1.0	0	29.1	0
心房細動	0	211.5	0	1 (0.1) 1	209.9	0.5	0	29.1	0
心筋梗塞	0	211.5	0	1 (0.1) 1	209.9	0.5	0	29.1	0
洞結節機能不全	0	211.5	0	1 (0.1) 1	209.7	0.5	0	29.1	0
代謝および栄養障害	0	211.5	0	0	209.9	0	1 (1.0) 1	29.0	3.5
脱水	0	211.5	0	0	209.9	0	1 (1.0) 1	29.0	3.5
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	211.5	0	0	209.9	0	1 (1.0) 1	29.1	3.4
腺癌	0	211.5	0	0	209.9	0	1 (1.0) 1	29.1	3.4
神経系障害	0	211.5	0	2 (0.3) 2	209.3	1.0	0	29.1	0
片頭痛	0	211.5	0	1 (0.1) 1	209.6	0.5	0	29.1	0
一過性脳虚血発作	0	211.5	0	1 (0.1) 1	209.6	0.5	0	29.1	0
精神障害	0	211.5	0	1 (0.1) 1	209.8	0.5	0	29.1	0
大うつ病	0	211.5	0	1 (0.1) 1	209.8	0.5	0	29.1	0
腎および尿路障害	0	211.5	0	2 (0.3) 2	209.7	1.0	1 (1.0) 1	29.0	3.4
急性腎障害	0	211.5	0	1 (0.1) 1	209.8	0.5	0	29.1	0
尿路結石	0	211.5	0	1 (0.1) 1	209.7	0.5	0	29.1	0
尿管結石症	0	211.5	0	0	209.9	0	1 (1.0) 1	29.0	3.4
生殖系および乳房障害	0	211.5	0	1 (0.1) 1	209.7	0.5	0	29.1	0
腟血腫	0	211.5	0	1 (0.1) 1	209.7	0.5	0	29.1	0

System Organ Class Preferred Term	DEUC 6 mg (N=714)			PBO (N=710)			APR 30 mg (N=105)		
	n (%) m	P-Y	IR/100P-Y	n (%) m	P-Y	IR/100P-Y	n (%) m	P-Y	IR/100P-Y
皮膚および皮下組織障害	0	211.5	0	2 (0.3) 4	209.8	1.0	0	29.1	0
湿疹	0	211.5	0	1 (0.1) 3	209.8	0.5	0	29.1	0
乾癬	0	211.5	0	1 (0.1) 1	209.9	0.5	0	29.1	0
血管障害	0	211.5	0	2 (0.3) 2	209.7	1.0	0	29.1	0
深部静脈血栓症	0	211.5	0	2 (0.3) 2	209.7	1.0	0	29.1	0

MedDRA: 27.1
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.
Includes data from IM011054, IM011055 and IM011084 Part A.
Source: ISS Table 14.3.2.2.1

Table 2.1.3-2:　重篤な有害事象：52 週間統合期間 - Phase 3 Safety Pool - 治験薬投与集団

System Organ Class Preferred Term	DEUC 6 mg-DEUC 6 mg (N=644)			PBO-DEUC 6 mg (N=598)			APR 30 mg-APR 30 mg (N=105)		
	n (%) m	P-Y	IR/100P-Y	n (%) m	P-Y	IR/100P-Y	n (%) m	P-Y	IR/100P-Y
Total Subjects with an Event	36 (5.6) 39	536.6	6.7	28 (4.7) 34	350.2	8.0	10 (9.5) 11	81.8	12.2
感染症および寄生虫症	10 (1.6) 10	545.1	1.8	9 (1.5) 11	355.6	2.5	2 (1.9) 3	85.7	2.3
虫垂炎	2 (0.3) 2	548.4	0.4	0	358.3	0	0	85.8	0
肺炎	2 (0.3) 2	548.5	0.4	3 (0.5) 3	357.5	0.8	0	85.8	0
蜂巣炎	1 (0.2) 1	549.2	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
丹毒	1 (0.2) 1	548.3	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
気道感染	1 (0.2) 1	548.6	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
卵管炎	1 (0.2) 1	548.9	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
尿路感染	1 (0.2) 1	548.5	0.2	0	358.3	0	1 (1.0) 1	85.7	1.2
女性外陰部蜂巣炎	1 (0.2) 1	549.2	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
気管支炎	0	549.2	0	1 (0.2) 1	358.2	0.3	0	85.8	0
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0	549.2	0	1 (0.2) 1	357.9	0.3	0	85.8	0
穿孔性腸憩室炎	0	549.2	0	0	358.3	0	1 (1.0) 1	85.8	1.2
胃腸炎	0	549.2	0	1 (0.2) 1	358.2	0.3	0	85.8	0
伝染性単核症肝炎	0	549.2	0	1 (0.2) 1	358.3	0.3	0	85.8	0
播種性帯状疱疹	0	549.2	0	1 (0.2) 1	357.8	0.3	0	85.8	0
口腔カンジダ症	0	549.2	0	1 (0.2) 1	357.9	0.3	0	85.8	0
中耳炎	0	549.2	0	1 (0.2) 2	357.7	0.3	0	85.8	0
腹膜炎	0	549.2	0	0	358.3	0	1 (1.0) 1	85.8	1.2

System Organ Class Preferred Term	DEUC 6 mg-DEUC 6 mg (N=644)			PBO-DEUC 6 mg (N=598)			APR 30 mg-APR 30 mg (N=105)		
	n (%) m	P-Y	IR/100P-Y	n (%) m	P-Y	IR/100P-Y	n (%) m	P-Y	IR/100P-Y
傷害、中毒および処置合併症	7 (1.1) 7	547.2	1.3	3 (0.5) 4	357.8	0.8	0	85.8	0
半月板損傷	2 (0.3) 2	549.0	0.4	1 (0.2) 1	358.3	0.3	0	85.8	0
四肢損傷	1 (0.2) 1	548.4	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
橈骨骨折	1 (0.2) 1	548.7	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
脊椎圧迫骨折	1 (0.2) 1	549.2	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
脛骨骨折	1 (0.2) 1	549.2	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
手首関節骨折	1 (0.2) 1	548.9	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
手骨折	0	549.2	0	1 (0.2) 2	358.3	0.3	0	85.8	0
外傷性骨折	0	549.2	0	1 (0.2) 1	357.8	0.3	0	85.8	0
胃腸障害	5 (0.8) 5	547.9	0.9	3 (0.5) 3	357.0	0.8	1 (1.0) 1	85.4	1.2
胃潰瘍	1 (0.2) 1	548.5	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
胃腸出血	1 (0.2) 1	549.1	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
消化管穿孔	1 (0.2) 1	549.2	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
鼠径ヘルニア	1 (0.2) 1	548.7	0.2	0	358.3	0	1 (1.0) 1	85.4	1.2
大腸ポリープ	1 (0.2) 1	549.2	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
裂肛	0	549.2	0	1 (0.2) 1	357.6	0.3	0	85.8	0
胃異形成	0	549.2	0	1 (0.2) 1	358.0	0.3	0	85.8	0
裂孔ヘルニア	0	549.2	0	1 (0.2) 1	357.9	0.3	0	85.8	0

System Organ Class Preferred Term	DEUC 6 mg-DEUC 6 mg (N=644)			PBO-DEUC 6 mg (N=598)			APR 30 mg-APR 30 mg (N=105)		
	n (%) m	P-Y	IR/100P-Y	n (%) m	P-Y	IR/100P-Y	n (%) m	P-Y	IR/100P-Y
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (0.6) 4	548.5	0.7	2 (0.3) 2	358.0	0.6	1 (1.0) 1	85.8	1.2
神経膠芽細胞腫	1 (0.2) 1	549.2	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
肺腺癌	1 (0.2) 1	548.9	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
前立腺癌	1 (0.2) 1	549.1	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
腎膨大細胞腫	1 (0.2) 1	548.9	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
腺癌	0	549.2	0	0	358.3	0	1 (1.0) 1	85.8	1.2
子宮内膜癌第０期	0	549.2	0	1 (0.2) 1	358.3	0.3	0	85.8	0
甲状腺乳頭癌	0	549.2	0	1 (0.2) 1	358.0	0.3	0	85.8	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (0.5) 4	547.7	0.5	2 (0.3) 2	357.4	0.6	2 (1.9) 2	85.0	2.4
骨壊死	1 (0.2) 2	548.6	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
乾癬性関節症	1 (0.2) 1	548.7	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
脊柱管狭窄症	1 (0.2) 1	548.9	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
背部痛	0	549.2	0	1 (0.2) 1	357.6	0.3	0	85.8	0
変形性関節症	0	549.2	0	1 (0.2) 1	358.1	0.3	1 (1.0) 1	85.5	1.2
脊椎すべり症	0	549.2	0	0	358.3	0	1 (1.0) 1	85.3	1.2
神経系障害	3 (0.5) 3	548.3	0.5	1 (0.2) 1	358.3	0.3	0	85.8	0
脳出血	1 (0.2) 1	549.2	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
頭痛	1 (0.2) 1	548.7	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
脊髄性跛行症	1 (0.2) 1	548.9	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
塞栓性脳卒中	0	549.2	0	1 (0.2) 1	358.3	0.3	0	85.8	0

System Organ Class Preferred Term	DEUC 6 mg-DEUC 6 mg (N=644)			PBO-DEUC 6 mg (N=598)			APR 30 mg-APR 30 mg (N=105)		
	n (%) m	P-Y	IR/100P-Y	n (%) m	P-Y	IR/100P-Y	n (%) m	P-Y	IR/100P-Y
血液およびリンパ系障害	1 (0.2) 1	549.1	0.2	1 (0.2) 1	357.7	0.3	0	85.8	0
リンパ節炎	1 (0.2) 1	549.1	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
貧血	0	549.2	0	1 (0.2) 1	357.7	0.3	0	85.8	0
心臓障害	1 (0.2) 1	548.9	0.2	3 (0.5) 3	357.2	0.8	1 (1.0) 1	85.2	1.2
心房細動	1 (0.2) 1	548.9	0.2	1 (0.2) 1	358.1	0.3	0	85.8	0
急性心筋梗塞	0	549.2	0	1 (0.2) 1	357.8	0.3	1 (1.0) 1	85.2	1.2
不安定狭心症	0	549.2	0	1 (0.2) 1	357.8	0.3	0	85.8	0
眼障害	1 (0.2) 1	548.3	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
虚血性視神経症	1 (0.2) 1	548.3	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
肝胆道系障害	1 (0.2) 1	549.0	0.2	1 (0.2) 1	357.6	0.3	0	85.8	0
アルコール性肝疾患	1 (0.2) 1	549.0	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
急性胆嚢炎	0	549.2	0	1 (0.2) 1	357.6	0.3	0	85.8	0
精神障害	1 (0.2) 1	549.2	0.2	1 (0.2) 2	358.3	0.3	0	85.8	0
パニック発作	1 (0.2) 1	549.2	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
幻覚	0	549.2	0	1 (0.2) 1	358.3	0.3	0	85.8	0
精神病性障害	0	549.2	0	1 (0.2) 1	358.3	0.3	0	85.8	0
腎および尿路障害	1 (0.2) 1	548.5	0.2	1 (0.2) 1	357.9	0.3	2 (1.9) 2	84.5	2.4
緊張性膀胱	1 (0.2) 1	548.5	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
尿管結石症	0	549.2	0	0	358.3	0	2 (1.9) 2	84.5	2.4
尿失禁	0	549.2	0	1 (0.2) 1	357.9	0.3	0	85.8	0
免疫系障害	0	549.2	0	1 (0.2) 1	358.2	0.3	0	85.8	0
薬物過敏症	0	549.2	0	1 (0.2) 1	358.2	0.3	0	85.8	0

System Organ Class Preferred Term	DEUC 6 mg-DEUC 6 mg (N=644)			PBO-DEUC 6 mg (N=598)			APR 30 mg-APR 30 mg (N=105)		
	n (%) m	P-Y	IR/100P-Y	n (%) m	P-Y	IR/100P-Y	n (%) m	P-Y	IR/100P-Y
代謝および栄養障害	0	549.2	0	1 (0.2) 1	357.8	0.3	1 (1.0) 1	85.0	1.2
脱水	0	549.2	0	0	358.3	0	1 (1.0) 1	85.0	1.2
糖尿病性代謝代償不全	0	549.2	0	1 (0.2) 1	357.8	0.3	0	85.8	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	549.2	0	1 (0.2) 1	358.2	0.3	0	85.8	0
鼻中隔弯曲	0	549.2	0	1 (0.2) 1	358.2	0.3	0	85.8	0

MedDRA: 27.1
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.
Includes data from IM011054 and IM011055.
Source: ISS Table 14.3.2.2.2

2.1.4 その他の重要な有害事象

2.1.4.1 投与中止に至った有害事象

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 2.1-1）。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（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 2.1-1 及び Table 2.1-2）。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（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（ISS Table 14.3.2.3.3）。

Table 2.1.4.1-1: 投与中止に至った有害事象：プラセボ対照期間 - All PsA Safety Pool - 治験薬投与集団

System Organ Class Preferred Term	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
Total Subjects with an Event	18 (2.5) 19	211.0	8.5	11 (1.5) 12	209.8	5.2	11 (10.5) 19	28.8	38.2
皮膚および皮下組織障害	5 (0.7) 5	211.3	2.4	4 (0.6) 4	209.9	1.9	0	29.1	0
発疹	2 (0.3) 2	211.4	0.9	0	209.9	0	0	29.1	0
ざ瘡	1 (0.1) 1	211.5	0.5	0	209.9	0	0	29.1	0
小水疱性皮疹	1 (0.1) 1	211.5	0.5	0	209.9	0	0	29.1	0
酒さ	1 (0.1) 1	211.5	0.5	0	209.9	0	0	29.1	0
湿疹	0	211.5	0	1 (0.1) 1	209.9	0.5	0	29.1	0
乾癬	0	211.5	0	2 (0.3) 2	209.9	1.0	0	29.1	0
蕁麻疹	0	211.5	0	1 (0.1) 1	209.9	0.5	0	29.1	0
感染症および寄生虫症	3 (0.4) 3	211.5	1.4	1 (0.1) 1	209.9	0.5	2 (1.9) 2	29.1	6.9
気管支炎	1 (0.1) 1	211.5	0.5	0	209.9	0	0	29.1	0
蜂巣炎	1 (0.1) 1	211.5	0.5	0	209.9	0	0	29.1	0
帯状疱疹	1 (0.1) 1	211.5	0.5	0	209.9	0	0	29.1	0
穿孔性腸憩室炎	0	211.5	0	0	209.9	0	1 (1.0) 1	29.1	3.4
骨髄炎	0	211.5	0	0	209.9	0	1 (1.0) 1	29.1	3.4
軟部組織感染	0	211.5	0	1 (0.1) 1	209.9	0.5	0	29.1	0
免疫系障害	2 (0.3) 2	211.5	0.9	0	209.9	0	0	29.1	0
薬物過敏症	2 (0.3) 2	211.5	0.9	0	209.9	0	0	29.1	0

System Organ Class Preferred Term	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
臨床検査	2 (0.3) 2	211.5	0.9	2 (0.3) 2	209.8	1.0	0	29.1	0
糸球体濾過率異常	1 (0.1) 1	211.5	0.5	0	209.9	0	0	29.1	0
糸球体濾過率減少	1 (0.1) 1	211.5	0.5	1 (0.1) 1	209.8	0.5	0	29.1	0
トランスアミナーゼ上昇	0	211.5	0	1 (0.1) 1	209.9	0.5	0	29.1	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.3) 2	211.4	0.9	0	209.9	0	0	29.1	0
乾癬性関節症	2 (0.3) 2	211.4	0.9	0	209.9	0	0	29.1	0
血液およびリンパ系障害	1 (0.1) 1	211.5	0.5	0	209.9	0	0	29.1	0
好酸球増加症	1 (0.1) 1	211.5	0.5	0	209.9	0	0	29.1	0
胃腸障害	1 (0.1) 1	211.5	0.5	3 (0.4) 3	209.9	1.4	8 (7.6) 10	28.8	27.7
上腹部痛	1 (0.1) 1	211.5	0.5	0	209.9	0	0	29.1	0
腹部不快感	0	211.5	0	0	209.9	0	1 (1.0) 1	29.1	3.4
腹部膨満	0	211.5	0	0	209.9	0	1 (1.0) 1	29.1	3.4
腹痛	0	211.5	0	1 (0.1) 1	209.9	0.5	0	29.1	0
下痢	0	211.5	0	1 (0.1) 1	209.9	0.5	2 (1.9) 2	29.0	6.9
消化不良	0	211.5	0	0	209.9	0	1 (1.0) 1	29.1	3.4
胃腸障害	0	211.5	0	0	209.9	0	1 (1.0) 1	29.1	3.4
口唇浮腫	0	211.5	0	1 (0.1) 1	209.9	0.5	0	29.1	0
悪心	0	211.5	0	0	209.9	0	3 (2.9) 3	29.0	10.3
嘔吐	0	211.5	0	0	209.9	0	1 (1.0) 1	29.1	3.4
神経系障害	1 (0.1) 1	211.5	0.5	1 (0.1) 1	209.9	0.5	3 (2.9) 3	29.0	10.3
浮動性めまい	1 (0.1) 1	211.5	0.5	0	209.9	0	2 (1.9) 2	29.0	6.9
頭痛	0	211.5	0	1 (0.1) 1	209.9	0.5	1 (1.0) 1	29.1	3.4

System Organ Class Preferred Term	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
精神障害	1 (0.1) 1	211.3	0.5	0	209.9	0	1 (1.0) 1	29.0	3.5
うつ病	1 (0.1) 1	211.3	0.5	0	209.9	0	1 (1.0) 1	29.0	3.5
腎および尿路障害	1 (0.1) 1	211.5	0.5	0	209.9	0	1 (1.0) 1	29.1	3.4
腎機能障害	1 (0.1) 1	211.5	0.5	0	209.9	0	0	29.1	0
膀胱ポリープ	0	211.5	0	0	209.9	0	1 (1.0) 1	29.1	3.4
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	211.5	0	0	209.9	0	1 (1.0) 2	29.1	3.4
腺癌	0	211.5	0	0	209.9	0	1 (1.0) 1	29.1	3.4
結腸直腸腺腫	0	211.5	0	0	209.9	0	1 (1.0) 1	29.1	3.4
血管障害	0	211.5	0	1 (0.1) 1	209.9	0.5	0	29.1	0
深部静脈血栓症	0	211.5	0	1 (0.1) 1	209.9	0.5	0	29.1	0

MedDRA: 27.1
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.
Includes data from IM011054, IM011055 and IM011084 Part A.
Source: ISS Table 14.3.2.3.1

Table 2.1.4.1-2: 投与中止に至った有害事象：52 週間統合期間 - Phase 3 Safety Pool - 治験薬投与集団

System Organ Class Preferred Term	DEUC 6 mg-DEUC 6 mg (N=644)			PBO-DEUC 6 mg (N=598)			APR 30 mg-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
Total Subjects with an Event	29 (4.5) 30	548.0	5.3	16 (2.7) 17	357.3	4.5	13 (12.4) 21	85.5	15.2
皮膚および皮下組織障害	5 (0.8) 5	549.1	0.9	3 (0.5) 3	358.2	0.8	0	85.8	0
ざ瘡	2 (0.3) 2	549.2	0.4	0	358.3	0	0	85.8	0
発疹	1 (0.2) 1	549.2	0.2	1 (0.2) 1	358.2	0.3	0	85.8	0
小水疱性皮疹	1 (0.2) 1	549.2	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
蕁麻疹	1 (0.2) 1	549.2	0.2	1 (0.2) 1	358.2	0.3	0	85.8	0
アレルギー性皮膚炎	0	549.2	0	1 (0.2) 1	358.3	0.3	0	85.8	0
感染症および寄生虫症	4 (0.6) 4	549.2	0.7	3 (0.5) 3	358.3	0.8	2 (1.9) 2	85.8	2.3
気管支炎	1 (0.2) 1	549.2	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
蜂巣炎	1 (0.2) 1	549.2	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
帯状疱疹	1 (0.2) 1	549.2	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
膿疱性皮疹	1 (0.2) 1	549.2	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
穿孔性腸憩室炎	0	549.2	0	0	358.3	0	1 (1.0) 1	85.8	1.2
口腔ヘルペス	0	549.2	0	1 (0.2) 1	358.3	0.3	0	85.8	0
骨髄炎	0	549.2	0	0	358.3	0	1 (1.0) 1	85.8	1.2
肺炎	0	549.2	0	1 (0.2) 1	358.3	0.3	0	85.8	0
細菌性扁桃炎	0	549.2	0	1 (0.2) 1	358.3	0.3	0	85.8	0

System Organ Class Preferred Term	DEUC 6 mg-DEUC 6 mg (N=644)			PBO-DEUC 6 mg (N=598)			APR 30 mg-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
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (0.6) 4	548.7	0.7	1 (0.2) 1	358.0	0.3	1 (1.0) 2	85.8	1.2
神経膠芽細胞腫	1 (0.2) 1	549.2	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
平滑筋腫	1 (0.2) 1	549.2	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
肺腺癌	1 (0.2) 1	548.9	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
前立腺癌	1 (0.2) 1	549.1	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
腺癌	0	549.2	0	0	358.3	0	1 (1.0) 1	85.8	1.2
結腸直腸腺腫	0	549.2	0	0	358.3	0	1 (1.0) 1	85.8	1.2
甲状腺乳頭癌	0	549.2	0	1 (0.2) 1	358.0	0.3	0	85.8	0
臨床検査	3 (0.5) 3	549.2	0.5	2 (0.3) 2	358.2	0.6	0	85.8	0
糸球体濾過率減少	2 (0.3) 2	549.2	0.4	0	358.3	0	0	85.8	0
糸球体濾過率異常	1 (0.2) 1	549.2	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	549.2	0	1 (0.2) 1	358.3	0.3	0	85.8	0
肝酵素上昇	0	549.2	0	1 (0.2) 1	358.3	0.3	0	85.8	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (0.5) 3	548.8	0.5	2 (0.3) 2	358.2	0.6	1 (1.0) 1	85.8	1.2
乾癬性関節症	3 (0.5) 3	548.8	0.5	2 (0.3) 2	358.2	0.6	1 (1.0) 1	85.8	1.2

