

総説

TYK2阻害剤：乾癬治療への革新的アプローチの展望

多田 弥生¹井上 聖香²

要 旨

乾癬治療の新たな選択肢として2022年9月に承認された経口低分子薬デュークラバシチニブ（製品名：ソーテイクツ[®]錠6mg）は、チロシンキナーゼ2（TYK2）のシュードキナーゼドメインに結合することにより、高い選択性でTYK2をアロステリックに阻害し、乾癬の病態形成に関わるインターロイキン（IL）-23、IL-12、I型インターフェロンなどのサイトカインシグナル伝達を抑制する。デュークラバシチニブは、中等症から重症の乾癬患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験POETYK PSO-1において、投与16週後のPsoriasis Area and Severity Index（PASI）75達成率が58.4%とプラセボを上回る有効性を示した。また、POETYK PSO-1試験および海外第Ⅲ相試験POETYK PSO-2の長期継続試験では、忍容性は良好であり、有害事象による中止率は低く、3年間を通じて一貫した安全性プロファイルと持続的な有効性が示された。ただし、デュークラバシチニブ投与時には重篤な感染症の発現に注意が必要であり、定期的な問診や検査が欠かせない。本稿では、乾癬の免疫学的病態におけるTYK2の役割、デュークラバシチニブの特徴、臨床成績、適正使用情報について述べる。

はじめに

乾癬は、免疫系の過剰反応によって引き起こされる、紅斑や皮膚の厚い鱗屑を特徴とする慢性かつ再発性の炎症性皮膚疾患である。患者は、症状や治療による身体的負担に加え

て、外観などによる精神的負担を感じており、日常生活に及ぼす影響は深刻である（図1）¹⁾²⁾。さらに乾癬の疾病負荷は生涯を通じて蓄積するとされており、その影響は若年の患者ほど大きいことから²⁾、早期に疾患をコントロールすることが重要である。

