# 1 参考文献

引用した参考文献は、各モジュールの参考文献の項にそれぞれ記載した。

# 1 生物薬剤学試験

該当なし。

# 2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験

該当なし。

# 3 臨床薬物動態（PK）試験

該当なし。

## 3.1 IM011159 試験（参考資料：M5.3.3.4-1）

### 3.1.1 試験の標題

An Open-label, Two-arm Crossover Study to Investigate the Effect of BMS-986165 on the Pharmacokinetics of Metformin in Healthy Volunteers

### 3.1.2 治験実施施設及び地域

米国 1 施設

### 3.1.3 試験期間

試験開始日：2020 年 12 月 18 日

試験終了日：2021 年 3 月 30 日（最後の被験者の最終来院日）

### 3.1.4 試験の相

第 1 相

### 3.1.5 目的

#### 3.1.5.1 主要目的

健康被験者を対象として、メトホルミンの血漿中薬物動態（PK）に対するデュークラバシチニブ反復投与の影響を評価する。

#### 3.1.5.2 副次目的

健康被験者を対象として、デュークラバシチニブ反復投与との併用でメトホルミンを投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

健康被験者を対象として、メトホルミンの尿中 PK に対するデュークラバシチニブ反復投与の影響を評価する。

健康被験者を対象として、メトホルミンの副次的 PK パラメータに対するデュークラバシチニブ反復投与の影響を評価する。

メトホルミンとの併用でデュークラバシチニブを投与したときの、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 を評価する。

メトホルミンを単独投与又はデュークラバシチニブ 12 mg 1 日 1 回（QD）と併用投与したときの薬力学（PD）効果を、経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）により評価する（第 2 群のみ）。

### 3.1.6 試験デザイン

本試験は、男性及び女性健康被験者を対象としたオープンラベル、3 期、2 群、1 系列、クロスオーバー試験であった。治験参加の適格性について投与前 28 日以内にスクリーニングを行った。その後、投与前に被験者を第 1 群又は第 2 群のいずれかにランダムに割り付けた。治験参加の適格性は、病歴並びに身体検査、身体測定、バイタルサイン、12 誘導心電図及び臨床検査（結核検査を含む）の結果に基づいて判定した。

被験者は Day −2 に治験実施医療機関に来院し、適格性基準を満たした者は Day −2 から退院日の Day 13 まで入院した。被験者には、糖代謝の状態を一定に保つため、治験薬投与開始前の 2 日間、炭水化物制限食を摂取させた。1 食当たり一定量の標準的な炭水化物［例：3 サービング（45 g）］を提供し、できるだけ完食するよう指導した。

Day 1 の投与前に被験者を 2 群（デュークラバシチニブ 6 mg QD 又は 12 mg QD）のいずれかにランダムに割り付け、ファーマコゲノミクス用の検体を Day 1 に採取した。被験者は、PK 評価用検体の採取日である Day 1（メトホルミン）、Day 7（デュークラバシチニブ及びその代謝物）及び Day 8（メトホルミン、デュークラバシチニブ及びその代謝物）の投与前において、夜間約 10 時間絶食し、投与後も 5 時間絶食を継続した。Day 1 及び Day 8 では、投与後 2 時間に OGTT を実施し、血糖値及びインスリン濃度測定用の血液検体を OGTT 開始後 3 時間まで採取できるよう、投与後 5 時間にわたる絶食を必須とした。

Day 1 に、全被験者にメトホルミン 850 mg 速放性錠剤を単回投与した。治験実施計画書のスケジュールに従い、メトホルミンの PK 評価用の血漿検体及び尿検体を採取した。臨床検査用の検体は Day 1 の投与前に採取した。さらに、腎機能マーカー（シスタチン C 等）測定用の検体を Day 1 の投与前に採取し、メトホルミンの尿中排泄の結果に基づき、必要に応じて腎機能評価を実施した。第 2 群の被験者に、メトホルミン投与 2 時間後に OGTT としてグルコース 75 g を投与し、血糖値及びインスリン濃度測定用の血液検体をグルコース投与 3 時間後まで採取した。被験者は、夜間、血糖値及びインスリン濃度測定用の血液検体の最終採取時点まで（すなわち、メトホルミン投与後 5 時間にわたり）絶食した。

Day 2 から Day 7 まで、ランダム化スキームに基づき、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 の投与を行った。治験実施計画書のスケジュールに従い、デュークラバシチニブ及びその代謝物の PK 評価用の血漿検体を、Day 2 から Day 7 までの各時点と Day 7 の投与後から Day 8 の投与前までの複数の時点（メトホルミン非併用下）において採取し

た。臨床検査用の検体は Day 7 及び Day 8 の投与前に採取した。さらに、腎機能マーカー（シスタチン C 等）測定用の検体を Day 7 の投与前に採取し、メトホルミンの尿中排泄の結果に基づき、必要に応じて腎機能評価を実施した。

Day 6 及び Day 7 では、それぞれ Day −2 及び Day −1 と同一の炭水化物制限食を被験者に摂取させた。

Day 8 では、トラフ PK 評価用の検体を採取した後、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。臨床検査用の検体は Day 8 の投与前に採取した。さらに、腎機能マーカー（シスタチン C 等）測定用の検体を Day 8 の投与前に採取し、メトホルミンの尿中排泄の結果に基づき、必要に応じて腎機能評価を実施した。

Day 8 及び Day 9 では、治験実施計画書のスケジュールに従い、メトホルミンの PK 評価用の血漿検体及び尿検体並びにデュークラバシチニブの PK 評価用の血漿検体を採取した。メトホルミンの PK 評価用に採取した尿検体は、必要に応じて、デュークラバシチニブの尿中 PK の探索的解析にも使用可能とした。

Day 1 と同様に、Day 8 でも、第 2 群の被験者に、メトホルミン投与 2 時間後に OGTT としてグルコース 75 g を投与し、血糖値及びインスリン濃度測定用の血液検体をグルコース投与 3 時間後まで採取した。被験者は、夜間、血糖値及びインスリン濃度測定用の血液検体の最後の採取時点まで（すなわち、メトホルミン投与後 5 時間にわたり）絶食した。

### 3.1.7 被験者数（計画時及び解析時）

第 1 群及び第 2 群の各群に評価可能な被験者が 16 例ずつランダム化されるよう全体で 67 例を登録する計画とした。なお、脱落例が生じた場合でも、十分な被験者数が確保できるように各群 18 例の被験者をランダム化することとした。

67 例が同意文書に署名し、本試験に登録された。このうち、36 例が治験薬の投与を受け、本試験を完了した。残りの 31 例は、スクリーニングを受けたが、適格性基準を満たさなかったため、本試験に組み入れられず、治験薬の投与を受けなかった。

デュークラバシチニブ又はメトホルミンの投与を受けた全 36 例を安全性解析対象集団に含めた。

デュークラバシチニブ又はメトホルミンの投与を受け、評価可能な PK データを有する全 36 例のデータを用いて要約統計量の算出及び統計解析を行い、これらの被験者において入手可能な全ての濃度－時間データを報告した。

第 2 群で OGTT の対象となった 18 例のデータを用いて PD 解析を行った。

### 3.1.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

同意文書に署名し、適格性基準を満たした健康な男性及び女性を本試験に適格とした。

被験者は、18～50 歳で、体格指数（BMI）が 18.0～32.0 kg/m$^2$ であり、病歴、12 誘導心電図データ、身体所見、臨床検査値及び腎機能について、臨床的に重要な基準値からの逸脱がないこととした。

### 3.1.9 治験薬及び投与方法

#### 3.1.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

デュークラバシチニブ 6 mg 錠又は 12 mg 錠 1 錠を Day 2 から Day 8 まで QD で経口投与した。メトホルミン 850 mg 速放性錠剤 1 錠を Day 1 及び Day 8 に QD 経口で投与した。

#### 3.1.9.2 対照薬、用法及び用量、投与期間

該当なし

### 3.1.10 評価項目

#### 3.1.10.1 薬物動態

メトホルミン（血漿及び尿）、デュークラバシチニブ（血漿）及びその代謝物 BMT-153261（血漿）の濃度を測定した。メトホルミンの主な血漿中 PK パラメータには、最高血漿中濃度（Cmax）、投与 0 時間から濃度測定可能最終時点までの血漿中濃度時間曲線下面積［AUC(last)］及び投与 0 時間から無限時間までの血漿中濃度時間曲線下面積［AUC(INF)］を含めた。メトホルミンの尿中 PK パラメータには、累積尿中排泄量（Ae）、累積尿中排泄率（Ae%）及び腎クリアランス（CLr）を含めた。

デュークラバシチニブ及びその代謝物 BMT-153261 の主な血漿中 PK パラメータには、Cmax 及び 1 投与間隔の血漿中濃度時間曲線下面積［AUC(TAU)］を含めた。

#### 3.1.10.2 薬力学

第 2 群での PD パラメータは、Day 1 及び Day 8 の OGTT 後の血糖値及びインスリン濃度に基づき評価した。主な PD パラメータには、OGTT 後 0.5 時間の血糖値［Cglucose(0.5 hours)］、OGTT 後 0.5 時間のインスリン濃度［Cinsulin(0.5 hours)］、血糖値の OGTT 後 0 時間から 3 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積［AUCglucose(0-3 hours)］及びインスリン濃度の OGTT 後 0 時間から 3 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積［AUCinsluin(0-3 hours)］を含めた。

#### 3.1.10.3 安全性

有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び死亡の発現割合並びに臨床検査値、バイタルサイン測定値、心電図データ及び身体所見に基づいて安全性を評価した。なお、少なくとも治験薬が 1 回以上投与された後に発現した有害事象を試験治療下で発現した有害事象（TEAE）とした。

### 3.1.11 統計手法

#### 3.1.11.1 被験者数の設定

メトホルミンを単独投与又はデュークラバシチニブと併用投与したときの Cmax 及び血漿中濃度時間曲線下面積（AUC）の幾何平均値の比の推定値に基づき、精度ベースの手法により被験者数を設定した。

#### 3.1.11.2 解析対象集団

主な解析対象集団の定義を以下に示す。

- PK 解析対象集団：治験薬（デュークラバシチニブ又はメトホルミン）を 1 回以上投与され、濃度－時間データが得られた全ての被験者。本集団を PK データ一覧及び濃度の要約統計量の算出に用いた。
- 評価可能 PK 解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与され、評価可能な PK パラメータが 1 つ以上得られた全ての被験者
- PD OGTT 集団：OGTT を受け、1 つ以上の PD パラメータが得られる十分な血糖値又はインスリン濃度データが得られた被験者
- 安全性解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者

#### 3.1.11.3 薬物動態

PK パラメータの要約統計量の算出及び統計解析には評価可能 PK 解析対象集団を用いた。解析には、デュークラバシチニブ併用時又は非併用時のメトホルミンと、メトホルミン併用時又は非併用時のデュークラバシチニブについて、妥当性が確認された全ての分析物データを含めた。

メトホルミンの PK の主要な比較は投与群ごとに個別に行い、メトホルミン単独投与（Reference）に対するメトホルミンとデュークラバシチニブの併用投与（Test）の血漿中 PK パラメータ［Cmax、AUC(last) 及び AUC(INF)］の幾何最小二乗平均値の比（GLSMR）及び 90%信頼区間（CI）に基づいて解析した。本解析では、投与を固定効果、被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを用い、対数変換した Cmax、AUC(last) 及び AUC(INF) に基づき、GLSMR（Test/Reference）の点推定値及び 90% CI を算出した。対数スケールの GLSMR を指数変換し、元のスケールでの投与の差を推定した。

メトホルミンについては、尿中排泄データを一覧表に示した。Day 1 及び Day 8 におけるメトホルミンの投与間隔ごとの Ae 及び Ae%を要約した。また、投与間隔の最終時点におけるメトホルミンの Ae%の平均値［標準偏差（SD）］をプロットしたグラフも提示した。

#### 3.1.11.4 薬力学

PD 評価は第 2 群のみを対象として実施した。全ての一覧表、要約統計量の算出及び統計解析には PD OGTT 集団を用いた。解析には、デュークラバシチニブ併用時又は非併用時のメトホルミンについて、妥当性が確認された全ての血糖値及びインスリン濃度データを含めた。

血糖値及びインスリン濃度について、全ての PD パラメータを被験者別の一覧表に示した。各 PD パラメータの要約統計量を投与の種類ごとに一覧表に示した。Cglucose(0.5 hours)、Cinsulin(0.5 hours)、AUCglucose(0-3 hours) 及び AUCinsulin(0-3 hours) について、幾何平均値及び変動係数を提示した。

#### 3.1.11.5 安全性

連続変数については、例数、算術平均値、SD、中央値、最小値及び最大値を記述統計量として示した。カテゴリカル変数については、カウント数及び割合を記述統計量として示した。

記録された全ての有害事象を一覧表に示した。投与中止又は死亡に至った有害事象は一覧表に示した。TEAE について、記録された全ての事象を一覧表に示した。TEAE は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 23.1 の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）に分類した。TEAE の発現割合は、安全性解析対象集団を用いて、各投与の種類別（投与群ごと）に要約するとともに、被験者全体での結果も示した。なお、本試験の結果の項では、特記しない限り、TEAE を有害事象と記載した。臨床検査値、バイタルサイン測定値及び 12 誘導心電図データは一覧表に示し、評価日及び時点を用いて投与群ごとに要約した。臨床検査値異常は一覧表に示した。

### 3.1.12 結果

#### 3.1.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

67 例が同意文書に署名し、本試験に登録された。このうち、36 例が治験薬の投与を受け、全例が治験を完了した。

被験者の大部分（約 83%）が男性であった。被験者の大部分が黒人／アフリカ系アメリカ人（50%）又は白人（42%）であり、非ヒスパニック／非ラテン系（86%）であった。年齢、体重、身長及び BMI は、選択基準の範囲内であった。

#### 3.1.12.2 曝露の状況

安全性解析対象集団の全 36 例に、規定どおり治験薬が投与された。

#### 3.1.12.3 薬物動態

メトホルミンの血漿中 PK

メトホルミンの血漿中 PK パラメータの要約を Table 3.1.12.3-1 に示した。

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ときとメトホルミン単独投与時のメトホルミンの最高血漿中濃度到達時間（Tmax）の中央値は同程度であり、1.92～2.23 時間の範囲であった。メトホルミンの Cmax 及び総曝露量［AUC(last)及び AUC(INF)］の幾何平均値もメトホルミン単独投与時と同程度であった。デュークラバシチニブ併用時及び非併用時のメトホルミンの半減期（T-HALF）の平均値は 4.75～5.59 時間の範囲であった。

**Table 3.1.12.3-1:** メトホルミンの血漿中 PK パラメータの要約（評価可能 PK 解析対象集団、IM011159 試験）

| PK Parameters | Statistics | Arm 1 | | Arm 2 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Metformin (N=18) | DEUC 6 mg + Metformin (N=18) | Metformin (N=18) | DEUC 12 mg + Metformin (N=18) |
| Cmax (ng/mL) | n | 18 | 18 | 18 | 18 |
| | Geo Mean | 1371 | 1386 | 1415 | 1422 |
| | %CV | 24 | 27 | 30 | 29 |
| | Min, Max | 809, 2160 | 799, 2120 | 931, 2700 | 702, 2370 |
| Tmax (h) | n | 18 | 18 | 18 | 18 |
| | Median | 2.23 | 1.92 | 1.92 | 1.92 |
| | Min, Max | 1.00, 6.00 | 1.50, 4.00 | 1.00, 3.00 | 1.00, 3.00 |
| AUC(last) (h*ng/mL) | n | 18 | 18 | 18 | 18 |
| | Geo Mean | 8764 | 8783 | 8244 | 8407 |
| | %CV | 25 | 24 | 27 | 27 |
| | Min, Max | 5854, 13907 | 4267, 12439 | 6005, 13000 | 5380, 12115 |
| AUC(INF) (h*ng/mL) | n | 18 | 18 | 18 | 18 |
| | Geo Mean | 8989 | 9076 | 8496 | 8715 |
| | %CV | 25 | 23 | 27 | 27 |
| | Min, Max | 6065, 14075 | 4420, 12846 | 6153, 13165 | 5531, 12415 |
| T-HALF(h) | n | 18 | 18 | 18 | 18 |
| | Mean | 4.75 | 5.15 | 5.24 | 5.59 |
| | SD | 1.258 | 1.624 | 1.326 | 1.488 |
| | Min, Max | 3.28, 8.09 | 3.38, 8.40 | 3.00, 7.38 | 3.22, 9.37 |
| CLT/F (mL/min) | n | 18 | 18 | 18 | 18 |
| | Geo Mean | 1576 | 1561 | 1668 | 1626 |
| | %CV | 24 | 31 | 25 | 30 |
| | Min, Max | 1006, 2336 | 1103, 3205 | 1076, 2302 | 1141, 2561 |
| Vz/F (L) | n | 18 | 18 | 18 | 18 |
| | Geo Mean | 629 | 665 | 732 | 762 |
| | %CV | 38 | 56 | 39 | 47 |
| | Min, Max | 356, 1245 | 333, 2018 | 310, 1290 | 444, 1918 |

AUC(INF) = area under the concentration-time curve from time of dosing extrapolated to infinity; AUC(last) = area under the concentration-time curve from time of dosing to the time of the last quantifiable concentration observed; Cmax = maximum plasma concentration; CLT/F = apparent total body clearance; CV = arithmetic coefficient of variation; DEUC = deucravacinitib; Geo = Geometric; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects;

n = number of observations; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation; T-HALF = terminal phase half-life; Tmax = time to reach Cmax in plasma; Vz/F = apparent volume of distribution of terminal phase.

メトホルミンの PK に対するデュークラバシチニブの影響の統計解析結果を Table 3.1.12.3-2 に示した。

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、メトホルミンの血漿中 PK は変化しなかった。本試験では、同等性（0.8～1.25）を正式に評価できるだけの被験者数を設定していなかったが、Cmax、AUC(last) 及び AUC(INF) のいずれについても 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。このことから、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曝露量は同程度であることが示された。

**Table 3.1.12.3-2: メトホルミンの PK に対するデュークラバシチニブの影響の統計解析結果（評価可能 PK 解析対象集団、IM011159 試験）**

| | | | Geometric LS Mean | | | | Geometric LS Mean Ratio (Test/Ref) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Test | | Reference | | | |
| Parameter | Test | Reference | n | Result | n | Result | Estimate | 90% CI |
| Cmax (ng/mL) | DEUC 6 mg + Metformin | Metformin | 18 | 1385.58 | 18 | 1371.45 | 1.010 | (0.945, 1.080) |
| | DEUC 12 mg + Metformin | Metformin | 18 | 1421.58 | 18 | 1415.17 | 1.005 | (0.934, 1.080) |
| AUC(last) (h*ng/mL) | DEUC 6 mg + Metformin | Metformin | 18 | 8782.75 | 18 | 8763.63 | 1.002 | (0.937, 1.071) |
| | DEUC 12 mg + Metformin | Metformin | 18 | 8406.74 | 18 | 8244.24 | 1.020 | (0.947, 1.098) |
| AUC(INF) (h*ng/mL) | DEUC 6 mg + Metformin | Metformin | 18 | 9075.59 | 18 | 8989.40 | 1.010 | (0.946, 1.078) |
| | DEUC 12 mg + Metformin | Metformin | 18 | 8714.60 | 18 | 8495.63 | 1.026 | (0.954, 1.103) |

AUC(INF) = area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinite time; AUC(last) = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the time of the last quantifiable concentration; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed plasma concentration; DEUC = deucravacinitib; LS = least squares; n = number of observations; PK = pharmacokinetics.

デュークラバシチニブの血漿中 PK

デュークラバシチニブの血漿中 PK パラメータの要約を Table 3.1.12.3-3 に示した。

デュークラバシチニブ（6 mg QD 又は 12 mg QD）を単独投与したときのデュークラバシチニブの曝露量［Cmax 及び AUC(TAU)］は、メトホルミン併用時と同程度であった。デュークラバシチニブは

速やかに吸収され、Tmax の中央値はメトホルミン併用時と非併用時で同程度であり、1.75～2.51 時間の範囲であった。

**Table 3.1.12.3-3: デュークラバシチニブの血漿中 PK パラメータの要約（評価可能 PK 解析対象集団、IM011159 試験）**

| PK Parameters | Statistics | Arm 1 | | Arm 2 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | DEUC 6 mg (N=18)[a] | DEUC 6 mg + Metformin (N=18)[b] | DEUC 12 mg (N=18)[a] | DEUC 12 mg + Metformin (N=18)[b] |
| **Cmax (ng/mL)** | n | 18 | 18 | 18 | 18 |
| | Geo Mean | 48.7 | 54.5 | 115 | 127 |
| | %CV | 22 | 25 | 28 | 30 |
| | Min, Max | 31.6, 73.8 | 33, 88.5 | 70.1, 193 | 63.1, 216 |
| **Tmax (h)** | n | 18 | 18 | 18 | 18 |
| | Median | 2.50 | 2.51 | 1.75 | 1.92 |
| | Min, Max | 1.00, 6.00 | 1.50, 6.05 | 0.50, 4.00 | 1.00, 3.00 |
| **AUC(TAU) (h*ng/mL)** | n | 18 | 18 | 18 | 18 |
| | Geo Mean | 460 | 487 | 1025 | 1026 |
| | %CV | 25 | 26 | 29 | 30 |
| | Min, Max | 293, 761 | 297, 766 | 552, 1810 | 495, 1894 |

AUC(TAU) = area under the concentration time curve in one dosing interval; Cmax = maximum plasma concentration; CV = arithmetic coefficient of variation; DEUC = deucravacinitib; Geo = Geometric; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects; n = number of observations; PK = pharmacokinetic; Tmax = time to reach Cmax in plasma.

[a] Data from Day 7
[b] Data from Day 8.

BMT-153261 の血漿中 PK

BMT-153261 の血漿中 PK パラメータの要約を Table 3.1.12.3-4 に示した。

メトホルミンとの併用でデュークラバシチニブ（6 mg QD 又は 12 mg QD）を投与したときの BMT-153261 の Cmax 及び AUC(TAU) の幾何平均値は、デュークラバシチニブ単独投与時と同程度であった。BMT-153261 の Tmax の中央値はメトホルミン併用時と非併用時で同一であった。親化合物の Cmax に対する代謝物の Cmax の比（MR_Cmax）の幾何平均値は Day 7 と Day 8 で同程度であり、第 1 群では 0.167～0.184、第 2 群では 0.156～0.164 の範囲であった。親化合物の AUC(TAU) に対する代謝物の AUC(TAU) の比［MR_AUC(TAU)］の幾何平均値も Day 7 と Day 8 で同程度であり、第 1 群では 0.274～0.307、第 2 群では 0.270～0.317 の範囲であった。

**Table 3.1.12.3-4: BMT-153261 の血漿中 PK パラメータの要約（評価可能 PK 解析対象集団、IM011159 試験）**

| PK Parameters | Statistics | Arm 1 | | Arm 2 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | DEUC 6 mg (N=18)[a] | DEUC 6 mg + Metformin (N=18)[b] | DEUC 12 mg (N=18)[a] | DEUC 12 mg + Metformin (N=18)[b] |
| Cmax (ng/mL) | n | 18 | 18 | 18 | 18 |
| | Geo Mean | 7.84 | 9.66 | 17.3 | 20.1 |
| | %CV | 31 | 28 | 24 | 26 |
| | Min, Max | 4.48, 15.4 | 6.34, 18 | 10.5, 25.2 | 11.4, 31.2 |
| MR_Cmax | n | 18 | 18 | 18 | 18 |
| | Geo Mean | 0.167 | 0.184 | 0.156 | 0.164 |
| | %CV | 30 | 26 | 36 | 45 |
| | Min, Max | 0.0940, 0.322 | 0.0933, 0.325 | 0.0952, 0.294 | 0.0856, 0.406 |
| Tmax (h) | n | 18 | 18 | 18 | 18 |
| | Median | 6.00 | 6.00 | 6.00 | 6.00 |
| | Min, Max | 4.00, 8.00 | 4.00, 8.00 | 4.00, 8.00 | 4.00, 8.02 |
| AUC(TAU) (h*ng/mL) | n | 18 | 18 | 18 | 18 |
| | Geo Mean | 122 | 144 | 267 | 313 |
| | %CV | 25 | 24 | 24 | 26 |
| | Min, Max | 78.5, 194 | 82.8, 225 | 176, 395 | 179, 446 |
| MR_AUC(TAU) | n | 18 | 18 | 18 | 18 |
| | Geo Mean | 0.274 | 0.307 | 0.270 | 0.317 |
| | %CV | 31 | 33 | 40 | 43 |
| | Min, Max | 0.132, 0.508 | 0.162, 0.651 | 0.151, 0.601 | 0.181, 0.681 |

AUC(TAU) = area under the concentration time curve in one dosing interval; Cmax = maximum plasma concentration; CV = coefficient of variation; DEUC = deucravaciniti; Geo = Geometric; Max = maximum; Min = minimum; MR_AUC(TAU) = metabolite AUC(TAU) to parent AUC(TAU) ratio; MR_Cmax = metabolite Cmax to parent Cmax ratio; N = number of subjects; n = number of observations; PK = pharmacokinetic; Tmax = time to reach Cmax in plasma.

[a] Data from Day 7.
[b] Data from Day 8.

メトホルミンの尿中 PK

メトホルミンの尿中 PK パラメータの要約を Table 3.1.12.3-5 に示した。

デュークラバシチニブ 6 mg QD との併用でメトホルミンを投与したときのメトホルミンの Ae 及び Ae%の平均値は、メトホルミン単独投与時と同程度であった。この結果と整合して、メトホルミン

の CLr の幾何平均値もデュークラバシチニブ 6 mg QD 併用時（402 mL/min）とメトホルミン単独投与時（466 mL/min）で同程度であった。デュークラバシチニブ 12 mg QD との併用でメトホルミンを投与したときのメトホルミンの Ae 及び Ae%の平均値は、メトホルミン単独投与時と同程度であった。この結果と整合して、メトホルミンの CLr の幾何平均値もデュークラバシチニブ 12 mg QD 併用時とメトホルミン単独投与時で同程度であり、505～516 mL/min の範囲であった。

**Table 3.1.12.3-5: メトホルミンの尿中 PK パラメータの要約（評価可能 PK 解析対象集団、IM011159 試験）**

| | | Arm 1 | | Arm 2 | |
|---|---|---|---|---|---|
| PK Parameters | Statistics | Metformin (N=18) | DEUC 6 mg + Metformin (N=18) | Metformin (N=18) | DEUC 12 mg + Metformin (N=18) |
| Ae (mg) | n | 18 | 17 | 17 | 17 |
| | Mean | 270 | 221 | 263 | 261 |
| | SD | 126.4 | 68.7 | 67.6 | 61.9 |
| Ae% | n | 18 | 17 | 17 | 17 |
| | Mean | 31.7 | 26.0 | 30.9 | 30.7 |
| | SD | 14.87 | 8.09 | 7.95 | 7.28 |
| CLr(mL/min) | n | 18 | 17 | 17 | 17 |
| | Geo Mean | 466 | 402 | 516 | 505 |
| | %CV | 33 | 28 | 19 | 17 |

Ae = cumulative amount of drug excreted into the urine, Ae% = % of drug excreted into the urine; CLr = renal clearance, CV = coefficient of variation; DEUC = deucravacinitib; Geo = geometric; N = total number of subjects, n = number of subjects analyzed; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation.

### 3.1.12.4 薬力学

血糖値及びインスリン濃度の PD パラメータの要約をそれぞれ Table 3.1.12.4-1 及び Table 3.1.12.4-2 に、メトホルミンの PD に対するデュークラバシチニブの影響の統計解析結果を Table 3.1.12.4-3 に示した。

血糖値は、メトホルミン単独投与時とデュークラバシチニブ 12 mg QD 併用当時で同程度であった。Cglucose(0.5 hours) の幾何平均値は、メトホルミン単独投与時で 7.12 nmol/L、デュークラバシチニブ 12 mg QD 併用時で 6.99 nmol/L であった。

AUCglucose(0-3 hours) の幾何平均値は、メトホルミン単独投与時で 18.2 h*nmol/L、デュークラバシチニブ 12 mg QD 併用時で 19.6 h*nmol/L であった。

メトホルミンの血糖降下作用に対するデュークラバシチニブ 12 mg QD 反復投与の影響は認められなかった。本試験では、同等性（0.8～1.25）を正式に評価できるだけの被験者数を設定していなかっ

たが、Cglucose(0.5 hours) 及び AUCglucose(0-3 hours) のいずれについても GLSMR は 1 付近であり、90% CI は 0.8～1.25 の範囲内に収まった。

デュークラバシチニブ 12 mg QD 反復投与により、メトホルミン投与後の Cinsulin(0.5 hours) は減少し、AUCinsulin(0-3 hours) は増加した。

Cinsulin(0.5 hours) 及び AUCinsulin(0-3 hours) のばらつきは大きかった。Cinsulin(0.5 hours) は、メトホルミン単独投与時で 88.2～2039 pmol/L、デュークラバシチニブ 12 mg QD 併用時で 107～742 pmol/L の範囲であった。AUCinsulin(0-3 hours) は、メトホルミン単独投与時で 329～3937 pmol*hr/L、デュークラバシチニブ 12 mg QD 併用時で 263～4816 pmol*hr/L の範囲であった。

Cinsulin(0.5 hours) 及び AUCinsulin(0-3 hours) のいずれについても、90% CI は 0.8～12.5 の範囲外であった。ただし、健康被験者に対してメトホルミンとの併用でデュークラバシチニブ（6 mg QD 又は 12 mg QD）を反復投与したとき、メトホルミン単独投与時と比較して、メトホルミンの血漿中 PK 及び尿中 PK は変化しなかった。したがって、これらのインスリン濃度の違いは、健康被験者におけるインスリン濃度のばらつきの大きさを反映した結果と考えられた。

**Table 3.1.12.4-1: 血糖値の PD パラメータの要約（PD OGTT 集団、IM011159 試験）**

| | | Arm 2 | |
|---|---|---|---|
| **PD Parameter** | **Statistic** | **Metformin (N = 18)** | **DEUC 12 mg + Metformin (N = 18)** |
| **Cglucose(0.5 hours) (nmol/L)** | n | 18 | 18 |
| | Mean | 7.25 | 7.08 |
| | SD | 1.420 | 1.140 |
| | %CV | 20 | 16 |
| | Median | 7.22 | 7.11 |
| | Min, Max | 5.22, 10.3 | 4.94, 9.05 |
| | Geo Mean | 7.12 | 6.99 |
| **AUCglucose(0-3 hours) (h*nmol/L)** | n | 18 | 18 |
| | Mean | 18.4 | 19.9 |
| | SD | 3.38 | 3.57 |
| | %CV | 18 | 18 |
| | Median | 18.1 | 19.2 |
| | Min, Max | 13.0, 25.9 | 14.2, 28.6 |
| | Geo Mean | 18.2 | 19.6 |

AUCglucose(0-3 hours) = area under the plasma glucose concentration-time curve from 0 to 3 hours post OGTT; Cglucose(0.5 hours) = observed glucose concentration at 0.5 hours after OGTT; CV = coefficient of variation; DEUC = deucravacitinib; Geo = Geometric; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects; n = number of observations; OGTT = oral glucose tolerance test; PD = pharmacodynamic; SD = standard deviation.

**Table 3.1.12.4-2: インスリン濃度の PD パラメータの要約（PD OGTT 集団、IM011159 試験）**

| | | Arm 2 | |
|---|---|---|---|
| **PD Parameter** | **Statistic** | **Metformin (N = 18)** | **DEUC 12 mg + Metformin (N = 18)** |
| **Cinsulin(0.5 hours) (pmol/L)** | n | 18 | 18 |
| | Mean | 441 | 298 |
| | SD | 445.4 | 175.4 |
| | %CV | 101 | 59 |
| | Median | 338 | 265 |
| | Min, Max | 88.2, 2039 | 107, 742 |
| | Geo Mean | 326 | 261 |
| **AUCinsulin(0-3 hours) (h*pmol/L)** | n | 17 | 16 |
| | Mean | 872 | 966 |
| | SD | 909.8 | 1058.4 |
| | %CV | 104 | 110 |
| | Median | 560 | 771 |
| | Min, Max | 329, 3937 | 263, 4816 |
| | Geo Mean | 653 | 743 |

AUCinsulin(0-3 hours) = area under the plasma insulin concentration-time curve from 0 to 3 hours post OGTT; Cinsulin(0.5 hours) = observed insulin concentration at 0.5 hours after OGTT; CV = coefficient of variation; DEUC = deucravacitinib; Geo = Geometric; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects; n = number of observations; OGTT = oral glucose tolerance test; PD = pharmacodynamic; SD = standard deviation.

**Table 3.1.12.4-3:** メトホルミンの PD に対するデュークラバシチニブの影響の統計解析結果（PD OGTT 集団、IM011159 試験）

| | | | Geometric LS Mean | | | | Geometric LS Mean Ration (Test/Ref) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Test | | Reference | | | |
| **Parameter** | **Test** | **Reference** | **n** | **Result** | **n** | **Result** | **Estimate** | **90% CI** |
| Cglucose (nmol/L) | DEUC 12 mg + Metformin | Metformin | 18 | 6.99 | 18 | 7.12 | 0.981 | (0.923, 1.043) |
| AUCglucose(0-3 hours) (h*nmol/L) | DEUC 12 mg + Metformin | Metformin | 18 | 19.61 | 18 | 18.16 | 1.080 | (1.035, 1.127) |
| Cinsulin(0.5 hours) (pmol/L) | DEUC 12 mg + Metformin | Metformin | 18 | 260.81 | 18 | 326.25 | 0.799 | (0.628, 1.018) |
| AUCinsulin(0-3 hours) (h*pmol/L) | DEUC 12 mg + Metformin | Metformin | 16 | 792.38 | 17 | 645.23 | 1.228 | (1.065, 1.416) |

AUCglucose(0-3 hours) = area under the plasma glucose concentration-time curve from 0 to 3 hours post OGTT; AUCinsulin(0-3 hours) = area under the plasma insulin concentration-time curve from 0 to 3 hours post OGTT; Cglucose(0.5 hours) = observed glucose concentration at 0.5 hours after OGTT; CI = confidence interval; Cinsulin(0.5 hours) = observed insulin concentration at 0.5 hours after OGTT; DEUC = deucravacitinib; LS = least squares; n = number of observations; OGTT = oral glucose tolerance test; PD = pharmacodynamic.