System Organ Class Preferred Term	DEUC 6 mg-DEUC 6 mg (N=644)			PBO-DEUC 6 mg (N=598)			APR 30 mg-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
胃腸障害	2 (0.3) 2	549.2	0.4	1 (0.2) 1	358.2	0.3	9 (8.6) 11	85.5	10.5
上腹部痛	1 (0.2) 1	549.2	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
消化管穿孔	1 (0.2) 1	549.2	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
腹部不快感	0	549.2	0	1 (0.2) 1	358.2	0.3	1 (1.0) 1	85.8	1.2
腹部膨満	0	549.2	0	0	358.3	0	1 (1.0) 1	85.8	1.2
下痢	0	549.2	0	0	358.3	0	2 (1.9) 2	85.7	2.3
消化不良	0	549.2	0	0	358.3	0	2 (1.9) 2	85.8	2.3
胃腸障害	0	549.2	0	0	358.3	0	1 (1.0) 1	85.8	1.2
悪心	0	549.2	0	0	358.3	0	3 (2.9) 3	85.7	3.5
嘔吐	0	549.2	0	0	358.3	0	1 (1.0) 1	85.8	1.2
免疫系障害	2 (0.3) 2	549.2	0.4	1 (0.2) 1	358.2	0.3	0	85.8	0
薬物過敏症	2 (0.3) 2	549.2	0.4	1 (0.2) 1	358.2	0.3	0	85.8	0
神経系障害	2 (0.3) 2	549.2	0.4	2 (0.3) 3	358.1	0.6	3 (2.9) 3	85.7	3.5
脳出血	1 (0.2) 1	549.2	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
浮動性めまい	1 (0.2) 1	549.2	0.2	1 (0.2) 1	358.3	0.3	2 (1.9) 2	85.8	2.3
頭痛	0	549.2	0	1 (0.2) 1	358.3	0.3	1 (1.0) 1	85.8	1.2
神経圧迫	0	549.2	0	1 (0.2) 1	358.1	0.3	0	85.8	0
精神障害	2 (0.3) 2	549.1	0.4	1 (0.2) 1	358.1	0.3	1 (1.0) 1	85.7	1.2
うつ病	1 (0.2) 1	549.1	0.2	1 (0.2) 1	358.1	0.3	1 (1.0) 1	85.7	1.2
パニック発作	1 (0.2) 1	549.2	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
血液およびリンパ系障害	1 (0.2) 1	549.2	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
好酸球増加症	1 (0.2) 1	549.2	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0

System Organ Class Preferred Term	DEUC 6 mg-DEUC 6 mg (N=644)			PBO-DEUC 6 mg (N=598)			APR 30 mg-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
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.2) 1	549.2	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
脊椎圧迫骨折	1 (0.2) 1	549.2	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
腎および尿路障害	1 (0.2) 1	549.2	0.2	0	358.3	0	1 (1.0) 1	85.8	1.2
腎機能障害	1 (0.2) 1	549.2	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
膀胱ポリープ	0	549.2	0	0	358.3	0	1 (1.0) 1	85.8	1.2

MedDRA: 27.1
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.
Includes data from IM011054 and IM011055.
Source: ISS Table 14.3.2.3.2

2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では、AESI として皮膚関連事象、感染症、悪性腫瘍、横紋筋融解症／ミオパチー、心血管事象並びにうつ病及び SIB を記載した。

2.1.5.1 皮膚関連事象

デュークラバシチニブの非臨床試験及び初期の臨床試験では、ざ瘡、ざ瘡様皮膚炎及び毛包炎などの皮膚関連の有害事象が多く報告されたことから、PsA 患者を対象とした第 3 相試験では特定の皮膚関連の有害事象を AESI に設定した。皮膚関連事象には事前に規定した cSMQ を作成し、ざ瘡、発疹および皮疹 NEC、皮膚炎および湿疹、蕁麻疹、そう痒症 NEC、水疱形成、酒さ、表皮剥脱、及び特定の物質による皮膚炎の HLT にマッピングされる PT を含めた。また、ざ瘡関連事象として、類似の PT をグループ化した cSMQ を使用した。

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。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（Table 2.1.5.1-1）。

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（ISS Table 14.3.1.1.4.1 及び Table 2.1.3-1）。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（Table 2.1.4.1-1）。

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（Table 2.1.5.1-2）。いずれの事象も重度又は重篤ではなかった（ISS Table 14.3.1.1.4.1 及び Table 2.1.3-1）。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（Table 2.1.4.1-1）。

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（Table 2.1.5.1-1 及び Table 2.1.5.1-3）。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（Table 2.1.5.1-3）。

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（ISS Table 14.3.1.1.4.2 及び Table 2.1.3-2）。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（Table 2.1.4.1-2）。

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（Table 2.1.5.1-2 及び Table 2.1.4.1-2）。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（Table 2.1.4.1-2）。いずれの事象も重度又は重篤ではなかった（ISS Table 14.3.1.1.4.2 及び Table 2.1.3-2）。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（Table 2.1.4.1-2）。

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ていた。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。

Table 2.1.5.1-1: 皮膚関連事象 - プラセボ対照期間 - All PsA Safety Pool - 治験薬投与集団

System Organ Class Preferred Term	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
Total Subjects with an Event	85 (11.9) 100	194.4	43.7	25 (3.5) 37	205.4	12.2	4 (3.8) 4	28.4	14.1
皮膚および皮下組織障害	75 (10.5) 87	196.1	38.2	24 (3.4) 36	205.6	11.7	4 (3.8) 4	28.4	14.1
発疹	22 (3.1) 22	206.6	10.7	4 (0.6) 5	209.0	1.9	1 (1.0) 1	29.0	3.4
ざ瘡	15 (2.1) 15	208.1	7.2	0	209.9	0	1 (1.0) 1	28.9	3.5
ざ瘡様皮膚炎	8 (1.1) 9	209.5	3.8	2 (0.3) 2	209.8	1.0	0	29.1	0
皮膚炎	5 (0.7) 5	210.9	2.4	0	209.9	0	0	29.1	0
蕁麻疹	5 (0.7) 8	210.8	2.4	2 (0.3) 2	209.7	1.0	0	29.1	0
アレルギー性皮膚炎	4 (0.6) 4	211.0	1.9	1 (0.1) 1	209.7	0.5	0	29.1	0
湿疹	4 (0.6) 5	210.8	1.9	2 (0.3) 10	209.5	1.0	1 (1.0) 1	28.9	3.5
そう痒症	4 (0.6) 4	210.7	1.9	6 (0.8) 7	208.8	2.9	1 (1.0) 1	28.8	3.5
酒さ	4 (0.6) 4	210.7	1.9	0	209.9	0	0	29.1	0
丘疹性皮疹	2 (0.3) 2	210.9	0.9	0	209.9	0	0	29.1	0
小水疱性皮疹	2 (0.3) 2	211.3	0.9	0	209.9	0	0	29.1	0
アトピー性皮膚炎	1 (0.1) 2	211.3	0.5	1 (0.1) 1	209.7	0.5	0	29.1	0
間擦疹	1 (0.1) 1	211.2	0.5	0	209.9	0	0	29.1	0
痒疹	1 (0.1) 2	211.2	0.5	1 (0.1) 1	209.9	0.5	0	29.1	0
斑状皮疹	1 (0.1) 1	211.2	0.5	1 (0.1) 1	209.6	0.5	0	29.1	0
斑状丘疹状皮疹	1 (0.1) 1	211.5	0.5	0	209.9	0	0	29.1	0
接触皮膚炎	0	211.5	0	1 (0.1) 1	209.6	0.5	0	29.1	0
神経皮膚炎	0	211.5	0	1 (0.1) 1	209.6	0.5	0	29.1	0
紅斑性皮疹	0	211.5	0	1 (0.1) 1	209.6	0.5	0	29.1	0

System Organ Class Preferred Term	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
そう痒性皮疹	0	211.5	0	1 (0.1) 2	209.7	0.5	0	29.1	0
老人性そう痒症	0	211.5	0	1 (0.1) 1	209.7	0.5	0	29.1	0
感染症および寄生虫症	11 (1.5) 12	209.8	5.2	1 (0.1) 1	209.6	0.5	0	29.1	0
毛包炎	6 (0.8) 7	210.5	2.8	0	209.9	0	0	29.1	0
膿疱	3 (0.4) 3	211.0	1.4	0	209.9	0	0	29.1	0
爪囲炎	2 (0.3) 2	211.2	0.9	0	209.9	0	0	29.1	0
皮下組織膿瘍	0	211.5	0	1 (0.1) 1	209.6	0.5	0	29.1	0
眼障害	1 (0.1) 1	211.5	0.5	0	209.9	0	0	29.1	0
眼瞼湿疹	1 (0.1) 1	211.5	0.5	0	209.9	0	0	29.1	0

MedDRA: 27.1
Includes events with a start date between first dose and the Week 16 visit date.
Includes data from IM011054, IM011055 and IM011084 Part A.
n = number of subjects; m = number of events; P-Y = person-years of exposure based on time to first onset.
AE = Adverse Event (Treatment Emergent).
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.
Source: ISS Table 14.3.2.4.1.10

Table 2.1.5.1-2: ざ瘡関連事象 - プラセボ対照期間 - All PsA Safety Pool - 治験薬投与集団

System Organ Class Preferred Term	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
Total Subjects with an Event	53 (7.4) 55	199.4	26.6	6 (0.8) 7	208.9	2.9	2 (1.9) 2	28.8	6.9
皮膚および皮下組織障害	50 (7.0) 52	199.9	25.0	6 (0.8) 7	208.9	2.9	2 (1.9) 2	28.8	6.9
発疹	22 (3.1) 22	206.6	10.7	4 (0.6) 5	209.0	1.9	1 (1.0) 1	29.0	3.4
ざ瘡	15 (2.1) 15	208.1	7.2	0	209.9	0	1 (1.0) 1	28.9	3.5
ざ瘡様皮膚炎	8 (1.1) 9	209.5	3.8	2 (0.3) 2	209.8	1.0	0	29.1	0
酒さ	4 (0.6) 4	210.7	1.9	0	209.9	0	0	29.1	0
丘疹性皮疹	2 (0.3) 2	210.9	0.9	0	209.9	0	0	29.1	0
感染症および寄生虫症	3 (0.4) 3	211.0	1.4	0	209.9	0	0	29.1	0
膿疱	3 (0.4) 3	211.0	1.4	0	209.9	0	0	29.1	0

MedDRA: 27.1
Includes events with a start date between first dose and the Week 16 visit date.
Includes data from IM011054, IM011055 and IM011084 Part A.
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.
AE = Adverse Event (Treatment Emergent).
Source: ISS Table 14.3.2.4.1.4

Table 2.1.5.1-3: 皮膚関連事象 - 52 週間統合期間 - Phase 3 Safety Pool - 治験薬投与集団

System Organ Class Preferred Term	DEUC 6 mg-DEUC 6 mg (N=644)			PBO-DEUC 6 mg (N=598)			APR 30 mg-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
Total Subjects with an Event	94 (14.6) 116	493.3	19.1	67 (11.2) 81	330.9	20.2	9 (8.6) 9	81.8	11.0
皮膚および皮下組織障害	81 (12.6) 96	500.8	16.2	59 (9.9) 66	334.6	17.6	9 (8.6) 9	81.8	11.0
発疹	21 (3.3) 22	535.2	3.9	9 (1.5) 9	354.9	2.5	1 (1.0) 1	85.0	1.2
ざ瘡	15 (2.3) 15	538.9	2.8	19 (3.2) 20	350.6	5.4	1 (1.0) 1	84.9	1.2
蕁麻疹	9 (1.4) 12	546.8	1.6	3 (0.5) 3	357.8	0.8	0	85.8	0
皮膚炎	6 (0.9) 7	545.8	1.1	2 (0.3) 2	357.5	0.6	1 (1.0) 1	85.8	1.2
ざ瘡様皮膚炎	6 (0.9) 7	545.7	1.1	4 (0.7) 4	356.4	1.1	0	85.8	0
そう痒症	6 (0.9) 6	546.1	1.1	5 (0.8) 5	355.8	1.4	1 (1.0) 1	84.8	1.2
アレルギー性皮膚炎	5 (0.8) 5	546.5	0.9	3 (0.5) 3	358.1	0.8	1 (1.0) 1	85.8	1.2
湿疹	5 (0.8) 7	545.7	0.9	3 (0.5) 4	357.0	0.8	1 (1.0) 1	84.9	1.2
丘疹性皮疹	3 (0.5) 3	547.5	0.5	0	358.3	0	0	85.8	0
酒さ	3 (0.5) 3	546.7	0.5	2 (0.3) 2	357.3	0.6	1 (1.0) 1	85.6	1.2
アトピー性皮膚炎	1 (0.2) 2	548.3	0.2	1 (0.2) 1	357.8	0.3	0	85.8	0
異汗性湿疹	1 (0.2) 1	549.2	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
痒疹	1 (0.2) 2	548.3	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
膿疱性乾癬	1 (0.2) 1	548.5	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
斑状丘疹状皮疹	1 (0.2) 1	549.2	0.2	2 (0.3) 2	357.1	0.6	0	85.8	0
小水疱性皮疹	1 (0.2) 1	549.2	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
丘疹状蕁麻疹	1 (0.2) 1	548.7	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
間擦疹	0	549.2	0	2 (0.3) 2	357.3	0.6	0	85.8	0
神経皮膚炎	0	549.2	0	0	358.3	0	1 (1.0) 1	85.6	1.2

System Organ Class Preferred Term	DEUC 6 mg-DEUC 6 mg (N=644)			PBO-DEUC 6 mg (N=598)			APR 30 mg-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
口囲皮膚炎	0	549.2	0	1 (0.2) 1	358.0	0.3	0	85.8	0
光線過敏性反応	0	549.2	0	1 (0.2) 1	357.8	0.3	0	85.8	0
紅斑性皮疹	0	549.2	0	1 (0.2) 3	357.9	0.3	0	85.8	0
斑状皮疹	0	549.2	0	1 (0.2) 1	358.2	0.3	0	85.8	0
そう痒性皮疹	0	549.2	0	2 (0.3) 2	357.3	0.6	0	85.8	0
脂漏性皮膚炎	0	549.2	0	0	358.3	0	1 (1.0) 1	85.8	1.2
皮膚潰瘍	0	549.2	0	1 (0.2) 1	357.6	0.3	0	85.8	0
感染症および寄生虫症	17 (2.6) 19	541.4	3.1	13 (2.2) 15	353.1	3.7	0	85.8	0
毛包炎	8 (1.2) 9	544.7	1.5	7 (1.2) 9	355.6	2.0	0	85.8	0
膿疱	4 (0.6) 4	546.6	0.7	4 (0.7) 4	356.4	1.1	0	85.8	0
爪囲炎	3 (0.5) 3	548.5	0.5	2 (0.3) 2	357.7	0.6	0	85.8	0
皮膚感染	2 (0.3) 2	549.0	0.4	0	358.3	0	0	85.8	0
膿疱性皮疹	1 (0.2) 1	549.2	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
眼障害	1 (0.2) 1	548.5	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
眼瞼湿疹	1 (0.2) 1	548.5	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0

MedDRA: 27.1
Includes events with a start date between first dose and the Week 52 visit date.
Includes data from IM011054 and IM011055.
n = number of subjects; m = number of events; P-Y = person-years of exposure based on time to first onset.
AE = Adverse Event (Treatment Emergent).
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.
Source: ISS Table 14.3.2.4.1.11

Table 2.1.5.1-4: ざ瘡関連事象 - 52 週間統合期間 - Phase 3 Safety Pool - 治験薬投与集団

System Organ Class Preferred Term	DEUC 6 mg-DEUC 6 mg (N=644)			PBO-DEUC 6 mg (N=598)			APR 30 mg-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
Total Subjects with an Event	51 (7.9) 56	514.5	9.9	36 (6.0) 40	342.6	10.5	3 (2.9) 3	83.9	3.6
皮膚および皮下組織障害	47 (7.3) 51	517.1	9.1	34 (5.7) 36	344.4	9.9	3 (2.9) 3	83.9	3.6
発疹	21 (3.3) 22	535.2	3.9	9 (1.5) 9	354.9	2.5	1 (1.0) 1	85.0	1.2
ざ瘡	15 (2.3) 15	538.9	2.8	19 (3.2) 20	350.6	5.4	1 (1.0) 1	84.9	1.2
ざ瘡様皮膚炎	6 (0.9) 7	545.7	1.1	4 (0.7) 4	356.4	1.1	0	85.8	0
丘疹性皮疹	3 (0.5) 3	547.5	0.5	0	358.3	0	0	85.8	0
酒さ	3 (0.5) 3	546.7	0.5	2 (0.3) 2	357.3	0.6	1 (1.0) 1	85.6	1.2
丘疹	1 (0.2) 1	548.7	0.2	1 (0.2) 1	357.9	0.3	0	85.8	0
感染症および寄生虫症	5 (0.8) 5	546.6	0.9	4 (0.7) 4	356.4	1.1	0	85.8	0
膿疱	4 (0.6) 4	546.6	0.7	4 (0.7) 4	356.4	1.1	0	85.8	0
膿疱性皮疹	1 (0.2) 1	549.2	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0

MedDRA: 27.1
Includes events with a start date between first dose and the Week 52 visit date.
Includes data from IM011054 and IM011055.
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.
AE = Adverse Event (Treatment Emergent).
Source: ISS Table 14.3.2.4.1.5

2.1.5.2 感染症

2.1.5.2.1 感染症（SOC「感染症および寄生虫症」）

デュークラバシチニブの作用機序に基づき、感染症を評価した。感染症の評価には、「感染症および寄生虫症」の SOC に分類される有害事象及び感染症関連の AESI を含めた。

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（Table 2.1.5.2-1）。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（ISS Table 14.3.1.1.4.1 及び Table 2.1.3-1）。

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（Table 2.1.3-1）。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（Table 2.1.4.1-1）。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（Table 2.1.5.2-1 及び Table 2.1.5.2-2）。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（Table 2.1.5.2-2）。

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（Table 2.1.3-2）。

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（Table 2.1.4.1-2）。

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 EAIR の上昇は認められなかった（ISS Table 14.3.1.1.1.3）。

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】。

Table 2.1.5.2-1: 感染症 - プラセボ対照期間 - All PsA Safety Pool - 治験薬投与集団

	DEUC 6 mg (N=714)			PBO (N=710)			APR 30 mg (N=105)		
System Organ Class Preferred Term	**n (%) m**	**P-Y**	**IR/ 100 P-Y**	**n (%) m**	**P-Y**	**IR/ 100 P-Y**	**n (%) m**	**P-Y**	**IR/ 100 P-Y**
感染症および寄生虫症	224 (31.4) 312	170.4	131.5	155 (21.8) 195	184.3	84.1	34 (32.4) 43	24.2	140.6
上気道感染	40 (5.6) 47	204.4	19.6	23 (3.2) 25	206.0	11.2	4 (3.8) 5	28.7	13.9
ＣＯＶＩＤ－１９	31 (4.3) 31	206.5	15.0	24 (3.4) 25	205.8	11.7	7 (6.7) 7	27.6	25.4
上咽頭炎	31 (4.3) 33	205.1	15.1	38 (5.4) 39	204.1	18.6	4 (3.8) 4	28.3	14.1
咽頭炎	16 (2.2) 17	208.8	7.7	4 (0.6) 4	209.2	1.9	1 (1.0) 1	28.9	3.5
尿路感染	11 (1.5) 12	210.2	5.2	11 (1.5) 12	207.3	5.3	2 (1.9) 2	29.0	6.9
気管支炎	9 (1.3) 9	210.5	4.3	5 (0.7) 6	209.0	2.4	3 (2.9) 3	28.5	10.5
口腔ヘルペス	9 (1.3) 9	209.5	4.3	3 (0.4) 3	209.4	1.4	2 (1.9) 2	29.0	6.9
気道感染	9 (1.3) 10	209.9	4.3	4 (0.6) 4	209.2	1.9	0	29.1	0
扁桃炎	9 (1.3) 10	209.6	4.3	2 (0.3) 2	209.8	1.0	0	29.1	0
胃腸炎	8 (1.1) 8	210.3	3.8	8 (1.1) 8	208.4	3.8	2 (1.9) 2	29.0	6.9
インフルエンザ	7 (1.0) 7	210.2	3.3	4 (0.6) 4	209.2	1.9	1 (1.0) 1	29.1	3.4
毛包炎	6 (0.8) 7	210.5	2.8	0	209.9	0	0	29.1	0
副鼻腔炎	6 (0.8) 7	210.4	2.9	4 (0.6) 6	209.0	1.9	1 (1.0) 1	29.1	3.4
ウイルス性胃腸炎	5 (0.7) 5	211.0	2.4	0	209.9	0	0	29.1	0
咽頭扁桃炎	5 (0.7) 5	210.5	2.4	0	209.9	0	0	29.1	0
足部白癬	5 (0.7) 5	210.3	2.4	0	209.9	0	0	29.1	0
歯肉炎	4 (0.6) 4	211.3	1.9	0	209.9	0	0	29.1	0
肺炎	4 (0.6) 5	211.0	1.9	4 (0.6) 4	209.7	1.9	0	29.1	0