1：帝京大学医学部 皮膚科学講座

2：ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 メディカル部門

責任著者連絡先：帝京大学医学部 皮膚科学講座 多田弥生

〒173-8605 東京都板橋区加賀2-11-1

Tel：03-3964-2473 Fax：03-5375-5314 E-mail：ytada-ky@umin.ac.jp

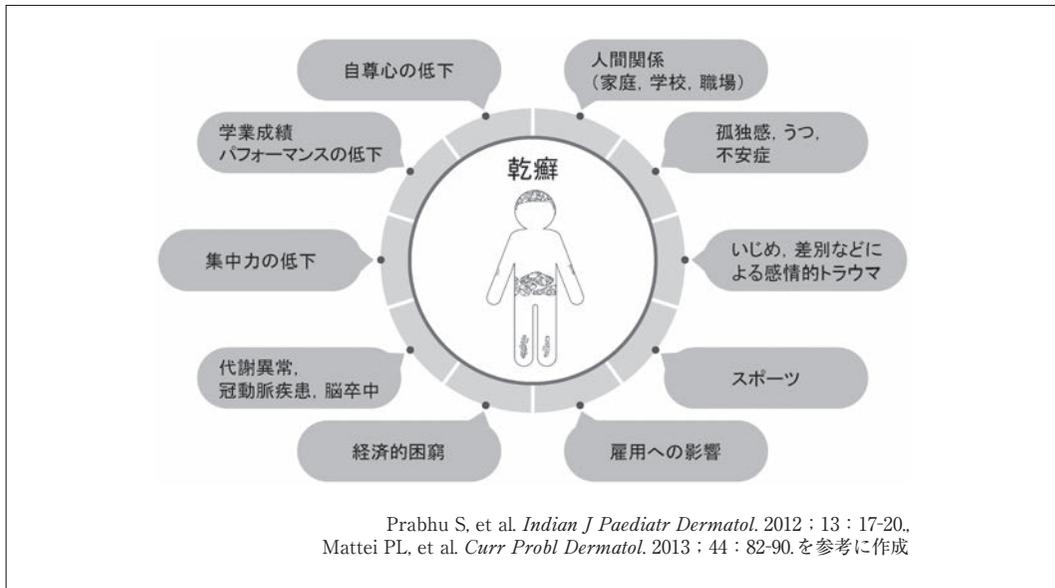


図1 乾癬による疾病負荷¹⁾²⁾

乾癬は病態により、尋常性乾癬、乾癬性関節炎、滴状乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬の5つの病型に分類され、このうち尋常性乾癬が全体の約9割を占めるとされる³⁾⁴⁾。2011年7月から1年間の健康保険組合レセプト情報(JMDCデータベース)に基づく国内の乾癬患者数は約56万人と推計されており⁵⁾、乳幼児から高齢者まで幅広い年齢層で発症がみられる⁶⁾。男女比は約2:1で男性が多く、発症年齢は男性では30歳代、女性では20歳代が最も多い⁴⁾。

乾癬の発症や増悪には、外的刺激、感染症、薬剤、喫煙、食生活などの外的要因や肥満、高血圧、糖尿病、脂質異常症などの内的要因、遺伝要因が影響することが広く認識されている。特にメタボリック症候群との関連性は注目されており、JMDC保険者データベースに基づく解析では、乾癬患者における高血圧や脂質異常症、糖尿病などの罹患率は、母集団に対して約2倍であると報告されている⁵⁾。

乾癬の薬物療法は、その病態形成に重要な役割を果たすインターロイキン(interleukin:

IL)-17, IL-23, tumor necrosis factor (TNF) α などのサイトカインをターゲットとした生物学的製剤の登場により、近年著しい進歩を遂げた。さらに、細胞内cyclic adenosine monophosphate (cAMP)の分解を抑制して過剰な炎症反応を抑制するような低分子薬の開発も進められ、2022年9月には、既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、膿疱性乾癬および乾癬性紅皮症を適応症として、チロシンキナーゼ2 (tyrosine kinase 2: TYK2) 阻害剤であるデュークラバシチニブ(製品名: ソーテイクツ[®]錠6mg)が承認された。本稿では、乾癬の免疫学的病態におけるTYK2の役割、ならびにデュークラバシチニブの乾癬治療への応用に関する現在の知見と適正使用情報について概説する。