### 3.1.12.5 安全性

本治験での安全性の結果の概要を Table 3.1.12.5-1 に示した。主な安全性の結果を以下に示す。

有害事象による死亡及び治験薬の投与中止は認められなかった。

重篤な有害事象は報告されなかった。

14 例に 24 件の有害事象が発現したが、いずれの有害事象も軽度と判断された。

バイタルサイン及び臨床検査値異常に関連した有害事象並びに臨床的に意義のあるバイタルサイン測定値、心電図データ及び身体所見は認められなかった。

**Table 3.1.12.5-1:** 安全性の結果の概要（安全性解析対象集団、IM011159 試験）

| | Arm 1 | | | | Arm 2 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Metformin (N = 18) n (%)** | **DEUC 6 mg (N = 18) n (%)** | **DEUC 6 mg + Metformin (N = 18) n (%)** | **Overall (N = 18) n (%)** | **Metformin (N = 18) n (%)** | **DEUC 12 mg (N = 18) n (%)** | **DEUC 12 mg + Metformin (N = 18) n (%)** | **Overall (N =18) n (%)** |
| **Total Number of TEAEs** | 4 | 4 | 4 | 12 | 2 | 9 | 1 | 12 |
| **Total Subjects with at Least One TEAE** | 4 (22.2) | 3 (16.7) | 3 (16.7) | 7 (38.9) | 2 (11.1) | 6 (33.3) | 1 (5.6) | 7 (38.9) |
| Mild | 4 (22.2) | 3 (16.7) | 3 (16.7) | 7 (38.9) | 2 (11.1) | 6 (33.3) | 1 (5.6) | 7 (38.9) |
| Moderate | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Severe | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **Total Subjects with Relationship to DEUC** | | | | | | | | |
| Not Related | 4 (22.2) | 3 (16.7) | 0 | 4 (22.2) | 2 (11.1) | 6 (33.3) | 1 (5.6) | 7 (38.9) |
| Related | 0 | 0 | 3 (16.7) | 3 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **Total Subjects with Relationship to Metformin** | | | | | | | | |
| Not Related | 2 (11.1) | 3 (16.7) | 0 | 3 (16.7) | 0 | 6 (33.3) | 0 | 4 (22.2) |
| Related | 2 (11.1) | 0 | 3 (16.7) | 4 (22.2) | 2 (11.1) | 0 | 1 (5.6) | 3 (16.7) |
| **Total Number of TE SAEs** | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **Total Subjects with at Least One TE SAE** | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **Total Subjects who Discontinued Study Drug Due to a TEAE** | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

AE = adverse event; DEUC = deucravacitinib; N = number of subjects included in the analysis population; SAE = serious adverse event; TE = treatment-emergent; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Subjects are counted only once for each treatment and overall. Overall column represents total.

### 3.1.13 結論

- 健康被験者にデュークラバシチニブ（6 mg QD 又は 12 mg QD）反復投与との併用でメトホルミンを投与したとき、メトホルミン単独投与時と比較して、メトホルミンの Cmax 及び総曝露量（AUC）は変化しなかった。
- 健康被験者に対するデュークラバシチニブ（6 mg QD 又は 12 mg QD）反復投与との併用でのメトホルミンの投与は安全であり、忍容性は良好であった。新たな安全性上の懸念は認められなかった。
- 健康被験者にデュークラバシチニブ（6 mg QD 又は 12 mg QD）反復投与との併用でメトホルミンを投与したときのメトホルミンの尿中 PK パラメータは、メトホルミン単独投与時と同程度であった。メトホルミンの CLr の幾何平均値は、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。
- 健康被験者におけるデュークラバシチニブ及び BMT-153261 の血漿中ピーク値（Cmax）及び曝露量（AUC）は、メトホルミン併用時と非併用時で同程度であった。
- メトホルミンの副次的 PK パラメータは、デュークラバシチニブ（6 mg QD 又は 12 mg QD）の併用投与により変化しなかった。
- 健康被験者にメトホルミンとの併用でデュークラバシチニブ（12 mg QD）を投与したとき、OGTT 後の血糖値に対する影響は認められなかった。

## 4 臨床薬力学（PD）試験

該当なし。

# 5 有効性及び安全性試験

## 5.1 IM011055 試験（評価資料：M5.3.5.1-1）

### 5.1.1 試験の標題

A Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Deucravacitinib in Participants with Active Psoriatic Arthritis (PsA) who are Naïve to Biologic Disease Modifying Anti-rheumatic Drugs or had Previously Received TNFα Inhibitor Treatment

### 5.1.2 治験実施施設及び地域

18 ヵ国（アルゼンチン、オーストラリア、ベルギー、カナダ、中国、コロンビア、チェコ、ドイツ、ハンガリー、イタリア、日本、メキシコ、ポーランド、ロシア連邦、スペイン、台湾、英国及び米国）の 124 施設

### 5.1.3 試験期間

試験開始日：2021 年 7 月 15 日（最初の被験者の初回来院日）

データカットオフ日：2024 年 11 月 7 日（最後の被験者の Week 52 来院を完了した日）

### 5.1.4 試験の相

第 3 相

### 5.1.5 目的

目的及び評価項目を Table 5.1.5-1 に示す。

**Table 5.1.5-1: 目的及び評価項目**

| 目的 | 評価項目 |
|---|---|
| **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、デュークラバシチニブ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 |
| **主な副次目的及び評価項目（Week 16）** | |
| HAQ-DI スコアの評価により、デュークラバシチニブ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 |
| PASI 75 の評価により、デュークラバシチニブ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 |
| SF-36 PCS スコアの評価により、デュークラバシチニブ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 |

**Table 5.1.5-1: 目的及び評価項目**

| 目的 | 評価項目 |
|---|---|
| MDA 達成において、デュークラバシチニブ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：<br>a) 圧痛関節数≤ 1<br>b) 腫脹関節数≤ 1<br>c) PASI ≤ 1 又は BSA ≤ 3%<br>d) 患者による PsA 疼痛評価≤ 15<br>e) 患者による PsA の疾患活動性全般評価≤ 20<br>f) HAQ-DI ≤ 0.5<br>g) 付着部圧痛点≤ 1 |
| 付着部炎の消失において、デュークラバシチニブ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 |
| FACIT-Fatigue スコアにおいて、デュークラバシチニブ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 |
| 指趾炎の消失において、デュークラバシチニブ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。 |
| DAS28-CRP の評価により、デュークラバシチニブ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 |
| **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、デュークラバシチニブ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 |
| HAQ-DI の評価により、デュークラバシチニブ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<br>• 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 |
| PASI の評価により、デュークラバシチニブ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 |

**Table 5.1.5-1: 目的及び評価項目**

| 目的 | 評価項目 |
|---|---|
| SF-36 PCS スコアの評価により、デュークラバシチニブ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 |
| 付着部炎の消失において、デュークラバシチニブ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 |
| MDA 達成において、デュークラバシチニブ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：<br>a) 圧痛関節数≤ 1<br>b) 腫脹関節数≤ 1<br>c) PASI ≤ 1 又は BSA ≤ 3%<br>d) 患者による PsA 疼痛評価≤ 15<br>e) 患者による PsA の疾患活動性全般評価≤ 20<br>f) HAQ-DI ≤ 0.5<br>g) 付着部圧痛点≤ 1 |
| SF-36 の MCS スコアにおいて、デュークラバシチニブ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 |
| FACIT-Fatigue スコアにおいて、デュークラバシチニブ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 |
| 指趾炎の消失において、デュークラバシチニブ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。 |
| PsAID 12 スコアの評価により、デュークラバシチニブ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 |
| DAPSA スコアの評価により、デュークラバシチニブ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<br>• DAPSA 低疾患活動性反応を達成した被験者の割合<br>• DAPSA 疾患寛解を達成した被験者の割合 |
| PGA-F の評価により、デュークラバシチニブ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 |

**Table 5.1.5-1: 目的及び評価項目**

| 目的 | 評価項目 |
|---|---|
| DAS28-CRP において、デュークラバシチニブ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<br>• DAS28-CRP 低疾患活動性反応を達成した被験者の割合<br>• DAS28-CRP 疾患寛解を達成した被験者の割合 |
| PASDAS の評価により、デュークラバシチニブ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 |
| mCPDAI スコアにおいて、デュークラバシチニブ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 |
| PsARC の評価により、デュークラバシチニブ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。 |
| BASDAI スコアの評価により、デュークラバシチニブ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 |
| 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、デュークラバシチニブ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 |
| WPAI の改善の評価により、デュークラバシチニブ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 |
| 一般 QOL の評価により、デュークラバシチニブのプラセボに対する有効性を評価する | EQ-5D-5L 効用スコア及びそのサブコンポーネントのベースラインからの変化量 |
| 睡眠障害スコアを用いて、デュークラバシチニブ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 |
| **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、デュークラバシチニブ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<br>• ACR コンポーネントのベースラインからの変化量 |
| HAQ-DI スコアの評価により、デュークラバシチニブ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<br>• 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 |

**Table 5.1.5-1: 目的及び評価項目**

| 目的 | 評価項目 |
|---|---|
| PASI 75 において、デュークラバシチニブ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 及び PASI 100 を達成した被験者の割合 |
| DAS28-CRP スコアの評価により、デュークラバシチニブ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<br>• DAS28-CRP 低疾患活動性反応を達成した被験者の割合<br>• DAS28-CRP 疾患寛解を達成した被験者の割合 |
| 付着部炎の消失において、デュークラバシチニブ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 |
| 指趾炎の消失において、デュークラバシチニブ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。 |
| MDA 達成において、デュークラバシチニブ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：<br>a) 圧痛関節数≤ 1<br>b) 腫脹関節数≤ 1<br>c) PASI ≤ 1 又は BSA ≤ 3%<br>d) 患者による PsA 疼痛評価≤ 15<br>e) 患者による PsA の疾患活動性全般評価≤ 20<br>f) HAQ-DI ≤ 0.5<br>g) 付着部圧痛点≤ 1 |
| PGA-F の評価により、デュークラバシチニブのプラセボに対する有効性を評価する | ベースラインで 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 |
| SF-36 のドメインスケールスコア、PCS スコア、及び MCS スコア（Week 16 における主な副次評価項目）の改善を評価する | SF-36 のドメインスケールスコア、PCS スコア及び MCS スコア（Week 16 における主な副次評価項目）のベースラインからの変化量 |
| FACIT-Fatigue スコアを用いて、デュークラバシチニブの有効性を評価する | FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量 |
| PsAID 12 スコアの改善を評価する | PsAID 12 スコアのベースラインからの変化量 |
| WPAI サブコンポーネントスコアの改善を評価する | WPAI 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 |

**Table 5.1.5-1: 目的及び評価項目**

| 目的 | 評価項目 |
|---|---|
| PROMIS Sleep Disturbance スコア（Short Form）の改善を評価する | PROMIS Sleep Disturbance スコア（Short Form）のベースラインからの変化量 |
| ベースライン時の蛋白バイオマーカーとデュークラバシチニブに対する臨床反応との関連を評価する | ACR20 又は他の臨床評価項目で定義されるノンレスポンダーと臨床的レスポンダーにおける β-デフェンシン、IL-19 及び IL-17 タンパク質の血清又は血漿中濃度の比較 |
| **安全性** | |
| 活動性 PsA の被験者の治療において、デュークラバシチニブの安全性及び忍容性を評価する | AE、SAE、治験薬の投与中止及び試験中止に至った AE、並びに対象となる AESI の発現頻度；臨床検査値、心電図及びバイタルサインの変化；臨床検査、心電図及びバイタルサインの異常 |
| **薬物動態** | |
| 活動性 PsA の被験者の治療において、デュークラバシチニブのトラフ濃度を評価する | デュークラバシチニブのトラフ濃度及び血漿中濃度 |
| **薬力学** | |
| 炎症性損傷、皮膚及び関節関連バイオマーカーに対するデュークラバシチニブの影響を評価する | • IL-23/TH17 経路タンパク質のベースラインからの経時的変化<br>• β-デフェンシン、IL-19、MMP3、C1M 及び C4M 等（ただし、これらに限定されない）の PsA 関連バイオマーカーのベースラインからの変化<br>• ACR 20 又は他の臨床評価項目で定義されるノンレスポンダーと臨床的レスポンダーにおける β-デフェンシン、IL-19 及び IL-17 タンパク質の血清又は血漿中濃度の比較 |

略語：ACR = 米国リウマチ学会；AE = 有害事象；AESI = 注目すべき有害事象；BASDAI = バース強直性脊椎炎疾患活動性指標；BSA = 体表面積；C1M = I 型コラーゲン；C4M = IV 型コラーゲン；DAPSA = 乾癬性関節炎疾患活動性指数スコア；DAS28-CRP = 疾患活動性スコア 28-C 反応性蛋白；EQ-5D-5L = 5 段階の EuroQoL 5 項目法；FACIT = 慢性疾患治療の機能評価；HAQ-DI = 健康評価質問票-機能障害指数；IgG = 免疫グロブリン G；IL = インターロイキン；LEI = リーズ腱付着部炎指標；mCPDAI = 修正複合乾癬疾患活動性指標；MCS = 精神的健康度サマリー；MDA = 最小疾患活動性； MMP3 = マトリックスメタロプロテイナーゼ 3；OLE = オープンラベル長期継続投与；PASDAS = 乾癬性関節炎疾患活動性スコア；PASI = Psoriasis Area and Severity Index；PCS = 身体的健康度サマリー；PGA-F = 医師による疾患活動性の総合評価-爪；PROMIS = Patient-Reported Outcome Measures Information System；PsA = 乾癬性関節炎；PsAID = 乾癬性関節炎の疾患の影響；PsARC = 乾癬性関節炎反応基準；QD = 1 日 1 回；QOL = Quality of Life；SAE = 重篤な有害事象；SF-36 = 36-item short form survey；SPARCC = カナダ脊椎関節炎研究コンソーシアム；sPGA = 医師による静的総合評価；TH = ヘルパーT 細胞；WPAI = 仕事の生産性及び活動障害

### 5.1.6 試験デザイン

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活動性を有する乾癬性関節炎（PsA）被験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プラセボと比較し評価する第 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。Week 52 の来院完了後、適格と判定された被験者は任意でオープンラベル長期継続投与（OLE）期間（104 週間）に移行した。

本試験では、適格と判定された被験者約 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 1 日 1 回（QD）、プラセボ又はアプレミラスト 30 mg 1 日 2 回（BID）のいずれかを 16 週間投与した。全ての被験者は、PsA の治療薬として 1 種類以上の従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬（csDMARDs）及び／又は非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）に対して効果不十分、効果減弱又は不耐であることが確認された。腫瘍壊死因子（TNF）阻害剤が無効であった又は TNF 阻害剤に不耐であった被験者も本試験に適格とし、TNF 阻害剤既治療の被験者は、治験対象集団全体の約 30%とした。被験者は、試験期間中も、用量を変更しない場合に限り、基礎治療（csDMARDs、NSAIDs 及び／又は経口グルココルチコイド）を継続することができた。

Week 16 から Week 156 までの間、全ての被験者は治験担当医師の判断により、レスキュー治療として、NSAIDs、経口グルココルチコイド、関節内グルココルチコイド又は csDMARDs を治験薬の投与を中止することなく受けることができた。なお、追加のレスキュー治療として、bDMARDs 又はヤヌスキナーゼ（JAK）阻害薬を受けることもできたが、その場合は治験薬の投与を中止する必要があった。Week 16 来院時にレスキュー治療が必要な場合、全ての有効性及び安全性評価をレスキュー治療開始前に実施することとした。Week 16 から Week 52 の期間は、可能な限り、全ての有効性及び安全性評価をレスキュー治療開始前に実施した。Week 16 前にレスキュー治療が必要な場合、Week 16 から Week 52 の間に 2 回を超えるレスキュー治療が必要な場合又は Week 52 OLE 来院時から Week 156 の間に 2 回を超えるレスキュー治療が必要となった場合は、メディカルモニターに相談することとした。

本試験の参加期間は最長 164 週間で、以下の期間に分けられた。

- スクリーニング期間（28 日間）
  治験薬投与開始前 28 日以内に、被験者の適格性を判定するためのスクリーニング評価を実施した。
- 投与期間（52 週間）
  - プラセボ対照期間（16 週間：Day 1～Week 16）
  - 実薬投与期間（36 週間：Week 16～Week 52）
    最初にプラセボ群にランダム化された被験者は、Week 16 時点で、Week 52 までデュークラバシチニブ 6 mg QD の投与を受けるよう盲検下で再割付けされた（デュークラバシチニブ切替え群）。最初にデュークラバシチニブ群又はアプレミラスト群にランダム化された被験者

は、Week 52 まで盲検下で同じ投与群の治験薬の投与を継続した（それぞれデュークラバシチニブ継続群、アプレミラスト群）。

- 任意の OLE 期間（104 週間：Week 52～Week 156）
  Week 52 までの治験実施計画書で規定された来院を完了した全ての被験者は、任意の OLE 期間に移行できることとした。任意の OLE 期間への移行に同意した被験者は、適格性を判定するため、Week 52 OLE 来院時にスクリーニング評価を受けた。スクリーニング評価後、全ての適格な被験者が、Week 156 までオープンラベルでデュークラバシチニブ 6 mg QD の投与を受けた。
- 安全性追跡調査期間（治験薬の最終投与後 30 日間。ただし、被験者が治験薬の投与中止後 30 日以上治験を継続した場合を除く）
  治験薬の投与を中止した被験者は、早期中止来院及び安全性追跡調査来院（治験薬の最終投与から 30 日後に実施）を完了することとした。試験自体への参加を中止した被験者は、安全性追跡調査来院（治験薬の最終投与から 30 日後に実施）を完了することとした。追跡不能となった被験者は、以後の来院は実施しないこととした。

### 5.1.7 被験者数（計画時及び解析時）

計画時の被験者数は約 700 例であった。1193 例が登録及びスクリーニングされた。729 例がランダム化され（デュークラバシチニブ群及びプラセボ群各 312 例、アプレミラスト群 105 例）、このうち 728 例が治験薬の投与を受けた（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）。実薬投与期間には 674 例が移行した（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各 292 例、アプレミラスト群 90 例）。

### 5.1.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

3 ヵ月以上前に PsA と診断され、スクリーニング時に PsA の分類基準（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、高感度 C 反応性蛋白（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 歳又は各国の成人年齢以上の男女を本試験の対象とした。また、bDMARDs（TNF 阻害剤を除く）の治療歴がなく、標準治療（例：csDMARDs 及び／又は NSAIDs）で効果不十分、効果減弱又は不耐であることが確認された者とした。なお、対象集団の約 30%は TNF 阻害剤が無効であった又は TNF 阻害剤に不耐であった被験者で構成されることとした。また、過去にアプレミラストが無効であった被験者は本試験に組み入れなかった。

### 5.1.9 治験薬及び投与方法

#### 5.1.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

- デュークラバシチニブ：6 mg 1 錠を 1 日 1 回経口投与

#### 5.1.9.2 対照薬、用法及び用量、投与期間

- アプレミラスト：30 mg 1 錠を 1 日 2 回経口投与（添付文書に従って初期用量から漸増）

- プラセボ：プラセボ対照期間中、デュークラバシチニブ及びアプレミラストと外観上識別不能なプラセボ錠 1 錠を経口投与

### 5.1.10 評価項目

詳細は Table 5.1.5-1 を参照。

#### 5.1.10.1 有効性

**主要評価項目：**

- 米国リウマチ学会（ACR） 20 を達成した被験者の割合

**主な副次評価項目：**

- 健康評価質問票-機能障害指数（HAQ-DI）スコアのベースラインからの変化量
- ベースライン時に体表面積（BSA）の 3%以上に病変が認められ、かつ医師による静的総合評価（sPGA）が 2 以上であった被験者のうち、Psoriasis Area and Severity Index（PASI） 75 を達成した被験者の割合
- 36-item short form survey（SF-36） 身体的健康度サマリー（PCS）スコアのベースラインからの変化量
- 最小疾患活動性（MDA）を達成した被験者の割合
- リーズ腱付着部炎指標（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（スコア 0）を達成した被験者の割合
- 慢性疾患治療の機能評価（FACIT）-Fatigue スコアのベースラインからの変化量
- 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
- 疾患活動性スコア 28-C 反応性蛋白（DAS28-CRP）スコアのベースラインからの変化量

**その他の評価項目：**

Table 5.1.5-1 を参照。

#### 5.1.10.2 安全性

臨床検査値、心電図、バイタルサイン及び治験薬の初回投与後から最終投与 30 日後までに発現した有害事象等により安全性を評価した。

特に注目した有害事象（AESI）は、デュークラバシチニブの作用機序［チロシンキナーゼ 2（TYK2）を介してインターロイキン（IL）-23/IL-17、IL-12 及び I 型インターフェロン（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、並びに上記免疫経路をターゲットとした既承認薬で確認されている安全性の懸念に基づき特定された。AESI は、上記の皮膚関連事象（ざ瘡関連事象含む）、特に注目した感染症（ヘルペス関連事象、結核、インフルエンザ、日和見感染及び COVID-19）、血中クレアチンホスホキナーゼ（CPK）増加［有害事象共通用語規準（CTCAE）グレード 2 以上］、悪性腫瘍、心血管イベント及び自殺念慮及び行動（SIB）を含めた。

AESI のうち、特定の感染症関連の有害事象、特定の心血管イベント及び SIB を判定対象の事象（Adjudicated AE）とした。Adjudicated AE は外部の独立した専門家からなる判定委員会（Adjudication Committee）により盲検下で審査された。

#### 5.1.10.3 薬物動態

デュークラバシチニブと代謝物（BMT-153261 及び BMT-158170）の血漿中濃度測定用の血液検体を採取し、バリデートされた分析法を用いて薬物動態を分析した。プラセボを投与された被験者から採取した検体は分析しなかった。本試験で収集した薬物動態データは母集団薬物動態解析に使用することとした。また、代謝物分析を実施する可能性があるため、必要に応じて可能な限り血漿検体を保存した。

#### 5.1.10.4 その他

**薬力学：**
リボ核酸（DNA及びRNA）及びタンパク質バイオマーカーの測定のため、血液、血清及び血漿の採取及び測定を行った。

### 5.1.11 統計手法

#### 5.1.11.1 被験者数の設定

盲検下で約 700 例を 3:3:1 の比（デュークラバシチニブ群及びプラセボ群にそれぞれ約 300 例、アプレミラスト群に約 100 例）でランダム化することとした。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群で 51%、プラセボ群で 33%と仮定した場合、両投与群の群間差 18%を 99%超の確率で検出できると考えられた（両側 $\alpha = 0.05$、カイ二乗検定）。

本試験においてデュークラバシチニブ 6 mg QD の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、IM011054 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決定された。また、この被験者数は、主要評価項目に加えて、全ての主な副次評価項目に対する十分な検出力を有すると考えられた。検出力の算出には、第 2 相 IM011084 試験の結果に基づく目標効果量を用いた。

#### 5.1.11.2 解析対象集団

主な解析対象集団の定義を以下に示す。

- 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基づき解析された。有効性の主解析には本集団を用いた。
- 治験薬投与集団：ランダム化期間では、治験薬を 1 回以上投与された全てのランダム化された被験者とした。非ランダム化期間では、治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者とした。安全性の解析には本集団を用いた。

#### 5.1.11.3 有効性

特に明記しない限り、全ての有効性解析はランダム化集団を対象に、両側有意水準 0.05 で検定した。

主要目的及び主な副次目的の解析では、主な estimand 及び補足的な estimand を考慮し、これらの estimand では、主要な欠測データの取り扱いや感度分析を考慮し、これらの欠測データストラテジーの頑健性を探索した。探索的目的の解析では、主な estimand のみを考慮した。

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、主要評価項目が有意（α = 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（階層的検定手順については M2.7.3、1.2.6.8 項を参照）。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、本試験及び IM011054 試験のデータを統合したうえで解析した。なお、安全性参照群であるアプレミラストとは比較しなかった。

**主要評価項目：**

主な estimand

主要評価項目である Week 16 時点で ACR 20（レスポンダー／ノンレスポンダー）を達成した被験者割合の解析では、TNF 阻害剤投与歴（有、無）、スクリーニング時の 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）により層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて、デュークラバシチニブ群の改善率をプラセボ群と比較し、リスク差及びオッズ比及びその両側 95% 信頼区間（CI）を示した。CI の推定には Clopper-Pearson 法を用いた。

補足的な estimand

主要目的のための補足的な estimand の解析に用いる有効性解析モデルは、主要目的のための主要 estimand の評価に用いる解析モデルと同様であった。

**副次評価項目：**

Week 16 までの二値変数の評価項目は、主要評価項目の主な estimand と同様の手法を用いて解析した。

Week 16 までの連続変数の評価項目は、共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析した。本モデルは、従属変数として各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、ランダム化時の層別因子及びベースライン値を含めた。各投与群のベースラインからの調整済み平均変化量（LS Means）、標準誤差（SE）及び 95% CI を示した。また、デュークラバシチニブ群とプラセボ群におけるベースラインからの LS Means の差について、SE 及び 95% CI を示した。p 値は Wald 検定より算出した。

**探索的評価項目：**

二値変数の評価項目では、頻度や割合を算出し、連続変数の評価項目では、平均値、SE、中央値、最小値及び最大値を示した。

#### 5.1.11.4 安全性

治験薬投与集団を対象に、有害事象、死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象、AESI、バイタルサイン、身体所見、Adjudicated AE、臨床検査値及び心電図等の頻度及び割合を安全性データとして要約した。安全性はプラセボ対照期間（Day 1～Week 16）、実薬投与期間（Week 16～Week 52）、52 週間統合期間（Day 1～Week 52）別で検討を行い、全ての有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の Version 27.1 を使用し、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別にコード化した。

#### 5.1.11.5 薬物動態

治験実施計画書で規定された時点で血漿を採取し、測定したデュークラバシチニブ及びその代謝物の血漿中濃度は、被験者別及び採取時点別で示した。

#### 5.1.11.6 その他

**薬力学：**

絶対値、ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率の記述統計量を用いて、投与群別及び時点別に要約した。記述統計量には、平均値、標準偏差（SD）、中央値、最小値、最大値及び四分位範囲を含めた。共変量［年齢、性別、疾患の程度又は重症度及び体格指数（BMI）］を考慮した混合効果モデルを用いて、バイオマーカーの曝露-反応関係を解析した。

### 5.1.12 結果

#### 5.1.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

<u>被験者の内訳</u>

計 1193 例の被験者が登録され、18 ヵ国の 124 施設でスクリーニングを受けた。このうち、適格となった被験者 729 例が、デュークラバシチニブ群（312 例）、プラセボ群（312 例）又はアプレミラスト群（105 例）にランダムに割り付けられた。

**プラセボ対照期間（Day 1 から Week 16）：**

プラセボ対照期間では、ランダム化された 729 例のうち 728 例（99.9%）に治験薬が投与され、大部分の被験者が治験薬の投与を完了した［デュークラバシチニブ群 292 例（93.6%）、プラセボ群 292 例（93.9%）、アプレミラスト群 90 例（85.7%）］。治験薬の投与を中止した被験者の割合はデュークラバシチニブ群（6.4%）とプラセボ群（6.1%）で同程度であったが、両投与群と比較してアプレミラスト群（14.3%）で高かった。最も多かった中止理由は、デュークラバシチニブ群で有害事象及び同意撤回（各 1.9%）、プラセボ群で同意撤回（2.6%）、アプレミラスト群では有害事象（9.5%）

であった。有害事象によって中止した被験者の割合はデュークラバシチニブ群（1.9%）と比較してアプレミラスト群（9.5%）で高かった。

**実薬投与期間（Week 16 から Week 52）：**

プラセボ対照期間で治験薬の投与を完了した 674 例全例が実薬投与期間に移行し、大部分の被験者が実薬投与期間を完了した［デュークラバシチニブ継続群 266 例（91.1%）、デュークラバシチニブ切替え群 269 例（92.1%）、アプレミラスト群 79 例（87.8%）］。実薬投与期間に治験薬の投与を中止した被験者の割合はデュークラバシチニブ継続群（8.9%）とデュークラバシチニブ切替え群（7.9%）で同程度であったが、両投与群と比較してアプレミラスト群（12.2%）で高かった。実薬投与期間の主な中止理由は、デュークラバシチニブ継続群では有害事象及び効果不十分（それぞれ3.1%及び2.1%）、デュークラバシチニブ切替え群では有害事象及び効果不十分（それぞれ2.4%及び2.1%）、アプレミラスト群では被験者からの申し出及び有害事象（それぞれ4.4%及び3.3%）であった。

<u>ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性</u>

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は、投与群間でおおむね類似しており、PsA 患者集団を代表するものであった。人種は大部分が白人（72.4%）であった。ベースライン時の年齢の中央値は 49.0 歳（範囲：18～83 歳）であり、65 歳以上の被験者の割合は 11.7%であった。平均体重は 85.42 kg で、平均 BMI は 30.22 kg/m$^2$ であった。罹患期間の中央値は 3.01 年（範囲：0.2～39.8 年）であった。フェノタイプ別では、末梢関節炎は 84.0%、末梢性及び乾癬性脊椎関節炎は 16.0%であった。病型は大部分が多発性関節炎（72.4%）及び少関節炎（16.9%）で、その他は遠位指節間関節病変（8.9%）、体軸関節病変（1.6%）及び破壊性関節炎（0.1%）であった。被験者の平均圧痛関節数（68 関節中）は 16.0 ヵ所、平均腫脹関節数（66 関節中）は 9.6 ヵ所であった。また、HAQ-DI スコアの平均値は 1.1449 で、平均 hsCRP は 11.723 mg/L であった。

ベースライン時、BSA の 3%以上に病変が認められ、かつ sPGA が 2 以上あった被験者は約半数（346 例）で、該当する被験者の PASI スコアの平均値は 8.81 であった。約半数の被験者（339 例）に LEI により付着部炎が認められ、約 3 分の 2 の被験者（435 例）に SPARCC により付着部炎が認められた。また、約 3 分の 1（191 例）の被験者に圧痛指趾炎が認められた。

大部分の被験者はベースライン時に TNF 阻害剤の治療歴が無く（86.6%）、半数以上の被験者が csDMARDs を使用していた（62.8%）。

### 5.1.12.2 曝露の状況

プラセボ対照期間の曝露期間の中央値はいずれの投与群でも 112.0 日で、投与回数の中央値はいずれの投与群でも同程度であった。実薬投与期間の曝露期間の中央値はいずれの投与群でも 252.0 日で、投与回数の中央値はいずれの投与群でも同程度であった。

#### 5.1.12.3 有効性

Week 16 の主要評価項目及び主な副次評価項目の結果は、階層的検定順に Table 5.1.12.3-1 に示す。

**主要評価項目：**

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統計学的に有意に高く、プラセボに対するデュークラバシチニブ 6 mg QD の優越性が示された（p = 0.0002）。

**主な副次評価項目：**

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 を達成した被験者の割合、SF-36 PCS スコアのベースラインからの変化量及び MDA 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統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善が示された。Week 16 時点での付着部炎の消失を達成した被験者の割合（IM011055 試験及び IM011054 試験の統合解析）については、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有意差は認められなかったため、階層的検定手順に基づき、付着部炎の消失を達成した被験者の割合より後の評価項目については、全て名目上の p 値を算出した。

- HAQ-DI：Week 16 時点の HAQ-DI スコアのベースラインからの平均変化量（改善）は、プラセボ群と比較してデュークラバシチニブ群で統計学的に有意に大きかった（p = 0.0013）。
- PASI 75：Week 16 時点での 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統計学的に有意に高かった（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平均変化量（改善）は、プラセボ群と比較してデュークラバシチニブ群で統計学的に有意に大きかった（p = 0.0002）。
- MDA：Week 16 時点で MDA 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統計学的に有意に高かった（p = 0.0007）。
- 付着部炎の消失：IM011055 試験及び IM011054 試験の統合解析の結果では、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（スコア 0）を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較してデュークラバシチニブ群で数値的に高かったが、統計学的有意差は認められなかった（p = 0.1781）。IM011055 試験単独の結果では、統合解析の結果と同様、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（スコア 0）を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較してデュークラバシチニブ群で数値的に高かった（名目上の p = 0.1302）。
- FACIT-Fatigue：Week 16 時点での FACIT-Fatigue 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（名目上の p = 0.2017）。
- 指趾炎の消失：IM011055 試験及び IM011054 試験の統合解析の結果では、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、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（名目上の p = 0.0100）。IM011055 試験単独の結果では、統合解析の結果と同様、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、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高かった（名目上の p = 0.2373）。

- DAS28-CRP：Week 16 時点での DAS28-CRP スコアのベースラインからの変化量（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（名目上の $p < 0.0001$）。

部分集団解析において、Week 16 時点の ACR 20 改善率は、ほとんどの部分集団でプラセボ群と比較してデュークラバシチニブ群で高く、全体集団の結果とおおむね同様であった。

**Table 5.1.12.3-1: Week 16 時点の有効性の要約（プラセボ対照期間、ランダム化集団、IM011055 試験）**

| | DEUC 6 mg | | | PBO | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Endpoint** | **N** | **Response Rate (%)[a]** | **Change From Baseline (SE)[b]** | **N** | **Response Rate (%)[a]** | **Change From Baseline (SE)[b]** | **Δ (95% CI)** | **P-value** |
| **Primary Endpoint** | | | | | | | | |
| ACR 20 | 312 | 54.2 | N.A. | 312 | 39.4 | N.A. | 14.8 (7.0, 22.5) | **0.0002*** |
| **Secondary Endpoints** | | | | | | | | |
| HAQ-DI | 312 | N.A. | -0.3246 (0.03196) | 312 | N.A. | -0.2120 (0.03216) | -0.1126 (-0.1814, -0.0438) | **0.0013*** |
| PASI 75 | 154 | 40.9 | N.A. | 149 | 15.4 | N.A. | 25.6 (15.7, 35.5) | **<0.0001*** |
| SF-36 PCS | 312 | N.A. | 5.838 (0.4931) | 312 | N.A. | 3.796 (0.4962) | 2.042 (0.980, 3.105) | **0.0002*** |
| MDA | 312 | 25.6 | N.A. | 312 | 14.7 | N.A. | 10.9 (4.6, 17.1) | **0.0007*** |
| Pooled Enthesitis Resolution (by LEI)[c] | 318 | 50.3 | N.A. | 317 | 45.1 | N.A. | 5.3 (-2.4, 12.9) | 0.1781 |
| FACIT-Fatigue | 312 | N.A. | 2.5 (0.56) | 312 | N.A. | 1.8 (0.56) | 0.8 (-0.4, 2.0) | 0.2017 |
| Pooled Dactylitis Resolution[c] | 210 | 57.6 | N.A. | 188 | 44.1 | N.A. | 12.8 (3.2, 22.4) | *0.0100** |
| DAS28-CRP | 312 | N.A. | -1.2781 (0.07914) | 312 | N.A. | -0.8038 (0.08085) | -0.4743 (-0.6455, -0.3031) | *<0.0001** |

ACR = American College of Rheumatology; CI = confidence interval; DAS28-CRP = Disease Activity Score 28 - C-reactive protein; DEUC = deucravacitinib; FACIT- = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire-Disability Index; LEI, = Leeds Enthesitis Index; MDA = minimal disease activity; N = number of subjects; N.A. = not applicable; PASI = psoriasis area and severity index; PBO = placebo; PCS = Physical Component Summary; SE = standard error; SF-36 = 36-item short form survey.

* Statistically significant p-values are denoted using **boldface type**, and nominally significant p-values are denoted using *italicized type*. N is the total number of subjects in the Randomized Population, and in the subject subset for the endpoint where applicable. 95% CI for continuous endpoint is calculated using Wald method and Clopper-Pearson exact method for response rate.

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 Analysis of Covariance (ANCOVA) with treatment, randomization stratification variables, and baseline value as independent variables.

c Enthesitis resolution and Dactylitis resolution are calculated based on pooled data from IM011054 and IM011055 among subjects with enthesitis by LEI or dactylitis, respectively, at baseline.

Δ is the response rate risk difference for binary endpoint or adjusted change from baseline mean treatment difference for continuous endpoints.

P-value is based on the Wald test for continuous endpoint and the Cochran Mantel Haenszel (CMH) test for binary endpoints.