System Organ Class Preferred Term	DEUC 6 mg (N=714) n (%) m	P-Y	IR/ 100 P-Y	PBO (N=710) n (%) m	P-Y	IR/ 100 P-Y	APR 30 mg (N=105) n (%) m	P-Y	IR/ 100 P-Y
耳感染	3 (0.4) 3	210.8	1.4	1 (0.1) 1	209.8	0.5	0	29.1	0
喉頭炎	3 (0.4) 3	210.9	1.4	1 (0.1) 1	209.8	0.5	0	29.1	0
口腔カンジダ症	3 (0.4) 3	210.9	1.4	0	209.9	0	1 (1.0) 1	29.1	3.4
歯髄炎	3 (0.4) 3	211.4	1.4	1 (0.1) 1	209.9	0.5	1 (1.0) 1	28.8	3.5
膿疱	3 (0.4) 3	211.0	1.4	0	209.9	0	0	29.1	0
歯膿瘍	3 (0.4) 4	211.2	1.4	1 (0.1) 1	209.9	0.5	0	29.1	0
急性副鼻腔炎	2 (0.3) 2	211.2	0.9	3 (0.4) 3	209.4	1.4	0	29.1	0
蜂巣炎	2 (0.3) 3	211.5	0.9	0	209.9	0	1 (1.0) 1	28.9	3.5
結膜炎	2 (0.3) 3	211.1	0.9	3 (0.4) 3	209.5	1.4	0	29.1	0
丹毒	2 (0.3) 3	211.0	0.9	1 (0.1) 1	209.6	0.5	0	29.1	0
真菌性足感染	2 (0.3) 3	210.9	0.9	0	209.9	0	0	29.1	0
皮膚真菌感染	2 (0.3) 2	210.9	0.9	0	209.9	0	0	29.1	0
せつ	2 (0.3) 2	211.0	0.9	0	209.9	0	1 (1.0) 1	29.0	3.5
単純ヘルペス	2 (0.3) 2	211.0	0.9	2 (0.3) 2	209.6	1.0	0	29.1	0
帯状疱疹	2 (0.3) 2	211.4	0.9	3 (0.4) 3	209.6	1.4	0	29.1	0
口腔感染	2 (0.3) 3	211.1	0.9	0	209.9	0	0	29.1	0
爪囲炎	2 (0.3) 2	211.2	0.9	0	209.9	0	0	29.1	0
鼻炎	2 (0.3) 2	211.0	0.9	2 (0.3) 2	209.7	1.0	0	29.1	0
歯感染	2 (0.3) 2	211.3	0.9	2 (0.3) 2	209.7	1.0	0	29.1	0
気管気管支炎	2 (0.3) 2	211.1	0.9	1 (0.1) 1	209.7	0.5	0	29.1	0

System Organ Class Preferred Term	DEUC 6 mg (N=714) n (%) m	P-Y	IR/ 100 P-Y	PBO (N=710) n (%) m	P-Y	IR/ 100 P-Y	APR 30 mg (N=105) n (%) m	P-Y	IR/ 100 P-Y
ウイルス感染	2 (0.3) 3	211.1	0.9	5 (0.7) 6	209.3	2.4	1 (1.0) 1	29.0	3.5
虫垂炎	1 (0.1) 1	211.4	0.5	0	209.9	0	0	29.1	0
ウイルス性結膜炎	1 (0.1) 1	211.3	0.5	0	209.9	0	0	29.1	0
膀胱炎	1 (0.1) 1	211.5	0.5	3 (0.4) 4	209.4	1.4	0	29.1	0
ウイルス性消化管感染	1 (0.1) 1	211.3	0.5	1 (0.1) 1	209.7	0.5	1 (1.0) 1	28.9	3.5
性器感染	1 (0.1) 1	211.3	0.5	0	209.9	0	0	29.1	0
肛径部膿瘍	1 (0.1) 1	211.3	0.5	0	209.9	0	0	29.1	0
ヘルペス眼感染	1 (0.1) 1	211.2	0.5	0	209.9	0	0	29.1	0
ライム病	1 (0.1) 1	211.4	0.5	0	209.9	0	0	29.1	0
リンパ管炎	1 (0.1) 1	211.4	0.5	0	209.9	0	0	29.1	0
爪真菌症	1 (0.1) 1	211.3	0.5	0	209.9	0	0	29.1	0
中耳炎	1 (0.1) 1	211.4	0.5	0	209.9	0	0	29.1	0
歯周炎	1 (0.1) 1	211.4	0.5	1 (0.1) 1	209.8	0.5	0	29.1	0
細菌性咽頭炎	1 (0.1) 1	211.2	0.5	0	209.9	0	0	29.1	0
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.1) 1	211.4	0.5	1 (0.1) 1	209.7	0.5	0	29.1	0
処置後感染	1 (0.1) 1	211.3	0.5	1 (0.1) 2	209.8	0.5	0	29.1	0
皮膚細菌感染	1 (0.1) 1	211.2	0.5	0	209.9	0	0	29.1	0
ＣＯＶＩＤ－１９の疑い	1 (0.1) 1	211.3	0.5	2 (0.3) 2	209.8	1.0	0	29.1	0
癜風	1 (0.1) 1	211.2	0.5	0	209.9	0	0	29.1	0
細菌性上気道感染	1 (0.1) 1	211.4	0.5	0	209.9	0	0	29.1	0

System Organ Class Preferred Term	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
腟感染	1 (0.1) 1	211.4	0.5	0	209.9	0	0	29.1	0
ウイルス性咽頭炎	1 (0.1) 1	211.4	0.5	0	209.9	0	0	29.1	0
皮膚ウイルス感染	1 (0.1) 1	211.3	0.5	0	209.9	0	0	29.1	0
ウイルス性上気道感染	1 (0.1) 1	211.4	0.5	0	209.9	0	0	29.1	0
女性外陰部蜂巣炎	1 (0.1) 2	211.4	0.5	0	209.9	0	0	29.1	0
外陰部腟カンジダ症	1 (0.1) 1	211.4	0.5	0	209.9	0	0	29.1	0
ダニ皮膚炎	0	211.5	0	1 (0.1) 1	209.7	0.5	0	29.1	0
無症候性細菌尿	0	211.5	0	1 (0.1) 1	209.6	0.5	0	29.1	0
体部白癬	0	211.5	0	1 (0.1) 1	209.7	0.5	0	29.1	0
大腸菌性膀胱炎	0	211.5	0	1 (0.1) 1	209.7	0.5	0	29.1	0
憩室炎	0	211.5	0	0	209.9	0	1 (1.0) 1	29.1	3.4
穿孔性腸憩室炎	0	211.5	0	0	209.9	0	1 (1.0) 1	29.1	3.4
細菌性胃腸炎	0	211.5	0	1 (0.1) 1	209.8	0.5	0	29.1	0
消化管感染	0	211.5	0	1 (0.1) 1	209.9	0.5	0	29.1	0
歯肉膿瘍	0	211.5	0	0	209.9	0	1 (1.0) 1	29.1	3.4
ヘリコバクター感染	0	211.5	0	1 (0.1) 1	209.7	0.5	0	29.1	0
ヘルペスウイルス感染	0	211.5	0	1 (0.1) 1	209.8	0.5	0	29.1	0
麦粒腫	0	211.5	0	0	209.9	0	1 (1.0) 1	28.8	3.5
骨髄炎	0	211.5	0	0	209.9	0	1 (1.0) 1	29.1	3.4
外耳炎	0	211.5	0	0	209.9	0	2 (1.9) 2	28.8	6.9

System Organ Class Preferred Term	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
腹膜炎	0	211.5	0	0	209.9	0	1 (1.0) 1	29.1	3.4
ウイルス性気道感染	0	211.5	0	1 (0.1) 1	209.8	0.5	0	29.1	0
軟部組織感染	0	211.5	0	1 (0.1) 1	209.9	0.5	0	29.1	0
レンサ球菌性敗血症	0	211.5	0	1 (0.1) 1	209.8	0.5	0	29.1	0
皮下組織膿瘍	0	211.5	0	1 (0.1) 1	209.6	0.5	0	29.1	0
気管炎	0	211.5	0	1 (0.1) 1	209.7	0.5	0	29.1	0
ガードネレラ菌性腟炎	0	211.5	0	1 (0.1) 1	210.0	0.5	0	29.1	0
ウイルス性副鼻腔炎	0	211.5	0	0	209.9	0	1 (1.0) 1	29.1	3.4
外陰腟真菌感染	0	211.5	0	1 (0.1) 1	209.7	0.5	0	29.1	0

MedDRA: 27.1
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.
Includes data from IM011054, IM011055 and IM011084 Part A.
Source: ISS Table 14.3.1.1.1.1

Table 2.1.5.2-2: 感染症 - 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)		
System Organ Class Preferred Term	**n (%) m**	**P-Y**	**IR/ 100 P-Y**	**n (%) m**	**P-Y**	**IR/ 100 P-Y**	**n (%) m**	**P-Y**	**IR/ 100 P-Y**
感染症および寄生虫症	335 (52.0) 651	351.9	95.2	246 (41.1) 412	257.0	95.7	54 (51.4) 94	52.7	102.5
上気道感染	78 (12.1) 109	505.8	15.4	53 (8.9) 67	338.7	15.6	11 (10.5) 13	81.0	13.6
ＣＯＶＩＤ－１９	64 (9.9) 66	515.0	12.4	37 (6.2) 38	344.9	10.7	13 (12.4) 15	77.0	16.9
上咽頭炎	63 (9.8) 88	516.9	12.2	58 (9.7) 64	335.4	17.3	8 (7.6) 8	80.6	9.9
尿路感染	28 (4.3) 31	535.5	5.2	12 (2.0) 14	351.8	3.4	7 (6.7) 8	83.2	8.4
咽頭炎	27 (4.2) 30	533.8	5.1	13 (2.2) 16	352.9	3.7	1 (1.0) 1	85.0	1.2
扁桃炎	20 (3.1) 24	537.3	3.7	8 (1.3) 9	354.8	2.3	0	85.8	0
胃腸炎	19 (3.0) 21	538.5	3.5	9 (1.5) 12	356.1	2.5	2 (1.9) 2	85.0	2.4
気管支炎	17 (2.6) 19	541.9	3.1	14 (2.3) 17	354.6	3.9	4 (3.8) 4	83.4	4.8
副鼻腔炎	15 (2.3) 18	541.7	2.8	11 (1.8) 11	355.3	3.1	3 (2.9) 5	84.4	3.6
インフルエンザ	14 (2.2) 14	540.6	2.6	10 (1.7) 10	354.4	2.8	3 (2.9) 3	84.6	3.5
口腔ヘルペス	14 (2.2) 16	542.0	2.6	4 (0.7) 6	357.5	1.1	2 (1.9) 2	84.3	2.4
気道感染	13 (2.0) 17	542.1	2.4	8 (1.3) 12	354.1	2.3	0	85.8	0
毛包炎	8 (1.2) 9	544.7	1.5	7 (1.2) 9	355.6	2.0	0	85.8	0
単純ヘルペス	8 (1.2) 9	545.4	1.5	3 (0.5) 4	357.2	0.8	1 (1.0) 1	85.2	1.2
咽頭扁桃炎	7 (1.1) 7	546.0	1.3	6 (1.0) 6	356.6	1.7	0	85.8	0
肺炎	7 (1.1) 8	545.8	1.3	5 (0.8) 10	356.8	1.4	1 (1.0) 1	85.4	1.2
足部白癬	7 (1.1) 7	544.3	1.3	1 (0.2) 1	357.7	0.3	0	85.8	0
帯状疱疹	6 (0.9) 6	547.2	1.1	5 (0.8) 5	356.2	1.4	1 (1.0) 1	85.3	1.2

System Organ Class Preferred Term	DEUC 6 mg-DEUC 6 mg (N=644)			PBO-DEUC 6 mg (N=598)			APR 30 mg-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
歯髄炎	6 (0.9) 7	546.5	1.1	1 (0.2) 1	358.2	0.3	3 (2.9) 4	83.8	3.6
ウイルス性胃腸炎	5 (0.8) 5	546.5	0.9	5 (0.8) 5	356.7	1.4	0	85.8	0
歯肉炎	5 (0.8) 5	547.7	0.9	0	358.3	0	0	85.8	0
鼻炎	5 (0.8) 5	547.2	0.9	1 (0.2) 1	357.7	0.3	0	85.8	0
ウイルス感染	5 (0.8) 7	546.1	0.9	3 (0.5) 4	357.1	0.8	2 (1.9) 2	85.0	2.4
蜂巣炎	4 (0.6) 5	548.2	0.7	4 (0.7) 4	356.9	1.1	1 (1.0) 1	84.9	1.2
結膜炎	4 (0.6) 5	547.2	0.7	3 (0.5) 3	357.1	0.8	0	85.8	0
膿疱	4 (0.6) 4	546.6	0.7	4 (0.7) 4	356.4	1.1	0	85.8	0
歯膿瘍	4 (0.6) 4	548.4	0.7	0	358.3	0	0	85.8	0
膀胱炎	3 (0.5) 4	548.4	0.5	1 (0.2) 2	357.7	0.3	1 (1.0) 1	85.1	1.2
デング熱	3 (0.5) 3	548.3	0.5	2 (0.3) 2	357.9	0.6	0	85.8	0
耳感染	3 (0.5) 3	547.0	0.5	5 (0.8) 5	357.3	1.4	0	85.8	0
皮膚真菌感染	3 (0.5) 3	547.2	0.5	0	358.3	0	0	85.8	0
喉頭炎	3 (0.5) 3	547.6	0.5	3 (0.5) 3	356.6	0.8	0	85.8	0
爪囲炎	3 (0.5) 3	548.5	0.5	2 (0.3) 2	357.7	0.6	0	85.8	0
歯周炎	3 (0.5) 3	548.5	0.5	0	358.3	0	0	85.8	0
細菌性咽頭炎	3 (0.5) 3	548.0	0.5	1 (0.2) 2	357.8	0.3	0	85.8	0
ウイルス性上気道感染	3 (0.5) 3	548.5	0.5	4 (0.7) 4	357.5	1.1	0	85.8	0
急性副鼻腔炎	2 (0.3) 2	547.8	0.4	0	358.3	0	1 (1.0) 1	85.4	1.2
虫垂炎	2 (0.3) 2	548.4	0.4	0	358.3	0	0	85.8	0

System Organ Class Preferred Term	DEUC 6 mg-DEUC 6 mg (N=644)			PBO-DEUC 6 mg (N=598)			APR 30 mg-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
丹毒	2 (0.3) 3	547.4	0.4	1 (0.2) 1	358.0	0.3	0	85.8	0
熱性感染症	2 (0.3) 2	548.6	0.4	2 (0.3) 3	357.6	0.6	1 (1.0) 1	85.7	1.2
真菌性足感染	2 (0.3) 4	547.4	0.4	0	358.3	0	0	85.8	0
せつ	2 (0.3) 2	548.0	0.4	2 (0.3) 2	357.2	0.6	1 (1.0) 1	85.5	1.2
消化管感染	2 (0.3) 2	549.0	0.4	5 (0.8) 5	357.6	1.4	0	85.8	0
爪真菌症	2 (0.3) 2	548.0	0.4	0	358.3	0	0	85.8	0
口腔カンジダ症	2 (0.3) 2	547.9	0.4	4 (0.7) 5	356.9	1.1	1 (1.0) 1	85.1	1.2
口腔感染	2 (0.3) 3	547.4	0.4	1 (0.2) 1	357.6	0.3	0	85.8	0
外耳炎	2 (0.3) 3	548.2	0.4	0	358.3	0	2 (1.9) 2	84.2	2.4
中耳炎	2 (0.3) 2	548.8	0.4	2 (0.3) 3	357.0	0.6	1 (1.0) 1	85.7	1.2
皮膚感染	2 (0.3) 2	549.0	0.4	0	358.3	0	0	85.8	0
歯感染	2 (0.3) 2	548.0	0.4	2 (0.3) 2	357.8	0.6	0	85.8	0
気管気管支炎	2 (0.3) 2	547.4	0.4	0	358.3	0	0	85.8	0
ウイルス性咽頭炎	2 (0.3) 2	548.4	0.4	0	358.3	0	0	85.8	0
無症候性細菌尿	1 (0.2) 1	548.8	0.2	2 (0.3) 2	358.0	0.6	0	85.8	0
ボレリア感染	1 (0.2) 1	548.9	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
細菌性結膜炎	1 (0.2) 1	549.0	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
ウイルス性結膜炎	1 (0.2) 1	548.8	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
皮膚糸状菌症	1 (0.2) 1	548.7	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
憩室炎	1 (0.2) 1	548.9	0.2	0	358.3	0	1 (1.0) 1	85.8	1.2

System Organ Class Preferred Term	DEUC 6 mg-DEUC 6 mg (N=644)			PBO-DEUC 6 mg (N=598)			APR 30 mg-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
真菌感染	1 (0.2) 1	549.2	0.2	0	358.3	0	1 (1.0) 1	85.7	1.2
ウイルス性消化管感染	1 (0.2) 1	548.4	0.2	1 (0.2) 1	357.9	0.3	1 (1.0) 1	85.6	1.2
性器感染	1 (0.2) 1	548.3	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
歯肉膿瘍	1 (0.2) 1	548.6	0.2	0	358.3	0	1 (1.0) 1	85.1	1.2
肛径部膿瘍	1 (0.2) 1	548.8	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
ヘリコバクター性胃炎	1 (0.2) 1	548.6	0.2	1 (0.2) 1	357.7	0.3	0	85.8	0
ヘルペス眼感染	1 (0.2) 1	548.8	0.2	1 (0.2) 2	357.8	0.3	0	85.8	0
感染性嚢腫	1 (0.2) 1	548.7	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
寄生虫感染	1 (0.2) 1	548.8	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
下気道感染	1 (0.2) 1	548.9	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
ライム病	1 (0.2) 1	549.0	0.2	0	358.3	0	1 (1.0) 1	85.5	1.2
リンパ管炎	1 (0.2) 1	549.2	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
口腔真菌感染	1 (0.2) 1	548.6	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
急性中耳炎	1 (0.2) 1	548.7	0.2	1 (0.2) 1	357.9	0.3	0	85.8	0
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.2) 1	548.4	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
処置後感染	1 (0.2) 1	548.9	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
膿疱性皮疹	1 (0.2) 1	549.2	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
ウイルス性気道感染	1 (0.2) 1	548.7	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
卵管炎	1 (0.2) 1	548.9	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
皮膚細菌感染	1 (0.2) 1	548.5	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0

System Organ Class Preferred Term	DEUC 6 mg-DEUC 6 mg (N=644)			PBO-DEUC 6 mg (N=598)			APR 30 mg-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
スポロトリコーシス	1 (0.2) 1	548.6	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
重感染	1 (0.2) 1	549.0	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
細菌重感染	1 (0.2) 1	548.6	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
ＣＯＶＩＤ－１９の疑い	1 (0.2) 1	548.4	0.2	1 (0.2) 1	358.0	0.3	0	85.8	0
股部白癬	1 (0.2) 1	549.0	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
癜風	1 (0.2) 1	548.2	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
細菌性扁桃炎	1 (0.2) 1	548.7	0.2	1 (0.2) 3	358.1	0.3	0	85.8	0
細菌性上気道感染	1 (0.2) 1	548.5	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
腟感染	1 (0.2) 1	549.0	0.2	1 (0.2) 1	357.7	0.3	0	85.8	0
皮膚ウイルス感染	1 (0.2) 1	548.4	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
女性外陰部蜂巣炎	1 (0.2) 2	549.2	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
外陰部腟カンジダ症	1 (0.2) 1	548.5	0.2	2 (0.3) 2	357.1	0.6	1 (1.0) 1	85.7	1.2
外陰腟真菌感染	1 (0.2) 1	548.8	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
細菌性腟症	0	549.2	0	1 (0.2) 1	357.8	0.3	1 (1.0) 1	85.5	1.2
細菌性気管支炎	0	549.2	0	1 (0.2) 1	357.8	0.3	0	85.8	0
カンジダ感染	0	549.2	0	2 (0.3) 2	357.0	0.6	0	85.8	0
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0	549.2	0	1 (0.2) 1	357.9	0.3	0	85.8	0
穿孔性腸憩室炎	0	549.2	0	0	358.3	0	1 (1.0) 1	85.8	1.2
精巣上体炎	0	549.2	0	0	358.3	0	1 (1.0) 1	85.2	1.2
ヘリコバクター感染	0	549.2	0	1 (0.2) 1	358.2	0.3	0	85.8	0

System Organ Class Preferred Term	DEUC 6 mg-DEUC 6 mg (N=644)			PBO-DEUC 6 mg (N=598)			APR 30 mg-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
蠕虫感染	0	549.2	0	1 (0.2) 1	358.2	0.3	0	85.8	0
Ｅ型肝炎	0	549.2	0	1 (0.2) 1	358.3	0.3	0	85.8	0
伝染性単核症肝炎	0	549.2	0	1 (0.2) 1	358.3	0.3	0	85.8	0
ヘルペスウイルス感染	0	549.2	0	2 (0.3) 3	357.6	0.6	1 (1.0) 1	85.8	1.2
播種性帯状疱疹	0	549.2	0	1 (0.2) 1	357.8	0.3	0	85.8	0
麦粒腫	0	549.2	0	0	358.3	0	2 (1.9) 2	84.3	2.4
咽喉頭炎	0	549.2	0	1 (0.2) 1	357.6	0.3	0	85.8	0
鼻ヘルペス	0	549.2	0	1 (0.2) 1	357.9	0.3	0	85.8	0
骨髄炎	0	549.2	0	0	358.3	0	1 (1.0) 1	85.8	1.2
腹膜炎	0	549.2	0	0	358.3	0	1 (1.0) 1	85.8	1.2
百日咳	0	549.2	0	1 (0.2) 1	358.0	0.3	0	85.8	0
ウイルス性肺炎	0	549.2	0	1 (0.2) 1	358.3	0.3	0	85.8	0
急性ＣＯＶＩＤ－１９後症候群	0	549.2	0	1 (0.2) 1	357.7	0.3	0	85.8	0
副鼻腔気管支炎	0	549.2	0	1 (0.2) 1	357.7	0.3	0	85.8	0
軟部組織感染	0	549.2	0	1 (0.2) 1	358.1	0.3	0	85.8	0
気管炎	0	549.2	0	1 (0.2) 1	358.2	0.3	0	85.8	0
ガードネレラ菌性膣炎	0	549.2	0	1 (0.2) 1	357.9	0.3	0	85.8	0
水痘	0	549.2	0	1 (0.2) 1	357.8	0.3	0	85.8	0
ウイルス性副鼻腔炎	0	549.2	0	0	358.3	0	1 (1.0) 1	85.0	1.2