乾癬の治療ゴール

乾癬の治療は、病態の解明とともに進歩し、新しい治療薬が続々と誕生している。治療に対する基本的な考え方は、乾癬治療のピラミッ

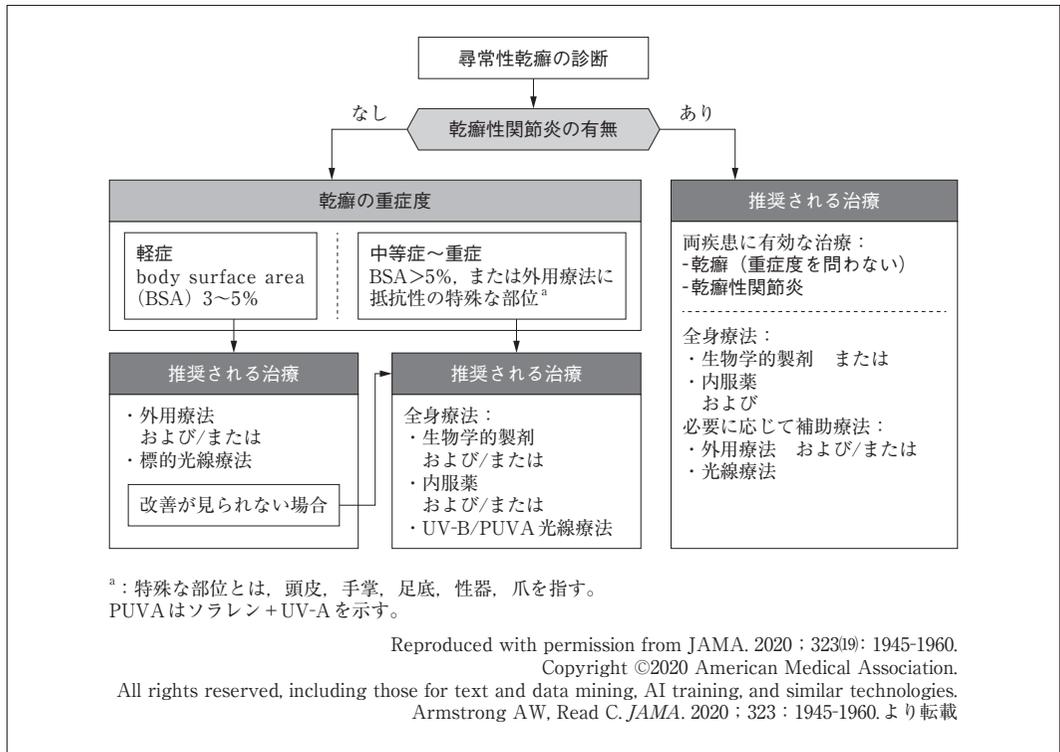


図2 乾癬に対する治療アプローチ¹⁰⁾

ド計画として知られており⁷⁾⁸⁾、外用療法を基本とし、光線療法、内服療法、生物学的製剤のなかから、患者の症状に応じた強度の治療を選択するという考え方がコンセンサスを得ている。しかし、近年では、患者の病態や生活スタイルに合わせた治療選択がより重視されるようになってきた。

症状が軽度の場合は、外用薬を用いることに変わりはない。一方、全身療法への移行が必要と考えられるクライテリアとしては、従来、The Rule of Tens (Psoriasis Area and Severity Index [PASI] >10, Body Surface Area [BSA] >10, Dermatology Life Quality Index [DLQI] >10のいずれかを満たす)が広く使用されてきたが⁹⁾、最近では、関節症状がなくても、BSAが5%を超える、あるいは特殊な部位の皮疹が存在する場合には全身療法の適応があるという考え方が示されてい

る(図2)¹⁰⁾。また、International Psoriasis Councilからはデルファイ法に基づいた乾癬の重症度分類が提唱されており、以下の少なくとも1つを満たす患者が全身療法の候補となるとされている¹¹⁾。

- ① BSA 10%超の乾癬
- ② 特殊な部位に乾癬が存在する場合(例：顔面、頭皮、手掌、足底、性器、爪)
- ③ 外用療法が効果を示さない場合

このように、乾癬診療においては、個々の患者の病態に応じて治療法が選択されるようになり、治療の個別化が進みつつある。また、新薬の登場や治療に対する新たな考え方が提唱されたことで、治療選択肢は多様化し、治療成績も向上している。

治療ゴールの設定においては、乾癬の重症度評価指標であるPASIが基準とされている。過去の臨床試験では、PASI 75(治療開始前

と比較して75%以上の改善)が目標とされていたが、近年では生物学的製剤の開発に伴い、PASI 75よりもPASI 90を目標とすべきであるという見解が一般的になってきており¹²⁾、PASI 100(皮疹が全くない状態)も達成可能な目標になりつつある¹³⁾。

治療目標の設定には、医師の評価だけでなく、患者の治療満足度やquality of life (QOL)も考慮する必要がある。乾癬患者は、皮疹の重症度が低くてもQOLやメンタルヘルスが低下することがあり¹⁴⁾、症状の不安や管理、再発や進行に対する不安を感じる人が多い¹⁵⁾。医師と患者の間で治療目標が一致しない場合も多く、患者は皮疹の完全消失を強く望む一方、医師は患者の治療理解が不十分であると感ずることがある¹⁶⁾。このギャップを埋めるためには、患者に十分な情報提供を行い、Shared Decision Makingを行うことが重要である⁷⁾。

乾癬の免疫学的病態

乾癬は、表皮の角化細胞(ケラチノサイト)の増殖亢進、表皮のターンオーバーの亢進、角化異常を特徴とする全身性の慢性炎症性疾患である。発症トリガーは明らかでないが、遺伝因子と環境因子、自然免疫と適応免疫が複雑に絡み合っ発症に至ると考えられている¹⁷⁾。