PASI-75 is calculated among subjects with at least 3% body surface area (BSA) and at least static Physician Global Assessment (sPGA) 2 at baseline.

#### 5.1.12.4 安全性

プラセボ対照期間、実薬投与期間及び 52 週間統合期間の全体的な安全性の要約をそれぞれ Table 5.1.12.4-1、Table 5.2.12.4-2 及び Table 5.1.12.4-3 に示す。試験期間中に認められた全ての有害事象及び治験薬と関連のある有害事象の表をそれぞれ APPENDIX 1 及び APPENDIX 2 に示す。

デュークラバシチニブ群の安全性プロファイルは、プラセボ群及びアプレミラスト群と比較して許容可能であった。プラセボ対照期間及び実薬投与期間中、デュークラバシチニブに関する新たな安全性シグナルは特定されず、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。16 週間を超えるデュークラバシチニブの長期投与による新たな安全性シグナルは認められなかった。被験者の曝露期間で調整した有害事象全体及び重篤な有害事象（治験薬と関連ありと判断された事象を含む）並びに中止に至った有害事象の発現率（EAIR）（100 人・年）は、アプレミラスト群と比較してデュークラバシチニブ群で低かった。デュークラバシチニブ群の有害事象全体の EAIR は、プラセボ対照期間（376.2）から 52 週間統合期間（238.9）まで増加しなかった。

- **死亡**
  - プラセボ対照期間及び実薬投与期間中、いずれの投与群でも死亡した被験者はいなかった。
- **重篤な有害事象**
  - **プラセボ対照期間（Day 1～Week 16）：**
    重篤な有害事象の発現頻度はアプレミラスト群と比較してデュークラバシチニブ群とプラセボ群で同程度に低かった。SOC 別で「感染症および寄生虫症」の発現頻度は、デュークラバシチニブ群とアプレミラスト群で同程度であった。重篤な有害事象は全ての投与群でほとんど報告されず、デュークラバシチニブ群の 2 例で肺炎が発現したが、大部分の事象は 1 例のみに発現した。
  - **実薬投与期間（Week 16～Week 52）：**
    重篤な有害事象の発現頻度はプラセボ対照期間と同様に、アプレミラスト群と比較してデュークラバシチニブ継続群とデュークラバシチニブ切替え群で同程度に低かった。デュークラバシチニブ切替え群の 2 例で肺炎が発現したが、大部分の事象は 1 例のみに発現した。
  - **52 週間統合期間（Day 1～Week 52）：**
    - デュークラバシチニブ群の重篤な有害事象の EAIR（100 人・年）は、プラセボ対照期間（6.6）から 52 週間統合期間（6.5）までで増加しなかった。
    - 重篤な有害事象の EAIR は、デュークラバシチニブ群（6.5）とデュークラバシチニブ切替え群（6.9）で同程度であり、EAIR はデュークラバシチニブの長期の曝露により上昇しないことが示された。
    - 重篤な有害事象の EAIR は、アプレミラスト群（12.2）と比較してデュークラバシチニブ群（6.7）で低かった。

- **有害事象全体**
  - **プラセボ対照期間（Day 1～Week 16）：**
    デュークラバシチニブ群の有害事象全体の発現頻度は、プラセボ群と比較して高く、アプレミラスト群と比較して低かった。有害事象の重症度は大部分が軽度又は中等度であった。
  - **実薬投与期間（Week 16～Week 52）：**
    有害事象全体の発現頻度はデュークラバシチニブ継続群、デュークラバシチニブ切替え群及びアプレミラスト群で同程度であった。有害事象の重症度は大部分が軽度又は中等度であった。
  - **52 週間統合期間（Day 1～Week 52）：**
    - デュークラバシチニブ群の有害事象の EAIR（100 人・年）は、プラセボ対照期間（376.2）から 52 週間統合期間（238.9）までで増加しなかった。
    - 有害事象全体の EAIR は、デュークラバシチニブ群（238.9）とデュークラバシチニブ切替え群（201.4）で同程度であり、EAIR はデュークラバシチニブの長期の曝露により上昇しないことが示された。
    - 有害事象全体の EAIR は、アプレミラスト群（366.5）と比較してデュークラバシチニブ群（220.8）で低かった。
- **投与中止に至った有害事象**
  - **プラセボ対照期間（Day 1～Week 16）：**
    投与中止に至った有害事象の発現頻度はデュークラバシチニブ群とプラセボ群で同程度であり、両投与群と比較してアプレミラスト群で高かった。アプレミラスト群でみられた投与中止に至った有害事象は主に胃腸関連事象であった。
  - **実薬投与期間（Week 16～Week 52）：**
    投与中止に至った有害事象の発現頻度はデュークラバシチニブ継続群、デュークラバシチニブ切替え群及びアプレミラスト群で同程度であった。
  - **52 週間統合期間（Day 1～Week 52）：**
    - デュークラバシチニブ群の投与中止に至った有害事象の EAIR（100 人・年）は、プラセボ対照期間（7.6）から 52 週間統合期間（5.3）までで増加しなかった。
    - 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群（5.3）とデュークラバシチニブ切替え群（4.1）で同程度であり、EAIR はデュークラバシチニブの長期の曝露により上昇しないことが示された。
    - 投与中止に至った有害事象の EAIR は、アプレミラスト群（15.2）と比較してデュークラバシチニブ群（4.8）で低かった。
- **AESI**
  - **プラセボ対照期間（Day 1～Week 16）：**
    皮膚関連事象の発現頻度はプラセボ群及びアプレミラスト群と比較してデュークラバシチニブ群で高かった。デュークラバシチニブ群では報告された 1 例がデータベースロック後に主要心血管イベント（MACE）と判定された。また、プラセボ群では 1 例で静脈血栓塞栓症（VTE）が報告された。デュークラバシチニブ群では、結核、悪性腫瘍は報告されなかった。

また、デュークラバシチニブ群で帯状疱疹の報告は少なく、日和見感染（ヘルペス眼感染）は 1 例で報告された。

– **実薬投与期間（Week 16～Week 52）：**
皮膚関連事象の発現頻度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同程度であり、デュークラバシチニブ切替え群で高かった。デュークラバシチニブ継続群、デュークラバシチニブ切替え群及びアプレミラスト群の各 1 例で MACE が報告された。帯状疱疹の発現頻度はデュークラバシチニブ群で低かった。

– **52 週間統合期間（Day 1～Week 52）：**
AESI カテゴリー別で皮膚関連事象、感染症、悪性腫瘍及びうつ病の EAIR（100 人・年）は、デュークラバシチニブ群でプラセボ対照期間から 52 週間統合期間までで増加せず、デュークラバシチニブ群とデュークラバシチニブ切替え群で同程度であり、AESI の発現頻度は、デュークラバシチニブの長期の曝露により上昇しないことが示された。

- **臨床検査値の評価**
  – CPK 関連事象：
    ♦ プラセボ対照期間：
    大部分の被験者の検査値が基準範囲内（グレード 0）であった。グレード 2 及びグレード 3 の CPK 増加の発現頻度は全ての投与群で低く、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。グレード 4 の CPK 増加は、デュークラバシチニブ群の 2 例で報告された。このうち 1 例は治験薬と関連のある軽度の有害事象で、治験薬の投与を中断することなく回復した。
    ♦ 実薬投与期間：
    大部分の被験者の検査値がグレード 0 であった。グレード 2、グレード 3 及びグレード 4 の CPK 増加の発現頻度は全ての投与群で低く、デュークラバシチニブ継続群、デュークラバシチニブ切替え群及びアプレミラスト群で同程度であった。グレード 4 の CPK 増加は、治験薬を休薬することなく事象が消失した。
      o 52 週までに横紋筋融解症は報告されなかった。
  – 肝機能検査：
    プラセボ対照期間及び実薬投与期間中、肝機能検査値に臨床的に意味のあるベースラインからの変化及び傾向は認められなかった。
    ♦ 大部分の被験者の検査値はグレード 0 であった。
    ♦ デュークラバシチニブ群ではプラセボ対照期間中、グレード 2、グレード 3 又はグレード 4 のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加は報告されず、CTC グレード 2 を超える変化は報告されなかった。また、実薬投与期間ではほとんど報告されなかった。プラセボ群ではプラセボ対照期間中、グレード 2 の ALT 又は AST 増加が報告された。
    ♦ 薬物性肝障害の可能性がある症例は報告されなかった。
  – 脂質検査：
    プラセボ対照期間及び実薬投与期間中、トリグリセリド及びコレステロールの平均値につい

て、デュークラバシチニブ群で臨床的に意味のあるベースラインからの変化及び傾向は認められなかった。

- ♦ トリグリセリド：
  大部分の被験者の検査値はグレード 0 又はグレード 1 であった。グレード 3 のトリグリセリド増加はほとんど報告されなかった。プラセボ対照期間中、デュークラバシチニブ群で CTC グレード 2 を超える変化は報告されなかったが、実薬投与期間中にはデュークラバシチニブ切替え群の 1 例で CTC グレード 2 を超える変化が報告された。
- ♦ コレステロール：
  大部分の被験者の検査値はグレード 0 又はグレード 1 であった。グレード 3 以上のコレステロール増加は報告されなかった。デュークラバシチニブ群で CTC グレード 2 を超える変化は報告されなかった。

– 血液学的検査、その他の血液生化学検査、心電図及びバイタルサイン：
プラセボ対照期間及び実薬投与期間中、臨床的に重要な安全性所見は認められなかった。

**Table 5.1.12.4-1:　安全性の要約（プラセボ対照期間、治験薬投与集団、IM011055 試験）**

| Category | DEUC 6 mg N = 312 | | | PBO N = 311 | | | APR 30 mg N = 105 | | | Total N = 728 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n (%) | P-Y | IR/ 100 P-Y | n (%) | P-Y | IR/ 100 P-Y | n (%) | P-Y | IR/ 100 P-Y | **n (%)** | **P-Y** | **IR/ 100 P-Y** |
| Deaths | 0 | - | 0 | 0 | - | 0 | 0 | - | 0 | 0 | - | 0 |
| AEs | 196 (62.8) | 52.1 | 376.2 | 170 (54.7) | 59.8 | 284.3 | 77 (73.3) | 15.1 | 509.9 | 443 (60.9) | 127.0 | 348.8 |
| Treatment -related AEs | 95 (30.4) | 71.1 | 133.6 | 51 (16.4) | 83.2 | 61.3 | 44 (41.9) | 22.0 | 200.0 | 190 (26.1) | 176.3 | 107.8 |
| SAEs | 6 (1.9) | 91.5 | 6.6 | 3 (1.0) | 91.6 | 3.3 | 4 (3.8) | 28.9 | 13.8 | 13 (1.8) | 212.0 | 6.1 |
| AEs leading to DC | 7 (2.2) | 91.7 | 7.6 | 4 (1.3) | 91.8 | 4.4 | 11 (10.5) | 28.8 | 38.2 | 22 (3.0) | 212.3 | 10.4 |

APR = apremilast; AE = adverse event; DC = discontinuation of treatment; DEUC = deucravacitinib; IR = interquartile range; N = number of subjects; PBO = placebo; P-Y = person-year; SAE = serious adverse event.
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.
MedDRA: 27.1

**Table 5.1.12.4-2: 安全性の要約（実薬投与期間、治験薬投与集団、IM011055 試験）**

| Category | DEUC 6 mg-DEUC 6 mg N = 292 | | | PBO-DEUC 6 mg N = 292 | | | APR 30 mg-APR 30 mg N = 90 | | | Total N = 674 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n (%) | P-Y | IR/ 100 P-Y | n (%) | P-Y | IR/ 100 P-Y | n (%) | P-Y | IR/ 100 P-Y | **n (%)** | **P-Y** | **IR/ 100 P-Y** |
| Deaths | 0 | - | 0 | 0 | - | 0 | 0 | - | 0 | 0 | - | 0 |
| AEs | 183 (62.7) | 107.9 | 169.6 | 199 (68.2) | 98.8 | 201.4 | 61 (67.8) | 27.9 | 218.6 | 443 (65.7) | 234.6 | 188.8 |
| Treatment -related AEs | 64 (21.9) | 162.9 | 39.3 | 86 (29.5) | 152.8 | 56.3 | 21 (23.3) | 49.5 | 42.4 | 171 (25.4) | 365.3 | 46.8 |
| SAEs | 12 (4.1) | 186.9 | 6.4 | 13 (4.5) | 189.4 | 6.9 | 6 (6.7) | 54.3 | 11.0 | 31 (4.6) | 430.6 | 7.2 |
| AEs leading to DC | 8 (2.7) | 190.1 | 4.2 | 8 (2.7) | 193.0 | 4.1 | 2 (2.2) | 56.6 | 3.5 | 18 (2.7) | 439.7 | 4.1 |

APR = apremilast; AE = adverse event; DC = discontinuation of treatment; DEUC = deucravacitinib; IR = interquartile range; N = number of subjects; PBO = placebo; P-Y = person-year; SAE = serious adverse event.
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.
MedDRA: 27.1

**Table 5.1.12.4-3: 安全性の要約（52 週間統合期間、治験薬投与集団、IM011055 試験）**

| Category | DEUC 6mg N = 312 | | | PBO-DEUC 6 mg N = 292 | | | Overall DEUC 6 mg N = 604 | | | APR 30 mg N = 105 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n (%) | P-Y | IR/ 100 P-Y | n (%) | P-Y | IR/ 100 P-Y | n (%) | P-Y | IR/ 100 P-Y | n (%) | P-Y | IR/ 100 P-Y |
| Deaths | 0 | 282.5 | 0 | 0 | 193.8 | 0 | 0 | 476.3 | 0 | 0 | 85.8 | 0 |
| AEs | 252 (80.8) | 105.5 | 238.9 | 199 (68.2) | 98.8 | 201.4 | 451 (74.7) | 204.3 | 220.8 | 92 (87.6) | 25.1 | 366.5 |
| Treatment -related AEs | 117 (37.5) | 197.7 | 59.2 | 86 (29.5) | 152.8 | 56.3 | 203 (33.6) | 350.5 | 57.9 | 53 (50.5) | 55.9 | 94.8 |
| SAEs | 18 (5.8) | 275.1 | 6.5 | 13 (4.5) | 189.4 | 6.9 | 31 (5.1) | 464.5 | 6.7 | 10 (9.5) | 81.8 | 12.2 |
| Treatment -related SAEs | 2 (0.6) | 282.5 | 0.7 | 2 (0.7) | 193.5 | 1.0 | 4 (0.7) | 476.0 | 0.8 | 1 (1.0) | 85.8 | 1.2 |
| AEs leading to DC | 15 (4.8) | 281.8 | 5.3 | 8 (2.7) | 193.0 | 4.1 | 23 (3.8) | 474.7 | 4.8 | 13 (12.4) | 85.5 | 15.2 |

APR = apremilast; AE = adverse event; DC = discontinuation of treatment; DEUC = deucravacitinib; IR = interquartile range; N = number of subjects; PBO = placebo; P-Y = person-year; SAE = serious adverse event.
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.
MedDRA: 27.1

#### 5.1.12.5 薬物動態

デュークラバシチニブと代謝物（BMT-153261 及び BMT-158170）の血漿中濃度を測定した。測定したデータは母集団薬物動態解析に使用し、別途報告書を作成した。

#### 5.1.12.6 その他

**薬力学：**

血清中のバイオマーカーの結果から、デュークラバシチニブ投与によって IL-23/IL-17 経路の活性化の抑制、並びに皮膚及び関節関連バイオマーカーの減少が示された。また、デュークラバシチニブ投与によって、血液学的検査値、腎臓検査値、肝臓検査値、脂質検査値又は免疫グロブリン検査値に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

### 5.1.13 結論

<u>有効性</u>

- 主要評価項目である Week 16 時点の 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統計学的に有意に高かった。
  - ACR 20 の改善は、プラセボ群と比較してデュークラバシチニブ群で早期（Week 8）から認められ、治療効果は Week 52 まで維持された。
  - ベースラインの人口統計学的特性、疾患特性及び PsA の前治療歴を含めた、複数の部分集団で一貫して、プラセボ群と比較してデュークラバシチニブ群で良好な有効性が認められた。これにより、PsA に対するデュークラバシチニブの頑健な有効性が示された。
- Week 16 時点の主な副次評価項目のうち、複数の評価項目で、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かつ臨床的に意味のある改善が示された。主な副次評価項目のうち、階層的検定が実施された HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量、PASI 75 を達成した被験者の割合、SF-36 PCS スコアのベースラインからの変化量及び MDA を達成した被験者の割合について、プラセボ群と比較してデュークラバシチニブ群で統計学的に有意な改善が認められた。付着部炎の消失を達成した被験者の割合について、プラセボ群と比較してデュークラバシチニブ群で統計学的有意差は認められなかったが、数値的に高かった。FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量については、プラセボ群と比較しデュークラバシチニブ群で数値的に高かった。指趾炎の消失を達成した被験者の割合及び DAS28-CRP スコアのベースラインからの変化量については、階層的検定は実施されなかったものの、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な改善が認められた。
- PsA の複合評価指標である乾癬性関節炎疾患活動性スコア（PASDAS）及び乾癬性関節炎疾患活動性指数スコア（DAPSA）のベースラインからの変化量については、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な改善が認められた。
- 乾癬性関節炎の疾患の影響（PsAID） 12 スコア、皮膚の状態に関するアンケート（DLQI）スコア及び 5 段階の EuroQoL 5 項目法（EQ-5D-5L）の効用スコアといった患者報告アウトカム（PRO）スコアのベースラインからの変化量については、プラセボ群と比較してデュークラバシチニブ群で改善が認められた。

- Week 52 時点で、主要評価項目の ACR 20 改善率は Week 16 時点の結果を維持しており、PASI 75 を達成した被験者の割合などの主な副次評価項目並びに、ACR 50 改善率及び ACR 70 改善率でも同様の傾向が認められた。

安全性

- デュークラバシチニブ 6 mg QD の投与はおおむね安全で忍容性は良好であった。また、52 週の投与期間中、新たに臨床的に重要な事象は特定されなかった。
- デュークラバシチニブ群で報告された主な有害事象は COVID-19 及び上気道感染であった。報告された有害事象の重症度は大部分が軽度又は中等度であった。
- 重篤な有害事象の発現頻度はアプレミラスト群と比較してデュークラバシチニブ群とプラセボ群で同程度に低かった。デュークラバシチニブ群で発現した事象に特筆すべき傾向は認められなかった。
- プラセボ対照期間及び実薬投与期間中、死亡した被験者はいなかった。
- 投与中止に至った有害事象の発現頻度はデュークラバシチニブ群とプラセボ群で同程度であり、両投与群と比較してアプレミラスト群で高かった。発現した事象に特筆すべき傾向は認められなかった。
- デュークラバシチニブ群の重篤な感染症の発現頻度は低く、アプレミラスト群と同程度であった。デュークラバシチニブ群で全身性の真菌感染症及び結核は報告されなかった。帯状疱疹の発現頻度は低く非重篤であり、臨床経過は良好で、播種性帯状疱疹は報告されなかった。
- プラセボ対照期間中、皮膚関連事象の発現頻度はプラセボ群及びアプレミラスト群と比較してデュークラバシチニブ群で高かったが、重症度が重度及び重篤と判断された事象はなく、投与中止に至ることはほとんどなかった。悪性腫瘍及び心血管イベント（MACE 及び VTE）はほとんど報告されず、発現頻度は低かった。
- 大部分の被験者の CPK の検査値はグレード 0 であった。CPK 増加の重症度は軽度又は中等度で、横紋筋融解症は報告されなかった。
- デュークラバシチニブ群では、肝機能検査値に臨床的に意味のあるベースラインからの変化及び傾向は認められなかった。プラセボ対照期間中、デュークラバシチニブ群でグレード 2 以上の ALT 又は AST 増加は報告されなかった。また、薬物性肝障害の可能性がある症例は報告されなかった。
- デュークラバシチニブ群では、脂質検査でトリグリセリド及びコレステロールについて、臨床的に意味のあるベースラインからの変化及び傾向は認められなかった。
- その他の臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査）及び安全性に関連する検査（尿検査、心電図、バイタルサイン）で臨床的に重要な安全性所見は認められなかった。

## 5.2 IM011054 試験（評価資料：M5.3.5.1-2）

### 5.2.1 試験の標題

A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Deucravacitinib in Subjects with Active Psoriatic Arthritis who are Naïve to Biologic Disease-modifying Anti-rheumatic Drugs

### 5.2.2 治験実施施設及び地域

21 ヵ国（アルゼンチン、オーストラリア、ブラジル、ブルガリア、チリ、中国、コロンビア、チェコ、フィンランド、フランス、ハンガリー、アイルランド、イタリア、メキシコ、ポーランド、ルーマニア、ロシア連邦、スペイン、台湾、英国及び米国）の 135 施設

### 5.2.3 試験期間

試験開始日：2021 年 7 月 21 日（最初の被験者の初回来院日）

データカットオフ日：2024 年 10 月 10 日（最後の被験者の Week 16 来院を完了した日）

### 5.2.4 試験の相

第 3 相

### 5.2.5 目的

目的及び評価項目を Table 5.2.5-1 に示す。

**Table 5.2.5-1: 目的及び評価項目**

| 目的 | 評価項目 |
|---|---|
| **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、デュークラバシチニブ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 |
| **主な副次目的及び評価項目（Week 16）** | |
| HAQ-DI スコアの評価により、デュークラバシチニブ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 |
| PASI 75 の評価により、デュークラバシチニブ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 |
| SF-36 PCS スコアの評価により、デュークラバシチニブ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 |
| MDA 達成において、デュークラバシチニブ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： |

**Table 5.2.5-1: 目的及び評価項目**

| 目的 | 評価項目 |
|---|---|
| | a) 圧痛関節数≤ 1<br>b) 腫脹関節数≤ 1<br>c) PASI ≤ 1 又は BSA ≤ 3%<br>d) 患者による PsA 疼痛評価≤ 15<br>e) 患者による PsA の疾患活動性全般評価≤ 20<br>f) HAQ-DI ≤ 0.5<br>g) 付着部圧痛点≤ 1 |
| 付着部炎の消失において、デュークラバシチニブ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 |
| 関節の構造的損傷の評価により、デュークラバシチニブ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 |
| FACIT-Fatigue スコアにおいて、デュークラバシチニブ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 |
| 指趾炎の消失において、デュークラバシチニブ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。 |
| DAS28-CRP の評価により、デュークラバシチニブ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 |
| **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、デュークラバシチニブ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 |
| HAQ-DI の評価により、デュークラバシチニブ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<br>• 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 |
| PASI の評価により、デュークラバシチニブ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 |
| SF-36 PCS スコアの評価により、デュークラバシチニブ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 |

**Table 5.2.5-1: 目的及び評価項目**

| 目的 | 評価項目 |
|---|---|
| 付着部炎の消失において、デュークラバシチニブ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 |
| MDA 達成において、デュークラバシチニブ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：<br>a) 圧痛関節数≤ 1<br>b) 腫脹関節数≤ 1<br>c) PASI ≤ 1 又は BSA ≤ 3%<br>d) 患者による PsA 疼痛評価≤ 15<br>e) 患者による PsA の疾患活動性全般評価≤ 20<br>f) HAQ-DI ≤ 0.5<br>g) 付着部圧痛点≤ 1 |
| SF-36 の MCS スコアにおいて、デュークラバシチニブ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 |
| FACIT-Fatigue スコアにおいて、デュークラバシチニブ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 |
| 指趾炎の消失において、デュークラバシチニブ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。 |
| PsAID 12 スコアの評価により、デュークラバシチニブ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 |
| DAPSA スコアの評価により、デュークラバシチニブ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<br>• DAPSA 低疾患活動性反応を達成した被験者の割合<br>• DAPSA 疾患寛解を達成した被験者の割合 |
| PGA-F の評価により、デュークラバシチニブ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 |
| DAS28-CRP において、デュークラバシチニブ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<br>• DAS28-CRP 低疾患活動性反応を達成した被験者の割合 |

**Table 5.2.5-1:　目的及び評価項目**

| 目的 | 評価項目 |
|---|---|
| | • DAS28-CRP 疾患寛解を達成した被験者の割合 |
| PASDAS の評価により、デュークラバシチニブ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 |
| mCPDAI スコアにおいて、デュークラバシチニブ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 |
| PsARC の評価により、デュークラバシチニブ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。 |
| BASDAI スコアの評価により、デュークラバシチニブ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 |
| 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、≤ 0.5 及び ≤ SDC を達成した被験者の割合<br>• PsA-modified SvdH 骨びらんスコアの変化量が ≤ 0、≤ 0.5 及び≤ SDC を達成した被験者の割合<br>• PsA-modified SvdH JSN スコアの変化量が≤ 0、≤ 0.5 及び≤ SDC を達成した被験者の割合<br>• PsA-modified SvdH 骨びらんスコアのベースラインからの変化量<br>• PsA-modified SvdH JSN スコアのベースラインからの変化量 |
| 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、デュークラバシチニブ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 |
| WPAI の改善の評価により、デュークラバシチニブ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 |
| 一般 QOL の評価により、デュークラバシチニブのプラセボに対する有効性を評価する | EQ-5D-5L 効用スコア及びそのサブコンポーネントのベースラインからの変化量 |
| 睡眠障害スコアを用いて、デュークラバシチニブ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 |
| **安全性** | |
| 活動性 PsA の被験者の治療において、デュークラバシチニブの安全性及び忍容性を評価する | AE、SAE、治験薬の投与中止及び試験中止に至った AE、並びに対象となる AESI の発現頻度；臨床検査値、心電図及びバイタルサインの変化；臨床検査、心電図及びバイタルサインの異常 |

**Table 5.2.5-1: 目的及び評価項目**

| 目的 | 評価項目 |
|---|---|
| **薬物動態** | |
| 活動性 PsA の被験者の治療において、デュークラバシチニブの血漿中濃度を評価する | デュークラバシチニブの血漿中濃度 |
| **薬力学** | |
| 炎症性損傷、皮膚及び関節関連バイオマーカーに対するデュークラバシチニブの影響を評価する | • IL-23/TH17 経路タンパク質のベースラインからの経時的変化<br>• β-デフェンシン、IL-19、MMP3、C1M 及び C4M 等（ただし、これらに限定されない）の PsA 関連バイオマーカーのベースラインからの変化<br>• ACR 20 又は他の臨床評価項目で定義されるノンレスポンダーと臨床的レスポンダーにおける β-デフェンシン、IL-19 及び IL-17 タンパク質の血清又は血漿中濃度の比較 |

略語：ACR = 米国リウマチ学会；AE = 有害事象；AESI = 注目すべき有害事象；BASDAI = バース強直性脊椎炎疾患活動性指標；BSA = 体表面積；C1M = I 型コラーゲン；C4M = IV 型コラーゲン；DAPSA = 乾癬性関節炎疾患活動性指数スコア；DAS28-CRP = 疾患活動性スコア 28-C 反応性蛋白；EQ-5D-5L = 5 段階の EuroQoL 5 項目法；FACIT = 慢性疾患治療の機能評価；HAQ-DI = 健康評価質問票-機能障害指数；IgG = 免疫グロブリン G；IL = インターロイキン；JSN = 関節裂隙の狭小化；LEI = リーズ腱付着部炎指標；mCPDAI = 修正複合乾癬疾患活動性指標；MCS = 精神的健康度サマリー；MDA = 最小疾患活動性；MMP3 = マトリックスメタロプロテイナーゼ 3；OLE = オープンラベル長期継続投与；PASDAS = 乾癬性関節炎疾患活動性スコア；PASI = Psoriasis Area and Severity Index；PCS = 身体的健康度サマリー；PGA-F = 医師による疾患活動性の総合評価-爪；PROMIS = Patient-Reported Outcome Measures Information System；PsA = 乾癬性関節炎；PsAID = 乾癬性関節炎の疾患の影響；PsARC = 乾癬性関節炎反応基準；QD = 1 日 1 回；QOL = Quality of Life；SAE = 重篤な有害事象；SDC = 最小可検変化量；SF-36 = 36-item short form survey；SPARCC = カナダ脊椎関節炎研究コンソーシアム；sPGA = 医師による静的総合評価；SvdH = Sharp/van der Heijde；TH = ヘルパーT 細胞；WPAI = 仕事の生産性及び活動障害

### 5.2.6 試験デザイン

本試験は、生物学的製剤による治療歴がない活動性を有する乾癬性関節炎（PsA）被験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プラセボと比較し評価する第 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。Week 52 の来院完了後、適格と判定された被験者は任意でオープンラベル長期継続投与（OLE）期間（104 週間）に移行した。

本試験では、有効性は主要目的及び主な副次目的に沿って Week 16 時点で評価し、安全性は臨床データカットオフ日（2024 年 10 月 10 日）までに得られた全てのデータを用いて評価した。

本試験では、適格と判定された被験者約 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 1 日 1 回（QD）又はプラセボのいずれかを 16 週間投与した。全ての被験者は、PsA の治療薬と

して 1 種類以上の従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬（csDMARDs）及び／又はアプレミラスト及び／又は非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）に対して効果不十分、効果減弱、又は不耐であることが確認された。被験者は、試験期間中も、用量を変更しない場合に限り、基礎治療（csDMARDs、NSAIDs 及び／又は経口グルココルチコイド）を継続することができた。被験者は、PsA 及び／又は尋常性乾癬（PsO）に対する生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（bDMARDs）又はヤヌスキナーゼ（JAK）阻害薬による前治療歴がない者とした。

Week 16 から Week 156 まで、全ての被験者は治験担当医師の判断により、レスキュー治療として、NSAIDs、経口グルココルチコイド、関節内グルココルチコイド又は csDMARDs を治験薬の投与を中止することなく受けることができた。なお、追加のレスキュー治療として、bDMARDs、ホスホジエステラーゼ 4（PDE4）阻害剤又は JAK 阻害薬を受けることもできたが、その場合は治験薬の投与を中止する必要があった。Week 16 来院時にレスキュー治療が必要な場合、全ての有効性及び安全性評価をレスキュー治療開始前に実施することとした。Week 16 から Week 52 までの期間は、可能な限り、全ての有効性及び安全性評価をレスキュー治療開始前に実施した。Week 16 前にレスキュー治療が必要な場合、Week 16 から Week 52 の間に 2 回を超えるレスキュー治療が必要な場合又は Week 52 OLE 来院時から Week 156 の間に 2 回を超えるレスキュー治療が必要となった場合は、メディカルモニターに相談することとした。

本試験の参加期間は最長 164 週間で、以下の期間に分けられた。

- スクリーニング期間（28 日間）
  治験薬投与開始前 28 日以内に、被験者の適格性を判定するためのスクリーニング評価を実施した。
- 投与期間（52 週間）
  - プラセボ対照期間（16 週間：Day 1～Week 16）
  - 実薬投与期間（36 週間：Week 16～Week 52）
    最初にプラセボ群にランダム化された被験者は、Week 16 時点で、Week 52 までデュークラバシチニブ 6 mg QD の投与を受けるよう盲検下で再割付けされた（デュークラバシチニブ切替え群）。最初にデュークラバシチニブ群にランダム化された被験者は、Week 52 まで盲検下でデュークラバシチニブ群の治験薬の投与を継続した（デュークラバシチニブ継続群）。
- 任意の OLE 期間（104 週間：Week 52～Week 156）
  Week 52 までの治験実施計画書で規定された来院を完了した全ての被験者には、任意の OLE 期間に移行できることとした。任意の OLE 期間への移行に同意した被験者は、適格性を判定するため、Week 52 OLE 来院時にスクリーニング評価を受けた。スクリーニング評価後、全ての適格な被験者が、Week 156 までオープンラベルでデュークラバシチニブ 6 mg QD の投与を受けた。
- 安全性追跡調査期間（治験薬の最終投与後 30 日間。ただし、被験者が治験薬の投与中止後 30 日以上治験を継続した場合を除く）
  治験薬の投与を中止した被験者は、早期中止来院及び安全性追跡調査来院（治験薬の最終投与から 30 日後に実施）を完了することとした。試験自体への参加を中止した被験者は、安全性追

跡調査来院（治験薬の最終投与から 30 日後に実施）を完了することとした。追跡不能となった被験者は、以後の来院は実施しないこととした。

### 5.2.7 被験者数（計画時及び解析時）

計画時の被験者数は約 650 例であった。1840 例が登録及びスクリーニングされた。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）、このうち 665 例が治験薬の投与を受けた（デュークラバシチニブ群 332 例、プラセボ群 333 例）。実薬投与期間には 615 例が移行した（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）。

### 5.2.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

3 ヵ月以上前に PsA と診断され、スクリーニング時に PsA の分類基準（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、高感度 C 反応性蛋白（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 歳又は各国の成人年齢以上の男女を本試験の対象とした。また、bDMARDs の治療歴がなく、標準治療（例：csDMARDs 及び／又は NSAIDs）で効果不十分、効果減弱、又は不耐であることが確認された者とした。

### 5.2.9 治験薬及び投与方法

#### 5.2.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

- デュークラバシチニブ：6 mg 1 錠を 1 日 1 回経口投与

#### 5.2.9.2 対照薬、用法及び用量、投与期間

- プラセボ：プラセボ対照期間中、デュークラバシチニブと外観上識別不能なプラセボ錠 1 錠を経口投与

### 5.2.10 評価項目

詳細は Table 5.2.5-1 を参照。

#### 5.2.10.1 有効性

**主要評価項目：**

- 米国リウマチ学会（ACR）20 を達成した被験者の割合

**主な副次評価項目：**

- 健康評価質問票-機能障害指数（HAQ-DI）スコアのベースラインからの変化量
- ベースライン時に体表面積（BSA）の 3%以上に病変が認められ、かつ医師による静的総合評価（sPGA）が 2 以上であった被験者のうち、Psoriasis Area and Severity Index（PASI） 75 を達成した被験者の割合
- 36-item short form survey（SF-36） 身体的健康度サマリー（PCS）スコアのベースラインからの変化量

- 最小疾患活動性（MDA）を達成した被験者の割合
- リーズ腱付着部炎指標（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（スコア 0）を達成した被験者の割合
- PsA-modified Sharp/van der Heijde（SvdH）スコアのベースラインからの変化量
- 慢性疾患治療の機能評価（FACIT）-Fatigue スコアのベースラインからの変化量
- 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
- 疾患活動性スコア 28-C 反応性蛋白（DAS28-CRP）スコアのベースラインからの変化量

**その他の評価項目：**

Table 5.2.5-1 を参照。

#### 5.2.10.2 安全性

臨床検査値、心電図、バイタルサイン及び治験薬の初回投与後から最終投与 30 日後までに発現した有害事象等により安全性を評価した。

特に注目した有害事象（AESI）は、デュークラバシチニブの作用機序［チロシンキナーゼ 2（TYK2）を介してインターロイキン（IL）-23/IL-17、IL-12 及び I 型インターフェロン（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、並びに上記免疫経路をターゲットとした既承認薬で確認されている安全性の懸念に基づき特定された。AESI は、上記の皮膚関連事象（ざ瘡関連事象含む）、特に注目した感染症（ヘルペス関連事象、結核、インフルエンザ、日和見感染及び COVID-19）、血中クレアチンホスホキナーゼ（CPK）増加［有害事象共通用語規準（CTCAE）グレード 2 以上］、悪性腫瘍、心血管イベント及び自殺念慮及び行動（SIB）を含めた。