MedDRA: 27.1
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.
Includes data from IM011054 and IM011055.
Source: ISS Table 14.3.1.1.1.2

2.1.5.2.2 特に注目した感染症

第 3 相試験では、帯状疱疹、単純ヘルペス、インフルエンザ、日和見感染、結核及び COVID-19 を感染症関連の AESI として事前に規定した（ISS SAP）。これらの感染症 AESI を特定及びモニタリングするため、事前に定義した PT リストを用いた。全ての感染症 AESI は、独立し、盲検化された Infection Adjudication Committee が評価し、ヘルペスウイルス感染（帯状疱疹又は単純ヘルペス）、インフルエンザ、COVID-19、結核（肺内又は肺外）及び日和見感染（真菌、細菌、ウイルス、寄生虫、その他）に分類した。

<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（ISS Table 14.3.2.4.1.22）。全ての「帯状疱疹」は、Infection Adjudication Committee に確認された（ISS Table 14.3.2.4.5.1）。

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（ISS Table 14.3.2.4.1.22、Table 14.3.2.4.1.23 及び ISS Table 14.3.2.4.1.24）。全ての「帯状疱疹」は、Infection Adjudication Committee に確認された（ISS Table 14.3.2.4.5.2 及び Table 14.3.2.4.5.3）。

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（M5.3.5.3 ISS Narratives）。Week 52 以降に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（ISS Table 14.3.2.4.5.3）。

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（ISS Table 14.3.2.4.5.3）。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（Table 2.1.5.2-3）。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）。

これらの判定された「帯状疱疹」の詳細を Table 2.1.5.2-3 に示す。

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】。

Table 2.1.5.2-3: Adjudication Committee に確認された帯状疱疹が認められた被験者 - 054 試験、055 試験及び 084 試験 Part A

PID	Age/Sex/ Race	Treatment Sequence[a]	Preferred Term[b]	Study Day	Severity/ SAE (Yes/No)	Antivirals Received for Event (Yes/No)?	Action taken with Study Treatment
[redacted]	6[redacted]/F/C	PBO-**DEUC**	播種性帯状疱疹	189	Moderate/Yes	Yes	Drug Interrupted
[redacted]	6[redacted]/F/C	DEUC-**DEUC**	帯状疱疹	136	Moderate/No	Yes	Drug Interrupted
[redacted]	5[redacted]/F/C	PBO-DEUC **OLE**	帯状疱疹	506	Moderate/No	No	Drug Interrupted
			帯状疱疹	508	Moderate/Yes	Yes	Drug Interrupted
[redacted]	5[redacted]/F/C	DEUC-**DEUC**	帯状疱疹	360	Moderate/No	Yes	Drug Interrupted
[redacted]	5[redacted]/F/A	DEUC-DEUC **OLE**	帯状疱疹	453	Mild/No	No	Dose Not Changed
[redacted]	7[redacted]/F/C	PBO-**DEUC**	帯状疱疹	138	Moderate/No	Yes	Dose Not Changed
[redacted]	5[redacted]/M/A	DEUC-DEUC **OLE**	帯状疱疹	436	Moderate/No	Yes	Drug Withdrawn
[redacted]	4[redacted]/M/C	**DEUC**-DEUC	帯状疱疹	39	Moderate/No	Yes	Drug Withdrawn
[redacted]	6[redacted]/M/C	PBO-**DEUC**	帯状疱疹	336	Moderate/No	Yes	Drug Interrupted
[redacted]	4[redacted]/F/C	DEUC-**DEUC**	帯状疱疹	182	Moderate/No	Yes	Dose Not Changed
[redacted]	5[redacted]/F/C	PBO-**DEUC**	帯状疱疹	117	Moderate/No	Yes	Drug Interrupted
[redacted]	6[redacted]/M/C	PBO-**DEUC**	帯状疱疹	161	Moderate/No	Yes	Drug Interrupted
[redacted]	6[redacted]/F/C	PBO-DEUC **OLE**	帯状疱疹	450	Mild/No	Yes	Drug Interrupted
[redacted]	5[redacted]/M/A	PBO-DEUC **OLE**	帯状疱疹	368	Moderate/No	Yes	Drug Interrupted
[redacted]	4[redacted]/F/A	DEUC-**DEUC**	帯状疱疹	193	Moderate/No	Yes	Drug Interrupted
[redacted]	5[redacted]/F/A	**DEUC**-DEUC	帯状疱疹	69	Mild/No	Yes	Dose Not Changed

PID	Age/Sex/ Race	Treatment Sequence[a]	Preferred Term[b]	Study Day	Severity/ SAE (Yes/No)	Antivirals Received for Event (Yes/No)?	Action taken with Study Treatment
[redacted]	6[redacted]/F/C	PBO-**DEUC**	帯状疱疹	269	Moderate/No	Yes	Drug Interrupted
[redacted]	4[redacted]/F/C	PBO-**DEUC**	水痘	183	Moderate/No	Yes	Drug Interrupted
[redacted]	3[redacted]/M/C	**PBO**	帯状疱疹	106	Moderate/No	Yes	Drug Interrupted
[redacted]	6[redacted]/F/C	**PBO**	帯状疱疹	50	Moderate/No	Yes	Drug Interrupted
[redacted]	5[redacted]/F/C	**PBO**	帯状疱疹	77	Mild/No	Yes	Drug Interrupted
[redacted]	3[redacted]/F/C	APR-**APR**	帯状疱疹	UKN	Moderate/No	Yes	Dose Not Changed

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（ISS Table 4.3.2.4.1.22）。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（ISS Table 14.3.2.4.5.1）。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（ISS Table 14.3.2.4.5.1）。

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（ISS Table 14.3.2.4.1.22 及び Table 14.3.2.4.1.23）。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（ISS Table 14.3.2.4.5.2）。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（ISS Table 14.3.2.3.2）。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（ISS Table 14.3.2.4.5.2）。

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（ISS Table 14.3.2.4.1.22 及び Table 14.3.2.4.1.24）。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（ISS Table 14.3.2.4.5.3）。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（ISS Table 14.3.2.4.5.1 及び Table 14.3.2.4.5.3）。

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（Table 2.1.3-1、Table 2.1.3-2 及び ISS Table 14.3.2.2.3）。

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（ISS Table 14.3.2.4.1.22 及び Table 14.3.2.4.1.23）。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（ISS Table 14.3.2.4.1.24）。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（ISS Appendix 16.2.7.1）。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（ISS Table 14.3.2.4.1.22）。「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（ISS Table 14.3.2.4.5.1）。

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（ISS Table 14.3.2.4.1.22、Table 14.3.2.4.1.23 及び ISS Table 14.3.2.4.1.24）。

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（Table 2.1.3-1、Table 2.1.3-2、ISS Table 14.3.2.2.3、Table 2.1.4.1-1、Table 2.1.4.1-2 及び ISS Table 14.3.2.3.3）。

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（ISS Appendix 16.2.7.1）。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（ISS Table 14.3.2.4.5.2）。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）（ISS Table 14.3.2.4.5.3）。

<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（ISS Table 14.3.2.4.1.22 及び Appendix 16.2.7.1）。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（ISS Table 14.3.2.4.1.23 及び Table 14.3.2.4.5.2）。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（ISS Table 14.3.2.4.1.24）。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（ISS Table 14.3.2.4.1.22）。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（ISS Table 14.3.2.4.5.1）。重度又は重篤な「COVID-19」は認められなかった（ISS Table 14.3.1.1.4.1 及び Table 14.3.2.2.1）。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（ISS Table 14.3.1.1.1.28）。

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（ISS Table 14.3.2.4.1.22 及び Table 14.3.2.4.1.23）。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（ISS Table 14.3.2.4.1.23）。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（ISS Table 14.3.2.4.5.2）。切替え群の COVID-19 肺炎は重篤と判断された（Table 2.1.3-2）。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（ISS Table 14.3.1.1.1.29）。重度の「COVID-19」は認められなかった（ISS Table 14.3.1.1.4.2）。

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（ISS Table 14.3.2.4.1.22 及び Table 14.3.2.4.1.24）。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（ISS Table 14.3.2.4.5.3）。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（ISS Table 14.3.1.1.4.2 及び Table 14.3.2.3.2）。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（ISS Table 14.3.1.1.1.30）。

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（Table 2.1.4.1-1、Table 2.1.4.1-2 及び ISS Table 14.3.2.3.3）。

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。

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。これら 3 例の詳述を M5.3.5.3 ISS Section 2.3.2.3 に示した。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。

2.1.5.2.3 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[1]、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（ISS Section 2.3.2）。

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。

2.1.5.3 悪性腫瘍

慢性炎症は癌発生のリスク因子であることが知られており、転移性疾患の発現を含む腫瘍進行の促進に重要な役割を果たしている[2]。PsA 患者での悪性腫瘍のリスクは十分に明らかにされていない一方で、特定の免疫調節療法及び免疫抑制療法に伴い悪性腫瘍のリスクが増加することも知られている[3,4,5,6,7]。臨床試験では潜伏期間が長いまれな事象に関連するリスクを検出することに限界はあるが、デュークラバシチニブの免疫調節作用による悪性腫瘍発現リスクの可能性は不明であるため、悪性腫瘍をデュークラバシチニブの重要な潜在的リスクと考え、AESI として評価した。

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（ISS Table 14.3.2.4.1.25）。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。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（Table 2.1.5.3-1）。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（ISS Table 14.3.2.4.1.27）。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。悪性腫瘍を発現した各被験者の簡潔な要約を Table 2.1.5.3-2 に、叙述を各 CSR に示した。

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。

Table 2.1.5.3-1: 悪性腫瘍 - 52 週間統合期間 - Phase 3 Safety Pool - 治験薬投与集団

System Organ Class Preferred Term	DEUC 6 mg-DEUC 6 mg (N=644)			PBO-DEUC 6 mg (N=598)			APR 30 mg-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
Total Subjects with an Event	3 (0.5) 3	548.8	0.5	2 (0.3) 2	358.0	0.6	1 (1.0) 1	85.8	1.2
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (0.5) 3	548.8	0.5	2 (0.3) 2	358.0	0.6	1 (1.0) 1	85.8	1.2
神経膠芽細胞腫	1 (0.2) 1	549.2	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
肺腺癌	1 (0.2) 1	548.9	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
前立腺癌	1 (0.2) 1	549.1	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
腺癌	0	549.2	0	0	358.3	0	1 (1.0) 1	85.8	1.2
子宮内膜癌第０期	0	549.2	0	1 (0.2) 1	358.3	0.3	0	85.8	0
甲状腺乳頭癌	0	549.2	0	1 (0.2) 1	358.0	0.3	0	85.8	0

MedDRA: 27.1
Includes events with a start date between first dose and the Week 52 visit date.
Includes data from IM011054 and IM011055.
n = number of subjects; m = number of events; P-Y = person-years of exposure based on time to first onset.
AE = Adverse Event (Treatment Emergent).
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.
Source: ISS Table 14.3.2.4.1.26

Table 2.1.5.3-2: 悪性腫瘍が認められた被験者 - 054 試験、055 試験及び 084 試験 Part A

PID	Age/Sex/ Race	Treatment Sequence[a]	Preferred Term	Study Day	Comment
[redacted]	7[redacted]/F/C	**PBO-**DEUC	基底細胞癌 ボーエン病	29	A 7[redacted] y/o female was diagnosed with basal cell carcinoma and Bowen's disease (not related to study therapy). The subject had a history of solar damage/non-melanoma skin cancers (2010). No action was taken with study therapy. The event was resolved on Day 29.
Malignancies excluding NMSC					
[redacted]	5[redacted]/F/C	DEUC-**DEUC**	神経膠芽細胞腫	182	A 5[redacted] y/o female was diagnosed with glioblastoma (not related to study therapy). The subject had no history of malignancy, family history, or reported risk factors. The study therapy was discontinued due to glioblastoma on Day 176. The event was reported as resolved after surgical intervention on Day 195; however, the subject continued on a treatment plan of radiation and chemotherapy.
[redacted]	5[redacted]/M/C	DEUC-**DEUC**	前立腺癌	281	A 5[redacted] y/o male was diagnosed with prostate cancer (not related to study therapy). Final staging was T1N0M0. No predisposing conditions for malignancy were reported. Study therapy was discontinued due to prostate cancer on Day 324.
[redacted]	6[redacted]/M/O	DEUC-DEUC **OLE**	移行上皮癌	396	A 6[redacted] y/o male was diagnosed with transitional cell carcinoma of the bladder (related to study therapy). The subject had a history of renal cancer with left nephrectomy (2018) and a 23-year smoking history. The subject was discontinued from the study due to transitional cell carcinoma with the last dose of study therapy received on Day 443. The event was resolved on Day 424.
[redacted]	7[redacted]/F/C	PBO-**DEUC**	子宮内膜癌第 0 期	295	A 7[redacted] y/o female was diagnosed with endometrial cancer (not related to study therapy), which resulted in a hysterectomy. No metastasis was associated with the event. The subject had no history of malignancy or reported estrogen use. No action was taken with study therapy. The event was resolved on Day 308.
[redacted]	6[redacted]/M/A	DEUC-DEUC **OLE**	前立腺癌	377	A 6[redacted] y/o male was diagnosed with prostate cancer (not related to study therapy). No risk factors were reported, and family history of malignancy was unknown. Study therapy was discontinued due to prostate cancer on Day 404. The event was ongoing as of the safety data cutoff date.

PID	Age/Sex/ Race	Treatment Sequence[a]	Preferred Term	Study Day	Comment
[redacted]	5[redacted]/M/A	DEUC-**DEUC**	肺腺癌	221	A 5[redacted] y/o male was diagnosed with lung adenocarcinoma (not related to study therapy). The subject had no history of prior malignancy. The subject had a history of prior tobacco use (20 cigarettes/day for 5 years). The event was an incidental finding on computed tomography scan and was classified as TisN0M0. Study therapy was discontinued on Day 348 due to lung adenocarcinoma, and the event was resolved on Day 378.
[redacted]	6[redacted]/F/C	PBO-**DEUC**	甲状腺乳頭癌	252	A 6[redacted] y/o female was diagnosed with papillary thyroid cancer of the left lobe (not related to study therapy). The subject had no personal or family history of malignancy. Total extracapsular removal of the thyroid was performed. Histopathological examination confirmed papillary thyroid carcinoma (follicular variant with extensive calcifications; non-invasive). Study therapy was discontinued on Day 385.
[redacted]	7[redacted]/F/C	**PBO**	小腸癌	111	Small intestine carcinoma was diagnosed in a 7[redacted] y/o female (not related to study therapy). The subject had no family history of colorectal cancer. Action taken with the study therapy was reported as not applicable, since study therapy was interrupted on Day 111 and the subject completed the treatment period on Day 112. The event was resolved on Day 121.
[redacted]	6[redacted]/F/O	**APR**	腺癌	60	Gastric adenocarcinoma was diagnosed in a 6[redacted] y/o female (not related to study therapy). Treatment included distal partial gastrectomy. Metastases to lymph nodes were noted. Risk factors included a history of *Helicobacter pylori* disease and longstanding tobacco use. Study therapy was discontinued on Day 60, and the event was resolved on Day 95.

2.1.5.4 横紋筋融解症／ミオパチー

All PsA Safety Pool 及び Phase 3 Safety Pool では、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（ISS Table 14.3.2.4.1.13、Table 14.3.2.4.1.14 及び Table 14.3.2.4.1.15）。CPK 上昇と関連する有害事象については 3.2.4.4 項に示す。

2.1.5.5 心血管事象

PsA は慢性疾患であり、罹患率及び死亡率の上昇を伴う心血管疾患など、関節機能以外の健康への影響をもたらす可能性がある[8,9,10]。PsA は炎症性疾患であることに加えて、CV リスク上昇と関連する他の併存疾患（2 型糖尿病及びメタボリックシンドロームなど）の有病率も高く、これにより PsA 患者での CV リスクを上昇させている可能性がある[11]。PsA と CV 併存疾患の関連性から、外部専門家で構成される CV Adjudication Committee を設置し、盲検下で心血管系の有害事象及び重篤な有害事象を判定した。判定された有害事象は、死亡、心筋梗塞、脳卒中及び深部静脈血栓症などが含まれるが、これらに限定されない。

CV Adjudication Committee は、事前に規定された手順に従い、死因を問わない全ての死亡及び事前に定義された MedDRA PT に基づく有害事象を提供され、以下に該当するか判定した。

- 致死的な事象：心筋梗塞（非 ST 上昇又は ST 上昇）、脳卒中（虚血性、出血性又は判定不能）、心不全、心突然死、不整脈、肺塞栓症、心血管出血、心血管手術、その他の動脈血栓塞栓症（中枢神経系又は冠動脈事象を除く）、その他の心血管死
- 非致死的な事象：心筋梗塞（非 ST 上昇又は ST 上昇）、脳卒中（虚血性、出血性又は判定不能）、一過性脳虚血発作、心不全、肺塞栓症、深部静脈血栓症、その他の静脈血栓塞栓症（表在静脈事象を除く）、その他の動脈血栓塞栓症（中枢神経系及び冠動脈事象を除く）、入院を要する不安定狭心症、不整脈（虚血を伴わないもの）、冠動脈血行再建術、その他の心血管事象

CV Adjudication Committee は、死亡や事象が CV に関連しないと結論づける、又は情報が不十分で判定できないと報告できることとしていた。また、CV Adjudication Committee は、当該事象が MACE 又は Extended MACE に該当するかを判定した。MACE は、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中又は心血管死と定義し、Extended MACE は入院を要する不安定狭心症を含めた。

本項では、CV Adjudication Committee により判定された事象に基づく評価を示す。

2.1.5.5.1 MACE 及び Extended MACE

本項では、全て CV Adjudicate Comittee により判定された MACE 及び Extended MACE の結果を示す。

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。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（Table 2.1.5.5-1 及び Table 2.1.5.5-3）。

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（M5.3.5.3 ISS Narratives）。

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。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（Table 2.1.5.5-2 及び Table 2.1.5.5-3）。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（ISS Table 14.3.2.4.2.3）。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（Module 5.3.5.3 ISS Narratives）。

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。

Table 2.1.5.5-1: Adjudication Committee に確認された心血管事象 - プラセボ対照期間 - All PsA Safety Pool - 治験薬投与集団

Adjudicated Cardiovascular Category Adjudicated Term	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
Total Subjects with a MACE	0	211.5	0	1 (0.1) 2	209.9	0.5	0	29.1	0
Non-Fatal Cardiovascular-Related Event	0	211.5	0	1 (0.1) 2	209.9	0.5	0	29.1	0
Myocardial infarction, ST Elevation	0	211.5	0	1 (0.1) 2	209.9	0.5	0	29.1	0
Total Subjects with an Extended MACE	0	211.5	0	1 (0.1) 2	209.9	0.5	0	29.1	0
Non-Fatal Cardiovascular-Related Event	0	211.5	0	1 (0.1) 2	209.9	0.5	0	29.1	0
Myocardial infarction, ST Elevation	0	211.5	0	1 (0.1) 2	209.9	0.5	0	29.1	0
Total Subjects with Other CV Events	18 (2.5) 19	208.9	8.6	18 (2.5) 21	206.7	8.7	8 (7.6) 9	27.9	28.6
Non-Fatal, Non-Cardiovascular Event	18 (2.5) 19	208.9	8.6	17 (2.4) 17	207.1	8.2	8 (7.6) 9	27.9	28.6
Arrythmia Not Associated with Ischemia	0	211.5	0	1 (0.1) 2	209.6	0.5	0	29.1	0
Other Cardiovascular Event	0	211.5	0	1 (0.1) 1	209.7	0.5	0	29.1	0
Transient Ischemic Attack	0	211.5	0	1 (0.1) 1	209.6	0.5	0	29.1	0

MedDRA: 27.1
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.
MACE = Major Adverse Cardiovascular Event; CV = Cardiovascular; Extended MACE = MACE + unstable angina requiring hospitalization;
Includes data from IM011054, IM011055 and IM011084 Part A.
A unique event may be counted more than once (m) if adjudicated into multiple categories.
Source: ISS Table 14.3.2.4.2.1

Table 2.1.5.5-2: Adjudication Committee に確認された心血管事象 - 52 週間統合期間 - Phase 3 Safety Pool - 治験薬投与集団

Adjudicated Cardiovascular Category Adjudicated Term	DEUC 6 mg-DEUC 6 mg (N=644)			PBO-DEUC 6 mg (N=598)			APR 30 mg-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
Total Subjects with a MACE	2 (0.3) 2	548.9	0.4	2 (0.3) 2	357.8	0.6	1 (1.0) 1	85.2	1.2
Non-Fatal Cardiovascular-Related Event	2 (0.3) 2	548.9	0.4	2 (0.3) 2	357.8	0.6	1 (1.0) 1	85.2	1.2
Stroke Hemorrhagic	1 (0.2) 1	549.2	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
Stroke Ischemic	1 (0.2) 1	548.9	0.2	1 (0.2) 1	358.3	0.3	0	85.8	0
Myocardial infarction, Non-ST Elevation	0	549.2	0	1 (0.2) 1	357.8	0.3	1 (1.0) 1	85.2	1.2
Total Subjects with an Extended MACE	2 (0.3) 2	548.9	0.4	2 (0.3) 2	357.8	0.6	1 (1.0) 1	85.2	1.2
Non-Fatal Cardiovascular-Related Event	2 (0.3) 2	548.9	0.4	2 (0.3) 2	357.8	0.6	1 (1.0) 1	85.2	1.2
Stroke Hemorrhagic	1 (0.2) 1	549.2	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
Stroke Ischemic	1 (0.2) 1	548.9	0.2	1 (0.2) 1	358.3	0.3	0	85.8	0
Myocardial infarction, Non-ST Elevation	0	549.2	0	1 (0.2) 1	357.8	0.3	1 (1.0) 1	85.2	1.2
Total Subjects with Other CV Events	42 (6.5) 49	528.6	7.9	23 (3.8) 26	347.0	6.6	8 (7.6) 9	80.8	9.9
Non-Fatal, Non-Cardiovascular Event	42 (6.5) 48	528.6	7.9	20 (3.3) 23	348.3	5.7	8 (7.6) 9	80.8	9.9
Arrythmia Not Associated with Ischemia	1 (0.2) 1	548.9	0.2	1 (0.2) 1	357.9	0.3	0	85.8	0
Insufficient Information to Adjudicate	0	549.2	0	2 (0.3) 2	357.3	0.6	0	85.8	0