皮膚に感染症や外傷など何らかの刺激が加わると、ケラチノサイトから放出された抗菌ペプチドなどが形質細胞様樹状細胞を刺激し、I型インターフェロン(interferon: IFN)が放出される。I型IFNは骨髄系樹状細胞を活性化し、活性化された骨髄系樹状細胞はTNF α やIL-23を産生する。IL-23は、ナイーブT細胞からTh17細胞への分化を誘導する主要なサイトカインであり、IL-23により刺激されたTh17細胞や3型自然リンパ球からはIL-17やTNF α などが産生される。これらのサイトカインはケラチノサイトを活性化し、異常な細胞増殖や炎症性サイトカイン、ケモカインを

誘導して炎症反応を引き起こす。さらに活性化したケラチノサイトからは抗菌ペプチドが産生され、反応がループ的に持続することになる¹⁷⁾。

通常、トリガーとなった感染症などが収まると、この一連のプロセスも収束する。しかし、何らかの遺伝因子や環境因子によって、これらのプロセスのいずれかが過剰に活性化した状態が持続すると、このループが収束せず、自律的に増悪することで慢性的な炎症状態と表皮の肥厚を誘導する。これが乾癬の病態であると考えられている(図3)¹⁷⁾。

乾癬の病態形成におけるTYK2の関与

中等症から重症の乾癬に対する薬物療法では、生物学的製剤や低分子薬など、発症機序にターゲットを絞った治療薬が開発され、アウトカムの改善をもたらしているが、効果の持続性、安全性・忍容性、投与の利便性、コストなどに関してはいまだアンメット・ニーズが存在する¹⁷⁾¹⁸⁾。こうしたなか、乾癬治療の新たなターゲット分子として着目されたのがTYK2である。

TYK2は非受容体型チロシンキナーゼの一種であるJanus kinase (JAK)ファミリーに属する分子であり、IL-23、IL-12、I型IFNなどのサイトカインの受容体に結合し、その下流のシグナル伝達を担っている¹⁹⁾。受容体にサイトカインが結合するとJAKのリン酸化と対応するSignal Transducers and Activator of Transcription (STAT)のリン酸化が起こり、STATは二量体を形成して核内に移行し、サイトカインに応じた遺伝子群の転写を促進する(図4)¹⁹⁾。例えば、I型IFNが骨髄系樹状細胞上のI型IFN受容体に結合すると、細胞内ではTYK2およびJAK1がリン酸化され、対応するSTAT1およびSTAT2のリン酸化、二量体化を経て、核内での遺伝子転写が亢進し、IL-23が産生される。さらに、Th17細胞