AESI のうち、特定の感染症関連の有害事象、特定の心血管イベント及び SIB を判定対象の事象（Adjudicated AE）とした。Adjudicated AE は外部の独立した専門家からなる判定委員会（Adjudication committee）により盲検下で審査された。

#### 5.2.10.3 薬物動態

デュークラバシチニブと代謝物（BMT-153261 及び BMT-158170）の血漿中濃度測定用の血液検体を採取し、バリデートされた分析法を用いて薬物動態を分析した。プラセボを投与された被験者から採取した検体は分析しなかった。本試験で収集した薬物動態データは母集団薬物動態解析に使用することとした。また、代謝物分析を実施する可能性があるため、必要に応じて可能な限り血漿検体を保存した。

#### 5.2.10.4 その他

**薬力学：**

リボ核酸（DNA 及び RNA）及びタンパク質バイオマーカーの測定のため、血液、血清及び血漿の採取及び測定を行った。

### 5.2.11 統計手法

#### 5.2.11.1 被験者数の設定

盲検下で約 650 例を 1:1 の比（デュークラバシチニブ群及びプラセボ群に各約 325 例）でランダム化することとした。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群で 55%、プラセボ群で 35%と仮定した場合、両投与群の群間差 20%を 99%超の確率で検出できると考えられた（両側 $\alpha = 0.05$、カイ二乗検定）。

また、本試験においてデュークラバシチニブ 6 mg QD の投与を受ける被験者数 325 例は、PsA の開発プログラムの安全性データベースに、IM011055 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決定された。また、この被験者数は、主要評価項目に加えて、全ての主な副次評価項目に対する十分な検出力を有すると考えられた。検出力の算出には、デュークラバシチニブの第 2 相 IM011084 試験の結果に基づく目標効果量を用いた。

#### 5.2.11.2 解析対象集団

主な解析対象集団の定義を以下に示す。

- 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基づき解析された。有効性の主解析には本集団を用いた。
- 治験薬投与集団：ランダム化期間では、治験薬を 1 回以上投与された全てのランダム化された被験者とした。非ランダム化期間では、治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者とした。安全性の解析には本集団を用いた。

#### 5.2.11.3 有効性

特に明記しない限り、全ての有効性解析はランダム化集団を対象に、両側有意水準 0.05 で検定した。

主要目的及び主な副次目的の解析では、主な estimand 及び補足的な estimand を考慮し、これらの estimand では、主要な欠測データの取り扱いや感度分析を考慮し、これらの欠測データストラテジーの頑健性を探索した。

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、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（階層的検定手順については M2.7.3、1.2.6.8 項を参照）。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、本試験及び IM011055 試験のデータを統合したうえで解析した。

**主要評価項目：**

<u>主な estimand</u>

主要評価項目である Week 16 時点で ACR 20（レスポンダー／ノンレスポンダー）を達成した被験者

割合の解析では、TNF 阻害剤投与歴（有、無）、スクリーニング時の 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）により層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて、デュークラバシチニブ群の改善率をプラセボ群と比較し、リスク差及びオッズ比及びその両側 95% 信頼区間（CI）を示した。CI の推定には Clopper-Pearson 法を用いた。

補足的な estimand

主要目的のための補足的な estimand の解析に用いる有効性解析モデルは、主要目的のための主要 estimand の評価に用いる解析モデルと同様であった。

**副次評価項目：**

Week 16 までの二値変数の評価項目は、主要評価項目の主な estimand と同様の手法を用いて解析した。

Week 16 までの連続変数の評価項目は、共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析した。本モデルは、従属変数として各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、ランダム化時の層別因子及びベースライン値を含めた。各投与群のベースラインからの調整済み平均変化量（LS Means）、標準誤差（SE）及び 95% CI を示した。また、デュークラバシチニブ群とプラセボ群におけるベースラインからの LS Means の差について、SE 及び 95% CI を示した。p 値は Wald 検定より算出した。

### 5.2.11.4 安全性

治験薬投与集団を対象に、有害事象、死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象、AESI、バイタルサイン、身体所見、Adjudicated AE、臨床検査値及び心電図等の頻度及び割合を安全性データとして要約した。安全性はプラセボ対照期間（Day 1～Week 16）、実薬投与期間（Week 16～Week 52）、52 週間統合期間（Day 1～Week 52）別で検討を行い、全ての有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の Version 27.1 を使用し、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別にコード化した。

### 5.2.11.5 薬物動態

治験実施計画書で規定された時点で血漿を採取し、測定したデュークラバシチニブ及びその代謝物の血漿中濃度は、被験者別及び採取時点別で示した。

### 5.2.11.6 その他

**薬力学：**

絶対値、ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率の記述統計量を用いて、投与群別及び時点別に要約した。記述統計量には、平均値、標準偏差（SD）、中央値、最小値、最大値及

び四分位範囲を含めた。共変量［年齢、性別、疾患の程度又は重症度及び体格指数（BMI）］を考慮した混合効果モデルを用いて、バイオマーカーの曝露-反応関係を解析した。

### 5.2.12 結果

#### 5.2.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

被験者の内訳

計 1840 例の被験者が登録され、21 ヵ国の 155 施設でスクリーニングを受けた。このうち、適格となった被験者 670 例が、デュークラバシチニブ群（336 例）又はプラセボ群（334 例）にランダムに割り付けられた。

**プラセボ対照期間（Day 1～Week 16）：**
プラセボ対照期間では、ランダム化された 670 例のうち 665 例（99.3%）に治験薬が投与され、大部分の被験者が治験薬の投与を完了した［デュークラバシチニブ群 309 例（93.1%）、プラセボ群 306 例（91.9%）］。治験薬の投与を中止した被験者の割合はプラセボ群（8.1%）と比較してデュークラバシチニブ群（6.9%）で低かった。最も多かった中止理由は、デュークラバシチニブ群で有害事象（2.4%）、プラセボ群で同意撤回（3.0%）であった。

**実薬投与期間（Week 16～Week 52）：**
プラセボ対照期間で治験薬の投与を完了した 615 例全例が実薬投与期間に移行し、半数を超える被験者が実薬投与期間を完了した［デュークラバシチニブ継続群 168 例（54.4%）、デュークラバシチニブ切替え群 160 例（52.3%）］。実薬投与期間に治験薬の投与を中止した被験者の割合はデュークラバシチニブ切替え群（10.5%）と比較してデュークラバシチニブ継続群（7.8%）で低かった。実薬投与期間で最も多かった中止理由は、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で同意撤回（それぞれ 2.6%及び 3.6%）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統計学的特性及び疾患特性は、投与群間でおおむね類似しており、PsA 患者集団を代表するものであった。人種は大部分が白人（80.9%）であった。ベースライン時の年齢の中央値は 52.0 歳（範囲：21～86 歳）であり、65 歳以上の被験者の割合は 16.1%であった。平均体重は 83.31 kg で、平均 BMI は 29.94 kg/$m^2$ であった。罹患期間の中央値は 4.96 年（範囲：-0.1～60.2 年）であった。フェノタイプ別では、末梢関節炎は 84.0%、末梢性及び乾癬性脊椎関節炎は 15.5%であった。病型は大部分が多発性関節炎（78.1%）及び少関節炎（10.3%）で、その他は遠位指節間関節病変（8.4%）、体軸関節病変（0.9%）及び破壊性関節炎（1.9%）であった。被験者の平均圧痛関節数（68 関節中）は 19.0 ヵ所、平均腫脹関節数（66 関節中）は 10.5 ヵ所であった。HAQ-DI スコアの平均値は 1.3684 で、平均 hsCRP は 13.543 mg/L であった。

ベースライン時、BSA の 3%以上に病変が認められ、かつ sPGA が 2 以上あった被験者は約半数（332 例）で、該当する被験者の PASI スコアの平均値は 9.31 であった。約半数の被験者（345 例）に LEI により付着部炎が認められ、約 3 分の 2 の被験者（427 例）に SPARCC により付着部炎が認められた。また、約 3 分の 1（240 例）の被験者に圧痛指趾炎が認められた。

半数以上の被験者が csDMARDs を使用していた（69.9%）。

#### 5.2.12.2 曝露の状況

プラセボ対照期間の曝露期間の中央値はいずれの投与群でも 112.0 日で、投与回数の中央値はいずれの投与群でも同程度であった。実薬投与期間の曝露期間の中央値はデュークラバシチニブ継続群では 249.0 日、デュークラバシチニブ切替え群では 250.0 日で、投与回数の中央値はいずれの投与群でも同程度であった。

#### 5.2.12.3 有効性

Week 16 の主要評価項目及び主な副次評価項目の結果は、階層的検定順に Table 5.2.12.3-1 に示す。

**主要評価項目：**

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統計学的に有意に高く、プラセボに対するデュークラバシチニブ 6 mg QD の優越性が示された（$p < 0.0001$）。

**主な副次評価項目：**

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 を達成した被験者の割合、SF-36 PCS スコアのベースラインからの変化量及び MDA 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統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善が示された。Week 16 時点での付着部炎の消失を達成した被験者の割合（IM011055 試験及び IM011054 試験の統合解析）については、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有意差は認められなかったため、階層的検定手順に基づき、付着部炎の消失を達成した被験者の割合より後の評価項目については、全て名目上の p 値を算出した。

- HAQ-DI：Week 16 時点の HAQ-DI スコアのベースラインからの平均変化量（改善）は、プラセボ群と比較してデュークラバシチニブ群で統計学的に有意に大きかった（$p < 0.0001$）。
- PASI 75：Week 16 時点での 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統計学的に有意に高かった（$p < 0.0001$）。
- 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平均変化量（改善）は、プラセボ群と比較してデュークラバシチニブ群で統計学的に有意に大きかった（$p < 0.0001$）。
- MDA：Week 16 時点で MDA 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統計学的に有意に高かった（$p = 0.0012$）。
- 付着部炎の消失：IM011055 試験及び IM011054 試験の統合解析の結果では、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（スコア 0）を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較してデュークラバシチニブ群で数値的に高かったが、

統計学的有意差は認められなかった（p = 0.1781）。IM011054 試験単独の結果では、統合解析の結果と同様、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（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とプラセボ群で数値的に同程度であった（名目上の p = 0.5699）。

- PsA-modified SvdH：事前に規定した解析の結果では、Week 16 時点での PsA-modified SvdH 総スコアのベースラインからの平均変化量は、デュークラバシチニブ群とプラセボ群で数値的に同程度であった（名目上の p = 0.7597）。一方、事前に規定した解析の限界に対処するために実施した Rank ANCOVA を用いた事後解析の結果では、Week 16 時点での PsA-modified SvdH 総スコアのベースラインからの平均変化量は、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小さかった（名目上の p = 0.0187）。
- FACIT-Fatigue：Week 16 時点での FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの平均変化量は、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（名目上の p < 0.0001）。
- 指趾炎の消失：IM011055 試験及び IM011054 試験の統合解析の結果では、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、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（名目上の p = 0.0100）。IM011054 試験単独の結果では、統合解析の結果と同様、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、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（名目上の p = 0.0270）。
- DAS28-CRP：Week 16 時点での DAS28-CRP スコアのベースラインからの変化量（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（名目上の p <0.0001）。

部分集団解析において、Week 16 時点の ACR 20 改善率は、ほとんどの部分集団でプラセボ群と比較してデュークラバシチニブ群で高く、全体集団の結果とおおむね同様であった。

**Table 5.2.12.3-1: Week 16 時点の有効性の要約（プラセボ対照期間、ランダム化集団、IM011054 試験）**

| | DEUC 6 mg | | | PBO | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Endpoint** | **N** | **Response Rate (%)[a]** | **Change From Baseline (SE)[b]** | **N** | **Response Rate (%)[a]** | **Change From Baseline (SE)[b]** | **Δ (95% CI)** | **P-value** |
| **Primary Endpoint** | | | | | | | | |
| ACR 20 | 336 | 54.2 | N.A. | 334 | 34.1 | N.A. | 20.0 (12.7, 27.4) | **<0.0001*** |
| **Secondary Endpoints** | | | | | | | | |
| HAQ-DI | 336 | N.A. | -0.3850 (0.02897) | 334 | N.A. | -0.2163 (0.02888) | -0.1688 (0.2442, -0.0933) | **<0.0001*** |
| PASI 75 | 162 | 51.9 | N.A. | 170 | 7.1 | N.A. | 44.1 (35.4, 52.7) | **<0.0001*** |
| SF-36 PCS | 336 | N.A. | 6.055 (0.4103) | 334 | N.A. | 3.711 (0.4086) | 2.344 (1.277, 3.411) | **<0.0001*** |
| MDA | 336 | 19.0 | N.A. | 334 | 10.2 | N.A. | 8.9 (3.6, 14.2) | **0.0012*** |
| Pooled Enthesitis Resolution (by LEI)[c] | 318 | 50.3 | N.A. | 317 | 45.1 | N.A. | 5.3 (2.4, 12.9) | 0.1781 |
| PsA-modified SvdH | 245 | N.A. | 0.78 (0.348) | 251 | N.A. | 0.64 (0.320) | 0.14 (0.456) | 0.7597 |
| *Post hoc (rank ANCOVA)[d]* | *245* | *N.A.* | *0.4061 (SD = 1.86297)* | *251* | *N.A.* | *0.5020 (SD = 1.61214)* | *N.A.* | *0.0187* |
| FACIT-Fatigue | 336 | N.A. | 4.6 (0.48) | 334 | N.A. | 2.0 (0.48) | 2.6 (1.4, 3.9) | *<0.0001** |
| Pooled Dactylitis Resolution[c] | 210 | 57.6 | N.A. | 188 | 44.1 | N.A. | 12.8 (3.2, 22.4) | *0.0100** |
| DAS28-CRP | 336 | N.A. | -1.3334 (0.06378) | 334 | N.A. | -0.8284 (0.06362) | -0.5051 (-0.6709, -0.3392) | *<0.0001** |

ACR = American College of Rheumatology; CI = confidence interval; DAS28-CRP = Disease Activity Score 28 - C-reactive protein; DEUC = deucravacitinib; FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire-Disability Index; LEI, = Leeds Enthesitis Index; MDA = minimal disease activity; N = number of subjects; N.A. = not applicable; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PBO = placebo; PCS = Physical Component Summary; PsA-modified SvdH = Psoriatic Arthritis -modified Sharp/van der Heijde; SD = standard deviation; SE = standard error; SF-36 = 36-item short form survey.

* Statistically significant p-values are denoted using **boldface type**, and nominally significant p-values are denoted using *italicized type*.

95% CI for continuous endpoint is calculated using Wald method and Clopper-Pearson exact method for response rate.

[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 Analysis of Covariance (ANCOVA) with treatment, randomization stratification variables, and baseline value as independent variables.

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

[d] Post hoc SvDH results are based on analysis population 1 and Rank Analysis of Covariance (Rank ANCOVA) model 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.

Δ is the response rate risk difference for binary endpoint or adjusted change from baseline mean treatment difference for continuous endpoints.
P-value is based on the Wald test for continuous endpoint and the Cochran Mantel Haenszel (CMH) test for binary endpoints.

#### 5.2.12.4 安全性

プラセボ対照期間及び実薬投与期間の全体的な安全性の要約をそれぞれ Table 5.2.12.4-1 及び Table 5.2.12.4-2 に示す。試験期間中に認められた全ての有害事象及び治験薬と関連のある有害事象の表をそれぞれ APPENDIX 3 及び APPENDIX 4 に示す。

デュークラバシチニブ群の安全性プロファイルは、プラセボ群と比較して許容可能であった。プラセボ対照期間及び実薬投与期間中、デュークラバシチニブに関する新たな安全性シグナルは特定されず、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。16 週間を超えるデュークラバシチニブの長期投与による新たな安全性シグナルは認められなかった。デュークラバシチニブ群の被験者の曝露期間で調整した有害事象の発現率（EAIR）（100 人・年）は、プラセボ対照期間（343.6）から 52 週間統合期間（229.3）までで増加しなかった。

- **死亡**
  - プラセボ対照期間及び実薬投与期間中、いずれの投与群でも死亡した被験者はいなかった。
- **重篤な有害事象**
  - プラセボ対照期間及び実薬投与期間中、重篤な有害事象の発現頻度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。
- **有害事象全体及び治験薬と関連ありと判断された有害事象**
  - **プラセボ対照期間（Day 1～Week 16）：**
    有害事象全体及び治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較してデュークラバシチニブ群で高かった。主な有害事象（発現頻度 3%以上）は両投与群ともに、上気道感染、上咽頭炎及び高血圧であった。両投与群で発現した有害事象の重症度は大部分が軽度又は中等度であった。
  - **実薬投与期間（Week 16～Week 52）：**
    有害事象全体及び治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現頻度は、デュークラバシチニブ継続群とデュークラバシチニブ切替え群で同程度に低かった。主な有害事象（発現頻度 3%以上）は両投与群ともに、上気道感染、上咽頭炎及び高血圧であった。また、デュークラバシチニブ継続群では COVID-19 及び尿路感染症、デュークラバシチニブ切替え群で高尿酸血症も該当した。両投与群で発現した有害事象の重症度は大部分が軽度又は中等度であった。
- **投与中止に至った有害事象**
  - プラセボ対照期間及び実薬投与期間中、投与中止に至った有害事象の発現頻度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。
- **AESI**
  - **プラセボ対照期間（Day 1～Week 16）：**
    皮膚関連事象の発現頻度はプラセボ群と比較してデュークラバシチニブ群で高かった。デュークラバシチニブ群では、結核、悪性腫瘍、日和見感染並びに判定された主要心血管イベント（MACE）及び静脈血栓塞栓症（VTE）は報告されなかった。

– **実薬投与期間（Week 16～Week 52）：**
皮膚関連事象及びインフルエンザの発現頻度はデュークラバシチニブ切替え群と比較してデュークラバシチニブ継続群で低かった。判定された MACE は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で各 1 例報告され、判定された VTE はデュークラバシチニブ切替え群で 1 例報告された。悪性腫瘍及び帯状疱疹の発現頻度は両投与群ともに 1%未満と同程度に低かった。日和見感染はデュークラバシチニブ切替え群で 2 例報告され、デュークラバシチニブ継続群では報告されなかった。結核はいずれの投与群でも報告されなかった。

- **臨床検査値の評価**
  – CPK 関連事象：
  CTC グレード 2 以上の変化は、プラセボ対照期間中、デュークラバシチニブ群の 4 例及びプラセボ群の 6 例で報告され、実薬投与期間中は、デュークラバシチニブ継続群の 9 例及びデュークラバシチニブ切替え群の 10 例で報告された。グレード 4 の CPK 増加は、デュークラバシチニブ継続群の 2 例及びデュークラバシチニブ切替え群の 2 例で報告され、グレード 4 の CPK 増加が認められた全ての被験者が前週に定期的な運動を行っていた。いずれの投与期間でも、全ての事象は非重篤で試験中止には至らなかった。横紋筋融解症は報告されなかった。
  – 肝機能検査：
  プラセボ対照期間及び実薬投与期間中、デュークラバシチニブ群で肝機能検査値に臨床的に意味のあるベースラインからの変化及び傾向は認められなかった。プラセボ対照期間中、グレード 4 は報告されず、グレード 3 が報告された被験者の割合はデュークラバシチニブ群及びプラセボ群で 1%未満であった。また、グレード 2 及びグレード 3 のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加が報告された件数の合計は、プラセボ群と比較してデュークラバシチニブ群で少なかった。実薬投与期間中、デュークラバシチニブ継続群でグレード 4 の ALT 増加及びグレード 4 の AST 増加が各 1 件発現した（同一被験者 1 例で別の時点で発現した無症候性の肝酵素増加）。グレード 3 の AST 増加が発現した被験者の割合はデュークラバシチニブ継続群で 1%未満、デュークラバシチニブ切替え群で 1.3%であり、ALT 増加はいずれの投与群でも 1%未満であった。いずれの投与期間でも、薬物性肝障害の可能性がある症例は報告されなかった。
  – 脂質検査：
  プラセボ対照期間及び実薬投与期間中、トリグリセリド及びコレステロール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及び傾向は認められなかった。
    ♦ トリグリセリド：
    大部分の被験者の検査値はグレード 0 又はグレード 1 であった。プラセボ対照期間中、グレード 3 のトリグリセリド増加の発現が報告された被験者の割合はいずれの投与群でも 2%未満であった。実薬投与期間中、グレード 3 のトリグリセリド値が発現した被験者の割合は両投与群で低かった。デュークラバシチニブ継続群ではグレード 4 のトリグリセリド増加が 1 例報告された。

- ♦ コレステロール：
  大部分の被験者の検査値はグレード 0 又はグレード 1 であった。プラセボ対照期間中、グレード 3 のコレステロール増加はデューバクラシチニブ群では報告されなかった。実薬投与期間中、デュークラバシチニブ継続群ではグレード 3 のコレステロール増加が 1 例報告されたが、デュークラバシチニブ切替え群ではグレード 3 以上のコレステロール増加は報告されなかった。

– 血液学的検査、その他の血液生化学検査、心電図及びバイタルサイン：
  プラセボ対照期間及び実薬投与期間中、臨床的に重要な安全性所見は認められなかった。

**Table 5.2.12.4-1: 安全性の要約（プラセボ対照期間、治験薬投与集団、IM011054 試験）**

| Safety Parameter n(%) | DEUC 6 mg N = 332 | PBO N = 333 | Total N = 665 |
|---|---|---|---|
| Deaths | 0 | 0 | 0 |
| AEs | 200 (60.2) | 160 (48.0) | 360 (54.1) |
| Treatment-related AEs | 64 (19.3) | 39 (11.7) | 103 (15.5) |
| SAEs | 6 (1.8) | 8 (2.4) | 14 (2.1) |
| Treatment-related SAEs | 2 (0.6) | 1 (0.3) | 3 (0.5) |
| AEs leading to DC | 8 (2.4) | 6 (1.8) | 14 (2.1) |

AE = adverse event; DC = discontinuation of treatment; DEUC = deucravacitinib; N = number of subjects; PBO = placebo; SAE = serious adverse event.
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.
MedDRA: 27.1

**Table 5.2.12.4-2: 安全性の要約（実薬投与期間、治験薬投与集団、IM011054 試験）**

| Safety Parameter n(%) | DEUC 6 mg-DEUC 6 mg N = 309 | PBO-DEUC 6 mg N = 306 | Total N = 615 |
|---|---|---|---|
| Deaths | 0 | 0 | 0 |
| AEs | 180 (58.3) | 185 (60.5) | 365 (59.3) |
| Treatment-related AEs | 46 (14.9) | 50 (16.3) | 96 (15.6) |
| SAEs | 12 (3.9) | 15 (4.9) | 27 (4.4) |
| Treatment-related SAEs | 1 (0.3) | 4 (1.3) | 5 (0.8) |
| AEs leading to DC | 6 (1.9) | 8 (2.6) | 14 (2.3) |

AE = adverse event; DC = discontinuation of treatment; DEUC = deucravacitinib; N = number of subjects; PBO = placebo; SAE = serious adverse event.
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.
MedDRA: 27.1

#### 5.2.12.5 薬物動態

デュークラバシチニブと代謝物（BMT-153261 及び BMT-158170）の血漿中濃度を測定した。測定したデータは母集団薬物動態解析に使用し、別途報告書を作成した。

#### 5.2.12.6 その他

**薬力学：**

血清中のバイオマーカーの結果から、デュークラバシチニブ投与によって IL-23/IL-17 経路の活性化の抑制、並びに皮膚及び関節関連バイオマーカーの減少が示された。また、デュークラバシチニブ投与によって、血液学的検査値、腎臓検査値、肝臓検査値、脂質検査値又は免疫グロブリン検査値に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

### 5.2.13 結論

<u>有効性</u>

- 主要評価項目である Week 16 時点の 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統計学的に有意に高かった。
  - 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早期（Week 4）からより高く、治療効果は Week 16 まで上昇していた。
  - ベースラインの人口統計学的特性、疾患特性及び PsA の前治療歴を含めた、複数の部分集団で一貫して、プラセボ群と比較してデュークラバシチニブ群で良好な有効性が認められた。これにより、PsA に対するデュークラバシチニブの頑健な有効性が示された。
- Week 16 時点の主な副次評価項目のうち、複数の評価項目で、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かつ臨床的に意味のある改善が示された。主な副次評価項目のうち、階層的検定が実施された HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量、PASI 75 を達成した被験者の割合、SF-36 PCS スコアのベースラインからの変化量及び MDA を達成した被験者の割合について、プラセボ群と比較してデュークラバシチニブ群で統計学的に有意な改善が認められた。付着部炎の消失を達成した被験者の割合について、プラセボ群と比較してデュークラバシチニブ群で統計学的有意差は認められず、数値的に同程度であった。PsA-modified SvdH スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較してデュークラバシチニブ群で統計学的有意差が認められなかったが、事後解析を含む X 線検査解析結果全体から、デュークラバシチニブが関節の構造的損傷の進行を持続的に抑制することが示唆された。FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量、指趾炎の消失を達成した被験者の割合及び DAS28-CRP スコアのベースラインからの変化量については、階層的検定は実施されなかったものの、名目上有意な改善が認められた。
- Week 16 時点での疾患活動性を最も好ましくコントロールできた［MDA、非常に低い疾患活動性（VLDA）及び低い疾患活動性（LDA）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く、PsA の複合評価指標である乾癬性関節炎疾患活動性スコア（PASDAS）及び乾癬性関節炎疾患活動性指数スコア（DAPSA）のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較してデュークラバシチニブ群で名目上有意な改善が認められた。

- 乾癬性関節炎の疾患の影響（PsAID） 12 スコア、皮膚の状態に関するアンケート（DLQI）スコア及び5段階のEuroQoL 5項目法（EQ-5D-5L）の効用スコアといった患者報告アウトカム（PRO）スコアのベースラインからの変化量については、プラセボ群と比較してデュークラバシチニブ群で改善が認められた。

安全性

- デュークラバシチニブ 6 mg QD の投与はおおむね安全で忍容性は良好であった。
- デュークラバシチニブ群で報告された主な有害事象は上気道感染、上咽頭炎及び高血圧であり、これらの事象のほとんどは軽度又は中等度であった。
- 重篤な有害事象の発現頻度はデュークラバシチニブ群とプラセボ群で同程度に低く、発現した事象に特筆すべき傾向は認められなかった。
- Week 16 の臨床データカットオフ日時点で、死亡した被験者はいなかった。
- 投与中止に至った有害事象の発現頻度はデュークラバシチニブ群とプラセボ群で同程度であり、発現した事象に特筆すべき傾向は認められなかった。
- デュークラバシチニブ群の重篤な感染症の発現頻度は低く、プラセボ群と同程度であった。また、全身性の真菌感染症及び結核は報告されなかった。帯状疱疹の発現頻度は低く、非重篤であり、臨床経過は良好であった。
- プラセボ対照期間中、皮膚関連事象の発現頻度はプラセボ群と比較してデュークラバシチニブ群で高かったが、重症度が重度及び重篤と判断された事象はなく、投与中止に至ることはほとんどなかった。
- 悪性腫瘍の発現頻度は低く、デュークラバシチニブの投与によって悪性腫瘍の全体的なリスクが増加することはないと考えられた。
- プラセボ群と比較してデュークラバシチニブ群で心血管イベントの発現頻度の増加は認められなかった。プラセボ対照期間中にデュークラバシチニブ群で MACE 及び VTE は報告されず、実薬投与期間中の発現頻度は低かった。
- CPK 増加の重症度は軽度又は中等度で、横紋筋融解症は報告されなかった。
- デュークラバシチニブ群では、肝機能検査値に臨床的に意味のあるベースラインからの変化及び傾向は認められなかった。また、薬物性肝障害の可能性がある症例は報告されなかった。プラセボ対照期間中、報告された事象数は少なかったが、グレード 2 及びグレード 3 の ALT 又は AST 増加の報告件数は、プラセボ群と比較してデュークラバシチニブ群で少なかった。
- 脂質検査でトリグリセリド及びコレステロールについて、臨床的に意味のあるベースラインからの変化及び傾向は認められなかった。
- その他の臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査）及び安全性に関連する検査（尿検査、心電図、バイタルサイン）で臨床的に重要な安全性所見は認められなかった。

## 5.3 IM011084 試験（パート A）（評価資料：M5.3.5.1-3）

### 5.3.1 試験の標題

A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Multicenter Study to Assess the Efficacy and Safety of Multiple Doses of BMS-986165 in Subjects with Active Psoriatic Arthritis (PsA)

### 5.3.2 治験実施施設及び地域

67 施設（チェコ、ドイツ、ハンガリー、ポーランド、ロシア、スペイン及び米国）

### 5.3.3 試験期間

試験開始日：2019 年 4 月 1 日（最初の被験者の初回来院日）

試験終了日：2020 年 4 月 27 日（最後の被験者の最終来院日）

### 5.3.4 試験の相

第 2 相

### 5.3.5 目的

パート A の目的及び評価項目を Table 5.3.5-1 に示す。

**Table 5.3.5-1: パート A の目的及び評価項目**

| Objective | Assessments and/or Endpoints |
|---|---|
| **Primary** | |
| Assess the dose-response relationship of deucravacitinib (6 or 12 mg QD) at Week 16 in the treatment of subjects with active PsA | • ACR 20 response |
| **Secondary** | |
| Assess the dose-response relationship of deucravacitinib (6 or 12 mg QD) at Week 16 in daily functional activities | • Change from baseline in HAQ-DI score |
| Assess the dose-response relationship of deucravacitinib (6 or 12 mg QD) at Week 16 in reducing PsO severity | • PASI 75 response |
| Assess the dose-response relationship of deucravacitinib (6 or 12 mg QD) at Week 16 in PROs | • Change from baseline in SF-36 PCS score |
| **Additional** | |
| Efficacy | |
| Assess the extent of the dose-response relationship of deucravacitinib treatment (6 or 12 mg QD) at Week 16 in active PsA | • ACR 50 response<br>• ACR 70 response |

**Table 5.3.5-1: パート A の目的及び評価項目**

| Objective | Assessments and/or Endpoints |
|---|---|
| Assess the dose-response relationship of deucravacitinib (6 or 12 mg QD) at Week 16 in DAS28-CRP | • DAS28-CRP low disease activity<br>• DAS28-CRP remission<br>• Change from baseline in DAS28-CRP score |
| Assess the dose-response relationship of deucravacitinib (6 or 12 mg QD) at Week 16 in dactylitis | • Change from baseline in dactylitis count<br>• Change from baseline in LDI basic<br>• Dactylitis resolution |
| Assess the dose-response relationship of deucravacitinib (6 or 12 mg QD) at Week 16 in enthesitis | • Change from baseline in enthesitis count by LEI and SPARCC index<br>• Enthesitis resolution by LEI and SPARCC |
| Assess the dose-response relationship of deucravacitinib (6 or 12 mg QD) at Week 16 in PGA-F PsO | • PGA-F response of 0/1 |
| Assess the dose-response relationship of deucravacitinib (6 or 12 mg QD) at Week 16 in MDA | • MDA response |
| Assess the dose-response relationship of deucravacitinib (6 or 12 mg QD) at Week 16 in psoriatic arthritis activity | • PASDAS<br>• DAPSA<br>• PsARC |
| Assess the dose-response relationship of deucravacitinib (6 or 12 mg QD) at Week 16 in ankylosing spondylitis activity | • BASDAI |
| Assess the dose-response relationship of deucravacitinib (6 or 12 mg QD) at Week 16 in PROs | • SF-36 MCS score<br>• PsAID 12<br>• PROMIS-Fatigue where available or FACIT-Fatigue where PROMIS is not available<br>• WLQ short form |
| Assess the dose-response relationship of deucravacitinib (6 or 12 mg QD) at Week 16 in daily functional activities | • HAQ-DI 0.35 response |
| Assess the dose-response relationship of deucravacitinib (6 or 12 mg QD) at Week 16 in reducing PsO severity | • PASI 90 response |
| Safety | |
| To assess the safety and tolerability of deucravacitinib in subjects with active PsA | • Incidence of AEs, SAEs, AEs leading to study discontinuation, and target AESI<br>• Change in laboratory, ECG, physical examination, and vital sign parameters over time |

ACR = American College of Rheumatology; AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; DAPSA = Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis Score; DAS28-CRP = Disease Activity Score 28 with C-reactive protein; ECG = electrocardiogram; FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy ; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire-Disability Index; LDI = Leeds Dactylitis Index; LEI = Leeds Enthesitis Index; MCS = Mental Component Summary; MDA = minimal disease activity; PASDAS = Psoriatic Arthritis Disease Activity Score; PASI = psoriasis area and severity index; PCS = Physical Component Summary; PGA-F = Physician Global Assessment-Fingernails; PRO = patient-reported outcome; PROMIS = Patient-Reported Outcome Measurement Information System; PsAID = Psoriatic Arthritis Impact of Disease; PsARC = Psoriatic Arthritis Response Criteria; PsO = psoriasis; QD = once daily; SAE = serious adverse event; SF-36 =36-item short form survey; SPARCC = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; WLQ = Work Limitation Questionnaire.