MedDRA: 27.1
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.
MACE = Major Adverse Cardiovascular Event; CV = Cardiovascular; Extended MACE = MACE + unstable angina requiring hospitalization;
Includes data from IM011054 and IM011055.
A unique event may be counted more than once (m) if adjudicated into multiple categories.
Source: ISS Table 14.3.2.4.2.2

Table 2.1.5.5-3: Adjudication Committee に確認された MACE 又は Extended MACE が認められた被験者- 054 試験、055 試験及び 084 試験 Part A

PID	Age/Sex/Race	Treatment Sequence[a]	PT/Seriousness	Study Day	Relevant Medical History	Trig. (mg/dL) & LDL (mg/dL) at Baseline and time of event	Adjudicated Term	Other Relevant AEs	Action Taken
[redacted]	5[redacted]/M/A	DEUC-**DEUC**	脳出血/SAE	140	HTN, Smoking history	Baseline: Trig: 153 LDL: 105 Time of Event: Trig: 114 LDL: 119	Stroke Hemorrhagic	ラクナ梗塞 (D140), 高血圧 (D116, D140)	Drug withdrawn
[redacted]	5[redacted]/M/A	DEUC-**DEUC**	ラクナ梗塞 /AE	257	HTN	Baseline: Trig: 95 LDL: 94 Time of Event: Trig: 138 LDL: 89	Stroke Ischemic	None	Dose Not Changed
[redacted]	5[redacted]/M/C	DEUC-DEUC **OLE**	急性心筋梗塞 /SAE	622	Cardiac arrest, HTN, Overweight	Baseline: Trig: 279 LDL: 116 Time of Event: Trig: 185 LDL: 121	Myocardial Infarction, Non-ST Elevation	脂質異常症 (D477)	Drug withdrawn
[redacted]	5[redacted]/M/C	DEUC-DEUC **OLE**	冠動脈不全 /SAE	396	Hypercholesterolemia	Baseline: Trig: 180 LDL: 146 Time of Event: Trig: 229 LDL:134	Myocardial Infarction, ST Elevation	None	Dose Not Changed

PID	Age/Sex/Race	Treatment Sequence[a]	PT/Seriousness	Study Day	Relevant Medical History	Trig. (mg/dL) & LDL (mg/dL) at Baseline and time of event	Adjudicated Term	Other Relevant AEs	Action Taken
[redacted]	6[redacted]/M/C	DEUC-DEUC **OLE**	一過性脳虚血発作/SAE	528	Hypercholesterolemia, Type 2 diabetes, Aortic insufficiency, Stable dilation of the ascending aorta, HTN, Former smoker	Baseline: Trig: 129 LDL: 78 Time of Event: Trig: 226 LDL: 71	Stroke Ischemic	None	Drug Interrupted
[redacted]	5[redacted]/M/C	**PBO**	心筋梗塞/SAE	50	Arterial HTN, Aortic atherosclerosis, Obesity, T2DM, Hyperlipidemia, Former smoker	Baseline: Trig: 87 LDL: 166 Time of Event: Trig: 92 LDL: 136	Myocardial Infarction, ST Elevation	冠動脈疾患 (D50), 心筋梗塞 (D50)	Drug Interrupted
			心不全/AE	51			Myocardial Infarction, ST Elevation	冠動脈疾患 (D50), 心不全 (D51)	Drug Interrupted
[redacted]	6[redacted]/M/C	PBO-**DEUC**	塞栓性脳卒中/SAE	148	Dyslipidemia, Smoker	Baseline: Trig: 107 LDL: 180 Time of Event: Trig: 95 LDL: 95	Stroke Ischemic	None	Drug Interrupted
[redacted]	5[redacted]/M/A	PBO-**DEUC**	急性心筋梗塞/SAE	182	HTN, Chronic cardiac failure, Former smoker	Baseline: Trig: 215 LDL: 141 Time of Event: Trig: 226 LDL: 96	Myocardial Infarction, Non-ST Elevation	None	Drug Interrupted

PID	Age/Sex/Race	Treatment Sequence[a]	PT/Seriousness	Study Day	Relevant Medical History	Trig. (mg/dL) & LDL (mg/dL) at Baseline and time of event	Adjudicated Term	Other Relevant AEs	Action Taken
[redacted]	5[redacted]/M/C	PBO-DEC **OLE**	突然死/SAE	815	HTN, Hyperlipidemia, Current smoker	Baseline: Trig: 200 LDL: 216 Time of Event: Trig: 190 LDL: 232	Death Due to Sudden Cardiac Death	None	Drug Withdrawn
[redacted]	6[redacted]/M/I	APR-**APR**	急性心筋梗塞/SAE	150	Dyslipidemia, HTN, Overweight, Former smoker	Baseline: Trig: 219 LDL: 107 Time of Event: Trig: 436 LDL: 81	Myocardial Infarction, Non-ST Elevation	高血圧 (D56), 脂質異常症 (D56), 不安定狭心症 (D150), 冠動脈閉塞 (D150)	Drug Interrupted

2.1.5.5.2 動脈血栓塞栓事象（ATE）

All PsA Safety Pool 及び Phase 3 Safety Pool で ATE は認められなかった（Table 2.1.5.5-4、Table 2.1.5.5-5 及び ISS Table 14.3.2.4.3.3）。

2.1.5.5.3 静脈血栓塞栓事象（VTE）

VTE に含まれる事象は、深部静脈血栓症及び肺塞栓症と判定された事象である。

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（Table 2.1.5.5-4）。

Phase 3 Safety Pool

52 週間統合期間での VTE の EAIR（100 人・年）は、デュークラバシチニブ継続群 0.2、切替え群 0.3 であり、アプレミラスト群では報告されなかった（Table 2.1.5.5-5）。VTE と判定された事象は、デュークラバシチニブ継続群では 1 例（血行不全の既往歴あり、喫煙者）に PT の血栓症、切替え群では 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（ISS Table 14.3.2.4.3.3）。

Table 2.1.5.5-4: Adjudication Committee に確認された血栓塞栓事象 - プラセボ対照期間 - All PsA Safety Pool - 治験薬投与集団

	DEUC 6 mg (N=714)			PBO (N=710)			APR 30 mg (N=105)		
Adjudicated Term	**n (%) m**	**P-Y**	**IR/ 100 P-Y**	**n (%) m**	**P-Y**	**IR/ 100 P-Y**	**n (%) m**	**P-Y**	**IR/ 100 P-Y**
Total subjects with a VTE	0	211.5	0	2 (0.3) 2	209.7	1.0	0	29.1	0
Deep Vein Thrombosis	0	211.5	0	2 (0.3) 2	209.7	1.0	0	29.1	0
Total subjects with an ATE	0	211.5	0	0	209.9	0	0	29.1	0
Other Venous Thromboembolic event (excluding Superficial Verin Events)	0	211.5	0	0	209.9	0	0	29.1	0

MedDRA: 27.1
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.
AE = Adverse Event (Treatment Emergent).
Includes data from IM011054, IM011055 and IM011084 Part A.
A unique event may be counted more than once (m) if adjudicated into multiple categories.
VTE = Venous Thromboembolism; ATE = Arterial Thromboembolism.
Source: ISS Table 14.3.2.4.3.1

Table 2.1.5.5-5: Adjudication Committee に確認された血栓塞栓事象 - 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)		
Adjudicated Term	**n (%) m**	**P-Y**	**IR/ 100 P-Y**	**n (%) m**	**P-Y**	**IR/ 100 P-Y**	**n (%) m**	**P-Y**	**IR/ 100 P-Y**
Total subjects with a VTE	1 (0.2) 1	549.3	0.2	1 (0.2) 1	358.2	0.3	0	85.8	0
Deep Vein Thrombosis	1 (0.2) 1	549.3	0.2	1 (0.2) 1	358.2	0.3	0	85.8	0
Total subjects with an ATE	0	549.2	0	0	358.3	0	0	85.8	0
Other Venous Thromboembolic event (excluding Superficial Verin Events)	0	549.2	0	0	358.3	0	0	85.8	0

MedDRA: 27.1
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.
AE = Adverse Event (Treatment Emergent).Includes data from IM011054 and IM011055.
A unique event may be counted more than once (m) if adjudicated into multiple categories.
VTE = Venous Thromboembolism; ATE = Arterial Thromboembolism.
Source: ISS Table 14.3.2.4.3.2

Table 2.1.5.5-6: Adjudication Committee に確認された血栓塞栓事象が認められた被験者- 054 試験、055 試験及び 084 試験 Part A

PID	Age/Sex/Race	Treatment Sequence[a]	PT/ Seriousness	Study Day	Relevant Medical History	TRIG&LDL at BL and time of event	Adjudicated Term	Other Relevant AEs	Action Taken
[redacted]	4[redacted]/M/C	PBO-**DEUC**	表在性静脈血栓症/AE	349	Current smoker	Baseline: Trig: 147 LDL: 170 Time of Event: Trig: 100 LDL: 120	DVT	脂質異常症 (D83)	Drug Interrupted
[redacted]	5[redacted]/M/C	DEUC-**DEUC**	血栓症/AE	304	Vascular insufficiency, Current smoker	Baseline: Trig: 290 LDL: 134 Time of Event: Trig: 217 LDL:180	DVT	股関節部骨折(D192)	Not Applicable (Lost to Follow Up)
[redacted]	7[redacted]/F/I	**PBO**	深部静脈血栓症/SAE	31	COVID-19, Obesity	Baseline: Trig: 141 LDL: 158 Time of Event: Trig: 244 LDL:145	DVT	高コレステロール血症 (D1) COVID-19 (D22) 高血圧 (D22)	Drug Withdrawn
[redacted]	4[redacted]/F/C	**PBO**	深部静脈血栓症/SAE	85	Family history included thrombophilia (and possible genetic thrombophilia suspected in subject)	Baseline: Trig: 79.6 LDL: 91.2 Time of Event: Trig: Unknown LDL: Unknown	DVT	血栓後症候群, 部分再疎通 (D77)	Drug interrupted (and not restarted)

2.1.5.5.4 その他の心血管事象

本項では、CV Adjudication Committee で判定されたその他の心血管事象について示す（Table 2.1.5.5-7）。

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。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（Table 2.1.5.5-1 及び Table 2.1.5.5-7）。

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（Table 2.1.5.5-2 及び Table 2.1.5.5-7）。

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（ISS Table 14.3.2.4.2.3 及び Table 2.1.5.5-7）。

Table 2.1.5.5-7: その他の心血管事象が認められた被験者 - 054 試験、055 試験及び 084 試験 Part A

PID	Age/Sex/ Race	Treatment Sequencea	PT/ Seriousness	Study Day	Relevant Med History	TRIG & LDL at BL and time of event	Adjudicated Term	Other Relevant AEs	Action Taken
[redacted]	6[redacted]/F/C	**PBO**	一過性脳虚血発作 /SAE	3	T2DM	T1- 113 C1- 181	Transient Ischaemic Attack, Not MACE	None	Drug Interrupted
[redacted]	6[redacted]/M/C	PBO-DEUC **OLE**	冠動脈疾患/AE	390	HTN	T1- 120 C1- 167	Coronary Revascularization	心室性不整脈, 心不全	Dose not changed
			冠動脈疾患/SAE	416		T365- 109 C365- 174			Dose not changed
		PBO-**DEUC**	心室性不整脈/AE	225		T225- 124 C225- 230	Arrythmia Not Associated with Ischemia	冠動脈疾患, 心不全	Dose not changed
		PBO-DEUC **OLE**	心不全/SAE	577			Heart Failure		Drug Interrupted
[redacted]	6[redacted]/F/C	**PBO**	心房細動/AE	6	HTN, Paroxysmal atrial fibrillation	T1-135 C1-265 T57-97 C57-229	Arrythmia Not Associated with Ischemia	心房細動 X3, 高血圧, 冠動脈硬化症, 脂質異常症	Dose not changed Drug Interrupted
			洞結節機能不全/SAE	31		T113-108 C113-243	Pacemaker Implant due to Atrial Fibrillation, Bradycardia		Drug Interrupted
			心房細動/SAE	108			Arrythmia Not Associated with Ischemia		

PID	Age/Sex/ Race	Treatment Sequencea	PT/ Seriousness	Study Day	Relevant Med History	TRIG & LDL at BL and time of event	Adjudicated Term	Other Relevant AEs	Action Taken
[redacted]	7[redacted]/M/C	DEUC-**DEUC**	心房細動/SAE	231	HTN, Pulmonary HTN, Ascending aortic ectasia, T2DM	T1- 164 C1- 119 T225- 117 C225- 120	Arrythmia Not Associated with Ischemia	高トリグリセリド血症	Drug Interrupted
[redacted]	8[redacted]/M/C	APR-APR **OLE**	第二度房室ブロック/SAE	653	AV block Grade 1, TIA	T1-97 C1- 212 T645-133 C645- 185	Arrythmia Not Associated with Ischemia	失神	Drug Interrupted

2.1.5.5.5 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（ISS Section 2.3.4）。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。

2.1.5.6 うつ病及び SIB

アプレミラストを対照薬として設定した 055 試験では、うつ病及び SIB を AESI として評価した。SIB を専門家からなる SIB Adjudication Committee が盲検下で判定した。

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（Table 2.1.5.6-1）。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（ISS Table 14.3.1.1.4.1 及び Table 2.1.3-1）。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（Table 2.1.4.1-1）。

All PsA Safety Pool では、SIB 事象は報告されなかった（ISS Table 14.3.2.4.1.19）。また 055 試験で、Adjudication Committee に SIB と判定された事象はなかった（ISS Table 14.3.2.4.6.1）。

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（Table 2.1.5.6-1 及び Table 2.1.5.6-2）。重度又は重篤な事象はなかった（ISS Table 14.3.1.1.4.2 及び Table 2.1.3-2）。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（Table 2.1.4.1-2）。

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（ISS Table 14.3.2.4.1.18）。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（ISS Table 14.3.1.1.4.3 及び Table 14.3.2.2.3）。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（ISS Table 14.3.1.1.1.30 及び Table 14.3.2.3.3）。

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（ISS Table 14.3.2.4.1.20 及び Table 14.3.2.4.1.21）。また 055 試験で、Adjudication Committee に SIB と判定された事象はなかった（ISS Table 14.3.2.4.6.2）。

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。

Table 2.1.5.6-1: うつ病事象 - プラセボ対照期間 - All PsA Safety Pool - 治験薬投与集団

System Organ Class Preferred Term	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
Total Subjects with an Event	6 (0.8) 6	210.7	2.8	3 (0.4) 3	209.4	1.4	2 (1.9) 3	29.0	6.9
精神障害	5 (0.7) 5	210.7	2.4	3 (0.4) 3	209.4	1.4	1 (1.0) 1	29.0	3.5
うつ病	3 (0.4) 3	211.1	1.4	0	209.9	0	1 (1.0) 1	29.0	3.5
抑うつ気分	1 (0.1) 1	211.4	0.5	1 (0.1) 1	209.8	0.5	0	29.1	0
周産期うつ病	1 (0.1) 1	211.2	0.5	0	209.9	0	0	29.1	0
抑うつ気分を伴う適応障害	0	211.5	0	1 (0.1) 1	209.6	0.5	0	29.1	0
大うつ病	0	211.5	0	1 (0.1) 1	209.8	0.5	0	29.1	0
神経系障害	1 (0.1) 1	211.4	0.5	0	209.9	0	0	29.1	0
注意力障害	1 (0.1) 1	211.4	0.5	0	209.9	0	0	29.1	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	211.5	0	0	209.9	0	1 (1.0) 2	29.1	3.4
泣き	0	211.5	0	0	209.9	0	1 (1.0) 2	29.1	3.4

MedDRA: 27.1
Includes events with a start date between first dose and the Week 16 visit date.
Includes data from IM011054, IM011055 and IM011084 Part A.
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.
AE = Adverse Event (Treatment Emergent).
Source: ISS Table 14.3.2.4.1.16

Table 2.1.5.6-2: うつ病事象 - 52 週間統合期間 - Phase 3 Safety Pool - 治験薬投与集団

System Organ Class Preferred Term	DEUC 6 mg-DEUC 6 mg (N=644)			PBO-DEUC 6 mg (N=598)			APR 30 mg-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
Total Subjects with an Event	10 (1.6) 10	544.3	1.8	4 (0.7) 4	357.2	1.1	2 (1.9) 3	85.7	2.3
精神障害	8 (1.2) 8	545.6	1.5	3 (0.5) 3	357.5	0.8	1 (1.0) 1	85.7	1.2
うつ病	6 (0.9) 6	547.1	1.1	1 (0.2) 1	358.1	0.3	1 (1.0) 1	85.7	1.2
抑うつ気分を伴う適応障害	1 (0.2) 1	548.7	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
周産期うつ病	1 (0.2) 1	548.3	0.2	0	358.3	0	0	85.8	0
抑うつ気分	0	549.2	0	1 (0.2) 1	357.9	0.3	0	85.8	0
抑うつ症状	0	549.2	0	1 (0.2) 1	358.0	0.3	0	85.8	0
神経系障害	2 (0.3) 2	548.0	0.4	1 (0.2) 1	358.0	0.3	0	85.8	0
注意力障害	2 (0.3) 2	548.0	0.4	0	358.3	0	0	85.8	0
記憶障害	0	549.2	0	1 (0.2) 1	358.0	0.3	0	85.8	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	549.2	0	0	358.3	0	1 (1.0) 2	85.8	1.2
泣き	0	549.2	0	0	358.3	0	1 (1.0) 2	85.8	1.2

MedDRA: 27.1
Includes events with a start date between first dose and the Week 52 visit date.
Includes data from IM011054 and IM011055.
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.
AE = Adverse Event (Treatment Emergent).
Source: ISS Table 14.3.2.4.1.17

2.2 個別有害事象の文章による説明

各試験で、死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、AESI 及び妊娠が認められた被験者の詳細は各試験の CSR に示した。

3 臨床検査値の評価

3.1 血液学的検査

3.1.1 ベースラインからの平均変化量

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（ISS Table 14.3.4.1.1）。

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（ISS Table 14.3.4.1.2 及び Table 14.3.4.1.3）。

3.1.2 最悪グレード別の臨床検査値

All PsA Safety Pool

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（ISS Table 14.3.4.1.2.1）。各投与群で見られたグレード 3 以上の血液学的検査異常は以下のとおりであった。

- デュークラバシチニブ群：
  - グレード 3：ヘモグロビン減少（3 例）、リンパ球減少（4 例）、好中球減少（1 例）
  - グレード 4：好中球減少（1 例）
- プラセボ群：
  - グレード 3：ヘモグロビン減少（1 例）、リンパ球減少（4 例）、好中球減少（2 例）
  - グレード 4：好中球減少（1 例）
- アプレミラスト群：
  - グレード 3：リンパ球減少（1 例）
  - グレード 4：リンパ球減少（1 例）

Phase 3 Safety Pool

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（ISS Table 14.3.4.1.2.2 及び Table 14.3.4.1.2.3）。

52 週間統合期間中、各投与群で見られたグレード 3 以上の血液学的検査異常は以下のとおりであった。

- デュークラバシチニブ継続群：
  - グレード 3：ヘモグロビン減少（4 例）、リンパ球減少（8 例）、好中球減少（3 例）
  - グレード 4：好中球減少（1 例）
- デュークラバシチニブ切替え群：
  - グレード 3：ヘモグロビン減少（1 例）、リンパ球減少（6 例）、好中球減少（2 例）
  - グレード 4：好中球減少（4 例）
- アプレミラスト群：
  - グレード 3：リンパ球減少（1 例）
  - グレード 4：リンパ球減少（1 例）

3.1.3 ベースラインからのグレード変化

All PsA Safety Pool

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。各投与群で、ベースラインから 3 以上グレードが変化した血液学的検査値は以下のとおりであった（ISS Table 14.3.4.1.1.1）。

- デュークラバシチニブ群：顆粒球減少（2 例）、ヘモグロビン減少（1 例）、リンパ球減少（1 例）、好中球減少（2 例）
- プラセボ群：顆粒球減少（3 例）、ヘモグロビン減少（1 例）、リンパ球減少（3 例）、好中球減少（3 例）
- アプレミラスト群：リンパ球減少（1 例）

Phase 3 Safety Pool

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（ISS Table 14.3.4.1.1.2 及び Table 14.3.4.1.1.3）。

52 週間統合期間中、各投与群で、ベースラインから 3 以上グレードが変化した血液学的検査値は以下のとおりであった。

- デュークラバシチニブ継続群：顆粒球減少（4 例）、ヘモグロビン減少（1 例）、リンパ球減少（1 例）、好中球減少（4 例）
- デュークラバシチニブ切替え群：顆粒球減少（6 例）、リンパ球減少（4 例）、好中球減少（6 例）
- アプレミラスト群：リンパ球減少（1 例）

3.1.4 血液学的検査に関する有害事象

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かった（ISS Table 14.3.1.1.1.1、Table 14.3.1.1.1.2 及び Table 14.3.1.1.1.3）。血液学的検査に関する重篤な有害事象（ISS Table 14.3.2.2.1、Table 14.3.2.2.2 及び Table 14.3.2.2.3）及び投与中止に至った有害事象（Table 2.1.4.1-1、ISS Table 14.3.2.3.2 及び Table 14.3.2.3.3）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。