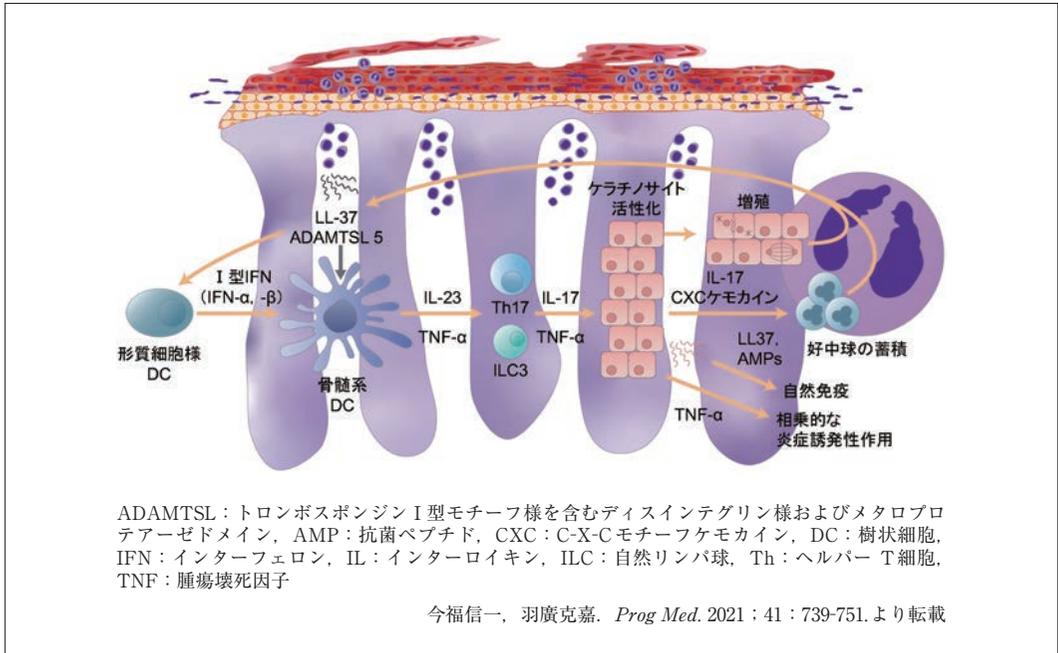


図3 乾癬の病態形成¹⁷⁾

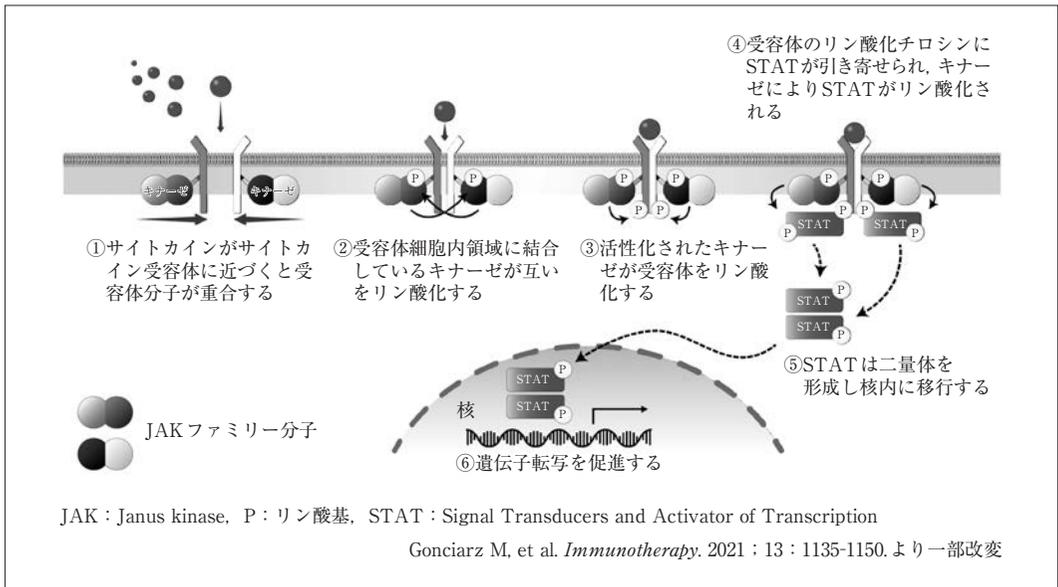


図4 JAK/STATシグナル伝達経路¹⁹⁾

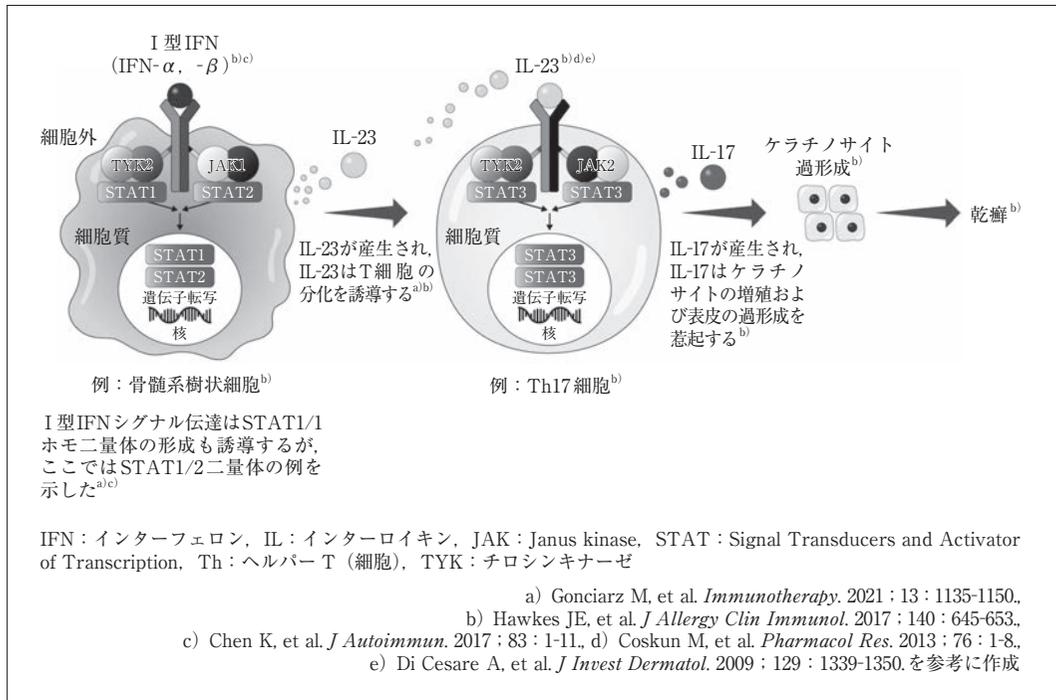


図5 ケラチノサイト過形成を引き起こすシグナル伝達における TYK2 の関与^{19)~23)}

上の IL-23 受容体に IL-23 が結合すると、細胞内では TYK2 と JAK2 がリン酸化され、STAT3 のリン酸化、二量体化を経て、核内での遺伝子転写が促進され IL-17 が産生される。IL-17 はケラチノサイトの増殖と表皮の過形成を惹起し、乾癬の病態形成へとつながる (図5)^{19)~23)}。

Tyk2 遺伝子欠損マウスや *Tyk2* に自然突然変異を持つマウス、TYK2 のキナーゼ活性を低下させる *TYK2* の一塩基多型 (rs34536443, P1104A アレル) を持つヒトの細胞および *Tyk2* ノックインマウスでは、IL-23、IL-12、I 型 IFN のシグナル応答が減少することが報告されており^{24)~26)}、これらのサイトカインのシグナル伝達には TYK2 が重要な役割を果たしていることが示唆される。また、近年のゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study: GWAS) では、乾癬に特異的な遺伝子座が多数同定されており、そのなかには *TYK2* も含まれている (図6)²⁷⁾。例えば、TYK2 の

キナーゼ活性を低下させる rs34536443 の変異は乾癬の発症に対して保護的に働き、ヘテロ接合体に比べてホモ接合体の発症オッズ比の低下が大きい²⁸⁾。さらに興味深いことに、rs34536443 の変異は、欧州の血統においては自己免疫疾患を除いて死亡や悪性腫瘍などの健康指標に影響を及ぼさず、免疫不全関連感染症による入院増加をもたらさないことも示された²⁸⁾。こうした知見に基づき、TYK2 は乾癬治療の主要なターゲット分子になると考えられ、TYK2 を選択的に阻害する薬剤の開発が進められた。

デュークラバシチニブによる
TYK2 の選択的阻害

デュークラバシチニブは、「既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、膿疱性乾癬および乾癬性紅皮症」を適応とする経口投与可能な TYK2