### 5.3.6 試験デザイン

本試験は、疾患活動性を有する乾癬性関節炎（PsA）被験者を対象にデュークラバシチニブを反復投与したときの有効性及び安全性を評価する、2 パート、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。本試験は、生物学的製剤未治療の被験者（約 70%）及び生物学的製剤として過去に腫瘍壊死因子（TNF）阻害剤による治療歴がある被験者（約 30%）の両方を対象として実施した。さらに、治験担当医師が被験者の症状（末梢性関節炎又は末梢性関節炎及び乾癬性脊椎関節炎の合併）を特定することとした。

本試験は、スクリーニング期（最長 4 週間）、パート A（16 週間の二重盲検プラセボ対照投与期）、パート B（任意での 36 週間の二重盲検ダブルダミー実薬対照投与期）及び追跡投与期間［パート B 完了、治験中止又はパート A 完了（パート B への移行を非選択）から最長 4 週間］の 4 期から構成された。

治験参加の適格性について投与前 28 日以内に被験者のスクリーニングを行った。その後、被験者を 1：1：1 の比で以下の 3 つの投与群のいずれかにランダムに割り付けた。

- プラセボ群
- デュークラバシチニブ 6 mg 1 日 1 回（QD）群（以下、6 mg 群）
- デュークラバシチニブ 12 mg QD 群（以下、12 mg 群）

ランダム化時の層別因子は、TNF 阻害剤の使用状況（治療歴あり、未治療）及び体重（90 kg 未満、90 kg 以上）とした。

同意撤回以外の理由で治験治療を早期中止した被験者は、早期中止来院及びその後の安全性追跡調査期を完了することとした。

パート A を完了した被験者は、任意で二重盲検ダブルダミー実薬対照投与期のパート B（Week 16～52）に移行できることとした。

### 5.3.7 被験者数（計画時及び解析時）

計画時の被験者数は 180 例であった。314 例が登録及びスクリーニングされた。203 例がランダム化され、治験薬の投与を受けた。

### 5.3.8 対象集団（選択基準の概要）

スクリーニング時に乾癬性関節炎の分類基準（CASPAR）を満たし、スクリーニング前の 6 ヵ月間以上にわたり PsA を有すると診断された男性及び女性を本試験に適格とした。

被験者は、生物学的製剤未治療又は TNF 阻害剤による治療歴があり、スクリーニング時に 2 cm以上の局面型皮疹を有する乾癬（PsO）が 1 つ以上確認され、スクリーニング時及び Day 1 の 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し、スクリーニング時の高感度 C 反応性蛋白（hsCRP）が 3 mg/L 以上であることとした。

### 5.3.9 治験薬及び投与方法

#### 5.3.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

治験薬はブリスターパックに包装して被験者に提供し、毎朝 2 錠（1 日 2 錠）服用するよう指示した。

- 6 mg 群：デュークラバシチニブ 6 mg 錠 1 錠及びデュークラバシチニブ 12 mg 錠と外観上識別不能なプラセボ錠 1 錠を 16 週間 QD 経口投与
- 12 mg 群：デュークラバシチニブ 12 mg 錠 1 錠及びデュークラバシチニブ 6 mg 錠と外観上識別不能なプラセボ錠 1 錠を 16 週間 QD 経口投与
- プラセボ群：デュークラバシチニブ 6 mg 錠と外観上識別不能なプラセボ錠 1 錠及びデュークラバシチニブ 12 mg 錠と外観上識別不能なプラセボ錠 1 錠を 16 週間 QD 経口投与

#### 5.3.9.2 対照薬、用法及び用量、投与期間

5.3.9.1 項を参照。

### 5.3.10 評価項目

#### 5.3.10.1 有効性

主要評価項目：

- Week 16 の米国リウマチ学会（ACR）20%改善率

副次評価項目：

- 健康評価質問票-機能障害指数（HAQ-DI）スコアのベースラインから Week 16 までの変化量
- Week 16 において、psoriasis area and severity index（PASI）スコアがベースラインから 75%以上改善した被験者の割合（PASI 75 達成率）
- 36-item short form survey（SF-36）身体的健康度サマリー（PCS）スコアのベースラインから Week 16 までの変化量

その他の評価項目：Table 5.3.5-1 を参照。

#### 5.3.10.2 安全性

バイタルサイン、身体所見、心電図、臨床検査及び有害事象の評価に基づいて安全性を評価した。治験担当医師は、少なくとも治験薬が 1 回以上投与された後に発現した有害事象を試験期間中の有害事象と判断した。特に注目した有害事象（AESI）及び判定対象の事象は、デュークラバシチニブの作用機序［チロシンキナーゼ 2（TYK2）阻害］、PsA に関連する既知の併存疾患並びに予定適応症及び関連する適応症での現在市販されている免疫調節剤の安全性上の問題に基づいて治験開始前に特定した。AESI には、特定の皮膚関連の有害事象、特定の感染症関連の有害事象（インフルエンザ、帯状疱疹、日和見感染及び結核）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加［有害事象共通用語規準（CTCAE）グレード 2 以上］及び悪性腫瘍を含めた。判定対象の事象には、特定の感染症関連の有害事象及び特定の心血管イベントを含めた。判定対象の事象は、独立した外部の専門家により盲検下で審査された。

### 5.3.11 統計手法

#### 5.3.11.1 被験者数の設定

被験者数の検討では、主要評価項目である Week 16 の ACR 20%改善率に基づき、デュークラバシチニブの 2 用量（6 mg 及び 12 mg QD）がプラセボ群より有意に高い真の用量反応性が検出できる十分な被験者数とすることを前提とした。

デュークラバシチニブの有効性は、試験開始当時の PsA 試験で有効とされた薬剤と同程度と想定し、全体的な改善率をプラセボ群では 30%、6 mg 群では 50%、12 mg 群では 55%と仮定した。

被験者を 1：1：1 の比で 6 mg 群、12 mg 群又はプラセボ群のいずれかに各群 60 例として盲検下でランダムに割り付けた場合、主要評価項目である Week 16 の ACR 20%改善率について、片側有意水準 0.05 又は両側有意水準 0.10 とする傾向性検定により、87.5%の検出力で、プラセボと比較して有意な用量反応性を検出できると考えられた。

#### 5.3.11.2 解析対象集団

主な解析対象集団の定義を以下に示す。

- 最大の解析対象集団（FAS）：ランダム化され、治験薬が提供された全ての被験者。Intent-to-treat 集団と同義。有効性の主解析には本集団を用いた。
- As-treated 集団：ランダム化され、治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者。本集団の被験者は、実際に投与された治験薬に従って解析した。安全性の解析には本集団を用いた。

#### 5.3.11.3 有効性

主要評価項目：

二値変数（レスポンダー／ノンレスポンダー）に基づく ACR 20%改善率の主解析として、FAS を対象にロジスティック回帰モデルを用い、ACR 20%改善率と用量の間に用量反応性がみられるかを評価した。本モデルでは、用量（0 mg、6 mg、12 mg）を連続変数とし、自動応答技術データに基づく TNF 阻害剤の使用状況（治療歴あり、未治療）及び体重（90 kg 未満、90 kg 以上）を共変量とした。ロジスティック回帰モデルに基づく ACR 20%改善率と用量の関係の回帰係数について、帰無仮説を $\beta = 0$、対立仮説を $\beta \neq 0$ とし、両側有意水準 0.10 で検定を行った。

主要な欠測データ補完方法として non-responder imputation（NRI）法を用い、以下の中間事象が発生した被験者に適用（該当する被験者をノンレスポンダーとして分類）した。

- Week 16 より前に投与又は治験を早期中止し、Week 16 の ACR 20%改善状況の評価が行われなかった被験者
- 追跡不能となった被験者
- 上記以外で Week 16 のデータが欠測していた被験者又は ACR 20%改善状況を確定するための十分なデータが得られなかった被験者

副次評価項目：

二値変数に基づく Week 16 の PASI 75 達成率は、主要評価項目と同様の手法を用いて解析した。

連続変数である HAQ-DI スコア及び SF-36 PCS スコアのベースラインから Week 16 までの変化量は、共分散分析（ANCOVA）により解析した。本モデルでは、用量（0 mg、6 mg、12 mg）を連続変数とし、自動応答技術データに基づく TNF 阻害剤の使用状況（治療歴あり、未治療）及び体重（90 kg 未満、90 kg 以上）を共変量とした。また、各評価項目のベースライン値も共変量として本モデルに含めた。用量反応性の評価には一般的な対比検定を用いた。

効果不十分又は有害事象により投与を中止した被験者については、baseline observation carried forward（BOCF）法により欠測データを補完した。

欠測データを有する被験者又は上記以外の理由で投与を中止した被験者については、last observation carried forward（LOCF）法により欠測データを補完した（ベースラインの欠測データを含む）。

Week 16 の副次評価項目は、全体的な第 1 種の過誤の確率を一定に保つ固定順序法（階層型手順）を用いて検定した。

#### 5.3.11.4 安全性

全ての有害事象、治験薬と関連のある有害事象、重篤な有害事象、治験薬と関連のある重篤な有害事象、AESI 及び判定対象の事象について、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 23.0 を用いて器

官別大分類（SOC）及び基本語（PT）に分類し、as-treated 集団を対象に投与群ごとに記述統計量（例数及び割合）を示した。

バイタルサイン測定値及び心電図データは記述統計量（実測値、ベースラインからの変化量、ベースラインからベースライン後の最高値までの変化量等）を用いて要約し、統計解析計画書の定義に従って異常値を評価した。

臨床検査値の要約には以下のものを含めた。

- 連続変数で表されるパラメータの絶対値及びベースラインからの変化量
- 以下の項目について被験者の例数及び割合
  - 該当する各臨床検査値のベースライン後の最大の CTCAE グレード
  - ベースラインからベースライン後の最大の CTCAE グレードまでのシフト
- 薬物性肝障害の要約

### 5.3.12 結果

#### 5.3.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

203 例（プラセボ群 66 例、6 mg 群 70 例、12 mg 群 67 例）がランダム化され、全 203 例（100%）が治験薬の投与を受け、180 例（88.7%）がパート A の投与を完了した。

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は 3 つの投与群間でおおむね類似していた。ほとんどの被験者が白人（98.0%）であり、年齢の中央値は 49.0 歳であった。被験者の 51.2%が女性、48.8%が男性であった。体重の中央値は 88.8 kg であり、体格指数（BMI）の中央値は 29.8 $kg/m^2$ であった。

全ての被験者が PsA の既往歴を有していた。ほぼ全ての被験者（99.0%）が末梢性関節炎を、被験者の 24.6%が末梢性関節炎と乾癬性脊椎関節炎の両方を有していた。被験者の 81.3%で、体表面積の 3%以上に PsO 病変が認められた。被験者の大半（83.3%）で腫脹関節数が 4 関節を超えていた。罹患期間の中央値は 4.5 年（標準偏差：7.345 年、範囲：0.1～42.8 年）であった。

TNF 阻害剤による治療歴を有する被験者の割合は 3 つの投与群間で類似していた。全体で 32 例（15.8%）［プラセボ群 11 例（16.7%）、6 mg 群 12 例（17.1%）、12 mg 群 9 例（13.4%）］が TNF 阻害剤による治療歴を有していた。

従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬（csDMARDs）、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）及び経口ステロイドの併用状況は 3 つの投与群間でおおむね類似していた。全体で 65.0%の被験者が csDMARDs を併用（54.7%がメトトレキサートを使用）し、61.6%が NSAIDs を併用していた。また、全体で 25 例（12.3%）が経口ステロイドを服用していた。

#### 5.3.12.2 曝露の状況

治験薬の曝露期間の中央値は、プラセボ群では 113.0 日（範囲：28～161 日）、6 mg 群では 113.0 日（範囲：10～122 日）、12 mg 群では 113.0 日（範囲：8～123 日）であり、投与群間で同程度であった。

#### 5.3.12.3 有効性

パート A での主要評価項目及び副次評価項目の結果の要約を Table 5.3.12.3-1 に示した。

疾患活動性を有する PsA 被験者を対象とした本試験の主要目的が達成された。主要評価項目である Week 16 の ACR 20%改善率は、プラセボ群で 31.8%、6 mg 群で 52.9%、12 mg 群で 62.7%であり、統計的に有意な用量反応関係が示された（$p < 0.001$）。また、副次評価項目である HAQ-DI スコアのベースラインから Week 16 までの変化量、Week 16 の PASI 75 達成率及び SF-36 PCS スコアのベースラインから Week 16 までの変化量についても統計的に有意な用量反応関係が示された。主要評価項目及び副次評価項目について、事前に規定した階層的検定による統計的有意性が達成された。

**Table 5.3.12.3-1: パート A での Week 16 の主要評価項目及び副次評価項目の結果の要約（FAS、IM011084 試験）**

| Response | Placebo N = 66 | Deucravacitinib 6 mg QD N = 70 | Deucravacitinib 12 mg QD N = 67 |
|---|---|---|---|
| **Primary Endpoint** | | | |
| **ACR 20 Response** | | | |
| Responders (%) | 21 (31.8) | 37 (52.9) | 42 (62.7) |
| Imputed responses (%) | 8 (12.1) | 7 (10.0) | 7 (10.4) |
| Response rate (95% CI) | 31.8 (20.6, 43.1) | 52.9 (41.2, 64.6) | 62.7 (51.1, 74.3) |
| Adjusted odds ratio (95% CI) vs placebo | NA | 2.40 (1.19, 4.84) | 3.59 (1.75, 7.35) |
| Slope coefficient of dose (95% CI) p-value | | 0.11 (0.05, 0.17) <0.001 | |
| **Secondary Endpoints** | | | |
| **Change From Baseline in HAQ-DI Score** | | | |
| Change from baseline mean (SD) | −0.15 (0.420) | −0.38 (0.525) | −0.42 (0.567) |
| Adjusted change from baseline mean (SE) 95% CI for mean | −0.11 (0.066) (−0.24, 0.02) | −0.37 (0.065) (−0.50, −0.24) | −0.39 (0.067) (−0.53, −0.26) |
| Difference vs placebo in adjusted mean change from baseline (SE) 95% CI for difference | NA | −0.26 (0.082) (−0.42, −0.10) | −0.28 (0.083) (−0.45, −0.12) |

**Table 5.3.12.3-1:** パート A での Week 16 の主要評価項目及び副次評価項目の結果の要約（FAS、IM011084 試験）

| Response | Placebo N = 66 | Deucravacitinib 6 mg QD N = 70 | Deucravacitinib 12 mg QD N = 67 |
|---|---|---|---|
| p-value | NA | 0.0020 | 0.0008 |
| Slope coefficient of dose (95% CI)<br>p-value | | −0.02 (−0.04, −0.01)<br>0.0009 | |
| **PASI 75 (in subjects with ≥ 3% BSA involvement at baseline)** | | | |
| Total number of subjects | 54 | 59 | 52 |
| Responders (%) | 11 (20.4) | 25 (42.4) | 31 (59.6) |
| Imputed responses (%) | 6 (11.1) | 5 (8.5) | 6 (11.5) |
| Response rate (95% CI) | 20.4 (9.6, 31.1) | 42.4 (29.8, 55.0) | 59.6 (46.3, 73.0) |
| Adjusted odds ratio (95% CI) vs placebo | NA | 2.89 (1.25, 6.70) | 5.81 (2.44, 13.81) |
| Slope coefficient of dose (95% CI)<br>p-value | | 0.14 (0.08, 0.22)<br><0.001 | |
| **Change From Baseline in SF-36 PCS** | | | |
| Change from Baseline Mean (SD) | 2.8 (6.41) | 5.9 (7.25) | 5.9 (8.31) |
| Adjusted change from baseline mean (SE)<br>95% CI for Mean | 2.3 (0.97)<br>(0.4, 4.2) | 5.6 (0.94)<br>(3.8, 7.5) | 5.8 (0.97)<br>(3.9, 7.7) |
| Difference vs placebo in adjusted mean change from baseline (SE)<br>95% CI for difference | NA | 3.3 (1.19)<br>(0.9, 5.7) | 3.5 (1.21)<br>(1.1, 5.9) |
| p-value | NA | 0.0062 | 0.0042 |
| Slope coefficient of dose (95% CI)<br>p-value | | 0.29 (0.09, 0.49)<br>0.0044 | |

ACR = American College of Rheumatology; BSA = body surface area; CI = confidence interval; FAS = full analysis set; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire-Disability Index; N = number of subjects; NA = not applicable; PASI = psoriasis area and severity index; PCS = Physical Component Summary; QD = once daily; SD = standard deviation; SE = standard error; SF-36 = 36-item short form survey.

### 5.3.12.4 安全性

パート A での安全性の結果の概要を Table 5.3.12.4-1 に示す。パート A で認められた全ての有害事象及び治験薬と関連のある有害事象をそれぞれ APPENDIX 5 及び APPENDIX 6 に示す。

疾患活動性を有する PsA 被験者において、デュークラバシチニブ 6 mg 及び 12 mg QD 投与はおおむね安全であり、忍容性は良好であった。デュークラバシチニブ開発プログラムにおける、完了した第 1 相及び第 2 相試験と比較して、新たな安全性上の懸念は認められなかった。パート A での主な安全性の結果を以下に示す。

- 死亡例は報告されなかった。
- 6 mg 群及び 12 mg 群では重篤な有害事象は報告されなかった。プラセボ群では 1 件の重篤な有害事象（深部静脈血栓症）が認められ、投与中断に至った。
- 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でも低かった（プラセボ群 1.5%、6 mg 群 4.3%、12 mg 群 6.0%）。
- 皮膚関連の AESI の発現割合はプラセボ群より 6 mg 群及び 12 mg 群で高く、プラセボ群で 0%に対し、6 mg 群では 17.1%、12 mg 群では 17.9%であった。デュークラバシチニブを投与した被験者全体で最もよく見られた皮膚関連の AESI は、高位語（HLT）の「発疹および皮疹 NEC」（8.0%）及び「ざ瘡」（5.1%）であった。
- 感染症関連の AESI（インフルエンザ、帯状疱疹、日和見感染及び結核）はいずれの投与群でも認められなかった。
- 悪性腫瘍関連の AESI は 6 mg 群及び 12 mg 群では報告されなかった。プラセボ群では 1 件の悪性腫瘍（小腸癌）が認められた。
- 主要心血管イベント（MACE）（非致死性脳卒中、非致死性心筋梗塞及び心血管死）、extended MACE（MACE に加え、入院を要する不安定狭心症）及び血栓塞栓症は 6 mg 群及び 12 mg 群では報告されなかった。プラセボ群では 1 件の心血管イベント（深部静脈血栓症）が認められた。
- 最もよく見られた有害事象は、6 mg 群では頭痛（7.1%）であり、12 mg 群では上咽頭炎（17.9%）及び副鼻腔炎（7.5%）であった。12 mg 群で認められたグレード 4 の AESI［血中クレアチンホスホキナーゼ（CPK）増加］を除き、6 mg 群及び 12 mg 群で認められた有害事象はいずれも軽度又は中等度と判断された。
  - 6 mg 群及び 12 mg 群での上咽頭炎の発現割合はそれぞれ 5.7%及び 17.9%、副鼻腔炎の発現割合はそれぞれ 0%及び 7.5%、発疹の発現割合はそれぞれ 4.3%及び 6.0%であり、いずれも 12 mg 群より 6 mg 群で低かった。感染症の発現割合はプラセボ群（22.7%）と 6 mg 群（28.6%）で同程度であったが、12 mg 群（35.8%）ではプラセボ群より数値的に高かった。最もよく見られた感染症は上気道感染に関連したものであった。重篤な感染症及び重度の感染症は認められなかった。感染症による投与中止例は少なく、6 mg 群の 1 例（気管支炎）及び 12 mg 群の 1 例（せつ）のみであった。
- 6 mg 群及び 12 mg 群では、血液学的検査値、血液生化学検査値及び脂質検査値の平均値に臨床的に意義のある変化及び変化の傾向は認められなかった。
- その他の安全性パラメータ（尿検査値、心電図データ及び身体所見）に臨床的に重要な所見は認められなかった。

**Table 5.3.12.4-1: パート A の安全性の結果の概要（As-treated 集団、IM011084 試験）**

| Adverse Event Category (%) | Placebo N = 66 | Deucravacitinib 6 mg QD N = 70 | Deucravacitinib 12 mg QD N = 67 | Deucravacitinib Total N = 137 |
|---|---|---|---|---|
| Deaths | 0 | 0 | 0 | 0 |
| SAEs | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 |
| Related SAEs | 0 | 0 | 0 | 0 |
| AEs | 28 (42.4) | 46 (65.7) | 44 (65.7) | 90 (65.7) |
| Related AEs | 6 (9.1) | 22 (31.4) | 17 (25.4) | 39 (28.5) |
| Discontinued treatment due to AEs | 1 (1.5) | 3 (4.3) | 4 (6.0) | 7 (5.1) |

AE = adverse event; QD = once daily; N = number of subjects; SAE = serious adverse event.
Includes events with a start date between first dose and the Week 16 visit date [inclusive] for subjects that continue to Part B and events that are reported between first dose and 30 days after last dose of study drug for subjects that discontinued early in Part A.
Treatment associated with the event is the treatment the subject was taking on the event start date.
MedDRA: 23.0

### 5.3.13 結論

有効性：

- Week 16 の ACR 20%改善率について用量反応関係が示され、本試験の主要目的が達成された。Week 16 の ACR 20%改善率は、プラセボ群と比較して 6 mg 群及び 12 mg 群で数値的に高かった。
- 層別因子として用いた TNF 阻害剤の使用状況（治療歴あり、未治療）及び体重（90 kg 未満、90 kg 以上）に基づく部分集団でも、プラセボ群と比較して 6 mg 群及び 12 mg 群で Week 16 の ACR 20%改善率に一貫した有効性が認められた。
- 主な副次評価項目である HAQ-DI スコアのベースラインから Week 16 までの変化量、Week 16 の PASI 75 達成率及び SF-36 PCS スコアのベースラインから Week 16 までの変化量についても用量反応関係が示された。HAQ-DI スコア及び SF-36 PCS スコアのベースラインから Week 16 までの変化量の平均値は、プラセボ群と比較して 6 mg 群及び 12 mg 群で数値的に高く、臨床的に意義のある変化が認められた。Week 16 の PASI 75 達成率も、プラセボ群と比較して 6 mg 群及び 12 mg 群で数値的に高かった。
- より厳格な有効性評価項目である ACR 50%及び 70%改善率、MDA 達成率並びに疾患活動性スコア 28-C 反応性蛋白（DAS28-CRP）に基づく寛解の割合も、プラセボ群と比較して 6 mg 群及び 12 mg 群で数値的に高かった。
- Week 16 の腱付着部炎消失率及び指趾炎消失率は、プラセボ群と比較して 6 mg 群及び 12 mg 群で高かった。
- Functional Assessment of Chronic Illness Therapy（FACIT）-Fatigue スコアのベースラインから Week 16 までの変化量の平均値は、プラセボ群と比較して 6 mg 群及び 12 mg 群で数値的に高く、臨床的に意義のある変化が認められた。

安全性：

- PsA 被験者に対するデュークラバシチニブ 6 mg 及び 12 mg QD 投与の忍容性はおおむね良好であり、安全性プロファイルは許容可能であった。
  - 死亡例は報告されなかった。
  - 6 mg 群及び 12 mg 群では重篤な有害事象は報告されなかった。
  - 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でも低かった。
  - 皮膚関連の AESI の発現割合はプラセボ群より 6 mg 群及び 12 mg 群で高かったが、投与中止に至ったものは少なく、重篤な有害事象と判断されたものはなかった。
  - 6 mg 群及び 12 mg 群でインフルエンザ、帯状疱疹、日和見感染及び結核の有害事象は認められなかった。
  - 6 mg 群及び 12 mg 群で悪性腫瘍関連の有害事象、MACE、extended MACE 及び血栓塞栓症は認められなかった。
  - 最もよく見られた有害事象は、6 mg 群では頭痛であり、12 mg 群では上咽頭炎及び副鼻腔炎であった。6 mg 群及び 12 mg 群で認められた有害事象のほとんどが軽度又は中等度であった。
  - 6 mg 群及び 12 mg 群では、血液学的検査値、血液生化学検査値及び脂質検査値に臨床的に意義のある変化及び傾向は認められなかった。
  - その他の安全性パラメータ（尿検査値、心電図データ及び身体所見）に臨床的に重要な所見は認められなかった。

## 5.4 IM011084 試験（パート B）（参考資料：M5.3.5.1-4）

### 5.4.1 試験の標題

A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Multicenter Study to Assess the Efficacy and Safety of Multiple Doses of BMS-986165 in Subjects with Active Psoriatic Arthritis (PsA)

### 5.4.2 治験実施施設及び地域

50 施設（チェコ、ドイツ、ハンガリー、ポーランド、ロシア、スペイン及び米国）

### 5.4.3 試験期間

試験開始日（パート A）：2019 年 4 月 1 日（最初の被験者の初回来院日）

試験終了日（パート B）：2021 年 1 月 27 日（最後の被験者の最終来院日）

### 5.4.4 試験の相

第 2 相

### 5.4.5 目的

パート B の目的及び評価項目を Table 5.4.5-1 に示す。

**Table 5.4.5-1: パート B の目的及び評価項目**

| Objective | Assessments and/or Endpoints |
|---|---|
| To assess the safety and tolerability of deucravacitinib in subjects with active PsA | • Incidence of AEs, SAEs, AEs leading to study discontinuation, and target AESIs<br>• Change in laboratory, ECG, physical examination, and vital sign parameters over time |
| Assess the effect of deucravacitinib on efficacy assessments up to Week 52 | • ACR 20, 50, 70 response<br>• HAQ-DI score<br>• PASI 75, 90 response<br>• Dactylitis<br>• Enthesitis<br>• SPARCC<br>• PGA-F response<br>• MDA response<br>• VLDA response<br>• DAS28-CRP<br>• PASDAS<br>• DAPSA<br>• PsARC |

**Table 5.4.5-1: パート B の目的及び評価項目**

| Objective | Assessments and/or Endpoints |
|---|---|
| | • BASDAI<br>• PROs<br>• SF-36, PsAID 12, PROMIS-Fatigue or FACIT-Fatigue, WLQ short form |
| To assess the PK concentrations of deucravacitinib, BMT-153261, and other metabolites (if applicable) in subjects with active PsA up to Week 52 | • Deucravacitinib, BMT-153261, and other metabolite concentrations (if applicable) at Week 0, Week 16 and up to Week 52 |
| To assess the effect of deucravacitinib on inflammatory damage up to Week 52<br>To assess the effect of deucravacitinib on inflammation and immune-mediated disease activity up to Week 52 | • Change from baseline in IL-23/TH17 pathway proteins over time<br>• Change from baseline in general markers of inflammation and immune system activation |

ACR = American College of Rheumatology; AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; DAPSA = Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis Score; DAS28-CRP = Disease Activity Score 28 with C-reactive protein; ECG = electrocardiogram; FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy ; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire-Disability Index; IL = interleukin; MDA = minimal disease activity; PASDAS = Psoriatic Arthritis Disease Activity Score; PASI = psoriasis area and severity index; PGA-F = Physician Global Assessment-Fingernails; PK = pharmacokinetics; PRO = patient-reported outcome; PROMIS = Patient-Reported Outcome Measurement Information System; PsAID = Psoriatic Arthritis Impact of Disease; PsARC = Psoriatic Arthritis Response Criteria; SAE = serious adverse event; SF-36 =36-item short form survey; SPARCC = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; TH = T helper cell; VLDA = very low disease activity; WLQ = Work Limitation Questionnaire.

### 5.4.6 試験デザイン

本試験は、疾患活動性を有する乾癬性関節炎（PsA）被験者を対象にデュークラバシチニブを反復投与したときの有効性及び安全性を評価する、2 パート、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。本試験は、生物学的製剤未治療の被験者（約 70%）及び腫瘍壊死因子（TNF）阻害剤による治療歴がある被験者（約 30%）の両方を対象として実施した。さらに、治験担当医師が被験者の症状（末梢性関節炎又は末梢性関節炎及び乾癬性脊椎関節炎の合併）を特定することとした。

本試験は、スクリーニング期（最長 4 週間）、パート A（16 週間の二重盲検プラセボ対照投与期）、パート B（任意での 36 週間の二重盲検ダブルダミー実薬対照投与期）及び追跡投与期間［パート B 完了、治験中止又はパート A 完了（パート B への移行を非選択）から最長 4 週間］の 4 期から構成された。

パート A を完了した被験者は、任意で二重盲検ダブルダミー実薬対照投与期のパート B（Week 16～52）に移行できることとした。

パート B では以下の投与を行った。

- パート A でプラセボを投与した被験者に対し、ウステキヌマブを添付文書に従って投与（以下、PLB-UST 群）
- パート A でデュークラバシチニブの投与を受け、最小疾患活動性（MDA）を達成した被験者に対し、デュークラバシチニブを同用量で投与（以下、6 mg-6 mg 群及び 12 mg-12 mg 群）
- パート A でデュークラバシチニブの投与を受け、MDA を達成しなかった被験者に対し、ウステキヌマブを添付文書に従って投与（以下、6 mg-UST 群及び 12 mg-UST 群）

Week 28 において、治験担当医師の裁量に基づき、以下の規定で非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）、ステロイドの関節内投与、グルココルチコイドの全身投与又は疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）による関節症状緩和のためのレスキューを実施した。

- NSAIDs を添付文書に従って追加又は増量
- グルココルチコステロイド（prednisone 又は同等の薬剤 20 mg 以下）を最長 2 週間、1 日 1 回（QD）経口漸減投与
- グルココルチコイド（メチルプレドニゾロン若しくは同等の薬剤 40 mg 以下又はトリアムシノロン若しくは同等の薬剤 40 mg）を 1 関節に関節内投与、又は 2 関節に分けて関節内投与
- グルココルチコイド（メチルプレドニゾロン若しくは同等の薬剤 40 mg 以下又はトリアムシノロン若しくは同等の薬剤 40 mg）を単回筋肉内投与
- 新たな DMARDs の投与開始は禁止されているが、メトトレキサート又はスルファサラジーを使用中の場合は増量を許容（メトトレキサートは 1 週間当たり 25 mg まで）

Week 28 以降に PsA 及び／又は再燃に対するレスキュー又は追加治療が必要となった被験者は治験中止となった。

Week 48 において、被験者は、治験完了後のウステキヌマブによる治療計画について治験担当医師／治療担当医師と相談した。本試験の盲検性を維持し、治験完了後（Week 56 の来院後）にウステキヌマブによる治療を受けることを選択した被験者に対する治療の継続性を確保するため、Week 52 に以下の手順を実施した。

- 治験完了後にウステキヌマブによる治療を受けることを選択した被験者には、Week 52 に以下の投与を行った。
  - パート B でウステキヌマブを投与した被験者に対し、ウステキヌマブと外観上識別不能なプラセボを皮下投与
  - パート B でデュークラバシチニブ 6 mg 又は 12 mg を投与した被験者に対し、ウステキヌマブを皮下投与
- 治験完了後にウステキヌマブによる治療を受けることを選択しなかった被験者には、パート B での投与内容に関係なく、Week 52 に何も投与しなかった。

Week 56 の来院後（追跡調査期完了後）、治験完了後にウステキヌマブによる治療を受けることを選択した被験者に対し、以下のようにウステキヌマブを皮下投与した。

- パート B でウステキヌマブを投与した被験者に対し、Week 56 の来院後にウステキヌマブの 12 週間皮下投与を開始した。
- パート B でデュークラバシチニブ 6 mg 又は 12 mg を投与した被験者に対し、Week 56 の来院後にウステキヌマブの 4 週間皮下投与を開始した。

パート A とパート B の両方を完了した被験者で治験期間は約 60 週間であった。

### 5.4.7 被験者数（計画時及び解析時）

パート A を完了した全ての被験者がパート B に移行できることとした。173 例がパート B に移行し、治験薬の投与を受けた。

### 5.4.8 対象集団（選択基準の概要）

スクリーニング時に乾癬性関節炎の分類基準（CASPAR）を満たし、スクリーニング前の 6 ヵ月間以上にわたり PsA を有すると診断された男性及び女性を本試験に適格とした。

被験者は、生物学的製剤未治療又は TNF 阻害剤による治療歴があり、スクリーニング時に 2 cm 以上の局面型皮疹を有する乾癬（PsO）が 1 つ以上確認され、スクリーニング時及び Day 1 の 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し、スクリーニング時の高感度 C 反応性蛋白（hsCRP）が 3 mg/L 以上であることとした。

パート A を完了した全ての被験者がパート B に移行できることとした。

### 5.4.9 治験薬及び投与方法

#### 5.4.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

パート A での投与内容及び Week 16 での MDA 達成状況に応じて、以下の 3 つの投与のいずれかを行った。

- 体重に応じてウステキヌマブ 45 mg 注射剤 1 バイアル（45 mg）又は 2 バイアル（合計 90 mg）を Week 16、20、32 及び 44 に皮下投与＋デュークラバシチニブ錠と外観上識別不能なプラセボ錠 1 錠を 36 週間 QD 経口投与
- デュークラバシチニブ 6 mg 錠 1 錠を 36 週間 QD 経口投与＋ウステキヌマブ注射剤と外観上識別不能なプラセボ注射剤を Week 16、20、32 及び 44 に皮下投与
- デュークラバシチニブ 12 mg 錠 1 錠を 36 週間 QD 経口投与＋ウステキヌマブ注射剤と外観上識別不能なプラセボ注射剤を Week 16、20、32 及び 44 に皮下投与

#### 5.4.9.2 対照薬、用法及び用量、投与期間

5.4.9.1 項を参照。

### 5.4.10 評価項目

#### 5.4.10.1 有効性

Table 5.4.5-1 を参照。

#### 5.4.10.2 安全性

バイタルサイン、身体所見、心電図、臨床検査及び有害事象の評価に基づいて安全性を評価した。治験担当医師は、少なくとも治験薬が 1 回以上投与された後に発現した有害事象を試験期間中の有害事象と判断した。重篤な有害事象は、同意取得日から投与中止又は治験中止の 30 日後まで収集した。特に注目した有害事象（AESI）及び判定対象の事象は、デュークラバシチニブの作用機序［チロシンキナーゼ 2（TYK2）阻害］、PsA に関連する既知の併存疾患並びに予定適応症及び関連する適応症での現在市販されている免疫調節剤の安全性上の問題に基づいて治験開始前に特定した。AESI には、特定の皮膚関連の有害事象、特定の感染症関連の有害事象（インフルエンザ、帯状疱疹、日和見感染及び結核）、血中 CPK 増加［有害事象共通用語規準（CTCAE）グレード 2 以上］及び悪性腫瘍を含めた。判定対象の事象には、特定の感染症関連の有害事象及び特定の心血管イベントを含めた。判定対象の事象は、独立した外部の専門家により盲検下で審査された。

#### 5.4.10.3 薬物動態

Week 0、Week 16 及び Week 52 までのデュークラバシチニブ、BMT-153261 及びその他の代謝物（該当する場合）の濃度

#### 5.4.10.4 薬力学

- インターロイキン-23（IL-23）／ヘルパーT 細胞 17（$T_H17$）経路に関与するタンパク質のベースラインからの変化量
- 炎症及び免疫系活性化の一般的なマーカーのベースラインからの変化量

### 5.4.11 統計手法

#### 5.4.11.1 被験者数の設定

被験者数及び検出力の正式な算出は行わなかった。パート B の被験者数は、パート A を完了しパート B に移行することを選択した被験者数とした。なお、パート A を完了した全ての被験者がパート B に移行できることとした。

#### 5.4.11.2 解析対象集団

主な解析対象集団の定義を以下に示す。

- 治験薬投与集団：パート B に登録され、パート B で治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者。本集団の被験者は、パート B で割り付けられた治験薬に従って解析した。ただし、パート B を通じて誤った治験薬が投与された場合は、実際に投与された治験薬に従って解析した。人口統計学的特性及び安全性の解析には本集団を用いた。
- 1 施設を除く治験薬投与集団：1 施設を除き、パート B に登録され、パート B で治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者。本集団の被験者は、パート B で割り付けられた治験薬に従って解析した。有効性の解析には本集団を用いた。

#### 5.4.11.3 有効性

有効性データは、1 施設を除く治験薬投与集団を対象とし、記述的に示した。統計的検定による投与群間の比較は行わなかった。カテゴリカル変数で表されるデータは、度数分布及び割合を用いて要約した。連続変数で表されるデータは、例数、平均値、標準偏差、中央値、第 1 四分位数、第 3 四分位数、最小値及び最大値を用いて要約した。有効性データは、ベースライン及び測定が行われた全ての時点について要約した。全ての時点の有効性データを被験者ごとの一覧表に示した。

パート A と同じベースラインをパート B の有効性評価でも用いた。

二値変数に基づく評価項目は、パート A の主要評価項目と同様に、non-responder imputation（NRI）法による欠測データの補完を行ったうえで要約した。また、実測値に基づく要約も行った。

連続変数の評価項目及びベースラインからの変化量は、実測値に基づいて要約した。

#### 5.4.11.4 安全性

パート B の安全性解析は治験薬投与集団を対象に実施した。また、パート A でデュークラバシチニブ 6 mg 又は 12 mg QD の投与を受け、パート B でも同じ投与を継続した被験者（29 例）について、パート A とパート B を統合した安全性の要約を提示した。

全ての有害事象、治験薬と関連のある有害事象、重篤な有害事象、治験薬と関連のある重篤な有害事象及び AESI について、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 23.1 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）に分類し、投与群ごとに記述統計量（例数及び割合）を示した。

バイタルサイン測定値及び心電図データは記述統計量（実測値、ベースラインからの変化量、ベースラインからベースライン後の最高値までの変化量等）を用いて要約し、統計解析計画書の定義に従って異常値を評価した。