3.2 血液生化学検査

3.2.1 肝機能検査

3.2.1.1 ベースラインからの平均変化量

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（ISS Table 14.3.4.1.4）。

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（ISS Table 14.3.4.1.5 及び Table 14.3.4.1.6）。

3.2.1.2 最悪グレード別の肝機能検査値

All PsA Safety Pool

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。各投与群で見られたグレード 3 の肝機能検査値は以下のとおりであった（ISS Table 14.3.4.1.2.1）。

- デュークラバシチニブ群：ALT 増加（1 例）
- プラセボ群：ALT 増加（2 例）、AST 増加（3 例）
- アプレミラスト群：ALT 増加（1 例）

Phase 3 Safety Pool

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（ISS Table 14.3.4.1.2.2 及び Table 14.3.4.1.2.3）。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では少数に認められ、切替え群及びアプレミラスト群では認められなかった。

52 週間統合期間中に各投与群で認められたグレード 3 以上の肝機能検査値は以下のとおりであった。

- デュークラバシチニブ継続群：
  - グレード 3：ALT 増加（4 例）、AST 増加（1 例）
  - グレード 4：ALT 増加（1 例）、AST 増加（1 例）
- デュークラバシチニブ切替え群：
  - グレード 3：ALT 増加（4 例）、AST 増加（5 例）
  - グレード 4：なし
- アプレミラスト群：
  - グレード 3：ALT 増加（1 例）
  - グレード 4：なし

3.2.1.3 ベースラインからのグレード変化

All PsA Safety Pool

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（ISS Table 14.3.4.1.1.1）。以下のとおり、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頻度が低かった。

- デュークラバシチニブ群：なし
- プラセボ群：ALT 増加（1 例）、AST 増加（3 例）
- アプレミラスト群：ALT 増加（1 例）

Phase 3 Safety Pool

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（ISS Table 14.3.4.1.1.2 及び Table 14.3.4.1.1.3）。

52 週間統合期間中、各投与群で、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以下のとおりであった。

- デュークラバシチニブ継続群：ALT 増加（4 例）、AST 増加（2 例）
- デュークラバシチニブ切替え群：ALT 増加（3 例）、AST 増加（4 例）
- アプレミラスト群：ALT 増加（1 例）

3.2.1.4 肝機能検査値の顕著な異常

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（Table 3.2.1.4-1）。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。

Table 3.2.1.4-1: ALT、AST 及び総ビリルビンの増加：プラセボ対照期間 - All PsA Safety Pool - 治験薬投与集団

Abnormality (%)	DEUC 6 mg N=714	PBO N=710	APR 30 mg N=105
ALT	N = 710	N = 704	N = 105
> 3XULN	6 (0.8)	15 (2.1)	1 (1.0)
> 5XULN	2 (0.3)	3 (0.4)	1 (1.0)
> 10XULN	0	0	0
> 20XULN	0	0	0
AST	N = 710	N = 704	N = 105
> 3XULN	2 (0.3)	10 (1.4)	1 (1.0)
> 5XULN	0	4 (0.6)	0
> 10XULN	0	1 (0.1)	0
> 20XULN	0	0	0
Total bilirubin	N = 710	N = 704	N = 105
> 2XULN	0	1 (0.1)	0
> 3XULN	0	0	0
> 10XULN	0	0	0

Includes records with a start date between first dose and the Week 16 visit date.
Includes data from IM011054, IM011055 and IM011084 Part A.
Source: ISS Table 14.3.4.4.1.1

52 週間統合期間（Table 3.2.1.4-2）及び累積投与期間（ISS Table 14.3.4.4.1.3）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。

ベースライン後に ALT 及び/又は AST が ULN の 5 倍超増加した被験者の要約を Table 3.2.1.4-3 に、ベースライン後に AST 又は ALT が ULN の 10 倍超又は 20 倍超増加した被験者の要約を Table 3.2.1.4-4 に示した。

Table 3.2.1.4-2: ALT、AST 及び総ビリルビンの増加：52 週間統合期間 - Phase 3 Safety Pool - 治験薬投与集団

Abnormality (%)	DEUC 6 mg-DEUC 6 mg N=644	PBO-DEUC 6 mg N=598	APR 30 mg-APR 30 mg N=105
ALT	N = 640	N = 595	N = 105
> 3XULN	15 (2.3)	16 (2.7)	3 (2.9)
> 5XULN	6 (0.9)	4 (0.7)	1 (1.0)
> 10XULN	2 (0.3)	3 (0.5)	0
> 20XULN	1 (0.2)	0	0
AST	N = 640	N = 595	N = 105
> 3XULN	6 (0.9)	9 (1.5)	1 (1.0)
> 5XULN	3 (0.5)	5 (0.8)	0
> 10XULN	1 (0.2)	1 (0.2)	0
> 20XULN	1 (0.2)	0	0
Total bilirubin	N = 640	N = 595	N = 105
> 2XULN	1 (0.2)	2 (0.3)	0
> 3XULN	0	0	0
> 10XULN	0	0	0

Includes records with a start date between first dose and the Week 52 visit date.
Includes data from IM011054 and IM011055.
Source: ISS Table 14.3.4.4.1.2

Table 3.2.1.4-3: 054 試験、055 試験及び 084 試験 Part A でベースライン後に ALT 及び/又は AST が ULN の 5 倍超増加した被験者

PID	Age/Sex/ Race	Treatment Sequence[a]	Markedly Abnormal Criteria	Study Day at Time of First Event	Relevant Value(s)	Comment
[redacted]	4[redacted]/M/C	DEUC-DEUC **OLE**	ALT > 5x ULN	Day 421	<u>ALT: ULN ≤ 41 U/L</u> D1: 31 D57 61 D175: 33 **D421: 425** D450 (UNS): 48 D562: 90 <u>AST: ULN ≤ 37 U/L</u> D1: 29 D226: 34 D338: 32 D394: 32 **D421: 283** D450 (UNS): 40 D478: 32 D562: 107	The subject had a medical history of occasional alcohol use (undefined quantity) and hypothyroidism. The subject was on baseline MTX and other medications (budesonide and meloxicam). Study drug was interrupted following the event for 26 days, after which, study drug was resumed. An AE of increased transaminases, mild in severity and related to study drug was reported (Day 421 to Day 478). Total bilirubin was normal throughout the study.
[redacted]	4[redacted]/F/C	**DEUC**	ALT > 5x ULN	Day 18	<u>ALT: ULN ≤ 33 U/L</u> D1: 34 **D18: 177** **D29: 167** D36: 69 D337: 15	The subject had a medical history of latent tuberculosis. An AE of transaminasaemia moderate in severity and related to study medication was reported from Day 18 to Day 198. It did not cause drug interruption, and no other actions were taken. The subject was taking a csDMARD (MTX) at the start of the event. The subject also did use other medications commonly associated with elevated liver transaminases, including NSAIDs/isoniazid/

PID	Age/Sex/ Race	Treatment Sequence[a]	Markedly Abnormal Criteria	Study Day at Time of First Event	Relevant Value(s)	Comment
					AST: ULN ≤ 32 U/L D1: 23 D18: 95 D29: 90 D36: 29	psychiatric medications. Total bilirubin was normal throughout the study.
[redacted]	2[redacted]/M/C	PBO-**DEUC**	AST > 5x ULN	Day 115	AST: ULN ≤ 37 U/L D1: 32 D31:109 D87: 151 **D115: 216** D141 (UNS): 112 D165: 174 **D199: 412** ALT: ULN ≤ 41 U/L D1: 22 D87: 105 D115: 112 D141 (UNS): 81 D165: 85 **D199: 139** Bilirubin ≤1.2 mg/dL[b] D1: 0.2 D115: 0.4 **D165: 1.7** **D199: 1.6**	No relevant medical history. The subject had an AE of increased AST (Day 115-ongoing), mild and not related, that led to drug withdrawal on Day 117. An AE of increased ALT was reported on Day 199-ongoing. The subject was treated with oral choline bitartrate/ ornithine aspartate for the increased AST. The subject was taking a csDMARD (MTX) at the start of the event. The subject also did use other medications commonly associated with elevated liver transaminases, including ketoprofen started (Jul-2021-ongoing) and paracetamol Mar-2021-ongoing).

PID	Age/Sex/ Race	Treatment Sequence[a]	Markedly Abnormal Criteria	Study Day at Time of First Event	Relevant Value(s)	Comment
[redacted]	4[redacted]/F/O	**PBO**	ALT > 5x ULN	Day 29	<u>ALT: ULN ≤ 33 U/L</u> D1: 43 D15: 29 **D29: 313** D57: 24 **D85: 207** D113: 25 <u>AST: ULN ≤ 31 U/L</u> D1: 25 D15: 17 **D29: 225** D57: 19 D85: 81 D113: 19	The subject had diabetes but no other relevant medical history. An AE of elevated transaminases was reported from Day 29 to Day 57 that was considered related, and dose was not changed. No other actions were taken. The subject was taking csDMARD (MTX: 2019-ongoing) at the start of the event. The subject also used NSAIDs (etoricoxib: 2019-ongoing). Total bilirubin was normal throughout the study.

Table 3.2.1.4-4: **054 試験、055 試験及び 084 試験 Part A でベースライン後に AST 又は ALT が ULN の 10 倍超又は 20 倍超増加した被験者**

PID	Age/ Sex/ Race	Treatment Sequence[a]	Relevant Value(s)	Comment
[redacted]	3[redacted]/M/C	**PBO**	AST ULN: 37 U/L D1: 14 **Day 56: 438** Day 114: 16 Day 344:18 ALT ULN: 41 U/L D1: 14 D56:139 Day 114: 17 Day 344: 16	No relevant medical history. Not reported as an AE; an AE of blood creatine phosphokinase increased (>22000 U/L) was reported on Day 56 (moderate, not considered related to study drug); study drug was interrupted. This AE was associated with physical activity (Gym) and myalgia. On Day 67, the AE of CPK increased was downgraded to mild severity and resolved on Day 169. LDH was also elevated on Day 56 at 669 (ULN:250). Total bilirubin was normal throughout the study.
[redacted]	2[redacted]/M/C	PBO-DEUC **Follow Up**	AST ULN: 31 U/L D1: 32 D31: 109 D115: 216 D165: 174 **D199: 412** ALT ULN: 41 U/L D1: 22 D31: 72 D115: 112 D165: 85 D199: 139	No relevant medical history. The subject had an AE of increased AST (Day 115-ongoing), mild and not related, that led to drug withdrawal on Day 117. An AE of increased ALT was reported on Day 199-ongoing. The subject was treated with oral choline bitartrate/ornithine aspartate for the increased AST. The subject was taking a csDMARD (MTX) at the start of the event. The subject also did use other medications commonly associated with elevated liver transaminases, including ketoprofen (Jul-2021-ongoing) and paracetamol (Mar-2021-ongoing). Total bilirubin was normal throughout the study.

PID	Age/ Sex/ Race	Treatment Sequence[a]	Relevant Value(s)	Comment
			Bili ULN: 1.2 mg/dL D141: 0.8 **D165: 1.7** **D199: 1.6**	
[redacted]	5[redacted]/F/C	PBO-**DEUC**	AST ULN: 31 U/L D1: 22 D111: 21 D337: 26 **D370: 437** **D372: 437** D377: 216 D384: 134 D407: 71 D427: 36 ALT ULN: 33 U/L D1: 11 D111: 12 D337: 21 **D370: 458** **D372: 458** D377: 208 D384: 150 D407: 62 D427: 28	No relevant medical history. NSAID and csDMARD use ongoing since 2020. On Day 363, the subject had an AE of "Acute hepatitis due to Epstein Barr virus" (severe, related) with drug withdrawn. The subject did not have any medical history associated with possible liver injury. The subject had fever on Day 364, and on Day 365, the subject had increases of AST and ALT to 71 IU/L and 87 U/L, respectively. Increases of liver enzymes continued through Day 370 with levels of AST of 437 U/L and ALT 466 U/L. On Day 370, there was also increase in alkaline phosphatase of 502 U/L. On Day 372, downward trend towards normal range which continued up to Day 407 with AST of 71 U/L, ALT of 62 U/L, and alkaline phosphatase within normal limits. Total bilirubin was normal throughout the study.

PID	Age/ Sex/ Race	Treatment Sequence[a]	Relevant Value(s)	Comment
[redacted]	4[redacted]/M/C	PBO-**DEUC**	AST ULN: 37 U/L D1: 21 D119: 34 **D203: 290** D219: 43 D372: 25 ALT ULN: 45 U/L D1: 18 D119: 72 **D203: 519** D219: 66 D372: 28	Medical history of overweight and mixed hyperlipidemia. csDMARD ongoing since 2022. Total bilirubin was normal throughout the study
[redacted]	6[redacted]/M/C	DEUC-**DEUC**	AST ULN: 37 U/L D1: 26 D112: 31 **D141: 340** D144: 56 D197: 43 ALT ULN: 41 U/L D1: 41 D112: 60 **D141: 655** D144: 227 D197: 129	Medical history of obesity, type 2 diabetes, and hyperlipidemia. The subject was also taking methylprednisolone since 2019, On Day 141, the subject had an SAE of “Alcoholic liver damage” (severe, not related), and drug was interrupted. On Day 150, the AE resolved. There were increases in liver enzymes through the study attributed to alcohol consumption. Total bilirubin was normal throughout the study.

PID	Age/ Sex/ Race	Treatment Sequence[a]	Relevant Value(s)	Comment
[redacted]	6[redacted]/M/C	DEUC-**DEUC**	AST ULN: 37 U/L D1: 15 D106: 17 **D197: 2446** D203: 216 D225: 21 ALT ULN: 41 U/L D1: 17 D106: 23 **D197: 4827** **D203: 1530** D225: 31 Bili ULN: 1.2 mg/dL D168: 0.3 **D197: 2.0** D203: 1.0	Medical history of diabetes and hypertension. The subject was taking an NSAID (etoricoxib from Feb-2024-ongoing). On Day 208, an AE of "elevated AST/ALT" was reported (moderate, not related), with drug interruption for 17 days. The subject had a gastroenterologist consultation, and the AE resolved on Day 225.
[redacted]	4[redacted]/M/C	DEUC-DEUC **OLE**	AST ULN: 37 U/L D1: 29 D112: 19 D366: 24 **D421: 283** D450: 40 D562: 107 D646: 25	The subject had a medical history of occasional alcohol use (undefined quantity) and hypothyroidism. The subject was on baseline MTX and other medications (budesonide and meloxicam). An AE of increased transaminases (mild severity and related) was assigned to this event on the same day (Day 421), and the AE was reported as resolved on Day 478. Study drug was suspended following the event for 26 days, after which, the subject resumed study drug. Total bilirubin was normal throughout the study.

PID	Age/ Sex/ Race	Treatment Sequence[a]	Relevant Value(s)	Comment
			ALT ULN: 41 U/L D1: 31 D112: 23 D366: 23 **D421: 425** D450: 48 D562: 90 D646: 22	
[redacted]	5[redacted]/F/C	PBO-**DEUC**	AST ULN: 31 U/L D1: 13 D114: 15 **D283: 203** D288: 42 D292: 25 D367: 18 ALT ULN: 33 U/L D1: 9 D114: 13 **D283: 361** **D288: 144** D292: 60 D367: 14	Medical history included steatohepatitis, toxic hepatopathy related to NSAID use. The subject was taking an NSAID (ibuprofen from Dec 2021-ongoing) and csDMARD (leflunomide from Oct 2022-ongoing). AEs of alanine aminotransferase increased and aspartate aminotransferase increased were reported on Day 283 that were considered treatment-related, and study drug was interrupted. The events resolved on Day 312. Total bilirubin was normal throughout the study.

3.2.1.5 肝機能検査に関する有害事象

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（ISS Table 14.3.1.1.1.1）、重篤な有害事象は認められなかった（ISS Table 14.3.2.2.1）。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（Table 2.1.4.1-1）。

52 週間統合期間（ISS Table 14.3.1.1.1.2、Table 14.3.2.2.2 及び Table 14.3.2.3.2）及び累積投与期間（ISS Table 14.3.1.1.1.3、Table 14.3.2.2.3 及び Table 14.3.2.3.3）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（ISS Table 14.3.2.3.2 及び Table 14.3.2.3.3）。

3.2.2 薬物性肝障害

いずれの解析対象期間及び投与群においても、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）は見られなかった（ISS Table 14.3.4.4.2.1、Table 14.3.4.4.2.2 及び Table 14.3.4.4.2.3）。

3.2.3 腎機能検査

3.2.3.1 ベースラインからの平均変化量

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（ISS Table 14.3.4.1.4）。

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（ISS Table 14.3.4.1.5 及び Table 14.3.4.1.6）。

3.2.3.2 最悪グレード別の腎機能検査値

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（ISS Table 14.3.4.1.2.1、Table 14.3.4.1.2.2 及び Table 14.3.4.1.2.3）。

3.2.3.3 ベースラインからのグレード変化

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（ISS Table 14.3.4.1.1.1）。

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（ISS Table 14.3.4.1.1.2 及び Table 14.3.4.1.1.3）。

3.2.3.4 腎機能に関する有害事象

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（ISS Table 14.3.1.1.1.1 及び Table 2.1.4.1-1）。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（M5.3.5.3 ISS Narratives）。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（ISS Table 14.3.1.1.1.1 及び Table 2.1.4.1-1）。

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（M5.3.5.3 ISS Narratives）。

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（ISS Table 14.3.1.1.1.2 及び Table 14.3.2.3.2）。

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（ISS Table 14.3.1.1.1.3 及び Table 14.3.2.3.3）。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。Week 20 の事象は、ISS Table 14.3.1.1.1.2 及び Table 14.3.1.1.1.3 に含まれているが、Week 40 の事象（報告事象名は「Low eGFR」）は、054 試験のカットオフ日（2024 年 10 月 10 日）以降に認められ、被験者は、治験実施計画書の中止基準に従って試験を中止した。Week 40 の事象及び試験の中止は、本申請の表及び一覧には含まれていない。

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（ISS Table 14.3.2.2.1、Table 14.3.2.2.2 及び Table 14.3.2.2.3）。

3.2.4 CPK 上昇

3.2.4.1 ベースラインからの平均変化量

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（ISS Table 14.3.4.1.4）。

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（ISS Table 14.3.4.1.5 及び Table 14.3.4.1.6）。

3.2.4.2 最悪グレード別の CPK 値

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（Table 3.2.4.2-1）。

Table 3.2.4.2-1: グレード 2、3 及び 4 の CPK 上昇 - 治験薬投与集団

Study Period / Treatment Arm	N	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Placebo-Controlled Period (Week 0-16)				
DEUC	710	11 (1.5)	2 (0.3)	2 (0.3)
PBO	704	8 (1.1)	4 (0.6)	1 (0.1)
APR	105	2 (1.9)	0	0
52-week Period (Week 0-52)				
DEUC-DEUC	640	21 (3.3)	3 (0.5)	7 (1.1)
PBO-DEUC	595	14 (2.4)	5 (0.8)	3 (0.5)
APR-APR	105	3 (2.9)	0	1 (1.0)
Cumulative DEUC Period (Week 0-Safety Data Cutoff)				
DEUC	1304	42 (3.2)	12 (0.9)	10 (0.8)

Toxicity scale: CTC version 5.0.
Source: ISS Table 14.3.4.1.2.4, Table 14.3.4.1.2.5, Table 14.3.4.1.2.6
G-SCS Table 3.2.4.3-1

ベースライン後にグレード 4 の CPK 上昇が認められた各被験者の要約を Table 3.2.4.2-2 に示す。

Table 3.2.4.2-2: 054 試験、055 試験及び 084 試験 Part A でベースライン後に CPK 上昇（グレード 4）が認められた被験者

PID	Age/ Gender/ Race	Treatment sequence[a]	Time Point / CPK Value Relevant labs	AE reported	Additional Information
[redacted]	3[redacted]/F/ American Indian	DEUC-**DEUC**	D1: 142 D118: 135 **D281: 2556** UNS D301: 153 D389: 164	血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (mild/related/ resolved)	No exercise, asymptomatic/drug not interrupted
[redacted]	3[redacted]/F/ White	**DEUC-DEUC**	D1: 253 **D86: 2612** UNS D93:934 D114: 197 **D142: 1039** D168: 283 D371: 164	血中クレアチンホスホキナーゼ増加 x2 (mild/related/ resolved)	Exercise daily, asymptomatic/drug not interrupted
[redacted]	3[redacted]/M/ Other	DEUC-**DEUC**	D1: 331 D113: 93 **D281: 11961** UNS D286:675 D365: 125	血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (mild/not related/ resolved)	Exercise 5-6x per week, asymptomatic/drug not interrupted. Medical history of latent TB.
[redacted]	5[redacted]/F/ White	**DEUC**-DEUC-**OLE**	D1: 4658 **D15: 2476** D29: 1390 D57: 1143 D114: 399 D365: 224 **D477: 2726** **ET D492: 3268** D526: 1937	No	Elevated at D1, exercise unknown, asymptomatic
[redacted]	4[redacted]/F/ White	DEUC-**DEUC**	D1: 186 D113: 151 D**226: 3648** UNS D234: 179 D366: 215	No	Medical history of hypothyroidism. Exercised within 7 days of event. Asymptomatic/resolved
[redacted]	3[redacted]/M/ White	PBO-**DEUC**	D1: 283 D113: 173 **D141: 7153** UNS D154: 134 D368: 154	No	Exercise unknown, asymptomatic/resolved

PID	Age/ Gender/ Race	Treatment sequence[a]	Time Point / CPK Value Relevant labs	AE reported	Additional Information
[redacted]	5[redacted]/F/ White	APR-**APR**	D1: 306 D115: 135 **D337: 9066** UNS D344: 333 **D375: 1356** D382: 147	No	Medical history of hypothyroidism and obesity. Exercised within 7 days of event, myalgia /elevated AST/ ALT at same time/drug interrupted/resolved
[redacted]	5[redacted]/M/ White	DEUC-**DEUC**	D1: 55 D135: 49 **D195: 3471** D202 UNS: 79 D364: 76	血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (mild/ not related/ resolved)	Exercised within 7 days of event
[redacted]	4[redacted]/M/ White	DEUC-**DEUC**	D1: 53 D111: 71 **D282: 4762** D301 /UNS: 80	No	Exercised within 7 days of event. AST elevation on D282.
[redacted]	2[redacted]/F/ White	PBO-**DEUC**	D1: 470 D113: 42 **D340: 3374** **D345 UNS: 1974** D365: 80	血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (mild/ not related/ dose not changed/ resolved)	Exercise 3-4x per week. Intense exercise within 7 days of event.
[redacted]	6[redacted]/F/ American Indian	PBO-**DEUC**	D1: 109 D112: 95: **D224: 7464** D238 UNS: 108 D365: 152	血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (mild/ not related/ drug interrupted/ resolved)	Medical history of diabetes, hypothyroidism, obesity. Exercises daily and exercised within 7 days of event. AST elevation on D224.

MedDRA: 27.1
[a] The bolded term in the treatment sequence indicates the treatment at the time of the event. Bolded items listed as OLE represent participants on DEUC in the OLE period.
Source: ISS Narratives in Module 5.3.5.3
G-SCS Table 3.2.4.3-2

M2.7.2（3.3.2項）に記載したとおり、Week 16及びWeek 52のグレード3以上のCPK上昇について、曝露－反応解析を実施した。全体として、デュークラバシチニブの投与とグレード3以上のCPK上昇の発現割合との相関関係は認められなかった。

3.2.4.3 ベースラインからのグレード変化

All PsA Safety Pool

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（ISS Table 14.3.4.1.1.4）。

Phase 3 Safety Pool

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（ISS Table 14.3.4.1.1.5 及び Table 14.3.4.1.1.6）。

52 週間統合期間中、各投与群で、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継続群で 9 例、切替え群で 6 例、アプレミラスト群で 1 例であった。

3.2.4.4 CPK 上昇に関する有害事象

プラセボ対照期間中、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（ISS Table 14.3.1.1.1.1）。

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（ISS Table 14.3.1.1.1.2）。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（ISS Table 14.3.1.1.1.3）、プラセボ対照期間の 2.4（ISS Table 14.3.1.1.1.1）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（ISS Table 14.3.2.2.1、Table 14.3.2.2.2 及び Table 14.3.2.2.3）及び投与中止に至った有害事象（Table 2.1.4.1-1、ISS Table 14.3.2.3.2 及び Table 14.3.2.3.3）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。

3.2.5 脂質検査

3.2.5.1 コレステロール

ベースラインからの平均変化量

プラセボ対照期間中、デュークラバシチニブ群の Week 16 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。Week 16 の総コレステロール値のベースラインからの平均変化量（SE）は、各投与群で以下のとおりであった（ISS Table 14.3.4.1.7）。

- デュークラバシチニブ群：0.071（0.0320）mmol/L
- プラセボ群：−0.096（0.0301）mmol/L
- アプレミラスト群：0.132（0.0931）mmol/L

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（ISS Table 14.3.4.1.8 及び Table 14.3.4.1.9）。

52 週間統合期間中、Week 52 の総コレステロール値のベースラインからの平均変化量（SE）は、各投与群で以下のとおりであった。

- デュークラバシチニブ継続群：0.083（0.0452）mmol/L
- デュークラバシチニブ切替え群：0.149（0.0408）mmol/L
- アプレミラスト群：0.114（0.1148）mmol/L

<u>最悪グレード別のコレステロール値</u>

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（ISS Table 14.3.4.1.2.1 及び Table 14.3.4.1.2.4）。

52 週間統合期間（ISS Table 14.3.4.1.2.2 及び Table 14.3.4.1.2.5）及び累積投与期間（ISS Table 14.3.4.1.2.3 及び Table 14.3.4.1.2.6）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。

<u>ベースラインからのグレード変化</u>

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（ISS Table 14.3.4.1.1.1 及び Table 14.3.4.1.1.4）。

52 週間統合期間（ISS Table 14.3.4.1.1.2 及び Table 14.3.4.1.1.5）及び累積投与期間（ISS Table 14.3.4.1.1.3 及び Table 14.3.4.1.1.6）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。

<u>コレステロール増加に関する有害事象</u>

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（ISS Table 14.3.1.1.1.1）。

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（ISS Table 14.3.1.1.1.2 及び Table 14.3.1.1.1.3）。

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（ISS Table 14.3.2.2.1、Table 14.3.2.2.2 及び Table 14.3.2.2.3）及び投与中止に至った有害事象（Table 2.1.4.1-1、ISS Table 14.3.2.3.2 及び Table 14.3.2.3.3）は認められなかった。

3.2.5.2 トリグリセリド

ベースラインからの平均変化量

プラセボ対照期間中、デュークラバシチニブ群の Week 16 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。Week 16 のトリグリセリド値のベースラインからの平均変化量（SE）は、各投与群で以下のとおりであった（ISS Table 14.3.4.1.7）。

- デュークラバシチニブ群：0.043（0.0401）mmol/L
- プラセボ群：−0.060（0.0341）mmol/L
- アプレミラスト群：−0.142（0.1203）mmol/L

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僅かな増加が認められた。

52 週間統合期間中、Week 52 のトリグリセリド値のベースラインからの平均変化量（SE）は、各投与群で以下のとおりであった（ISS Table 14.3.4.1.8）。

- デュークラバシチニブ継続群：0.098（0.0509）mmol/L
- デュークラバシチニブ切替え群：0.077（0.0554）mmol/L
- アプレミラスト群：−0.082（0.1529）mmol/L

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（ISS Table 14.3.4.1.9）。

最悪グレード別のトリグリセリド値

プラセボ対照期間中に認められたグレード 3 以上のトリグリセリド増加（空腹時）は、いずれの投与群も少なかった。各投与群で、グレード 3 以上のトリグリセリド増加が認められた被験者数は以下のとおりであった（ISS Table 14.3.4.1.2.1 及び Table 14.3.4.1.2.4）。

- デュークラバシチニブ群：
  - グレード 3：8 例（ISS Table 14.3.4.1.2.1）及び 9 例（Table 14.3.4.1.2.4）
  - グレード 4：1 例
- プラセボ群：
  - グレード 3：5 例
  - グレード 4：なし
- アプレミラスト群：
  - グレード 3：2 例

– グレード 4：なし

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（ISS Table 14.3.4.1.2.2、Table 14.3.4.1.2.5、Table 14.3.4.1.2.3 及び Table 14.3.4.1.2.6）。

52 週間統合期間中、各投与群で見られたグレード 3 以上のトリグリセリド増加は以下のとおりであった。

- デュークラバシチニブ継続群：
  – グレード 3：11 例
  – グレード 4：1 例
- デュークラバシチニブ切替え群：
  – グレード 3：8 例
  – グレード 4：なし
- アプレミラスト群：
  – グレード 3：3 例
  – グレード 4：なし

<u>ベースラインからのグレード変化</u>

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（ISS Table 14.3.4.1.1.1 及び Table 14.3.4.1.1.4）。

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（ISS Table 14.3.4.1.1.2、Table 14.3.4.1.1.5、Table 14.3.4.1.1.3 及び Table 14.3.4.1.1.6）。

52 週間統合期間中、各投与群で、トリグリセリド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以下のとおりであった。

- デュークラバシチニブ継続群：2 例
- デュークラバシチニブ切替え群：1 例
- アプレミラスト群：なし

<u>脂質検査値に関する有害事象</u>

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（ISS Table 14.3.1.1.1.1）。

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（ISS Table 14.3.1.1.1.2 及び Table 14.3.1.1.1.3）。

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（ISS Table 14.3.2.2.1、Table 14.3.2.2.2 及び Table 14.3.2.2.3）及び投与中止に至った有害事象（Table 2.1.4.1-1、ISS Table 14.3.2.3.2 及び Table 14.3.2.3.3）は認められなかった。

3.2.6 その他の血液生化学検査

本項では、肝機能検査値、クレアチニン、CPK、コレステロール及びトリグリセリド以外のその他の血液生化学検査の結果を示す。

3.2.6.1 最悪グレード別のその他の血液生化学検査値

プラセボ対照期間中に認められたグレード 3 のその他の血液生化学検査異常は、いずれの投与群も少なく、グレード 4 のその他の血液生化学検査値は認められなかった（ISS Table 14.3.4.1.2.1）。各投与群で見られたグレード 3 のその他の血液生化学検査値は以下のとおりであった。

- デュークラバシチニブ群：高カリウム血症（1 例）
- プラセボ群：高カリウム血症（1 例）、低カリウム血症（1 例）、低ナトリウム血症（3 例）
- アプレミラスト群：なし

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 のその他の血液生化学検査値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 のその他の血液生化学検査値は認められなかった（ISS Table 14.3.4.1.2.2 及び Table 14.3.4.1.2.3）。

52 週間統合期間中、各投与群で見られたグレード 3 のその他の血液生化学検査値は以下のとおりであった。

- デュークラバシチニブ継続群：高カリウム血症（5 例）、低カリウム血症（1 例）
- デュークラバシチニブ切替え群：低カルシウム血症（1 例）、高カリウム血症（4 例）、低カリウム血症（1 例）
- アプレミラスト群：なし

3.2.6.2 ベースラインからのグレード変化

プラセボ対照期間中、ほとんどの被験者のその他の血液生化学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を維持していた。各投与群で、ベースラインから 3 以上グレードが変化した検査値は少なく、以下のとおりであった（ISS Table 14.3.4.1.1.1）。

- デュークラバシチニブ群：マグネシウム増加（高マグネシウム血症）（1 例）、カリウム増加（高カリウム血症）（1 例）

- プラセボ群：カリウム増加（高カリウム血症）（1 例）、ナトリウム減少（低ナトリウム血症）（3 例）
- アプレミラスト群：なし

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、ベースラインから 3 以上グレードが変化したその他の血液生化学検査値を有する被験者数は少なく、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（ISS Table 14.3.4.1.1.2 及び Table 14.3.4.1.1.3）。

52 週間統合期間中、各投与群で、ベースラインから 3 以上グレードが変化したその他の血液生化学検査値は以下のとおりであった。

- デュークラバシチニブ継続群：マグネシウム増加（高マグネシウム血症）（1 例）、カリウム増加（高カリウム血症）（5 例）、カリウム減少（低カリウム血症）（1 例）
- デュークラバシチニブ切替え群：カルシウム減少（低カルシウム血症）（1 例）、マグネシウム減少（低マグネシウム血症）（1 例）、カリウム増加（高カリウム血症）（4 例）、カリウム減少（低カリウム血症）（1 例）
- アプレミラスト群：なし

3.2.6.3 その他の血液生化学検査に関する有害事象

いずれの解析対象期間及び投与群でも、その他の血液生化学検査に関する有害事象の発現は少なく（ISS Table 14.3.1.1.1.1、Table 14.3.1.1.1.2 及び Table 14.3.1.1.1.3）、重篤な有害事象（ISS Table 14.3.2.2.1、Table 14.3.2.2.2 及び Table 14.3.2.2.3）及び投与中止に至った有害事象（Table 2.1.4.1-1、ISS Table 14.3.2.3.2 及び Table 14.3.2.3.3）は認められなかった。

3.3 その他の臨床検査

3.3.1 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（ISS Table 14.3.4.1.13）。

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（ISS Table 14.3.4.1.14 及び Table 14.3.4.1.15）。

なお、アプレミラスト群の IgE の平均値は、ベースラインから Week 16 に 26.95 U/mL 減少し、Week 52 に 50.23 U/mL 増加した。

<u>免疫グロブリンに関する有害事象</u>

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（ISS Table 14.3.1.1.1.1）。

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（ISS Table 14.3.1.1.1.2）。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（ISS Table 14.3.1.1.1.3）。

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（ISS Table 14.3.2.2.1、Table 14.3.2.2.2 及び Table 14.3.2.2.3）及び投与中止に至った有害事象（Table 2.1.4.1-1、ISS Table 14.3.2.3.2 及び Table 14.3.2.3.3）は認められなかった。

3.3.2 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（ISS Table 14.3.4.1.16）。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（ISS Table 14.3.4.1.17 及び Table 14.3.4.1.18）。

3.3.3 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（ISS Table 14.3.4.1.16）。各投与群における Week 16 のベースラインからの CRP の平均変化量は以下のとおりであった。

- デュークラバシチニブ群：−4.092 mg/L
- プラセボ群：−1.361 mg/L
- アプレミラスト群：−3.053 mg/L

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（ISS Table 14.3.4.1.17）。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（ISS Table 14.3.4.1.18）。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。

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（ISS Table 14.3.4.1.10）。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（ISS Table 14.3.4.1.11 及び Table 14.3.4.1.12）。

4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1 心電図

4.1.1 ベースラインからの平均変化量

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（ISS Table 14.3.4.2.1.1、Table 14.3.4.2.1.2 及び Table 14.3.4.2.1.3）。

4.1.2 ECG 検査値の顕著な異常

プラセボ対照期間、52 週間統合期間及び累積投与期間中、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（ISS Table 14.3.4.2.2.1、Table 14.3.4.2.2.2 及び Table 14.3.4.2.2.3）。

QTcF 500 msec 以上の延長が認められた被験者は、プラセボ対照期間ではデュークラバシチニブ群及びプラセボ群の各 1 例（0.2%）（ISS Table 14.3.4.2.2.1）、52 週間統合期間ではデュークラバシチニブ継続群の 3 例（0.5%）及び切替え群の 6 例（1.1%）（ISS Table 14.3.4.2.2.2）、累積投与期間中では新たに 1 例に認められた（ISS Table 14.3.4.2.2.3）。

4.2 バイタルサイン

プラセボ対照期間（ISS Table 14.3.4.3.1.1 及び Table 14.3.4.3.2.1）、52 週間統合期間（ISS Table 14.3.4.3.1.2 及び Table 14.3.4.3.2.2）及び累積投与期間中（ISS Table 14.3.4.3.1.3 及び Table 14.3.4.3.2.3）、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。

<u>バイタルサインに関する有害事象</u>

プラセボ対照期間中、SOC「臨床検査」に該当する有害事象（血圧上昇、体重増加、体重減少など）は、いずれの投与群でも発現頻度が低かった（ISS Table 14.3.1.1.1.1）。

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において、プラセボ対照期間と比較して「臨床検査」に該当する有害事象の EAIR は同程度であった（ISS Table 14.3.1.1.1.2 及び Table 14.3.1.1.1.2）。

いずれの解析対象期間及び投与群でも、「臨床検査」に該当する重篤な有害事象（ISS Table 14.3.2.2.1、Table 14.3.2.2.2 及び Table 14.3.2.2.3）及び投与中止に至った有害事象（Table 2.1.4.1-1、ISS Table 14.3.2.3.2 及び Table 14.3.2.3.3）は認められなかった。

5 特別な患者集団及び状況下における安全性

本項では、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 DMARD、メトトレキサート、NSAID、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。Phase 3 Safety Pool の 52 週間統合期間での内因性要因及び外因性要因別の結果は ISS に示した。

5.1 内因性要因及び外因性要因

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（Table 5.1-1 及び Table 5.1-2）。

Table 5.1-1: 内因性要因別の有害事象の発現状況：プラセボ対照期間 - All PsA Safety Pool - 治験薬投与集団

	DEUC 6 mg				PBO				APR 30 mg			
	N	n (%) m	P-Y	IR/100 P-Y	N	n (%) m	P-Y	IR/100 P-Y	N	n (%) m	P-Y	IR/100 P-Y
Age												
<40 Years	161	107 (66.5) 246	26.0	411.6	153	73 (47.7) 130	32.5	224.5	28	18 (64.3) 50	4.8	376.3
40-<65 Years	461	285 (61.8) 626	79.5	358.5	455	224 (49.2) 491	90.9	246.3	60	44 (73.3) 118	8.7	508.1
65-< 75 Years	77	41 (53.2) 106	14.2	288.5	92	56 (60.9) 130	16.2	346.7	13	12 (92.3) 35	1.1	1118.1
>= 75 Years	15	9 (60.0) 18	2.1	421.4	10	5 (50.0) 18	1.9	263.9	4	3 (75.0) 7	0.6	519.3
Sex												
Male	369	205 (55.6) 448	68.6	299.0	334	151 (45.2) 321	72.2	209.0	49	33 (67.3) 89	8.0	413.3
Female	345	237 (68.7) 548	53.3	444.7	376	207 (55.1) 448	69.3	298.8	56	44 (78.6) 121	7.1	618.8
Race												
American Indian or Alaska Native	30	22 (73.3) 55	4.4	497.2	26	13 (50.0) 35	4.8	272.6	4	3 (75.0) 10	0.5	595.5
Asian	77	63 (81.8) 186	9.0	696.5	59	38 (64.4) 126	10.1	375.6	28	20 (71.4) 55	3.9	516.6
Black or African American	7	5 (71.4) 17	1.3	398.7	2	0	0.6	0	0	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	1	1 (100.0) 3	<0.1	9131.3	0	0	0	0
White	551	321 (58.3) 667	98.8	324.8	582	284 (48.8) 552	119.1	238.5	65	47 (72.3) 116	10.2	462.5
Other	49	31 (63.3) 71	8.3	373.9	40	22 (55.0) 53	6.9	319.0	8	7 (87.5) 29	0.6	1259.5
Weight												
<90 kg	447	287 (64.2) 651	73.5	390.6	454	241 (53.1) 513	88.5	272.3	66	50 (75.8) 126	9.6	518.5
>=90 kg	267	155 (58.1) 345	48.4	320.4	256	117 (45.7) 256	53.0	220.7	39	27 (69.2) 84	5.5	495.3

	DEUC 6 mg				PBO				APR 30 mg			
	N	n (%) m	P-Y	IR/100 P-Y	N	n (%) m	P-Y	IR/100 P-Y	N	n (%) m	P-Y	IR/100 P-Y
BMI Categories												
<25 kg/m^2	146	101 (69.2) 270	22.7	445.3	153	72 (47.1) 160	32.2	223.4	27	21 (77.8) 48	4.1	509.3
25-<30 kg/m^2	251	154 (61.4) 318	42.5	362.0	234	126 (53.8) 281	44.3	284.5	28	19 (67.9) 45	3.8	496.1
30-<35 kg/m^2	185	111 (60.0) 235	32.7	339.7	201	99 (49.3) 184	41.3	239.7	25	21 (84.0) 63	2.9	716.2
>=35 kg/m^2	130	75 (57.7) 172	23.6	317.5	122	61 (50.0) 144	23.7	257.5	25	16 (64.0) 54	4.2	380.2

Source: ISS Table 14.3.1.1.1.4 (age), Table 14.3.1.1.1.6 (sex), Table 14.3.1.1.1.8 (race), Table 14.3.1.1.1.12 (body weight), Table 14.3.1.1.1.14 (BMI).

Table 5.1-2: 外因性要因別の有害事象の発現状況：プラセボ対照期間 - All PsA Safety Pool - 治験薬投与集団

	DEUC 6 mg				PBO				APR 30 mg			
	N	n (%) m	P-Y	IR/100 P-Y	N	n (%) m	P-Y	IR/100 P-Y	N	n (%) m	P-Y	IR/100 P-Y
Geographic Region												
North America	112	69 (61.6) 145	20.1	342.7	122	66 (54.1) 162	21.3	309.4	12	12 (100.0) 40	0.9	1320.2
South/Latin America	131	83 (63.4) 170	21.7	382.6	129	63 (48.8) 123	26.6	237.2	11	7 (63.6) 26	1.4	497.4
Europe	388	222 (57.2) 484	70.3	315.6	393	188 (47.8) 353	82.1	229.1	51	35 (68.6) 74	8.9	394.9
Asia	71	59 (83.1) 177	8.1	730.3	55	36 (65.5) 122	9.4	382.8	27	20 (74.1) 55	3.6	560.6
Rest Of The World	12	9 (75.0) 20	1.6	563.9	11	5 (45.5) 9	2.2	232.1	4	3 (75.0) 15	0.3	862.8
Baseline TNFα Inhibitor Use History												
Experienced	51	34 (66.7) 76	7.9	431.9	55	29 (52.7) 81	9.5	304.4	14	10 (71.4) 25	2.0	495.6
Naive	331	208 (62.8) 503	55.8	373.0	322	169 (52.5) 360	65.4	258.3	91	67 (73.6) 185	13.1	512.4
Baseline non-biologic DMARD Use												
Yes	475	291 (61.3) 636	81.9	355.5	468	229 (48.9) 499	93.3	245.5	68	54 (79.4) 155	8.8	615
No	239	151 (63.2) 360	40.0	377.7	242	129 (53.3) 270	48.2	267.5	37	23 (62.2) 55	6.3	364.3

	DEUC 6 mg				PBO				APR 30 mg			
	N	**n (%) m**	**P-Y**	**IR/100 P-Y**	**N**	**n (%) m**	**P-Y**	**IR/100 P-Y**	**N**	**n (%) m**	**P-Y**	**IR/100 P-Y**
Baseline Methotrexate Use												
Yes	404	239 (59.2) 540	70.8	337.3	396	195 (49.2) 420	79.1	246.5	56	43 (76.8) 129	7.4	580.4
No	310	203 (65.5) 456	51.0	398.0	314	163 (51.9) 349	62.4	261.2	49	34 (69.4) 81	7.7	442.4
Baseline NSAID Use												
Yes	426	263 (61.7) 603	74.8	351.4	444	228 (51.4) 488	88.2	258.6	76	54 (71.1) 145	11.3	479.3
No	288	179 (62.2) 393	47.0	380.8	266	130 (48.9) 281	53.3	243.8	29	23 (79.3) 65	3.8	600.9
Baseline Glucocorticoid Use												
Yes	114	76 (66.7) 170	17.1	443.6	143	71 (49.7) 161	29.2	243.0	20	18 (90.0) 46	1.9	936.5
No	600	366 (61.0) 826	104.7	349.5	567	287 (50.6) 608	112.3	255.6	85	59 (69.4) 164	13.2	447.9
Duration of Disease												
< Median 4.02 years	363	226 (62.3) 544	63.0	358.9	333	163 (48.9) 374	67.3	242.3	68	49 (72.1) 140	9.6	509.0
>= Median 4.02 years	351	216 (61.5) 452	58.9	366.9	377	195 (51.7) 395	74.2	262.7	37	28 (75.7) 70	5.5	512.1

Source: ISS Table 14.3.1.1.1.10 (Region), Table 14.3.1.1.1.16 (Baseline TNFα Inhibitor Use History), Table 14.3.1.1.1.18 (Baseline non-biologic DMARD Use), Table 14.3.1.1.1.20 (Baseline Methotrexate Use), Table 14.3.1.1.1.22 (Baseline NSAID Use), Table 14.3.1.1.1.24 (Baseline Glucocorticoid Use), Table 14.3.1.1.1.26 (Duration of Disease).