臨床検査値の要約には以下のものを含めた。

- 連続変数で表されるパラメータの絶対値及びベースラインからの変化量
- 以下の項目について被験者の例数及び割合
  - 該当する各臨床検査値のベースライン後の最大の CTCAE グレード
  - ベースラインからベースライン後の最大の CTCAE グレードまでのシフト
- 薬物性肝障害の要約

### 5.4.12 結果

#### 5.4.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

173 例がパート B への移行を選択した。全 173 例（100%）がデュークラバシチニブ（29 例）又はウステキヌマブ（144 例）の投与を受けた。デュークラバシチニブの投与を受けた 29 例中 26 例（89.7%）及びウステキヌマブの投与を受けた 144 例中 124 例（86.1%）が治験を完了した。

ベースラインの人口統計学的特性は投与群間で類似しており、PsA 患者集団を反映していた。

治験薬投与集団におけるベースライン（パート A のベースライン）の疾患特性は、中等症から重症の PsA を反映したものであった。ベースラインの疾患特性（罹患期間及び基礎治療を含む）について、試験結果に影響を及ぼすような差はパート B の投与群間で認められなかった。

ほとんどの被験者が白人（98.3%）であり、年齢の中央値は48歳であった。被験者の49.7%が女性、50.3%が男性であった。体重の中央値は 88.8 kg であり、BMI の中央値は 29.8 kg/m$^2$ であった。

全ての被験者が PsA の既往歴を有していた。ほぼ全ての被験者（98.8%）が末梢性関節炎を、23.7%の被験者が末梢性関節炎と乾癬性脊椎関節炎の両方を有していた。被験者の 80.9%で、体表面積の3%以上に PsO 病変が認められた。被験者の大半（86.1%）で腫脹関節数が 4 関節を超えていた。罹患期間の中央値は 4.3 年（標準偏差：7.420 年、範囲：0.1～42.8 年）であった。

全体で 22 例（12.7%）が TNF 阻害剤による治療歴を有していた。

全体で 67.1%の被験者が従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬（csDMARDs）を併用（56.1%がメトトレキサートを使用）し、63.0%が NSAIDs を併用していた。また、全体で 21 例（12.1%）が経口ステロイドを服用していた。

#### 5.4.12.2 曝露の状況

治験薬の曝露期間の中央値は、デュークラバシチニブを投与した被験者では 253.0 日（範囲：9～279 日）、ウステキヌマブを投与した被験者では 281.0 日（範囲：85～304 日）であった。

#### 5.4.12.3 有効性

パート A の主解析において、データベースロック及び盲検解除後に、1 施設で重大な違反が報告されたたため、本施設の被験者を早期中止とした。本施設で登録された 4 例は、パート B の安全性解析には含めたが、有効性解析には含めなかった。

Week 52 での有効性の評価は探索的目的とし、統計的検定は行わなかった。また、被験者数が少なく、Week 16（パート B への移行時）の疾患活動性が投与群により異なるため、結果の解釈は限定的である。

デュークラバシチニブ（6 mg 又は 12 mg QD）を投与した被験者では、PsA の疾患活動性の複数の指標について Week 52 まで臨床的有効性が維持された。

- パート A とパート B の両方でデュークラバシチニブの投与を受けた被験者（6 mg-6 mg 群及び 12 mg-12 mg 群）では、複数の有効性評価項目について Week 52 まで反応が維持された。
  - 米国リウマチ学会（ACR）20%改善率は、6 mg-6 mg 群では Week 16（92.3%）から Week 52（69.2%）にかけて低下し、12 mg-12 mg 群では Week 16（100%）から Week 52（93.3%）まで同程度に維持された。

- 健康評価質問票-機能障害指数（HAQ-DI）スコアのベースラインからの変化量の平均値は、6 mg-6 mg 群では Week 16（−0.58）から Week 52（−0.51）まで同程度の低下幅（改善）が維持され、12 mg-12 mg 群でも Week 16（−0.65）から Week 52（−0.61）まで同程度の低下幅（改善）が維持された。
- Psoriasis area and severity index（PASI）スコアがベースラインから 75%以上改善した被験者の割合（PASI 75 達成率）は、6 mg-6 mg 群では Week 16（54.4%）から Week 52（72.7%）にかけて上昇し、12 mg-12 mg 群では Week 16（91.7%）から Week 52（83.3%）まで同程度に維持された。
- 36-item short form survey（SF-36）身体的健康度サマリー（PCS）スコアのベースラインからの変化量の平均値は、6 mg-6 mg 群では Week 16（8.88）から Week 52（9.36）まで同程度に維持され、12 mg-12 mg 群でも Week 16（13.06）から Week 52（11.80）まで同程度に維持された。

- パート A でデュークラバシチニブの投与を受け、Week 16 で MDA を達成できず、パート B でウステキヌマブに切り替えた被験者（6 mg-UST 群及び 12 mg-UST 群）では、複数の有効性評価項目について Week 52 まで反応が維持された又は改善した。
  - ACR 20%改善率は、6 mg-UST 群では Week 16（48.9%）から Week 52（70.2%）にかけて上昇し、12 mg-UST 群では Week 16（57.5%）から Week 52（60.0%）まで同程度に維持された。
  - HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量は、6 mg-UST 群では Week 16（−0.34）から Week 52（−0.54）にかけて低下（改善）し、12 mg-UST 群では Week 16（−0.35）から Week 52（−0.39）まで同程度に維持された。
  - PASI 75 達成率は、6 mg-UST 群では Week 16（42.5%）から Week 52（57.5%）にかけて上昇し、12 mg-UST 群では Week 16（58.6%）から Week 52（62.1%）まで同程度に維持された。
  - SF-36 PCS スコアのベースラインからの変化量の平均値は、6 mg-UST 群では Week 16（7.070）から Week 52（8.726）にかけて上昇（改善）し、12 mg-UST 群でも Week 16（8.222）から Week 52（9.333）にかけて上昇（改善）した。
- パート A でプラセボの投与を受け、パート B でウステキヌマブに切り替えた被験者（PLB-UST 群）では、全ての有効性評価項目について Week 52 まで改善が認められた。
  - ACR 20%改善率は、Week 16（35.2%）から Week 52（74.1%）にかけて上昇した。
  - HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量は、Week 16（−0.16）から Week 52（−0.50）にかけて低下（改善）した。
  - PASI 75 達成率は、Week 16（25.0%）から Week 52（72.7%）にかけて上昇した。
  - SF-36 PCS スコアのベースラインからの変化量の平均値は、Week 16（3.74）から Week 52（9.61）にかけて上昇（改善）した。

その他のほとんどの有効性評価項目についても、各投与群で同様の傾向が認められた。

#### 5.4.12.4 安全性

パート B での安全性の結果の概要を Table 5.4.12.4-1 に示す。パート B で認められた全ての有害事象及び治験薬と関連のある有害事象をそれぞれ APPENDIX 7 及び APPENDIX 8 に示す。

安全性の結果は、パート B の全ての被験者について実薬投与期間としてパート B の試験期間（Week 16～52）の結果を示し、さらに、パートBでデュークラバシチニブを投与された被験者についてデュークラバシチニブ曝露期間としてパート A とパート B を合わせた期間（Week 0～52）の結果を示した。

疾患活動性を有する PsA 被験者において、最長 52 週間のデュークラバシチニブ 6 mg 及び 12 mg QD 長期投与はおおむね安全であり、忍容性は良好であった。デュークラバシチニブ開発プログラムにおける、完了した第 1 相及、第 2 相及び第 3 相試験と比較して、新たな安全性上の懸念は認められなかった。パート B での主な安全性の結果を以下に示す。

実薬投与期間（Week 16～52）

- 死亡は 2 例報告され、いずれもウステキヌマブを投与した被験者であった。6 mg-UST 群の 1 例が Day 325 に突然死し、12 mg-UST 群の 1 例が交通事故により Day 192 に死亡した。デュークラバシチニブを投与した被験者では死亡は報告されなかった。
- その他の重篤な有害事象の発現割合はいずれの投与群でも低く、ウステキヌマブを投与した被験者（4.9%）と比較してデュークラバシチニブを投与した被験者（3.4%）で数値的に低かった。
  - デュークラバシチニブを投与した被験者では、6 mg-6 mg 群の 1 例にのみ重篤な有害事象が認められた。当該被験者では、在院中に 2 件の重篤な有害事象（乾癬性関節症及び末梢性ニューロパチー）が併発し、いずれも治験薬と関連なしと判断された。
- 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を投与した被験者では低く［6 mg-6 mg 群 0 例、12 mg-12 mg 群 1 例（3.4%）］、ウステキヌマブを投与した被験者と数値的に同程度であった［PLB-UST 群 0 例、6 mg-UST 群 0 例、12 mg-UST 群 2 例（4.8%）］。
  - 12 mg-12 mg 群の 1 例は新型コロナウイルス感染症（COVID-19）により治験薬の投与を中止した。
- ほぼ全ての有害事象が軽度又は中等度であった。デュークラバシチニブを投与した被験者 1 例（12 mg-12 mg 群）で認められた 2 件の有害事象（白内障及び黄斑線維症）が重度と判断された。
  - 有害事象の発現割合はほとんどの投与群で同程度であった（PLB-UST 群 54.5%、6 mg-UST 群 55.3%、12 mg-12 mg 群 50.0%、12 mg-UST 群 61.9%）。6 mg-6 mg 群の有害事象の発現割合は他の投与群より数値的に高く（84.6%）、被験者数が少ないことによる結果と考えられた。デュークラバシチニブを投与した被験者でよく見られた有害事象（2 例以上）は、発熱［4 例（13.8%）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［3 例（10.3%）］並びにアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び白内障［各 2 例（6.9%）］であった。
- その他の重要な有害事象及び AESI
  - いずれの投与群でも、帯状疱疹、結核、日和見感染、悪性腫瘍関連の事象、MACE、extended MACE 及び血栓塞栓症関連の事象は認められなかった。
  - 皮膚関連の AESI の発現割合は、ウステキヌマブを投与した被験者［7 例（4.9%）］よりデュークラバシチニブを投与した被験者［3 例（10.3%）］で数値的に高かった。皮膚関連の AESI は、6 mg-6 mg 群の 3 例（23.1%）に認められ、12 mg-12 mg 群では報告されなかった。
  - 12 mg-UST 群の 1 例で報告された肺炎 1 件はインフルエンザと判定された。

デュークラバシチニブ曝露期間（Week 0～52）

- 重篤な有害事象の曝露期間で調整した発現率（EAIR）（100 人・年）は、パート A とパート B の両方でデュークラバシチニブを投与した被験者で 3.6 であった。
- 有害事象の EAIR は、デュークラバシチニブを投与した被験者では 285.3 であり、12 mg-12 mg 群（176.1）より 6 mg-6 mg 群（599.5）で数値的に高かった。報告された有害事象は主に、SOC の「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」の事象であった。
- 臨床検査値について新たな安全性シグナルは認められなかった。
  - 最長 52 週間にわたり、いずれの投与群でも、血液学的検査値、血液生化学検査値及び脂質検査値に臨床的に意義のある変化及び傾向は認められなかった。観察された臨床検査値異常のほとんどは一過性の変化に関連したものであり、概して投与中断又は投与中止には至らなかった。薬物性肝障害は報告されなかった。
- その他の安全性パラメータ（尿検査値、心電図データ及び身体所見）に臨床的に重要な所見は認められなかった。

**Table 5.4.12.4-1　パート B の安全性の結果の概要（治験薬投与集団、IM011084 試験）**

| Adverse Event Category (%) | PLB-UST N = 55 | 6 mg-6 mg N = 13 | 6 mg-UST N = 47 | 12 mg-12 mg N = 16 | 12 mg-UST N = 42 | Total DEUC N = 29 | Total UST N = 144 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Deaths | 0 | 0 | 1 (2.1) | 0 | 1 (2.4) | 0 | 2 (1.4) |
| SAEs | 0 | 1 (7.7) | 3 (6.4) | 0 | 4 (9.5) | 1 (3.4) | 7 (4.9) |
| Related SAEs | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| AEs | 30 (54.5) | 11 (84.6) | 26 (55.3) | 8 (50.0) | 26 (61.9) | 19 (65.5) | 82 (56.9) |
| Related AEs | 5 (9.1) | 6 (46.2) | 7 (14.9) | 2 (12.5) | 6 (14.3) | 8 (27.6) | 18 (12.5) |
| Discontinued treatment due to AEs | 0 | 0 | 0 | 1 (6.3) | 2 (4.8) | 1 (3.4) | 2 (1.4) |

6 mg = deucravacitinib 6 mg QD; 12 mg = deucravacitinib 12 mg QD; AE = adverse event; DEUC = deucravacitinib; N = number of subjects; PLB = placebo; QD = once daily; SAE = serious adverse event; UST = ustekinumab.
Events are included if AE onset date is after the week 16 visit or on/after the date of the first dose in part B (whichever occurs later) and within 30 days after last dose of study drug, whether active or placebo, in Part B.
MedDRA: 23.1
Treatment group is as-assigned except if the incorrect treatment is used throughout the study, then treatment group is as-received.

### 5.4.13 結論

パート B の目的は、デュークラバシチニブを 2 用量（6 mg 及び 12 mg QD）で最長 52 週間投与したときの安全性及び有効性（探索的目的）を評価することであった。パート B では、Week 16 の MDA 達成状況に応じて被験者の割付けを行ったことで、開始時点での疾患活動性が投与群により異なるため、安全性及び有効性の結果の解釈は限定的である。また、MDA 達成を判定する基準が厳しく、これを満たすのは非常に困難であったため、デュークラバシチニブ投与を継続できた被験者はごく少数であった。

有効性：

- 被験者数は少ないが（6 mg-6 mg 群 13 例、12 mg-12 mg 群 15 例）、複数の評価項目について、Week 16 から Week 52 までデュークラバシチニブ 6 mg 及び 12 mg QD の有効性が維持された。
- パート A でデュークラバシチニブの投与を受け、Week 16 で MDA を達成できず、パート B でウステキヌマブに切り替えた被験者（6 mg-UST 群及び 12 mg-UST 群）では、Week 52 まで反応が維持された又は改善した。
- パート A でプラセボの投与を受け、Week 16 での MDA 達成状況に関係なくパート B でウステキヌマブに切り替えた被験者（PLB-UST 群）では、全ての有効性評価項目について改善が認められた。

安全性：

- パート B の安全性及び忍容性プロファイルは、パート A で観察されたプロファイルと同様であった。全体的にデュークラバシチニブの忍容性は良好であり、新たな安全性シグナルは認められなかった。
- デュークラバシチニブを投与した被験者では死亡は報告されなかった。
- 6 mg-6 mg 群の 1 例に、治験薬と関連のない 2 件の重篤な有害事象（乾癬性関節症及び末梢性ニューロパチー）が認められた。デュークラバシチニブを投与した被験者では、この他に重篤な有害事象は認められなかった。
- 12 mg-12 mg 群の 1 例で認められた 2 件の重度の有害事象（いずれも眼関連）を除き、デュークラバシチニブを投与した被験者で認められた有害事象の全てが軽度又は中等度であった。
- デュークラバシチニブを投与した被験者の 29 例中 1 例（12 mg-12 mg 群）のみが有害事象（合併症を伴わない COVID-19 感染）により投与中止に至った。
- デュークラバシチニブを投与した被験者でよく見られた有害事象は、4 例で報告された発熱（いずれも軽度又は中等度、治験薬との関連なし、4 例中 3 例がメトトレキサートを併用）及び 3 例で報告されたアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（いずれも軽度又は中等度、治験薬との関連なし、3 例中 3 例がメトトレキサートを併用）であった。
- デュークラバシチニブを投与した被験者では、帯状疱疹、結核、日和見感染、悪性腫瘍関連の事象、MACE 及び血栓塞栓症関連の事象は認められなかった。
- デュークラバシチニブを投与した被験者では、毛包炎、ざ瘡等の投与中止に至った皮膚関連の AESI は認められなかった。

- 血液学的検査値、血液生化学検査値及び脂質検査値に臨床的に意義のある変化及び傾向は認められなかった。
- その他の安全性パラメータ（尿検査値、心電図データ及び身体所見）に臨床的に重要な所見は認められなかった。

**APPENDIX 1　　IM011055 試験：全ての有害事象（累積投与期間、治験薬投与集団）**

| System Organ Class n (%)<br>Preferred Term n (%) | DEUC 6 mg<br>(N=312) | PBO-DEUC 6 mg<br>(N=292) | Total<br>(N=604) |
|---|---|---|---|
| TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT | 252 (80.8) | 199 (68.2) | 451 (74.7) |
| 感染症および寄生虫症 | 168 (53.8) | 138 (47.3) | 306 (50.7) |
| ＣＯＶＩＤ－１９ | 41 (13.1) | 29 (9.9) | 70 (11.6) |
| 上気道感染 | 38 (12.2) | 28 (9.6) | 66 (10.9) |
| 上咽頭炎 | 35 (11.2) | 36 (12.3) | 71 (11.8) |
| 咽頭炎 | 14 (4.5) | 9 (3.1) | 23 (3.8) |
| インフルエンザ | 11 (3.5) | 1 (0.3) | 12 (2.0) |
| 扁桃炎 | 11 (3.5) | 4 (1.4) | 15 (2.5) |
| 尿路感染 | 11 (3.5) | 5 (1.7) | 16 (2.6) |
| 胃腸炎 | 8 (2.6) | 6 (2.1) | 14 (2.3) |
| 毛包炎 | 6 (1.9) | 4 (1.4) | 10 (1.7) |
| 気管支炎 | 5 (1.6) | 5 (1.7) | 10 (1.7) |
| 咽頭扁桃炎 | 5 (1.6) | 3 (1.0) | 8 (1.3) |
| 肺炎 | 5 (1.6) | 4 (1.4) | 9 (1.5) |
| 気道感染 | 5 (1.6) | 6 (2.1) | 11 (1.8) |
| 副鼻腔炎 | 5 (1.6) | 7 (2.4) | 12 (2.0) |
| ウイルス感染 | 5 (1.6) | 3 (1.0) | 8 (1.3) |
| 口腔ヘルペス | 4 (1.3) | 1 (0.3) | 5 (0.8) |
| 足部白癬 | 4 (1.3) | 0 | 4 (0.7) |
| 膀胱炎 | 3 (1.0) | 1 (0.3) | 4 (0.7) |

| System Organ Class n (%)<br>Preferred Term n (%) | DEUC 6 mg<br>(N=312) | PBO-DEUC 6 mg<br>(N=292) | Total<br>(N=604) |
|---|---|---|---|
| 歯肉炎 | 3 (1.0) | 0 | 3 (0.5) |
| 単純ヘルペス | 3 (1.0) | 3 (1.0) | 6 (1.0) |
| 帯状疱疹 | 3 (1.0) | 4 (1.4) | 7 (1.2) |
| 歯髄炎 | 3 (1.0) | 0 | 3 (0.5) |
| 鼻炎 | 3 (1.0) | 1 (0.3) | 4 (0.7) |
| 結膜炎 | 2 (0.6) | 2 (0.7) | 4 (0.7) |
| 耳感染 | 2 (0.6) | 1 (0.3) | 3 (0.5) |
| 熱性感染症 | 2 (0.6) | 2 (0.7) | 4 (0.7) |
| ウイルス性胃腸炎 | 2 (0.6) | 3 (1.0) | 5 (0.8) |
| 消化管感染 | 2 (0.6) | 5 (1.7) | 7 (1.2) |
| 膿疱 | 2 (0.6) | 3 (1.0) | 5 (0.8) |
| 皮膚感染 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 歯膿瘍 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 急性副鼻腔炎 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 虫垂炎 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| ボレリア感染 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 蜂巣炎 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| 真菌性足感染 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 真菌感染 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 皮膚真菌感染 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| ウイルス性消化管感染 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| ヘリコバクター性胃炎 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |

| System Organ Class n (%)<br>Preferred Term n (%) | DEUC 6 mg<br>(N=312) | PBO-DEUC 6 mg<br>(N=292) | Total<br>(N=604) |
|---|---|---|---|
| ヘルペス眼感染 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 感染性嚢腫 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 喉頭炎 | 1 (0.3) | 3 (1.0) | 4 (0.7) |
| 爪真菌症 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 口腔感染 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| 急性中耳炎 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| 爪囲炎 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| 歯周炎 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 細菌性咽頭炎 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| レンサ球菌性咽頭炎 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 処置後感染 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 膿疱性皮疹 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 卵管炎 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| スポロトリコーシス | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 細菌重感染 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| ＣＯＶＩＤ－１９の疑い | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| 癜風 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 歯感染 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 細菌性上気道感染 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| ウイルス性咽頭炎 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| ウイルス性上気道感染 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| 細菌性膣症 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |

| System Organ Class n (%)<br>Preferred Term n (%) | DEUC 6 mg<br>(N=312) | PBO-DEUC 6 mg<br>(N=292) | Total<br>(N=604) |
|---|---|---|---|
| 細菌性気管支炎 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| カンジダ感染 | 0 | 2 (0.7) | 2 (0.3) |
| デング熱 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 丹毒 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| せつ | 0 | 2 (0.7) | 2 (0.3) |
| ヘリコバクター感染 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 蠕虫感染 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 咽喉頭炎 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 中耳炎 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 百日咳 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 急性ＣＯＶＩＤ－１９後症候群 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 軟部組織感染 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 細菌性扁桃炎 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 腟感染 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| ガードネレラ菌性腟炎 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 水痘 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 外陰部腟カンジダ症 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 胃腸障害 | 82 (26.3) | 36 (12.3) | 118 (19.5) |
| 下痢 | 21 (6.7) | 6 (2.1) | 27 (4.5) |
| 口腔内潰瘍形成 | 16 (5.1) | 9 (3.1) | 25 (4.1) |
| 悪心 | 12 (3.8) | 8 (2.7) | 20 (3.3) |

| System Organ Class n (%)<br>Preferred Term n (%) | DEUC 6 mg<br>(N=312) | PBO-DEUC 6 mg<br>(N=292) | Total<br>(N=604) |
|---|---|---|---|
| 上腹部痛 | 9 (2.9) | 3 (1.0) | 12 (2.0) |
| アフタ性潰瘍 | 8 (2.6) | 1 (0.3) | 9 (1.5) |
| 腹痛 | 5 (1.6) | 1 (0.3) | 6 (1.0) |
| 食中毒 | 4 (1.3) | 0 | 4 (0.7) |
| 歯痛 | 4 (1.3) | 0 | 4 (0.7) |
| 胃炎 | 3 (1.0) | 3 (1.0) | 6 (1.0) |
| 胃食道逆流性疾患 | 3 (1.0) | 0 | 3 (0.5) |
| 嘔吐 | 3 (1.0) | 4 (1.4) | 7 (1.2) |
| 便秘 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 消化不良 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 小腸炎 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 腸炎 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| びらん性胃炎 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 腹部不快感 | 1 (0.3) | 2 (0.7) | 3 (0.5) |
| 腹部膨満 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 口唇炎 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 慢性胃炎 | 1 (0.3) | 2 (0.7) | 3 (0.5) |
| 口内乾燥 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| 鼓腸 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 胃潰瘍 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 消化管穿孔 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 歯肉痛 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |

| System Organ Class n (%)<br>Preferred Term n (%) | DEUC 6 mg<br>(N=312) | PBO-DEUC 6 mg<br>(N=292) | Total<br>(N=604) |
|---|---|---|---|
| 血栓性痔核 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 単径ヘルニア | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 大腸ポリープ | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| 口唇浮腫 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 非感染性歯肉炎 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 嚥下痛 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| 食道炎 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 口腔内不快感 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 口腔粘膜びらん | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 歯周の炎症 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| レッチング | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 唾液腺腫瘤 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 口内炎 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 舌発疹 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 潰瘍性十二指腸炎 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 裂肛 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 十二指腸炎 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 胃異形成 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 歯肉障害 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 痔核 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 口腔粘膜水疱形成 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 舌潰瘍 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |

| System Organ Class n (%)<br>Preferred Term n (%) | DEUC 6 mg<br>(N=312) | PBO-DEUC 6 mg<br>(N=292) | Total<br>(N=604) |
|---|---|---|---|
| 皮膚および皮下組織障害 | 56 (17.9) | 37 (12.7) | 93 (15.4) |
| 発疹 | 12 (3.8) | 4 (1.4) | 16 (2.6) |
| ざ瘡 | 11 (3.5) | 10 (3.4) | 21 (3.5) |
| 蕁麻疹 | 6 (1.9) | 0 | 6 (1.0) |
| 湿疹 | 5 (1.6) | 3 (1.0) | 8 (1.3) |
| 乾癬 | 4 (1.3) | 2 (0.7) | 6 (1.0) |
| 皮膚炎 | 3 (1.0) | 1 (0.3) | 4 (0.7) |
| ざ瘡様皮膚炎 | 3 (1.0) | 3 (1.0) | 6 (1.0) |
| 脱毛症 | 2 (0.6) | 1 (0.3) | 3 (0.5) |
| アレルギー性皮膚炎 | 2 (0.6) | 2 (0.7) | 4 (0.7) |
| そう痒症 | 2 (0.6) | 2 (0.7) | 4 (0.7) |
| 光線角化症 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| 円形脱毛症 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 褥瘡性潰瘍 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 皮膚乾燥 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 丘疹 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| 点状出血 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 偽毛包炎 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 膿疱性乾癬 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 小水疱性皮疹 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 酒さ | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |

| System Organ Class n (%)<br>Preferred Term n (%) | DEUC 6 mg<br>(N=312) | PBO-DEUC 6 mg<br>(N=292) | Total<br>(N=604) |
|---|---|---|---|
| 皮膚灼熱感 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 皮膚病変 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| 丘疹状蕁麻疹 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 多汗症 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 陥入爪 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 間擦疹 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 口囲皮膚炎 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 光線過敏性反応 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 斑状皮疹 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 斑状丘疹状皮疹 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| そう痒性皮疹 | 0 | 2 (0.7) | 2 (0.3) |
| 乾皮症 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 50 (16.0) | 40 (13.7) | 90 (14.9) |
| 乾癬性関節症 | 10 (3.2) | 13 (4.5) | 23 (3.8) |
| 関節痛 | 7 (2.2) | 2 (0.7) | 9 (1.5) |
| 変形性関節症 | 6 (1.9) | 4 (1.4) | 10 (1.7) |
| 四肢痛 | 4 (1.3) | 0 | 4 (0.7) |
| 背部痛 | 3 (1.0) | 8 (2.7) | 11 (1.8) |
| 椎間板突出 | 3 (1.0) | 1 (0.3) | 4 (0.7) |
| 大転子疼痛症候群 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 椎間板障害 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |

| System Organ Class n (%)<br>Preferred Term n (%) | DEUC 6 mg<br>(N=312) | PBO-DEUC 6 mg<br>(N=292) | Total<br>(N=604) |
|---|---|---|---|
| 頚部痛 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 変形性脊椎症 | 2 (0.6) | 1 (0.3) | 3 (0.5) |
| 脊椎痛 | 2 (0.6) | 3 (1.0) | 5 (0.8) |
| 脊椎すべり症 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 関節炎 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 頚部脊柱管狭窄症 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 尾骨痛 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 椎間関節症候群 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 線維筋痛 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 指変形 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 椎間板変性症 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 関節ロック | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 腰部脊柱管狭窄症 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| 筋痙縮 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| 筋骨格系胸痛 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| 骨端症 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 骨粗鬆症 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 骨粗鬆症性骨折 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 顎痛 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 肩回旋筋腱板症候群 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| 脊柱管狭窄症 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 滑液嚢腫 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |

| System Organ Class n (%)<br>Preferred Term n (%) | DEUC 6 mg<br>(N=312) | PBO-DEUC 6 mg<br>(N=292) | Total<br>(N=604) |
|---|---|---|---|
| 顎関節症 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 腱痛 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| 腱鞘炎 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 狭窄性腱鞘炎 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 椎間孔狭窄 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 骨痛 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 外骨腫 | 0 | 2 (0.7) | 2 (0.3) |
| 側腹部痛 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 関節滲出液 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 関節不安定 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 関節可動域低下 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 関節腫脹 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 筋肉痛 | 0 | 2 (0.7) | 2 (0.3) |
| 仙骨痛 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 仙腸骨炎 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 軟部組織腫脹 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 臨床検査 | 33 (10.6) | 35 (12.0) | 68 (11.3) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 6 (1.9) | 9 (3.1) | 15 (2.5) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 3 (1.0) | 8 (2.7) | 11 (1.8) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 3 (1.0) | 5 (1.7) | 8 (1.3) |
| 血中ブドウ糖増加 | 3 (1.0) | 1 (0.3) | 4 (0.7) |

| System Organ Class n (%)<br>Preferred Term n (%) | DEUC 6 mg<br>(N=312) | PBO-DEUC 6 mg<br>(N=292) | Total<br>(N=604) |
|---|---|---|---|
| 尿潜血陽性 | 3 (1.0) | 0 | 3 (0.5) |
| 体重減少 | 3 (1.0) | 4 (1.4) | 7 (1.2) |
| 血圧上昇 | 2 (0.6) | 2 (0.7) | 4 (0.7) |
| 血中尿酸増加 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 好酸球数増加 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 体重増加 | 2 (0.6) | 3 (1.0) | 5 (0.8) |
| 血中ビリルビン増加 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ異常 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| 血中乳酸増加 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| ボレリア検査陽性 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 心電図ＰＲ短縮 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 心電図異常Ｔ波 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| 糸球体濾過率減少 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| ヘマトクリット減少 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| ヘモグロビン減少 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 低比重リポ蛋白増加 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 血小板数増加 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| プレアルブミン減少 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 尿中蛋白陽性 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| トランスアミナーゼ上昇 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| ビタミンD減少 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 血中カルシウム減少 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |

| System Organ Class n (%)<br>Preferred Term n (%) | DEUC 6 mg<br>(N=312) | PBO-DEUC 6 mg<br>(N=292) | Total<br>(N=604) |
|---|---|---|---|
| 血中クレアチニン増加 | 0 | 2 (0.7) | 2 (0.3) |
| 血中免疫グロブリンA増加 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 血中リン増加 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 血中カリウム増加 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 腎クレアチニン・クリアランス減少 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 心電図ＳＴ－Ｔ変化 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| フィブリンＤダイマー増加 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| リンパ球数減少 | 0 | 2 (0.7) | 2 (0.3) |
| リンパ球百分率減少 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 好中球数増加 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| ビタミンＢ１２減少 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 白血球数減少 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 代謝および栄養障害 | 32 (10.3) | 23 (7.9) | 55 (9.1) |
| 高脂血症 | 11 (3.5) | 7 (2.4) | 18 (3.0) |
| 高トリグリセリド血症 | 7 (2.2) | 1 (0.3) | 8 (1.3) |
| 高コレステロール血症 | 5 (1.6) | 6 (2.1) | 11 (1.8) |
| 糖尿病 | 4 (1.3) | 3 (1.0) | 7 (1.2) |
| 高尿酸血症 | 4 (1.3) | 4 (1.4) | 8 (1.3) |
| 食欲減退 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 脂質異常症 | 2 (0.6) | 1 (0.3) | 3 (0.5) |
| 低血糖 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |

| System Organ Class n (%)<br>Preferred Term n (%) | DEUC 6 mg<br>(N=312) | PBO-DEUC 6 mg<br>(N=292) | Total<br>(N=604) |
|---|---|---|---|
| 痛風 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| 高カルシウム血症 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 高血糖 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 低アルブミン血症 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 低ナトリウム血症 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 脱水 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 高リン血症 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 肥満 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 神経系障害 | 31 (9.9) | 16 (5.5) | 47 (7.8) |
| 頭痛 | 16 (5.1) | 4 (1.4) | 20 (3.3) |
| 浮動性めまい | 5 (1.6) | 1 (0.3) | 6 (1.0) |
| 坐骨神経痛 | 2 (0.6) | 3 (1.0) | 5 (0.8) |
| 注意力障害 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 頭部不快感 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| ラクナ梗塞 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 嗜眠 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 片頭痛 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 多発ニューロパチー | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 失神寸前の状態 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 脊髄性跛行症 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |

| System Organ Class n (%)<br>Preferred Term n (%) | DEUC 6 mg<br>(N=312) | PBO-DEUC 6 mg<br>(N=292) | Total<br>(N=604) |
|---|---|---|---|
| 失神 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| 頚動脈硬化症 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 手根管症候群 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 糖尿病性ニューロパチー | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 記憶障害 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 神経圧迫 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 錯感覚 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| ヘルペス後神経痛 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 傾眠 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 振戦 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 24 (7.7) | 19 (6.5) | 43 (7.1) |
| 発熱 | 9 (2.9) | 6 (2.1) | 15 (2.5) |
| 疲労 | 7 (2.2) | 3 (1.0) | 10 (1.7) |
| 無力症 | 2 (0.6) | 1 (0.3) | 3 (0.5) |
| インフルエンザ様疾患 | 2 (0.6) | 3 (1.0) | 5 (0.8) |
| 疼痛 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 悪寒 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 倦怠感 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 非心臓性胸痛 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 末梢性浮腫 | 1 (0.3) | 2 (0.7) | 3 (0.5) |
| 胸部不快感 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |

| System Organ Class n (%)<br>Preferred Term n (%) | DEUC 6 mg<br>(N=312) | PBO-DEUC 6 mg<br>(N=292) | Total<br>(N=604) |
|---|---|---|---|
| 薬物不耐性 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 顔面痛 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 冷感 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 炎症 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 末梢腫脹 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| | | | |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 23 (7.4) | 12 (4.1) | 35 (5.8) |
| 靭帯捻挫 | 4 (1.3) | 1 (0.3) | 5 (0.8) |
| 挫傷 | 3 (1.0) | 2 (0.7) | 5 (0.8) |
| 四肢損傷 | 3 (1.0) | 2 (0.7) | 5 (0.8) |
| 足骨折 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 動物咬傷 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 節足動物咬傷 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 節足動物刺傷 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 第３度熱傷 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 鎖骨骨折 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 上顆炎 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| 転倒 | 1 (0.3) | 3 (1.0) | 4 (0.7) |
| 股関節部骨折 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 関節損傷 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 半月板損傷 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 肉離れ | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |

| System Organ Class n (%)<br>Preferred Term n (%) | DEUC 6 mg<br>(N=312) | PBO-DEUC 6 mg<br>(N=292) | Total<br>(N=604) |
|---|---|---|---|
| 処置後合併症 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 処置による疼痛 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 肋骨骨折 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 交通事故 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| 皮膚擦過傷 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 熱傷 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| 脛骨骨折 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 眼挫傷 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 体内異物 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 手骨折 | 0 | 2 (0.7) | 2 (0.3) |
| 熱射病 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 結膜損傷 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 歯牙破折 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 創傷 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 血管障害 | 21 (6.7) | 14 (4.8) | 35 (5.8) |
| 高血圧 | 15 (4.8) | 8 (2.7) | 23 (3.8) |
| 本態性高血圧症 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 潮紅 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 血腫 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| 高血圧切迫症 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 末梢静脈疾患 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |

| System Organ Class n (%)<br>Preferred Term n (%) | DEUC 6 mg<br>(N=312) | PBO-DEUC 6 mg<br>(N=292) | Total<br>(N=604) |
|---|---|---|---|
| 血栓症 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 高血圧クリーゼ | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 低血圧 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 末梢動脈閉塞性疾患 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 静脈瘤 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 20 (6.4) | 16 (5.5) | 36 (6.0) |
| 口腔咽頭痛 | 4 (1.3) | 4 (1.4) | 8 (1.3) |
| 呼吸困難 | 3 (1.0) | 1 (0.3) | 4 (0.7) |
| 咳嗽 | 2 (0.6) | 4 (1.4) | 6 (1.0) |
| 労作性呼吸困難 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| アレルギー性鼻炎 | 2 (0.6) | 1 (0.3) | 3 (0.5) |
| 喘息 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 鼻閉塞 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 鼻茸 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| 咽頭嚢腫 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 胸膜痛 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 鼻漏 | 1 (0.3) | 2 (0.7) | 3 (0.5) |
| くしゃみ | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 鼻中隔弯曲 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 肺腫瘤 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |

| System Organ Class n (%)<br>Preferred Term n (%) | DEUC 6 mg<br>(N=312) | PBO-DEUC 6 mg<br>(N=292) | Total<br>(N=604) |
|---|---|---|---|
| 血液およびリンパ系障害 | 16 (5.1) | 6 (2.1) | 22 (3.6) |
| 貧血 | 6 (1.9) | 3 (1.0) | 9 (1.5) |
| 白血球減少症 | 4 (1.3) | 0 | 4 (0.7) |
| 好酸球増加症 | 3 (1.0) | 0 | 3 (0.5) |
| 好中球減少症 | 3 (1.0) | 0 | 3 (0.5) |
| 鉄欠乏性貧血 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| リンパ球減少症 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 単球減少症 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 巨赤芽球性貧血 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 著明な白血球増多 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| リンパ節炎 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| リンパ節症 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 血小板減少症 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 腎および尿路障害 | 12 (3.8) | 8 (2.7) | 20 (3.3) |
| 腎結石症 | 4 (1.3) | 0 | 4 (0.7) |
| 糖尿 | 2 (0.6) | 1 (0.3) | 3 (0.5) |
| 腎不全 | 2 (0.6) | 1 (0.3) | 3 (0.5) |
| 血尿 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| 緊張性膀胱 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 中毒性腎症 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 蛋白尿 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |

| System Organ Class n (%)<br>Preferred Term n (%) | DEUC 6 mg<br>(N=312) | PBO-DEUC 6 mg<br>(N=292) | Total<br>(N=604) |
|---|---|---|---|
| 外尿道口狭窄 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 急性腎障害 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 腎仙痛 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 腎機能障害 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 尿失禁 | 0 | 2 (0.7) | 2 (0.3) |
| 心臓障害 | 11 (3.5) | 6 (2.1) | 17 (2.8) |
| 動悸 | 3 (1.0) | 0 | 3 (0.5) |
| 心房細動 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 頻脈 | 2 (0.6) | 1 (0.3) | 3 (0.5) |
| 不整脈 | 1 (0.3) | 2 (0.7) | 3 (0.5) |
| 右脚ブロック | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| ＱＴ延長症候群 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 心嚢液貯留 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 急性心筋梗塞 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 冠動脈硬化症 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 心室性不整脈 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 眼障害 | 11 (3.5) | 4 (1.4) | 15 (2.5) |
| 白内障 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 霧視 | 2 (0.6) | 1 (0.3) | 3 (0.5) |
| 加齢黄斑変性 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 失明 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |

| System Organ Class n (%)<br>Preferred Term n (%) | DEUC 6 mg<br>(N=312) | PBO-DEUC 6 mg<br>(N=292) | Total<br>(N=604) |
|---|---|---|---|
| アレルギー性結膜炎 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| ドライアイ | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 眼瞼湿疹 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 眼部不快感 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 虚血性視神経症 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| ぶどう膜炎 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 眼の炎症 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 視力障害 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 硝子体剥離 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 精神障害 | 11 (3.5) | 3 (1.0) | 14 (2.3) |
| うつ病 | 3 (1.0) | 1 (0.3) | 4 (0.7) |
| 不眠症 | 3 (1.0) | 1 (0.3) | 4 (0.7) |
| パニック発作 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 睡眠障害 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 抑うつ気分を伴う適応障害 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 激越 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 不安 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 神経過敏 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 周産期うつ病 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 抑うつ気分 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |

| System Organ Class n (%)<br>Preferred Term n (%) | DEUC 6 mg<br>(N=312) | PBO-DEUC 6 mg<br>(N=292) | Total<br>(N=604) |
|---|---|---|---|
| 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） | 7 (2.2) | 2 (0.7) | 9 (1.5) |
| 血管腫 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 平滑筋腫 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 脂肪腫 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 肺腺癌 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 単クローン性免疫グロブリン血症 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 腎膨大細胞腫 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 皮膚乳頭腫 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 癌疲労 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 甲状腺乳頭癌 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 肝胆道系障害 | 4 (1.3) | 5 (1.7) | 9 (1.5) |
| 肝機能異常 | 2 (0.6) | 2 (0.7) | 4 (0.7) |
| 胆石症 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 脂肪肝 | 1 (0.3) | 2 (0.7) | 3 (0.5) |
| 急性胆嚢炎 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 耳および迷路障害 | 3 (1.0) | 3 (1.0) | 6 (1.0) |
| 耳鳴 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| 鼓膜穿孔 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 回転性めまい | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| 乗物酔い | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |

| System Organ Class n (%)<br>Preferred Term n (%) | DEUC 6 mg<br>(N=312) | PBO-DEUC 6 mg<br>(N=292) | Total<br>(N=604) |
|---|---|---|---|
| 免疫系障害 | 3 (1.0) | 0 | 3 (0.5) |
| 薬物過敏症 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 過敏症 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 生殖系および乳房障害 | 3 (1.0) | 1 (0.3) | 4 (0.7) |
| 女性化乳房 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 閉経期症状 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 骨盤痛 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 月経中間期出血 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 内分泌障害 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 甲状腺腫 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 甲状腺機能低下症 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 製品の問題 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 医療機器破損 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 社会環境 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 閉経 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |

MedDRA: 27.1
Note: 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: Table 14.3.1.1.3.3

**APPENDIX 2　　IM011055 試験：治験薬と関連のある有害事象（累積投与期間、治験薬投与集団）**

| System Organ Class n (%)<br>Preferred Term n (%) | DEUC 6 mg<br>(N=312) | PBO-DEUC 6 mg<br>(N=292) | Total<br>(N=604) |
|---|---|---|---|
| TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT | 117 (37.5) | 86 (29.5) | 203 (33.6) |
| 感染症および寄生虫症 | 63 (20.2) | 54 (18.5) | 117 (19.4) |
| 上気道感染 | 16 (5.1) | 17 (5.8) | 33 (5.5) |
| 上咽頭炎 | 7 (2.2) | 7 (2.4) | 14 (2.3) |
| 気道感染 | 5 (1.6) | 6 (2.1) | 11 (1.8) |
| 毛包炎 | 4 (1.3) | 4 (1.4) | 8 (1.3) |
| 扁桃炎 | 4 (1.3) | 0 | 4 (0.7) |
| 尿路感染 | 4 (1.3) | 2 (0.7) | 6 (1.0) |
| ＣＯＶＩＤ－１９ | 3 (1.0) | 4 (1.4) | 7 (1.2) |
| 胃腸炎 | 3 (1.0) | 1 (0.3) | 4 (0.7) |
| インフルエンザ | 3 (1.0) | 0 | 3 (0.5) |
| 消化管感染 | 2 (0.6) | 1 (0.3) | 3 (0.5) |
| 単純ヘルペス | 2 (0.6) | 3 (1.0) | 5 (0.8) |
| 帯状疱疹 | 2 (0.6) | 1 (0.3) | 3 (0.5) |
| 口腔ヘルペス | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 咽頭炎 | 2 (0.6) | 1 (0.3) | 3 (0.5) |
| 咽頭扁桃炎 | 2 (0.6) | 2 (0.7) | 4 (0.7) |
| 肺炎 | 2 (0.6) | 3 (1.0) | 5 (0.8) |
| 歯髄炎 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 膿疱 | 2 (0.6) | 3 (1.0) | 5 (0.8) |

| System Organ Class n (%)<br>Preferred Term n (%) | DEUC 6 mg<br>(N=312) | PBO-DEUC 6 mg<br>(N=292) | Total<br>(N=604) |
|---|---|---|---|
| 副鼻腔炎 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 急性副鼻腔炎 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 気管支炎 | 1 (0.3) | 2 (0.7) | 3 (0.5) |
| 結膜炎 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 耳感染 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 熱性感染症 | 1 (0.3) | 2 (0.7) | 3 (0.5) |
| 真菌性足感染 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 真菌感染 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 皮膚真菌感染 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| ウイルス性胃腸炎 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 喉頭炎 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| 口腔感染 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 膿疱性皮疹 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 鼻炎 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| スポロトリコーシス | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 細菌重感染 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 足部白癬 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 歯膿瘍 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 歯感染 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| ウイルス感染 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 膀胱炎 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 咽喉頭炎 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |

| System Organ Class n (%)<br>Preferred Term n (%) | DEUC 6 mg<br>(N=312) | PBO-DEUC 6 mg<br>(N=292) | Total<br>(N=604) |
|---|---|---|---|
| ＣＯＶＩＤ－１９の疑い | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 細菌性扁桃炎 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| ウイルス性上気道感染 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 胃腸障害 | 37 (11.9) | 12 (4.1) | 49 (8.1) |
| 口腔内潰瘍形成 | 12 (3.8) | 4 (1.4) | 16 (2.6) |
| 下痢 | 8 (2.6) | 1 (0.3) | 9 (1.5) |
| アフタ性潰瘍 | 5 (1.6) | 1 (0.3) | 6 (1.0) |
| 悪心 | 5 (1.6) | 2 (0.7) | 7 (1.2) |
| 上腹部痛 | 4 (1.3) | 1 (0.3) | 5 (0.8) |
| 腹部膨満 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 慢性胃炎 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| 口内乾燥 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| 小腸炎 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 鼓腸 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 胃炎 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| びらん性胃炎 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 消化管穿孔 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 胃食道逆流性疾患 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 非感染性歯肉炎 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 食道炎 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 口内炎 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |

| System Organ Class n (%)<br>Preferred Term n (%) | DEUC 6 mg<br>(N=312) | PBO-DEUC 6 mg<br>(N=292) | Total<br>(N=604) |
|---|---|---|---|
| 歯痛 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 嘔吐 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| 腹部不快感 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 腹痛 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 32 (10.3) | 20 (6.8) | 52 (8.6) |
| ざ瘡 | 9 (2.9) | 7 (2.4) | 16 (2.6) |
| 発疹 | 7 (2.2) | 2 (0.7) | 9 (1.5) |
| ざ瘡様皮膚炎 | 3 (1.0) | 2 (0.7) | 5 (0.8) |
| 湿疹 | 3 (1.0) | 2 (0.7) | 5 (0.8) |
| 蕁麻疹 | 3 (1.0) | 0 | 3 (0.5) |
| そう痒症 | 2 (0.6) | 1 (0.3) | 3 (0.5) |
| 偽毛包炎 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 乾癬 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| 小水疱性皮疹 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 皮膚灼熱感 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 皮膚病変 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| 丘疹状蕁麻疹 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 脱毛症 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| アレルギー性皮膚炎 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 丘疹 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| そう痒性皮疹 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |

| System Organ Class n (%)<br>Preferred Term n (%) | DEUC 6 mg<br>(N=312) | PBO-DEUC 6 mg<br>(N=292) | Total<br>(N=604) |
|---|---|---|---|
| 臨床検査 | 19 (6.1) | 16 (5.5) | 35 (5.8) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 3 (1.0) | 4 (1.4) | 7 (1.2) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 3 (1.0) | 4 (1.4) | 7 (1.2) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 3 (1.0) | 4 (1.4) | 7 (1.2) |
| 体重減少 | 3 (1.0) | 1 (0.3) | 4 (0.7) |
| 血中ブドウ糖増加 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 尿潜血陽性 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ異常 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 血中乳酸増加 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 血圧上昇 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| 血中尿酸増加 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 心電図ＰＲ短縮 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 好酸球数増加 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| ヘマトクリット減少 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| ヘモグロビン減少 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 血小板数増加 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 体重増加 | 1 (0.3) | 2 (0.7) | 3 (0.5) |
| 血中クレアチニン増加 | 0 | 2 (0.7) | 2 (0.3) |
| 血中免疫グロブリンＡ増加 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 心電図ＳＴ－Ｔ変化 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 心電図異常Ｔ波 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| リンパ球数減少 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |

| System Organ Class n (%)<br>Preferred Term n (%) | DEUC 6 mg<br>(N=312) | PBO-DEUC 6 mg<br>(N=292) | Total<br>(N=604) |
|---|---|---|---|
| 白血球数減少 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 神経系障害 | 17 (5.4) | 2 (0.7) | 19 (3.1) |
| 頭痛 | 11 (3.5) | 0 | 11 (1.8) |
| 浮動性めまい | 4 (1.3) | 0 | 4 (0.7) |
| 頭部不快感 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 嗜眠 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 頚動脈硬化症 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 錯感覚 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 12 (3.8) | 2 (0.7) | 14 (2.3) |
| 発熱 | 5 (1.6) | 1 (0.3) | 6 (1.0) |
| 疲労 | 3 (1.0) | 0 | 3 (0.5) |
| 無力症 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| インフルエンザ様疾患 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 倦怠感 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 疼痛 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 末梢性浮腫 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 代謝および栄養障害 | 9 (2.9) | 7 (2.4) | 16 (2.6) |
| 高脂血症 | 6 (1.9) | 5 (1.7) | 11 (1.8) |
| 高コレステロール血症 | 2 (0.6) | 1 (0.3) | 3 (0.5) |
| 高尿酸血症 | 2 (0.6) | 3 (1.0) | 5 (0.8) |

| System Organ Class n (%)<br>Preferred Term n (%) | DEUC 6 mg<br>(N=312) | PBO-DEUC 6 mg<br>(N=292) | Total<br>(N=604) |
|---|---|---|---|
| 糖尿病 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 高トリグリセリド血症 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 血液およびリンパ系障害 | 8 (2.6) | 3 (1.0) | 11 (1.8) |
| 貧血 | 3 (1.0) | 1 (0.3) | 4 (0.7) |
| 白血球減少症 | 3 (1.0) | 0 | 3 (0.5) |
| 好中球減少症 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 好酸球増加症 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 鉄欠乏性貧血 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| リンパ球減少症 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 巨赤芽球性貧血 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| リンパ節炎 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 精神障害 | 7 (2.2) | 1 (0.3) | 8 (1.3) |
| 不眠症 | 3 (1.0) | 0 | 3 (0.5) |
| うつ病 | 2 (0.6) | 1 (0.3) | 3 (0.5) |
| パニック発作 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 激越 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 不安 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 周産期うつ病 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 睡眠障害 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |

| System Organ Class n (%)<br>Preferred Term n (%) | DEUC 6 mg<br>(N=312) | PBO-DEUC 6 mg<br>(N=292) | Total<br>(N=604) |
|---|---|---|---|
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 5 (1.6) | 3 (1.0) | 8 (1.3) |
| 呼吸困難 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 口腔咽頭痛 | 1 (0.3) | 2 (0.7) | 3 (0.5) |
| 胸膜痛 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| くしゃみ | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 咳嗽 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 心臓障害 | 4 (1.3) | 0 | 4 (0.7) |
| ＱＴ延長症候群 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 動悸 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 心嚢液貯留 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 頻脈 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 3 (1.0) | 3 (1.0) | 6 (1.0) |
| 指変形 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 筋痙縮 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 乾癬性関節症 | 1 (0.3) | 2 (0.7) | 3 (0.5) |
| 筋肉痛 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 腎および尿路障害 | 3 (1.0) | 1 (0.3) | 4 (0.7) |
| 血尿 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 腎結石症 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 蛋白尿 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |

| System Organ Class n (%)<br>Preferred Term n (%) | DEUC 6 mg<br>(N=312) | PBO-DEUC 6 mg<br>(N=292) | Total<br>(N=604) |
|---|---|---|---|
| 腎不全 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 眼障害 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 眼部不快感 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 霧視 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 免疫系障害 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 薬物過敏症 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 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） | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 脂肪腫 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 皮膚乳頭腫 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 血管障害 | 2 (0.6) | 2 (0.7) | 4 (0.7) |
| 潮紅 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 高血圧 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| 血腫 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 耳および迷路障害 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| 鼓膜穿孔 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 乗物酔い | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |

| System Organ Class n (%)<br>Preferred Term n (%) | DEUC 6 mg<br>(N=312) | PBO-DEUC 6 mg<br>(N=292) | Total<br>(N=604) |
|---|---|---|---|
| 肝胆道系障害 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| 肝機能異常 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 脂肪肝 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |

MedDRA: 27.1
Note: Events are recorded for the Treatment taken at the time of the event.
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: Table 14.3.1.1.4.3

**APPENDIX 3　　IM011054 試験：全ての有害事象（累積投与期間、治験薬投与集団）**

| System Organ Class n (%)<br>Preferred Term n (%) | DEUC 6 mg<br>(N=332) | PBO-DEUC 6 mg<br>(N=306) | Total<br>(N=638) |
|---|---|---|---|
| TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT | 255 (76.8) | 185 (60.5) | 440 (69.0) |
| 感染症および寄生虫症 | 167 (50.3) | 108 (35.3) | 275 (43.1) |
| 上気道感染 | 40 (12.0) | 25 (8.2) | 65 (10.2) |
| 上咽頭炎 | 28 (8.4) | 22 (7.2) | 50 (7.8) |
| ＣＯＶＩＤ－１９ | 23 (6.9) | 8 (2.6) | 31 (4.9) |
| 尿路感染 | 17 (5.1) | 7 (2.3) | 24 (3.8) |
| 咽頭炎 | 13 (3.9) | 4 (1.3) | 17 (2.7) |
| 気管支炎 | 12 (3.6) | 9 (2.9) | 21 (3.3) |
| 胃腸炎 | 11 (3.3) | 3 (1.0) | 14 (2.2) |
| 口腔ヘルペス | 10 (3.0) | 3 (1.0) | 13 (2.0) |
| 副鼻腔炎 | 10 (3.0) | 4 (1.3) | 14 (2.2) |
| 扁桃炎 | 9 (2.7) | 4 (1.3) | 13 (2.0) |
| 気道感染 | 8 (2.4) | 2 (0.7) | 10 (1.6) |
| 単純ヘルペス | 5 (1.5) | 0 | 5 (0.8) |
| 蜂巣炎 | 3 (0.9) | 3 (1.0) | 6 (0.9) |
| デング熱 | 3 (0.9) | 1 (0.3) | 4 (0.6) |
| ウイルス性胃腸炎 | 3 (0.9) | 2 (0.7) | 5 (0.8) |
| 帯状疱疹 | 3 (0.9) | 1 (0.3) | 4 (0.6) |
| インフルエンザ | 3 (0.9) | 9 (2.9) | 12 (1.9) |
| 歯髄炎 | 3 (0.9) | 1 (0.3) | 4 (0.6) |

| System Organ Class n (%)<br>Preferred Term n (%) | DEUC 6 mg<br>(N=332) | PBO-DEUC 6 mg<br>(N=306) | Total<br>(N=638) |
|---|---|---|---|
| 足部白癬 | 3 (0.9) | 1 (0.3) | 4 (0.6) |
| 結膜炎 | 2 (0.6) | 1 (0.3) | 3 (0.5) |
| 丹毒 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 毛包炎 | 2 (0.6) | 3 (1.0) | 5 (0.8) |
| 皮膚真菌感染 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| せつ | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 歯肉炎 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 喉頭炎 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 口腔カンジダ症 | 2 (0.6) | 4 (1.3) | 6 (0.9) |
| 外耳炎 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 中耳炎 | 2 (0.6) | 1 (0.3) | 3 (0.5) |
| 爪囲炎 | 2 (0.6) | 1 (0.3) | 3 (0.5) |
| 歯周炎 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 細菌性咽頭炎 | 2 (0.6) | 1 (0.3) | 3 (0.5) |
| 咽頭扁桃炎 | 2 (0.6) | 3 (1.0) | 5 (0.8) |
| 肺炎 | 2 (0.6) | 1 (0.3) | 3 (0.5) |
| 膿疱 | 2 (0.6) | 1 (0.3) | 3 (0.5) |
| 鼻炎 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 歯膿瘍 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 気管気管支炎 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| ウイルス性上気道感染 | 2 (0.6) | 3 (1.0) | 5 (0.8) |
| 急性副鼻腔炎 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |

| System Organ Class n (%)<br>Preferred Term n (%) | DEUC 6 mg<br>(N=332) | PBO-DEUC 6 mg<br>(N=306) | Total<br>(N=638) |
|---|---|---|---|
| 虫垂炎 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 無症候性細菌尿 | 1 (0.3) | 2 (0.7) | 3 (0.5) |
| 細菌性結膜炎 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| ウイルス性結膜炎 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 皮膚糸状菌症 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 憩室炎 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 耳感染 | 1 (0.3) | 4 (1.3) | 5 (0.8) |
| 真菌性足感染 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 性器感染 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 歯肉膿瘍 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 鼠径部膿瘍 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 寄生虫感染 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 下気道感染 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| ライム病 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| リンパ管炎 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 爪真菌症 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 口腔真菌感染 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 口腔感染 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| ウイルス性気道感染 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 皮膚細菌感染 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 重感染 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 股部白癬 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |

| System Organ Class n (%)<br>Preferred Term n (%) | DEUC 6 mg<br>(N=332) | PBO-DEUC 6 mg<br>(N=306) | Total<br>(N=638) |
|---|---|---|---|
| 細菌性扁桃炎 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 歯感染 | 1 (0.3) | 2 (0.7) | 3 (0.5) |
| 腟感染 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| ウイルス性咽頭炎 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 皮膚ウイルス感染 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 女性外陰部蜂巣炎 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 外陰部腟カンジダ症 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| 外陰腟真菌感染 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| ＣＯＶＩＤ－１９肺炎 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| ウイルス性消化管感染 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| Ｅ型肝炎 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 伝染性単核症肝炎 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| ヘルペス眼感染 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| ヘルペスウイルス感染 | 0 | 2 (0.7) | 2 (0.3) |
| 播種性帯状疱疹 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 鼻ヘルペス | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| ウイルス性肺炎 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 副鼻腔気管支炎 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 気管炎 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 胃腸障害 | 66 (19.9) | 28 (9.2) | 94 (14.7) |
| 下痢 | 15 (4.5) | 6 (2.0) | 21 (3.3) |

| System Organ Class n (%)<br>Preferred Term n (%) | DEUC 6 mg<br>(N=332) | PBO-DEUC 6 mg<br>(N=306) | Total<br>(N=638) |
|---|---|---|---|
| 口腔内潰瘍形成 | 8 (2.4) | 6 (2.0) | 14 (2.2) |
| 悪心 | 8 (2.4) | 1 (0.3) | 9 (1.4) |
| 口内炎 | 5 (1.5) | 1 (0.3) | 6 (0.9) |
| アフタ性潰瘍 | 4 (1.2) | 3 (1.0) | 7 (1.1) |
| 消化不良 | 4 (1.2) | 0 | 4 (0.6) |
| 胃炎 | 4 (1.2) | 0 | 4 (0.6) |
| 痔核 | 4 (1.2) | 0 | 4 (0.6) |
| 腹痛 | 3 (0.9) | 0 | 3 (0.5) |
| 便秘 | 3 (0.9) | 0 | 3 (0.5) |
| 胃食道逆流性疾患 | 3 (0.9) | 0 | 3 (0.5) |
| 歯痛 | 3 (0.9) | 0 | 3 (0.5) |
| 嘔吐 | 3 (0.9) | 2 (0.7) | 5 (0.8) |
| 上腹部痛 | 2 (0.6) | 1 (0.3) | 3 (0.5) |
| 齲歯 | 2 (0.6) | 1 (0.3) | 3 (0.5) |
| 裂孔ヘルニア | 2 (0.6) | 1 (0.3) | 3 (0.5) |
| 鼠径ヘルニア | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 直腸出血 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 腹部膨満 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 下腹部痛 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 腹部圧痛 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 後天性食道ウエッブ | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 口唇炎 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |

| System Organ Class n (%)<br>Preferred Term n (%) | DEUC 6 mg<br>(N=332) | PBO-DEUC 6 mg<br>(N=306) | Total<br>(N=638) |
|---|---|---|---|
| 慢性胃炎 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 腸憩室 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| びらん性食道炎 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 食中毒 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| 胃腸出血 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 腸上皮化生 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 大腸ポリープ | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 嚥下痛 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 消化性潰瘍 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 歯の障害 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 腹部不快感 | 0 | 2 (0.7) | 2 (0.3) |
| 口唇症 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 食道憩室 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 小腸炎 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 腸炎 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 胃腸の炎症 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 歯肉出血 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 歯肉痛 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 胃酸過多 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 弛緩歯 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |

| System Organ Class n (%)<br>Preferred Term n (%) | DEUC 6 mg<br>(N=332) | PBO-DEUC 6 mg<br>(N=306) | Total<br>(N=638) |
|---|---|---|---|
| 皮膚および皮下組織障害 | 45 (13.6) | 39 (12.7) | 84 (13.2) |
| 発疹 | 9 (2.7) | 5 (1.6) | 14 (2.2) |
| ざ瘡 | 4 (1.2) | 9 (2.9) | 13 (2.0) |
| 脱毛症 | 4 (1.2) | 1 (0.3) | 5 (0.8) |
| そう痒症 | 4 (1.2) | 3 (1.0) | 7 (1.1) |
| 皮膚炎 | 3 (0.9) | 1 (0.3) | 4 (0.6) |
| ざ瘡様皮膚炎 | 3 (0.9) | 1 (0.3) | 4 (0.6) |
| アレルギー性皮膚炎 | 3 (0.9) | 1 (0.3) | 4 (0.6) |
| 丘疹性皮疹 | 3 (0.9) | 0 | 3 (0.5) |
| 蕁麻疹 | 3 (0.9) | 3 (1.0) | 6 (0.9) |
| 酒さ | 2 (0.6) | 1 (0.3) | 3 (0.5) |
| セルライト | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| アトピー性皮膚炎 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| 乾癬様皮膚炎 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 異汗性湿疹 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 紅斑 | 1 (0.3) | 2 (0.7) | 3 (0.5) |
| 汗腺炎 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 陥入爪 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 爪の障害 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 痒疹 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 乾癬 | 1 (0.3) | 5 (1.6) | 6 (0.9) |
| 斑状丘疹状皮疹 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |

| System Organ Class n (%)<br>Preferred Term n (%) | DEUC 6 mg<br>(N=332) | PBO-DEUC 6 mg<br>(N=306) | Total<br>(N=638) |
|---|---|---|---|
| 皮膚病変 | 1 (0.3) | 3 (1.0) | 4 (0.6) |
| 間擦疹 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 扁平苔癬 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 紅斑性皮疹 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 皮膚潰瘍 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 代謝および栄養障害 | 40 (12.0) | 34 (11.1) | 74 (11.6) |
| 高尿酸血症 | 8 (2.4) | 10 (3.3) | 18 (2.8) |
| 高脂血症 | 7 (2.1) | 4 (1.3) | 11 (1.7) |
| 脂質異常症 | 6 (1.8) | 6 (2.0) | 12 (1.9) |
| 高コレステロール血症 | 4 (1.2) | 3 (1.0) | 7 (1.1) |
| 高トリグリセリド血症 | 4 (1.2) | 2 (0.7) | 6 (0.9) |
| ビタミンD欠乏 | 4 (1.2) | 2 (0.7) | 6 (0.9) |
| 高血糖 | 3 (0.9) | 1 (0.3) | 4 (0.6) |
| 低血糖 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 肥満 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 異常体重増加 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 脱水 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 高カリウム血症 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 低カリウム血症 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| 低ナトリウム血症 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| マグネシウム欠乏 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |

| System Organ Class n (%)<br>Preferred Term n (%) | DEUC 6 mg<br>(N=332) | PBO-DEUC 6 mg<br>(N=306) | Total<br>(N=638) |
|---|---|---|---|
| ２型糖尿病 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| 食欲減退 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 糖尿病 | 0 | 4 (1.3) | 4 (0.6) |
| コントロール不良の糖尿病 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 糖尿病性代謝代償不全 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 低マグネシウム血症 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 空腹時血中ブドウ糖不良 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| インスリン抵抗性 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 鉄欠乏 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 臨床検査 | 37 (11.1) | 19 (6.2) | 56 (8.8) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 9 (2.7) | 7 (2.3) | 16 (2.5) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 6 (1.8) | 1 (0.3) | 7 (1.1) |
| 体重増加 | 4 (1.2) | 0 | 4 (0.6) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 3 (0.9) | 3 (1.0) | 6 (0.9) |
| 糸球体濾過率減少 | 3 (0.9) | 0 | 3 (0.5) |
| ヘモグロビン減少 | 2 (0.6) | 1 (0.3) | 3 (0.5) |
| 肝酵素上昇 | 2 (0.6) | 1 (0.3) | 3 (0.5) |
| Ａ型インフルエンザウイルス検査陽性 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| リンパ球数減少 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 尿検査異常 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 血中コレステロール増加 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |

| System Organ Class n (%)<br>Preferred Term n (%) | DEUC 6 mg<br>(N=332) | PBO-DEUC 6 mg<br>(N=306) | Total<br>(N=638) |
|---|---|---|---|
| 血中クレアチニン増加 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| 血圧上昇 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 血中トリグリセリド増加 | 1 (0.3) | 2 (0.7) | 3 (0.5) |
| 全血球数異常 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 糸球体濾過率異常 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 単球数減少 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 血小板数減少 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 血中ブドウ糖増加 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 血中免疫グロブリンＥ増加 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 血中リン増加 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 好酸球数増加 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| トランスアミナーゼ上昇 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 体重減少 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 32 (9.6) | 21 (6.9) | 53 (8.3) |
| 関節痛 | 5 (1.5) | 5 (1.6) | 10 (1.6) |
| 背部痛 | 5 (1.5) | 2 (0.7) | 7 (1.1) |
| 乾癬性関節症 | 5 (1.5) | 5 (1.6) | 10 (1.6) |
| 関節炎 | 4 (1.2) | 0 | 4 (0.6) |
| 四肢痛 | 4 (1.2) | 0 | 4 (0.6) |
| 骨粗鬆症 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |

| System Organ Class n (%)<br>Preferred Term n (%) | DEUC 6 mg<br>(N=332) | PBO-DEUC 6 mg<br>(N=306) | Total<br>(N=638) |
|---|---|---|---|
| 変形性脊椎症 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 変性骨疾患 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 外骨腫 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 線維筋痛 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 尺骨部痛 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 椎間板障害 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| 関節腫脹 | 1 (0.3) | 2 (0.7) | 3 (0.5) |
| 筋骨格系胸痛 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 筋骨格不快感 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 骨壊死 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 骨粗鬆症性骨折 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 膝蓋大腿関節痛症候群 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 多発性関節炎 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 脊椎痛 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 脊椎すべり症 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 頚部痛 | 0 | 2 (0.7) | 2 (0.3) |
| 変形性関節症 | 0 | 4 (1.3) | 4 (0.6) |
| 肩回旋筋腱板症候群 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 腱炎 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 弾発指 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |

| System Organ Class n (%)<br>Preferred Term n (%) | DEUC 6 mg<br>(N=332) | PBO-DEUC 6 mg<br>(N=306) | Total<br>(N=638) |
|---|---|---|---|
| 血管障害 | 32 (9.6) | 15 (4.9) | 47 (7.4) |
| 高血圧 | 23 (6.9) | 12 (3.9) | 35 (5.5) |
| 低血圧 | 5 (1.5) | 0 | 5 (0.8) |
| 末梢静脈疾患 | 2 (0.6) | 1 (0.3) | 3 (0.5) |
| 静脈瘤 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| 白衣性高血圧 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 表在性静脈血栓症 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 神経系障害 | 25 (7.5) | 6 (2.0) | 31 (4.9) |
| 頭痛 | 7 (2.1) | 4 (1.3) | 11 (1.7) |
| 浮動性めまい | 4 (1.2) | 1 (0.3) | 5 (0.8) |
| 神経炎 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 坐骨神経痛 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 傾眠 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| ベル麻痺 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| 手根管症候群 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 脳出血 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 注意力障害 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 頭部不快感 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 頭蓋内動脈瘤 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| ラクナ梗塞 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 片頭痛 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |

| System Organ Class n (%)<br>Preferred Term n (%) | DEUC 6 mg<br>(N=332) | PBO-DEUC 6 mg<br>(N=306) | Total<br>(N=638) |
|---|---|---|---|
| ヘルペス後神経痛 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 失神寸前の状態 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 失神 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 塞栓性脳卒中 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 20 (6.0) | 7 (2.3) | 27 (4.2) |
| 疲労 | 6 (1.8) | 1 (0.3) | 7 (1.1) |
| 発熱 | 4 (1.2) | 1 (0.3) | 5 (0.8) |
| 胸痛 | 3 (0.9) | 1 (0.3) | 4 (0.6) |
| 無力症 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 薬物不耐性 | 1 (0.3) | 2 (0.7) | 3 (0.5) |
| 過形成 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| インフルエンザ様疾患 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 倦怠感 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 小結節 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 末梢性浮腫 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| 重力性浮腫 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 炎症 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 19 (5.7) | 10 (3.3) | 29 (4.5) |
| 転倒 | 5 (1.5) | 3 (1.0) | 8 (1.3) |
| 挫傷 | 3 (0.9) | 1 (0.3) | 4 (0.6) |
| 靱帯捻挫 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |

| System Organ Class n (%)<br>Preferred Term n (%) | DEUC 6 mg<br>(N=332) | PBO-DEUC 6 mg<br>(N=306) | Total<br>(N=638) |
|---|---|---|---|
| 四肢損傷 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 半月板損傷 | 2 (0.6) | 2 (0.7) | 4 (0.6) |
| 交通事故 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 家庭内事故 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 節足動物咬傷 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 胸部損傷 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 眼内異物 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 手骨折 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 関節脱臼 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 関節損傷 | 1 (0.3) | 2 (0.7) | 3 (0.5) |
| 処置による疼痛 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 橈骨骨折 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 脊椎圧迫骨折 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 脊椎骨折 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 歯牙破折 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 創傷 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 手首関節骨折 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 肉離れ | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 肋骨骨折 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 腱断裂 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 脛骨骨折 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 外傷性骨折 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |

| System Organ Class n (%)<br>Preferred Term n (%) | DEUC 6 mg<br>(N=332) | PBO-DEUC 6 mg<br>(N=306) | Total<br>(N=638) |
|---|---|---|---|
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 19 (5.7) | 7 (2.3) | 26 (4.1) |
| 咳嗽 | 3 (0.9) | 2 (0.7) | 5 (0.8) |
| 口腔咽頭痛 | 3 (0.9) | 0 | 3 (0.5) |
| 喘息 | 2 (0.6) | 1 (0.3) | 3 (0.5) |
| カタル | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 気管支痙攣 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 呼吸困難 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 鼻閉 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 副鼻腔の炎症 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 咽頭潰瘍 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 肺臓炎 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 逆流性喉頭炎 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| アレルギー性鼻炎 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 鼻漏 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| 上気道の炎症 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| アレルギー性気管支炎 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 閉塞性睡眠時無呼吸症候群 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 上気道うっ血 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 血液およびリンパ系障害 | 16 (4.8) | 5 (1.6) | 21 (3.3) |
| 貧血 | 8 (2.4) | 3 (1.0) | 11 (1.7) |
| 好中球減少症 | 3 (0.9) | 0 | 3 (0.5) |

| System Organ Class n (%)<br>Preferred Term n (%) | DEUC 6 mg<br>(N=332) | PBO-DEUC 6 mg<br>(N=306) | Total<br>(N=638) |
|---|---|---|---|
| 白血球減少症 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 白血球増加症 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| リンパ節炎 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| リンパ節症 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| リンパ球減少症 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 血小板増加症 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 骨髄浮腫 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 血小板減少症 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 腎および尿路障害 | 15 (4.5) | 8 (2.6) | 23 (3.6) |
| 血尿 | 3 (0.9) | 2 (0.7) | 5 (0.8) |
| 腎機能障害 | 2 (0.6) | 2 (0.7) | 4 (0.6) |
| 尿失禁 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 急性腎障害 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 尿路結石 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 慢性腎臓病 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| 排尿困難 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| 頻尿 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| 腎仙痛 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| 腎嚢胞 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| 尿道狭窄 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 腎結石症 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |

| System Organ Class n (%)<br>Preferred Term n (%) | DEUC 6 mg<br>(N=332) | PBO-DEUC 6 mg<br>(N=306) | Total<br>(N=638) |
|---|---|---|---|
| 精神障害 | 14 (4.2) | 5 (1.6) | 19 (3.0) |
| 不眠症 | 4 (1.2) | 0 | 4 (0.6) |
| 不安 | 3 (0.9) | 0 | 3 (0.5) |
| うつ病 | 3 (0.9) | 0 | 3 (0.5) |
| 睡眠障害 | 2 (0.6) | 1 (0.3) | 3 (0.5) |
| 悲嘆反応 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| リビドー減退 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 早漏 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 歯ぎしり | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 抑うつ症状 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 幻覚 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| パニック発作 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 精神病性障害 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 眼障害 | 6 (1.8) | 1 (0.3) | 7 (1.1) |
| 白内障 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 結膜出血 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| ドライアイ | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 緑内障 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 視力低下 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 硝子体剥離 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 加齢黄斑変性 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |

| System Organ Class n (%)<br>Preferred Term n (%) | DEUC 6 mg<br>(N=332) | PBO-DEUC 6 mg<br>(N=306) | Total<br>(N=638) |
|---|---|---|---|
| 生殖系および乳房障害 | 6 (1.8) | 4 (1.3) | 10 (1.6) |
| 良性前立腺肥大症 | 3 (0.9) | 1 (0.3) | 4 (0.6) |
| 不規則月経 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 子宮付属器嚢胞 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 子宮脱 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 亀頭包皮炎 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 細胞異型を伴う子宮内膜増殖症 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 性器出血 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 子宮ポリープ | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 耳および迷路障害 | 5 (1.5) | 2 (0.7) | 7 (1.1) |
| 回転性めまい | 2 (0.6) | 1 (0.3) | 3 (0.5) |
| 外耳の炎症 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 耳鳴 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 鼓膜穿孔 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 中耳の炎症 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 心臓障害 | 3 (0.9) | 6 (2.0) | 9 (1.4) |
| 不整脈 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 心房細動 | 1 (0.3) | 2 (0.7) | 3 (0.5) |
| 動悸 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 洞性徐脈 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 不安定狭心症 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |

| System Organ Class n (%)<br>Preferred Term n (%) | DEUC 6 mg<br>(N=332) | PBO-DEUC 6 mg<br>(N=306) | Total<br>(N=638) |
|---|---|---|---|
| 冠動脈硬化症 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 左脚ブロック | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 冠動脈疾患 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 頻脈 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 内分泌障害 | 3 (0.9) | 1 (0.3) | 4 (0.6) |
| 甲状腺機能低下症 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 原発性副甲状腺機能亢進症 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 甲状腺腫 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 免疫系障害 | 3 (0.9) | 2 (0.7) | 5 (0.8) |
| 季節性アレルギー | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 薬物過敏症 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| 食物アレルギー | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 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 (0.9) | 2 (0.7) | 5 (0.8) |
| 神経膠芽細胞腫 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 前立腺癌 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 皮膚乳頭腫 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| 子宮内膜癌第 0 期 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 肝胆道系障害 | 2 (0.6) | 1 (0.3) | 3 (0.5) |
| アルコール性肝疾患 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |

| System Organ Class n (%)<br>Preferred Term n (%) | DEUC 6 mg<br>(N=332) | PBO-DEUC 6 mg<br>(N=306) | Total<br>(N=638) |
|---|---|---|---|
| 高トランスアミナーゼ血症 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 胆石症 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 先天性、家族性および遺伝性障害 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 斜指症 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 外科および内科処置 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 白内障手術 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 製品の問題 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 医療機器位置異常 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |

MedDRA: 27.1
Note: 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: Table 14.3.1.1.3.3

**APPENDIX 4　　IM011054 試験：治験薬と関連のある有害事象（累積投与期間、治験薬投与集団）**

| System Organ Class n (%)<br>Preferred Term n (%) | DEUC 6 mg<br>(N=332) | PBO-DEUC 6 mg<br>(N=306) | Total<br>(N=638) |
|---|---|---|---|
| TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT | 90 (27.1) | 50 (16.3) | 140 (21.9) |
| 感染症および寄生虫症 | 52 (15.7) | 26 (8.5) | 78 (12.2) |
| 上気道感染 | 13 (3.9) | 3 (1.0) | 16 (2.5) |
| 気管支炎 | 6 (1.8) | 1 (0.3) | 7 (1.1) |
| 口腔ヘルペス | 5 (1.5) | 2 (0.7) | 7 (1.1) |
| 尿路感染 | 5 (1.5) | 1 (0.3) | 6 (0.9) |
| 単純ヘルペス | 3 (0.9) | 0 | 3 (0.5) |
| 扁桃炎 | 3 (0.9) | 0 | 3 (0.5) |
| 皮膚真菌感染 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 帯状疱疹 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 口腔カンジダ症 | 2 (0.6) | 3 (1.0) | 5 (0.8) |
| 細菌性咽頭炎 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 気道感染 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 虫垂炎 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 蜂巣炎 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| ＣＯＶＩＤ－１９ | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| 皮膚糸状菌症 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 毛包炎 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| 真菌性足感染 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| せつ | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |

| System Organ Class n (%)<br>Preferred Term n (%) | DEUC 6 mg<br>(N=332) | PBO-DEUC 6 mg<br>(N=306) | Total<br>(N=638) |
|---|---|---|---|
| 胃腸炎 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 寄生虫感染 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 下気道感染 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 上咽頭炎 | 1 (0.3) | 3 (1.0) | 4 (0.6) |
| 口腔真菌感染 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 口腔感染 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 外耳炎 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 歯周炎 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 咽頭炎 | 1 (0.3) | 2 (0.7) | 3 (0.5) |
| 咽頭扁桃炎 | 1 (0.3) | 2 (0.7) | 3 (0.5) |
| 肺炎 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 膿疱 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 皮膚細菌感染 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 重感染 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 細菌性扁桃炎 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 歯感染 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 気管気管支炎 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 腟感染 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 皮膚ウイルス感染 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 女性外陰部蜂巣炎 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 外陰部腟カンジダ症 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 無症候性細菌尿 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |

| System Organ Class n (%)<br>Preferred Term n (%) | DEUC 6 mg<br>(N=332) | PBO-DEUC 6 mg<br>(N=306) | Total<br>(N=638) |
|---|---|---|---|
| 伝染性単核症肝炎 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| ヘルペス眼感染 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| ヘルペスウイルス感染 | 0 | 2 (0.7) | 2 (0.3) |
| 播種性帯状疱疹 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| インフルエンザ | 0 | 4 (1.3) | 4 (0.6) |
| 鼻ヘルペス | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 爪囲炎 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| ウイルス性肺炎 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| ウイルス性上気道感染 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 22 (6.6) | 14 (4.6) | 36 (5.6) |
| 脱毛症 | 4 (1.2) | 1 (0.3) | 5 (0.8) |
| ざ瘡様皮膚炎 | 3 (0.9) | 1 (0.3) | 4 (0.6) |
| 発疹 | 3 (0.9) | 1 (0.3) | 4 (0.6) |
| ざ瘡 | 2 (0.6) | 4 (1.3) | 6 (0.9) |
| アレルギー性皮膚炎 | 2 (0.6) | 1 (0.3) | 3 (0.5) |
| そう痒症 | 2 (0.6) | 1 (0.3) | 3 (0.5) |
| 紅斑 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| 汗腺炎 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 乾癬 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| 斑状丘疹状皮疹 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 丘疹性皮疹 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |

| System Organ Class n (%)<br>Preferred Term n (%) | DEUC 6 mg<br>(N=332) | PBO-DEUC 6 mg<br>(N=306) | Total<br>(N=638) |
|---|---|---|---|
| 酒さ | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 蕁麻疹 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| 皮膚炎 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 扁平苔癬 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 紅斑性皮疹 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 胃腸障害 | 20 (6.0) | 9 (2.9) | 29 (4.5) |
| 口内炎 | 5 (1.5) | 1 (0.3) | 6 (0.9) |
| 口腔内潰瘍形成 | 4 (1.2) | 6 (2.0) | 10 (1.6) |
| 悪心 | 3 (0.9) | 0 | 3 (0.5) |
| アフタ性潰瘍 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 胃炎 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 腹痛 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 上腹部痛 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 口唇炎 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 便秘 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 下痢 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| 胃食道逆流性疾患 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 歯の障害 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 歯肉出血 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 歯肉痛 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 嘔吐 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |

| System Organ Class n (%)<br>Preferred Term n (%) | DEUC 6 mg<br>(N=332) | PBO-DEUC 6 mg<br>(N=306) | Total<br>(N=638) |
|---|---|---|---|
| 臨床検査 | 10 (3.0) | 5 (1.6) | 15 (2.4) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 3 (0.9) | 1 (0.3) | 4 (0.6) |
| 体重増加 | 3 (0.9) | 0 | 3 (0.5) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 2 (0.6) | 1 (0.3) | 3 (0.5) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 糸球体濾過率減少 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| リンパ球数減少 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 単球数減少 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 血小板数減少 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 血中免疫グロブリンＥ増加 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 好酸球数増加 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| トランスアミナーゼ上昇 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 神経系障害 | 5 (1.5) | 2 (0.7) | 7 (1.1) |
| 頭痛 | 3 (0.9) | 1 (0.3) | 4 (0.6) |
| 浮動性めまい | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| 神経炎 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 傾眠 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| ベル麻痺 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 代謝および栄養障害 | 4 (1.2) | 4 (1.3) | 8 (1.3) |
| 異常体重増加 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |

| System Organ Class n (%)<br>Preferred Term n (%) | DEUC 6 mg<br>(N=332) | PBO-DEUC 6 mg<br>(N=306) | Total<br>(N=638) |
|---|---|---|---|
| 高コレステロール血症 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 高脂血症 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| 肥満 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 高尿酸血症 | 0 | 3 (1.0) | 3 (0.5) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 4 (1.2) | 0 | 4 (0.6) |
| 乾癬性関節症 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 関節炎 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 多発性関節炎 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 血液およびリンパ系障害 | 3 (0.9) | 0 | 3 (0.5) |
| 貧血 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| リンパ球減少症 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 好中球減少症 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 精神障害 | 3 (0.9) | 0 | 3 (0.5) |
| 睡眠障害 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| リビドー減退 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 3 (0.9) | 1 (0.3) | 4 (0.6) |
| 咳嗽 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 口腔咽頭痛 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 肺臓炎 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |

| System Organ Class n (%)<br>Preferred Term n (%) | DEUC 6 mg<br>(N=332) | PBO-DEUC 6 mg<br>(N=306) | Total<br>(N=638) |
|---|---|---|---|
| 上気道うっ血 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 疲労 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 腎および尿路障害 | 2 (0.6) | 1 (0.3) | 3 (0.5) |
| 排尿困難 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 腎機能障害 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| 血管障害 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 高血圧 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 低血圧 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 肝胆道系障害 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 高トランスアミナーゼ血症 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| 耳および迷路障害 | 0 | 2 (0.7) | 2 (0.3) |
| 中耳の炎症 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 回転性めまい | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 免疫系障害 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 薬物過敏症 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |

| System Organ Class n (%)<br>Preferred Term n (%) | DEUC 6 mg<br>(N=332) | PBO-DEUC 6 mg<br>(N=306) | Total<br>(N=638) |
|---|---|---|---|
| 生殖系および乳房障害 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 亀頭包皮炎 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |

MedDRA: 27.1
Note: Events are recorded for the Treatment taken at the time of the event.
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: Table 14.3.1.1.4.3

**APPENDIX 5　　IM011084 試験：全ての有害事象（パート A、治験薬投与集団）**

| System Organ Class<br>Preferred Term [n (%) m] | Placebo<br>(N=66) | BMS-986165 6 mg QD<br>(N=70) | BMS-986165 12 mg QD<br>(N=67) | Total BMS-986165<br>(N=137) |
|---|---|---|---|---|
| TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT | 28 (42.4) 68 | 46 (65.7) 126 | 44 (65.7) 107 | 90 (65.7) 233 |
| 感染症および寄生虫症 | 15 (22.7) 20 | 20 (28.6) 31 | 24 (35.8) 40 | 44 (32.1) 71 |
| 上咽頭炎 | 5 (7.6) 5 | 4 (5.7) 5 | 12 (17.9) 15 | 16 (11.7) 20 |
| 口腔ヘルペス | 0 | 3 (4.3) 3 | 2 (3.0) 3 | 5 (3.6) 6 |
| 副鼻腔炎 | 0 | 0 | 5 (7.5) 5 | 5 (3.6) 5 |
| 上気道感染 | 0 | 4 (5.7) 4 | 1 (1.5) 1 | 5 (3.6) 5 |
| 気管支炎 | 1 (1.5) 1 | 4 (5.7) 4 | 0 | 4 (2.9) 4 |
| 咽頭炎 | 1 (1.5) 1 | 2 (2.9) 2 | 2 (3.0) 2 | 4 (2.9) 4 |
| 尿路感染 | 3 (4.5) 3 | 2 (2.9) 2 | 2 (3.0) 4 | 4 (2.9) 6 |
| せつ | 0 | 1 (1.4) 1 | 1 (1.5) 1 | 2 (1.5) 2 |
| 歯肉炎 | 0 | 1 (1.4) 1 | 1 (1.5) 1 | 2 (1.5) 2 |
| 単純ヘルペス | 0 | 0 | 2 (3.0) 2 | 2 (1.5) 2 |
| 気道感染 | 1 (1.5) 1 | 1 (1.4) 1 | 1 (1.5) 1 | 2 (1.5) 2 |
| 無症候性細菌尿 | 0 | 0 | 1 (1.5) 1 | 1 (0.7) 1 |
| 毛包炎 | 0 | 0 | 1 (1.5) 1 | 1 (0.7) 1 |
| ウイルス性胃腸炎 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 限局性感染 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 口腔カンジダ症 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 口腔感染 | 0 | 0 | 1 (1.5) 1 | 1 (0.7) 1 |
| ウイルス性気道感染 | 0 | 0 | 1 (1.5) 1 | 1 (0.7) 1 |

| System Organ Class<br>Preferred Term [n (%) m] | Placebo<br>(N=66) | BMS-986165 6 mg QD<br>(N=70) | BMS-986165 12 mg QD<br>(N=67) | Total BMS-986165<br>(N=137) |
|---|---|---|---|---|
| 鼻炎 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| ロタウイルス感染 | 0 | 0 | 1 (1.5) 1 | 1 (0.7) 1 |
| 扁桃炎 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 歯膿瘍 | 0 | 1 (1.4) 2 | 0 | 1 (0.7) 2 |
| ウイルス性上気道感染 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 急性副鼻腔炎 | 1 (1.5) 1 | 0 | 0 | 0 |
| 結膜炎 | 1 (1.5) 1 | 0 | 0 | 0 |
| ヘルペスウイルス感染 | 1 (1.5) 1 | 0 | 0 | 0 |
| 喉頭炎 | 1 (1.5) 1 | 0 | 0 | 0 |
| 歯感染 | 1 (1.5) 1 | 0 | 0 | 0 |
| ウイルス感染 | 3 (4.5) 4 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 3 (4.5) 3 | 15 (21.4) 19 | 12 (17.9) 15 | 27 (19.7) 34 |
| 発疹 | 0 | 3 (4.3) 3 | 4 (6.0) 5 | 7 (5.1) 8 |
| ざ瘡様皮膚炎 | 0 | 2 (2.9) 2 | 2 (3.0) 2 | 4 (2.9) 4 |
| ざ瘡 | 0 | 2 (2.9) 2 | 1 (1.5) 1 | 3 (2.2) 3 |
| 酒さ | 0 | 2 (2.9) 2 | 1 (1.5) 1 | 3 (2.2) 3 |
| 乾癬 | 3 (4.5) 3 | 2 (2.9) 2 | 0 | 2 (1.5) 2 |
| 蕁麻疹 | 0 | 0 | 2 (3.0) 2 | 2 (1.5) 2 |
| 皮膚炎 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| アレルギー性皮膚炎 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 接触皮膚炎 | 0 | 0 | 1 (1.5) 1 | 1 (0.7) 1 |

| System Organ Class<br>Preferred Term [n (%) m] | Placebo<br>(N=66) | BMS-986165 6 mg QD<br>(N=70) | BMS-986165 12 mg QD<br>(N=67) | Total BMS-986165<br>(N=137) |
|---|---|---|---|---|
| 皮膚乾燥 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 紅斑 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 間擦疹 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 丘疹 | 0 | 0 | 1 (1.5) 1 | 1 (0.7) 1 |
| 紅斑性皮疹 | 0 | 0 | 1 (1.5) 1 | 1 (0.7) 1 |
| 斑状皮疹 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 丘疹性皮疹 | 0 | 0 | 1 (1.5) 1 | 1 (0.7) 1 |
| 小水疱性皮疹 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 皮膚障害 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 胃腸障害 | 4 (6.1) 17 | 9 (12.9) 14 | 12 (17.9) 16 | 21 (15.3) 30 |
| 下痢 | 0 | 4 (5.7) 4 | 0 | 4 (2.9) 4 |
| 口腔内潰瘍形成 | 0 | 1 (1.4) 2 | 3 (4.5) 3 | 4 (2.9) 5 |
| アフタ性潰瘍 | 0 | 1 (1.4) 1 | 2 (3.0) 2 | 3 (2.2) 3 |
| 悪心 | 1 (1.5) 2 | 1 (1.4) 1 | 2 (3.0) 3 | 3 (2.2) 4 |
| 消化不良 | 1 (1.5) 1 | 1 (1.4) 1 | 1 (1.5) 1 | 2 (1.5) 2 |
| 胃炎 | 1 (1.5) 1 | 0 | 2 (3.0) 2 | 2 (1.5) 2 |
| 便秘 | 1 (1.5) 1 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 口内乾燥 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 心窩部不快感 | 0 | 0 | 1 (1.5) 1 | 1 (0.7) 1 |
| 鼓腸 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 排便回数増加 | 0 | 0 | 1 (1.5) 1 | 1 (0.7) 1 |

| System Organ Class<br>Preferred Term [n (%) m] | Placebo<br>(N=66) | BMS-986165 6 mg QD<br>(N=70) | BMS-986165 12 mg QD<br>(N=67) | Total BMS-986165<br>(N=137) |
|---|---|---|---|---|
| 胃食道逆流性疾患 | 0 | 0 | 1 (1.5) 2 | 1 (0.7) 2 |
| 大腸ポリープ | 1 (1.5) 1 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 口内炎 | 0 | 0 | 1 (1.5) 1 | 1 (0.7) 1 |
| 嘔吐 | 1 (1.5) 2 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 腹痛 | 1 (1.5) 2 | 0 | 0 | 0 |
| 腸憩室 | 1 (1.5) 1 | 0 | 0 | 0 |
| 胃腸の炎症 | 1 (1.5) 1 | 0 | 0 | 0 |
| 痔核 | 1 (1.5) 1 | 0 | 0 | 0 |
| 回腸潰瘍 | 1 (1.5) 1 | 0 | 0 | 0 |
| ひだ舌 | 1 (1.5) 1 | 0 | 0 | 0 |
| レッチング | 1 (1.5) 1 | 0 | 0 | 0 |
| 亜イレウス | 1 (1.5) 1 | 0 | 0 | 0 |
| 神経系障害 | 4 (6.1) 5 | 10 (14.3) 12 | 3 (4.5) 6 | 13 (9.5) 18 |
| 頭痛 | 3 (4.5) 3 | 5 (7.1) 5 | 1 (1.5) 2 | 6 (4.4) 7 |
| 浮動性めまい | 1 (1.5) 1 | 3 (4.3) 3 | 2 (3.0) 3 | 5 (3.6) 6 |
| 錯感覚 | 1 (1.5) 1 | 2 (2.9) 2 | 0 | 2 (1.5) 2 |
| 頚動脈硬化症 | 0 | 0 | 1 (1.5) 1 | 1 (0.7) 1 |
| 感覚鈍麻 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 緊張性頭痛 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |

| System Organ Class<br>Preferred Term [n (%) m] | Placebo<br>(N=66) | BMS-986165 6 mg QD<br>(N=70) | BMS-986165 12 mg QD<br>(N=67) | Total BMS-986165<br>(N=137) |
|---|---|---|---|---|
| 臨床検査 | 4 (6.1) 5 | 6 (8.6) 16 | 6 (9.0) 10 | 12 (8.8) 26 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (1.5) 1 | 1 (1.4) 5 | 2 (3.0) 2 | 3 (2.2) 7 |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 (1.5) 1 | 0 | 2 (3.0) 2 | 2 (1.5) 2 |
| 血圧上昇 | 0 | 1 (1.4) 1 | 1 (1.5) 2 | 2 (1.5) 3 |
| ヘモグロビン減少 | 0 | 0 | 2 (3.0) 2 | 2 (1.5) 2 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (1.5) 1 | 1 (1.4) 2 | 0 | 1 (0.7) 2 |
| 血中コレステロール増加 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 血中クレアチニン増加 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 血中トリグリセリド増加 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 糸球体濾過率減少 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 低比重リポ蛋白増加 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 好中球数減少 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| トランスアミナーゼ上昇 | 0 | 0 | 1 (1.5) 1 | 1 (0.7) 1 |
| 体重減少 | 0 | 0 | 1 (1.5) 1 | 1 (0.7) 1 |
| 体重増加 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 白血球数減少 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 肝酵素上昇 | 1 (1.5) 1 | 0 | 0 | 0 |
| 血小板数増加 | 1 (1.5) 1 | 0 | 0 | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2 (3.0) 2 | 6 (8.6) 6 | 3 (4.5) 4 | 9 (6.6) 10 |
| 発熱 | 0 | 1 (1.4) 1 | 1 (1.5) 2 | 2 (1.5) 3 |
| 無力症 | 0 | 0 | 1 (1.5) 1 | 1 (0.7) 1 |

| System Organ Class<br>Preferred Term [n (%) m] | Placebo<br>(N=66) | BMS-986165 6 mg QD<br>(N=70) | BMS-986165 12 mg QD<br>(N=67) | Total BMS-986165<br>(N=137) |
|---|---|---|---|---|
| 疲労 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 注射部位不快感 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 注射部位紅斑 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 小結節 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 末梢性浮腫 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 末梢腫脹 | 1 (1.5) 1 | 0 | 1 (1.5) 1 | 1 (0.7) 1 |
| 非心臓性胸痛 | 1 (1.5) 1 | 0 | 0 | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 1 (1.5) 1 | 3 (4.3) 3 | 4 (6.0) 4 | 7 (5.1) 7 |
| 糖尿病 | 0 | 0 | 2 (3.0) 2 | 2 (1.5) 2 |
| 高トリグリセリド血症 | 0 | 1 (1.4) 1 | 1 (1.5) 1 | 2 (1.5) 2 |
| 高血糖 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 高脂血症 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 高尿酸血症 | 0 | 0 | 1 (1.5) 1 | 1 (0.7) 1 |
| 食欲減退 | 1 (1.5) 1 | 0 | 0 | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2 (3.0) 2 | 3 (4.3) 3 | 3 (4.5) 3 | 6 (4.4) 6 |
| 口腔咽頭痛 | 0 | 2 (2.9) 2 | 1 (1.5) 1 | 3 (2.2) 3 |
| 気管支痙攣 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 肺うっ血 | 0 | 0 | 1 (1.5) 1 | 1 (0.7) 1 |
| 鼻漏 | 0 | 0 | 1 (1.5) 1 | 1 (0.7) 1 |
| 鼻出血 | 1 (1.5) 1 | 0 | 0 | 0 |

| System Organ Class<br>Preferred Term [n (%) m] | Placebo<br>(N=66) | BMS-986165 6 mg QD<br>(N=70) | BMS-986165 12 mg QD<br>(N=67) | Total BMS-986165<br>(N=137) |
|---|---|---|---|---|
| 呼吸障害 | 1 (1.5) 1 | 0 | 0 | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 3 (4.5) 4 | 3 (4.3) 3 | 2 (3.0) 2 | 5 (3.6) 5 |
| 貧血 | 2 (3.0) 2 | 1 (1.4) 1 | 1 (1.5) 1 | 2 (1.5) 2 |
| 好酸球増加症 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 白血球減少症 | 1 (1.5) 2 | 0 | 1 (1.5) 1 | 1 (0.7) 1 |
| リンパ球減少症 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 2 (3.0) 2 | 5 (7.1) 6 | 0 | 5 (3.6) 6 |
| 関節痛 | 2 (3.0) 2 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 背部痛 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 筋肉痛 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 四肢痛 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 乾癬性関節症 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 肩回旋筋腱板症候群 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 精神障害 | 0 | 2 (2.9) 2 | 2 (3.0) 2 | 4 (2.9) 4 |
| 不安 | 0 | 0 | 1 (1.5) 1 | 1 (0.7) 1 |
| 抑うつ気分 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| うつ病 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| ストレス | 0 | 0 | 1 (1.5) 1 | 1 (0.7) 1 |

| System Organ Class<br>Preferred Term [n (%) m] | Placebo<br>(N=66) | BMS-986165 6 mg QD<br>(N=70) | BMS-986165 12 mg QD<br>(N=67) | Total BMS-986165<br>(N=137) |
|---|---|---|---|---|
| 腎および尿路障害 | 0 | 2 (2.9) 3 | 2 (3.0) 2 | 4 (2.9) 5 |
| 白血球尿 | 0 | 1 (1.4) 1 | 1 (1.5) 1 | 2 (1.5) 2 |
| 排尿困難 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 頻尿 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| | 0 | 0 | 1 (1.5) 1 | 1 (0.7) 1 |
| 心臓障害 | 0 | 2 (2.9) 2 | 1 (1.5) 1 | 3 (2.2) 3 |
| 心室障害 | 0 | 0 | 1 (1.5) 1 | 1 (0.7) 1 |
| 動悸 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 洞性徐脈 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 眼障害 | 0 | 2 (2.9) 2 | 0 | 2 (1.5) 2 |
| 白内障 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 眼出血 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 血管障害 | 1 (1.5) 2 | 2 (2.9) 2 | 0 | 2 (1.5) 2 |
| 高血圧 | 0 | 2 (2.9) 2 | 0 | 2 (1.5) 2 |
| 深部静脈血栓症 | 1 (1.5) 1 | 0 | 0 | 0 |
| 血栓後症候群 | 1 (1.5) 1 | 0 | 0 | 0 |
| 耳および迷路障害 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 耳痛 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |

| System Organ Class<br>Preferred Term [n (%) m] | Placebo<br>(N=66) | BMS-986165 6 mg QD<br>(N=70) | BMS-986165 12 mg QD<br>(N=67) | Total BMS-986165<br>(N=137) |
|---|---|---|---|---|
| 内分泌障害 | 1 (1.5) 1 | 0 | 1 (1.5) 1 | 1 (0.7) 1 |
| 甲状腺機能低下症 | 1 (1.5) 1 | 0 | 1 (1.5) 1 | 1 (0.7) 1 |
| 肝胆道系障害 | 1 (1.5) 1 | 0 | 1 (1.5) 1 | 1 (0.7) 1 |
| 胆石症 | 1 (1.5) 1 | 0 | 1 (1.5) 1 | 1 (0.7) 1 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 2 (3.0) 2 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 骨挫傷 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 肉離れ | 2 (3.0) 2 | 0 | 0 | 0 |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 1 (1.5) 1 | 0 | 0 | 0 |
| 小腸癌 | 1 (1.5) 1 | 0 | 0 | 0 |

MedDRA: 23.0
Note: Includes events with a start date between first dose and the Week 16 visit date [inclusive] for subjects that continue to Part B and events that are reported between first dose and 30 days after last dose of study drug for subjects that discontinued early in Part A.
Source: IM011084 Part A Interim CSR Table S.6.2.1

**APPENDIX 6　　IM011084 試験：治験薬と関連のある有害事象（パート A、治験薬投与集団）**

| System Organ Class<br>Preferred Term [n (%) m] | Placebo<br>(N=66) | BMS-986165 6 mg QD<br>(N=70) | BMS-986165 12 mg QD<br>(N=67) | Total BMS-986165<br>(N=137) |
|---|---|---|---|---|
| TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT | 6 (9.1) 8 | 22 (31.4) 44 | 17 (25.4) 28 | 39 (28.5) 72 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 0 | 11 (15.7) 13 | 6 (9.0) 7 | 17 (12.4) 20 |
| 発疹 | 0 | 3 (4.3) 3 | 2 (3.0) 2 | 5 (3.6) 5 |
| ざ瘡 | 0 | 2 (2.9) 2 | 1 (1.5) 1 | 3 (2.2) 3 |
| ざ瘡様皮膚炎 | 0 | 2 (2.9) 2 | 0 | 2 (1.5) 2 |
| 皮膚乾燥 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 間擦疹 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 丘疹 | 0 | 0 | 1 (1.5) 1 | 1 (0.7) 1 |
| 乾癬 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 紅斑性皮疹 | 0 | 0 | 1 (1.5) 1 | 1 (0.7) 1 |
| 斑状皮疹 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 丘疹性皮疹 | 0 | 0 | 1 (1.5) 1 | 1 (0.7) 1 |
| 小水疱性皮疹 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 酒さ | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 蕁麻疹 | 0 | 0 | 1 (1.5) 1 | 1 (0.7) 1 |
| 感染症および寄生虫症 | 2 (3.0) 2 | 7 (10.0) 10 | 5 (7.5) 7 | 12 (8.8) 17 |
| 口腔ヘルペス | 0 | 3 (4.3) 3 | 1 (1.5) 1 | 4 (2.9) 4 |
| せつ | 0 | 1 (1.4) 1 | 1 (1.5) 1 | 2 (1.5) 2 |
| 歯肉炎 | 0 | 1 (1.4) 1 | 1 (1.5) 1 | 2 (1.5) 2 |

| System Organ Class<br>Preferred Term [n (%) m] | Placebo<br>(N=66) | BMS-986165 6 mg QD<br>(N=70) | BMS-986165 12 mg QD<br>(N=67) | Total BMS-986165<br>(N=137) |
|---|---|---|---|---|
| 気管支炎 | 1 (1.5) 1 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 上咽頭炎 | 1 (1.5) 1 | 1 (1.4) 2 | 0 | 1 (0.7) 2 |
| 口腔カンジダ症 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 咽頭炎 | 0 | 0 | 1 (1.5) 1 | 1 (0.7) 1 |
| 副鼻腔炎 | 0 | 0 | 1 (1.5) 1 | 1 (0.7) 1 |
| 上気道感染 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 尿路感染 | 0 | 0 | 1 (1.5) 2 | 1 (0.7) 2 |
| 胃腸障害 | 1 (1.5) 2 | 5 (7.1) 8 | 3 (4.5) 5 | 8 (5.8) 13 |
| アフタ性潰瘍 | 0 | 1 (1.4) 1 | 1 (1.5) 1 | 2 (1.5) 2 |
| 下痢 | 0 | 2 (2.9) 2 | 0 | 2 (1.5) 2 |
| 悪心 | 1 (1.5) 1 | 1 (1.4) 1 | 1 (1.5) 2 | 2 (1.5) 3 |
| 口内乾燥 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 消化不良 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 鼓腸 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 胃食道逆流性疾患 | 0 | 0 | 1 (1.5) 1 | 1 (0.7) 1 |
| 口腔内潰瘍形成 | 0 | 0 | 1 (1.5) 1 | 1 (0.7) 1 |
| 嘔吐 | 1 (1.5) 1 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 臨床検査 | 1 (1.5) 1 | 3 (4.3) 5 | 2 (3.0) 2 | 5 (3.6) 7 |
| 血中コレステロール増加 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 血圧上昇 | 0 | 0 | 1 (1.5) 1 | 1 (0.7) 1 |
| 血中トリグリセリド増加 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |

| System Organ Class<br>Preferred Term [n (%) m] | Placebo<br>(N=66) | BMS-986165 6 mg QD<br>(N=70) | BMS-986165 12 mg QD<br>(N=67) | Total BMS-986165<br>(N=137) |
|---|---|---|---|---|
| ヘモグロビン減少 | 0 | 0 | 1 (1.5) 1 | 1 (0.7) 1 |
| 低比重リポ蛋白増加 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 好中球数減少 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 白血球数減少 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 肝酵素上昇 | 1 (1.5) 1 | 0 | 0 | 0 |
| 神経系障害 | 0 | 2 (2.9) 3 | 2 (3.0) 5 | 4 (2.9) 8 |
| 浮動性めまい | 0 | 1 (1.4) 1 | 2 (3.0) 3 | 3 (2.2) 4 |
| 頭痛 | 0 | 1 (1.4) 1 | 1 (1.5) 2 | 2 (1.5) 3 |
| 錯感覚 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | 2 (2.9) 2 | 0 | 2 (1.5) 2 |
| 注射部位不快感 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 発熱 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | 2 (2.9) 2 | 0 | 2 (1.5) 2 |
| 筋肉痛 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 四肢痛 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 血液およびリンパ系障害 | 2 (3.0) 2 | 0 | 1 (1.5) 1 | 1 (0.7) 1 |
| 白血球減少症 | 1 (1.5) 1 | 0 | 1 (1.5) 1 | 1 (0.7) 1 |
| 貧血 | 1 (1.5) 1 | 0 | 0 | 0 |

| System Organ Class<br>Preferred Term [n (%) m] | Placebo<br>(N=66) | BMS-986165 6 mg QD<br>(N=70) | BMS-986165 12 mg QD<br>(N=67) | Total BMS-986165<br>(N=137) |
|---|---|---|---|---|
| 代謝および栄養障害 | 1 (1.5) 1 | 0 | 1 (1.5) 1 | 1 (0.7) 1 |
| 高トリグリセリド血症 | 0 | 0 | 1 (1.5) 1 | 1 (0.7) 1 |
| 食欲減退 | 1 (1.5) 1 | 0 | 0 | 0 |
| 血管障害 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |
| 高血圧 | 0 | 1 (1.4) 1 | 0 | 1 (0.7) 1 |

MedDRA: 23.0
Note: Includes events with a start date between first dose and the Week 16 visit date [inclusive] for subjects that continue to Part B and events that are reported between first dose and 30 days after last dose of study drug for subjects that discontinued early in Part A.
Source: IM011084 Part A Interim CSR Table S.6.2.2