5.1.1 内因性要因

5.1.1.1 年齢

All PsA Safety Pool では、被験者の 63.8%が 40 歳以上 65 歳未満であり、40 歳未満は 22.4%、65 歳以上 75 歳未満は 11.9%、75 歳以上は 1.9%であった（Table 1.3.1-1）。

プラセボ対照期間の有害事象の発現割合は、年齢別部分集団間で違いは認められなかった（Table 5.1-1、ISS Table 14.3.1.1.1.4）。有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合から、プラセボ群及びアプレミラスト群と比較して、いずれの年齢グループにおいてもデュークラバシチニブによる臨床的に重要な懸念は示されなかった（ISS Table 14.3.2.2.4 及び Table 14.3.2.3.4）。

5.1.1.2 性別

All PsA Safety Pool では、男女の割合はそれぞれ 49.2%及び 50.8%で同程度であった（Table 1.3.1-1）。

プラセボ対照期間の有害事象の発現割合は、いずれの投与群も男性よりも女性で高かった（Table 5.1-1、ISS Table 14.3.1.1.1.6）。重篤な有害事象の発現割合は全投与群で低く、いずれの投与群も男性よりも女性で高かった（ISS Table 14.3.2.2.6）。投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群で女性よりも男性で高かったが、デュークラバシチニブ群及びアプレミラスト群では男性よりも女性で高かった（ISS Table 14.3.2.3.6）。

5.1.1.3 人種

All PsA Safety Pool では、被験者の 78.4%が白人であった。その他の人種の割合は低く、アジア人は 10.7%で、日本人は 1.5%であった（Table 14.1.3.1.1）。白人以外の人種別部分集団に含まれる被験者数は少ないことから、部分集団間の比較の解釈には注意が必要である。なお、055 試験の日本人部分集団解析の結果は 5.2 項に示す。

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及びプラセボ群では白人と比較してアジア人で高く、アプレミラスト群では部分集団間で同程度であった。白人の有害事象の発現割合は、デュークラバシチニブ群及びプラセボ群と比較してアプレミラスト群で高かった（Table 5.1-1、ISS Table 14.3.1.1.1.8）。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象のほとんどは各投与群で 1 例のみに発現し、人種別部分集団による明らかな傾向は認められなかった（ISS Table 14.3.2.2.8 及び Table 14.3.2.3.8）。

5.1.1.4 体重

All PsA Safety Pool では、被験者の 63.2%が体重 90 kg 未満であり、36.8%が体重 90 kg 以上であった（Table 1.3.1-1）。

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の体重別部分集団間で違いは認められなかった（Table 5.1-1、ISS Table 14.3.1.1.1.12）。重篤な有害事象及び投与中止に至った有

害事象の発現割合は低く、体重別部分集団間で同程度であった（ISS Table 14.3.2.2.12 及び Table 14.3.2.3.12）。

5.1.1.5 BMI

All PsA Safety Pool では、BMI カテゴリー別の被験者の割合は、25 kg/m^2 未満が 21.3%、25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満が 33.6%、30 kg/m^2 以上 35 kg/m^2 未満が 26.9%、35 kg/m^2 以上では 18.1%であった（Table 1.3.1-1）。

プラセボ対照期間の有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は、いずれの投与群も BMI 別部分集団間で臨床的に意味のある違いは認められなかった（Table 5.1-1、ISS Table 14.3.1.1.1.14、Table 14.3.2.2.14 及び Table 14.3.2.3.14）。

5.1.2 外因性要因

5.1.2.1 地域

All PsA Safety Pool では、地域別の被験者の割合は欧州が最も高く（54.4%）、南米／ラテンアメリカが 17.7%、北米が 16.1%、アジアが 10.0%、その他（オーストラリア）が 1.8%であった（Table 1.3.1-1）。

プラセボ対照期間のデュークラバシチニブ群の有害事象の発現割合は、北米、南米／ラテンアメリカ及び北米では同程度であり、アジア及びその他と比べて低かった（Table 5.1-2、ISS Table 14.3.1.1.1.10）。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合はいずれの地域でも低く、ほとんどが各投与群で 1 例のみに発現し、地域による明らかな傾向は認められなかった（ISS Table 14.3.2.2.10 及び Table 14.3.2.3.10）。

5.1.2.2 TNF 阻害剤治療歴

All PsA Safety Pool では、ベースライン時に TNF 阻害剤の治療歴を有する被験者の割合は 7.8%、未治療の被験者は 48.7%であった（Table 1.3.1-2）。

プラセボ対照期間のデュークラバシチニブ群の有害事象の発現割合は、TNF 阻害剤の治療歴の有無別で違いは認められなかった（Table 5.1-2、ISS Table 14.3.1.1.1.16）。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は低く、ほとんどが各投与群で 1 例のみに発現し、TNF 阻害剤の治療歴による明らかな傾向は認められなかった（ISS Table 14.3.2.2.16 及び Table 14.3.2.3.16）。

5.1.2.3 生物学的製剤を除く DMARD の併用

All PsA Safety Pool では、ベースライン時に生物学的製剤を除く DMARD を使用していた被験者の割合は 66.1%、不使用の被験者は 33.9%であった（Table 1.3.1-2）。

プラセボ対照期間のデュークラバシチニブ群の有害事象の発現割合は、生物学的製剤を除く DMARD 使用の有無別で違いは認められなかった（Table 5.1-2、ISS Table 14.3.1.1.1.18）。重篤な有

害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は、デュークラバシチニブ群の生物学的製剤を除く DMARD 不使用被験者では使用被験者より高かった（ISS Table 14.3.2.2.19 及び Table 14.3.2.3.18）。

5.1.2.4 メトトレキサートの併用

All PsA Safety Pool では、ベースライン時に MTX を使用していた被験者の割合は 56.0%、不使用の被験者は 44.0%であった（Table 1.3.1-2）。

プラセボ対照期間のデュークラバシチニブ群の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、MTX 使用の有無別で違いは認められなかった（Table 5.1-2、ISS Table 14.3.1.1.1.20 及び Table 14.3.2.2.22）。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の MTX 不使用被験者では使用被験者より高かった（ISS Table 14.3.2.3.20）。

5.1.2.5 NSAID の併用

All PsA Safety Pool では、ベースライン時に NSAID を使用していた被験者の割合は 61.9%、不使用の被験者は 38.1%であった（Table 1.3.1-2）。

プラセボ対照期間のデュークラバシチニブ群の有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は、NSAID 使用の有無別で違いは認められなかった（Table 5.1-2、ISS Table 14.3.1.1.1.22、Table 14.3.2.2.24 及び Table 14.3.2.3.22）。

5.1.2.6 コルチコステロイドの併用

All PsA Safety Pool では、ベースライン時にコルチコステロイドを使用していた被験者の割合は 18.1%、不使用の被験者は 81.9%であった（Table 1.3.1-2）。

プラセボ対照期間のデュークラバシチニブ群の有害事象の発現割合は、コルチコステロイド使用被験者では不使用被験者より高かった（Table 5.1-2、ISS Table 14.3.1.1.1.24）。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は、デュークラバシチニブ群ではコルチコステロイド使用の有無別で違いは認められなかった（ISS Table 14.3.2.2.26 及び Table 14.3.2.3.24）。

5.1.2.7 罹患期間

All PsA Safety Pool では、罹病期間が中央値（4.02 年）未満であった被験者及び中央値（4.02 年）以上であった被験者はいずれも 50.0%であった（Table 1.3.1-2）。

プラセボ対照期間のデュークラバシチニブ群の有害事象の発現割合は、罹病期間別で違いは認められなかった（Table 5.1-2、ISS Table 14.3.1.1.1.26）。デュークラバシチニブ群では、重篤な有害事象は罹病期間が中央値未満の被験者で高く、投与中止に至った有害事象は罹病期間が中央値未満の被験者で低かった。ほとんどが各投与群で 1 例のみに発現し、罹病期間別による明らかな傾向は認められなかった（ISS Table 14.3.2.2.29 及び Table 14.3.2.3.26）。

5.2 日本人 PsA 被験者における安全性

055 試験の日本人部分集団の安全性結果の要約を示す。

055 試験の日本人部分集団の結果は M5.3.5.1-1, 055 J-sub Analysis に、055 試験の全体集団の結果は M2.7.6、5.1.12.4 項及び CSR（M5.3.5.1-1, 055 CSR）に示した。

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（M5.3.5.1-1, 055 J-sub Analysis, Table JP 14.1.1.3）。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（M5.3.5.1-1, 055 J-sub Analysis, Table JP 14.1.1.4.1 及び Table JP 14.1.1.4.2）。

055 試験の日本人部分集団でのベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は M2.7.3 に示した。

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（M5.3.5.1-1, 055 J-sub Analysis, Table JP 14.1.5.1）。

055 試験の日本人部分集団のプラセボ対照期間での安全性の要約を Table 5.2-1 に示す。また、SOC 及び PT 別の全ての有害事象を、プラセボ対照期間及び 52 週投与期間別にそれぞれ Table 5.2-2 及び Table 5.2-3 に示す。

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（Table 5.2-1）。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（Table 5.2-2）。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（055 J-sub Analysis Table JP 14.3.1.1.7 及び Table 5.2-1）。

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（055 J-sub Analysis Table JP 14.3.2.4.1.1）。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（055 J-sub Analysis Table JP 14.3.1.1.4.1 及び Table JP 14.3.1.1.7）。

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。

Table 5.2-1: 安全性の要約 - プラセボ対照期間 - 治験薬投与集団（055 試験の日本人部分集団）

Safety Parameter n(%)	DEUC 6 mg N = 9	PBO N = 8	APR 30 mg N = 7
Deaths	0	0	0
AEs	8 (88.9)	5 (62.5)	3 (42.9)
Treatment Related AEs	2 (22.2)	1 (12.5)	1 (14.3)
SAEs	0	1 (12.5)	1 (14.3)
Treatment Related SAEs	0	0	0
AEs Leading to DC	0	0	0

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.
AE = Adverse Event (Treatment Emergent); DC = Discontinuation of treatment; SAE = Serious Adverse Event
Source: 055 J-sub Analysis Table JP 14.3.1.1.1

Table 5.2-2: 全ての有害事象 - プラセボ対照期間 - 治験薬投与集団（055 試験の日本人部分集団）

System Organ Class n (%) Preferred Term n (%)	DEUC 6 mg (N=9)	PBO (N=8)	APR 30 mg (N=7)	Total (N=24)
Total Subjects with an Event	8 (88.9)	5 (62.5)	3 (42.9)	16 (66.7)
感染症および寄生虫症	5 (55.6)	1 (12.5)	1 (14.3)	7 (29.2)
咽頭炎	2 (22.2)	0	0	2 (8.3)
毛包炎	1 (11.1)	0	0	1 (4.2)
帯状疱疹	1 (11.1)	0	0	1 (4.2)
上咽頭炎	1 (11.1)	0	0	1 (4.2)
足部白癬	1 (11.1)	0	0	1 (4.2)
扁桃炎	1 (11.1)	0	0	1 (4.2)
ヘリコバクター感染	0	1 (12.5)	0	1 (4.2)
外耳炎	0	0	1 (14.3)	1 (4.2)
筋骨格系および結合組織障害	1 (11.1)	2 (25.0)	1 (14.3)	4 (16.7)
関節炎	1 (11.1)	0	0	1 (4.2)
関節痛	0	1 (12.5)	0	1 (4.2)
背部痛	0	1 (12.5)	0	1 (4.2)
肩回旋筋腱板症候群	0	0	1 (14.3)	1 (4.2)

System Organ Class n (%) Preferred Term n (%)	DEUC 6 mg (N=9)	PBO (N=8)	APR 30 mg (N=7)	Total (N=24)
胃腸障害	2 (22.2)	2 (25.0)	1 (14.3)	5 (20.8)
口腔内不快感	1 (11.1)	0	0	1 (4.2)
口内炎	1 (11.1)	0	0	1 (4.2)
腹部不快感	0	0	1 (14.3)	1 (4.2)
下痢	0	1 (12.5)	0	1 (4.2)
腸憩室	0	1 (12.5)	0	1 (4.2)
軟便	0	0	1 (14.3)	1 (4.2)
嘔吐	0	1 (12.5)	0	1 (4.2)
神経系障害	2 (22.2)	0	0	2 (8.3)
頭部不快感	1 (11.1)	0	0	1 (4.2)
坐骨神経痛	1 (11.1)	0	0	1 (4.2)
腎および尿路障害	1 (11.1)	1 (12.5)	1 (14.3)	3 (12.5)
腎結石症	1 (11.1)	0	0	1 (4.2)
尿路結石	0	1 (12.5)	0	1 (4.2)
尿管結石症	0	0	1 (14.3)	1 (4.2)
皮膚および皮下組織障害	2 (22.2)	2 (25.0)	0	4 (16.7)
湿疹	1 (11.1)	0	0	1 (4.2)
皮膚灼熱感	1 (11.1)	0	0	1 (4.2)
過角化	0	1 (12.5)	0	1 (4.2)
乾癬	0	1 (12.5)	0	1 (4.2)
心臓障害	0	0	1 (14.3)	1 (4.2)
動悸	0	0	1 (14.3)	1 (4.2)
眼障害	1 (11.1)	0	0	1 (4.2)
霧視	1 (11.1)	0	0	1 (4.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (11.1)	0	0	1 (4.2)
発熱	1 (11.1)	0	0	1 (4.2)
傷害、中毒および処置合併症	1 (11.1)	0	1 (14.3)	2 (8.3)
足骨折	1 (11.1)	0	0	1 (4.2)
免疫反応	0	0	1 (14.3)	1 (4.2)

MedDRA: 27.1
Adverse events 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.

Source: IM011055 J-sub Analysis Table JP 14.3.1.1.3.1

Table 5.2-3: 全ての有害事象 - 52 週投与期間 - 治験薬投与集団（055 試験の日本人部分集団）

System Organ Class n (%) Preferred Term n (%)	DEUC 6 mg (N=9)	PBO-DEUC 6 mg (N=7)	Total (N=16)
Total Subjects with an Event	9 (100)	4 (57.1)	13 (81.3)
感染症および寄生虫症	6 (66.7)	2 (28.6)	8 (50.0)
上咽頭炎	3 (33.3)	0	3 (18.8)
咽頭炎	2 (22.2)	0	2 (12.5)
足部白癬	2 (22.2)	0	2 (12.5)
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (11.1)	1 (14.3)	2 (12.5)
毛包炎	1 (11.1)	1 (14.3)	2 (12.5)
帯状疱疹	1 (11.1)	0	1 (6.3)
インフルエンザ	1 (11.1)	0	1 (6.3)
扁桃炎	1 (11.1)	0	1 (6.3)
カンジダ感染	0	1 (14.3)	1 (6.3)
ヘリコバクター性胃炎	0	1 (14.3)	1 (6.3)
腟感染	0	1 (14.3)	1 (6.3)
胃腸障害	3 (33.3)	1 (14.3)	4 (25.0)
腹部不快感	1 (11.1)	0	1 (6.3)
アフタ性潰瘍	1 (11.1)	0	1 (6.3)
大腸ポリープ	1 (11.1)	0	1 (6.3)
口腔内不快感	1 (11.1)	0	1 (6.3)
口内炎	1 (11.1)	0	1 (6.3)
悪心	0	1 (14.3)	1 (6.3)
筋骨格系および結合組織障害	2 (22.2)	0	2 (12.5)
関節炎	1 (11.1)	0	1 (6.3)
背部痛	1 (11.1)	0	1 (6.3)
腱鞘炎	1 (11.1)	0	1 (6.3)
神経系障害	2 (22.2)	1 (14.3)	3 (18.8)
頭部不快感	1 (11.1)	0	1 (6.3)
坐骨神経痛	1 (11.1)	0	1 (6.3)
頭痛	0	1 (14.3)	1 (6.3)

System Organ Class n (%) Preferred Term n (%)	DEUC 6 mg (N=9)	PBO-DEUC 6 mg (N=7)	Total (N=16)
皮膚および皮下組織障害	2 (22.2)	0	2 (12.5)
皮膚乾燥	1 (11.1)	0	1 (6.3)
湿疹	1 (11.1)	0	1 (6.3)
皮膚灼熱感	1 (11.1)	0	1 (6.3)
眼障害	1 (11.1)	0	1 (6.3)
ドライアイ	1 (11.1)	0	1 (6.3)
霧視	1 (11.1)	0	1 (6.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (11.1)	1 (14.3)	2 (12.5)
発熱	1 (11.1)	1 (14.3)	2 (12.5)
傷害、中毒および処置合併症	1 (11.1)	0	1 (6.3)
足骨折	1 (11.1)	0	1 (6.3)
臨床検査	1 (11.1)	0	1 (6.3)
血中ビリルビン増加	1 (11.1)	0	1 (6.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (11.1)	0	1 (6.3)
肺腺癌	1 (11.1)	0	1 (6.3)
腎および尿路障害	1 (11.1)	0	1 (6.3)
腎結石症	1 (11.1)	0	1 (6.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (11.1)	0	1 (6.3)
アレルギー性鼻炎	1 (11.1)	0	1 (6.3)
心臓障害	0	1 (14.3)	1 (6.3)
急性心筋梗塞	0	1 (14.3)	1 (6.3)

MedDRA: 27.1
Adverse events 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.
Source: IM011055 J-sub Analysis Table JP 14.3.1.1.3.2

5.3 薬物相互作用

新たに実施したデュークラバシチニブとメトホルミンの相互作用試験の結果を含め、デュークラバシチニブ又は併用薬の用量の調整を伴うような薬物相互作用は見られていない（M2.7.2、1.1.3 項及び 3.5.3 項）。

5.4 妊娠及び授乳時の使用

データカットオフ時点で、PsA 患者対象試験の被験者に妊娠は報告されていない。

妊婦及び授乳婦は、試験対象集団及び臨床開発プログラム全体を通じて除外した。PsA 患者を対象とした試験では、妊娠可能な女性被験者は極めて有効な避妊法を使用する必要があった。

5.5 過量投与

新たな情報は得られていない。

5.6 薬物乱用

新たな情報は得られていない。

5.7 離脱症状及び反跳現象

新たな情報は得られていない。

5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

新たな情報は得られていない。

6 市販後データ

デュークラバシチニブは、2022 年 9 月に米国で「for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in adults who are candidates for systemic therapy or phototherapy の効能で初めて承認を取得し、本邦でも 2022 年 9 月に「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」の効能・効果で承認されている。現在、50 を超える国と地域で承認されており、尋常性乾癬の治療薬として使用されている。

本邦におけるデュークラバシチニブの安全性検討事項は、重要な特定されたリスクとして「重篤な感染症」、重要な潜在的リスクとして「悪性腫瘍」、「心血管系事象」、「静脈血栓塞栓症」、「横紋筋融解症、ミオパチー」、「B 型肝炎ウイルスの再活性化」が規定されており、これらについては現行の添付文書、患者向医薬品ガイド及び適正使用ガイドで情報が提供されている。これまでに得られたデュークラバシチニブの市販後データのレビューに基づき、新たな安全性上の懸念又は安全性シグナルは特定されていない。

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、中等症から重症の尋常性乾癬を有する成人患者の治療に対し、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、尋常性乾癬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（デュークラバシチニブ定期的ベネフィット・リスク評価報告、2024 年 9 月 9 日～2025 年 3 月 8 日）。

7 参考文献

[1] Hagberg KW, Li L, Peng M, et al. Rates of Cancers and Opportunistic Infections in Patients With Psoriatic Arthritis Compared With Patients Without Psoriatic Arthritis. J Clin Rheumatol. 2016 Aug;22(5):241-7.

[2] Sansone P, Bromberg J. Environment, inflammation, and cancer. Curr Opin Genet Dev 2011;21:80-85.

[3] Vaengebjerg S, Skov L, Egeberg A, et al. Prevalence, Incidence, and Risk of Cancer in Patients With Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Dermatol. 2020 Apr 1;156(4):421-29.

[4] Lebwohl M, Deodhar A, Griffiths CEM, et al. The risk of malignancy in patients with secukinumab-treated psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: analysis of clinical trial and postmarketing surveillance data with up to five years of follow-up. Br J Dermatol. 2021 Nov;185(5):935-44.

[5] Polachek A, Muntyanu A, Lee KA, et al. Malignancy in psoriatic disease: Results from prospective longitudinal cohorts. Semin Arthritis Rheum. 2021 Feb;51(1):144-9.

[6] Karmacharya P, Shahukhal R, Ogdie A. Risk of Malignancy in Spondyloarthritis: A Systematic Review. Rheum Dis Clin North Am. 2020 Aug;46(3):463-511.

[7] Luo X, Deng C, Fei Y, et al. Malignancy development risk in psoriatic arthritis patients undergoing treatment: A systematic review and meta-analysis. Semin Arthritis Rheum. 2019 Feb;48(4):626-31.

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

[9] 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;70:122-7.

[10] Ogdie A, Yu Yi, Haynes K, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. Ann Rheum Dis 2015;74:326-32.

[11] Dey M, Nikiphorou E. Cardiovascular comorbidities in psoriatic arthritis: state of the art. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2024 Sep 14;16:1759720X241274537. doi: 10.1177/1759720X241274537. PMID: 39290781; PMCID: PMC11406594.