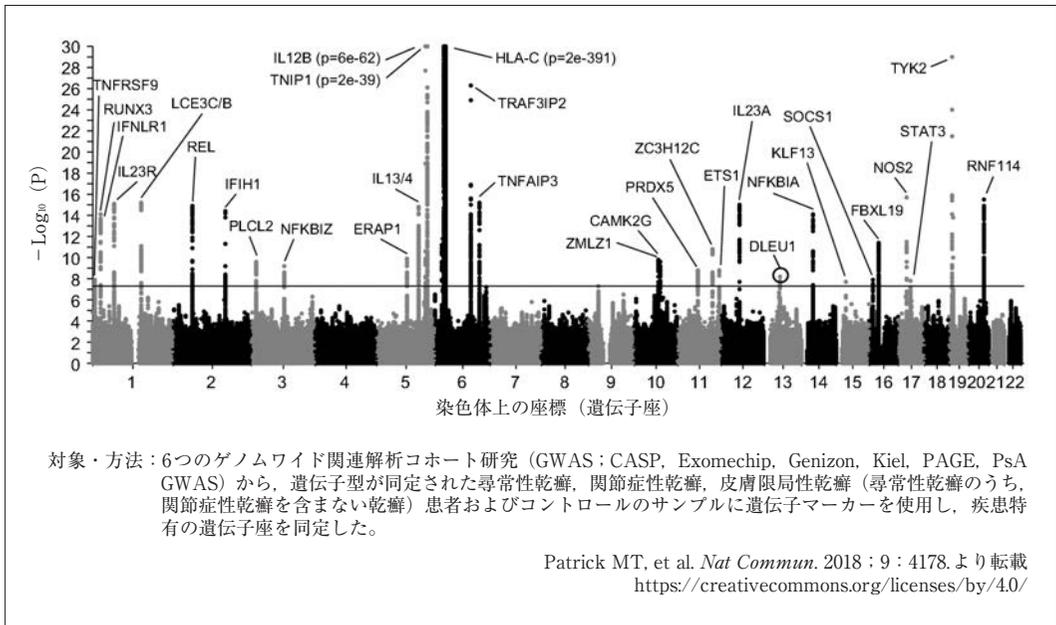


図6 尋常性乾癬に特異的な遺伝子座²⁷⁾

阻害剤である。本剤は、ヒト免疫細胞を用いたアッセイにおいてTYK2を選択的に阻害し、IL-23, IL-12, IFN- α , IFN- β で惹起されるSTAT1, 2, 3, 5のリン酸化を抑制することが示されている²⁹⁾。また、乾癬と同様の発症機序によるIL-23誘導性のマウス耳介炎症モデルでは、耳介の肥厚を用量依存的に抑制し、組織学的評価において表皮過形成および炎症性細胞の浸潤を用量依存的に抑制することや、皮膚生検のpolymerase chain reaction (PCR) 分析において炎症性サイトカインとIL-23受容体の遺伝子発現を抑制することが確認された³⁰⁾。

デュークラバシチニブは、TYK2に対する高い選択性を示すが、その鍵は、アロステリック阻害にあるとされる。JAKファミリーは、JAK1, JAK2, JAK3, TYK2から構成される。これらの分子は、キナーゼドメイン（キナーゼ活性あり）と、機能制御部位とも呼ばれるシュードキナーゼドメイン（キナーゼ活性なし）を有しており、キナーゼドメイン内の触媒部位にadenosine triphosphate (ATP) が

結合するとJAKがリン酸化を受け、活性化する。従来のJAK1, JAK2, JAK3阻害剤は、ATP結合部位を競合的に阻害することでJAKのリン酸化を妨げ、サイトカインのシグナル伝達を阻害するが（図7）³⁰⁾³¹⁾、JAK間でATP結合部位の構造が類似しているため、選択性の高い阻害剤の開発は困難であった³⁰⁾。これに対し、デュークラバシチニブは、JAK間で相同性が保存されたキナーゼドメインではなく、シュードキナーゼドメインに結合し、分子内相互作用により触媒部位の構造を変化させることで、アロステリックにATPの結合を妨げ、酵素活性を阻害する（図7）³⁰⁾。こうした機序により、デュークラバシチニブはJAK1, JAK2, JAK3を阻害することなく、TYK2を選択的に阻害することが可能となる。そのため、JAK1, JAK2, JAK3阻害剤でみられるような毒性を軽減できる可能性があり、安全性の面でのメリットが期待されている³¹⁾。

TYK2阻害によるリスクとしては、TYK2が関与するIL-23, IL-12, I型IFNなどのサイ

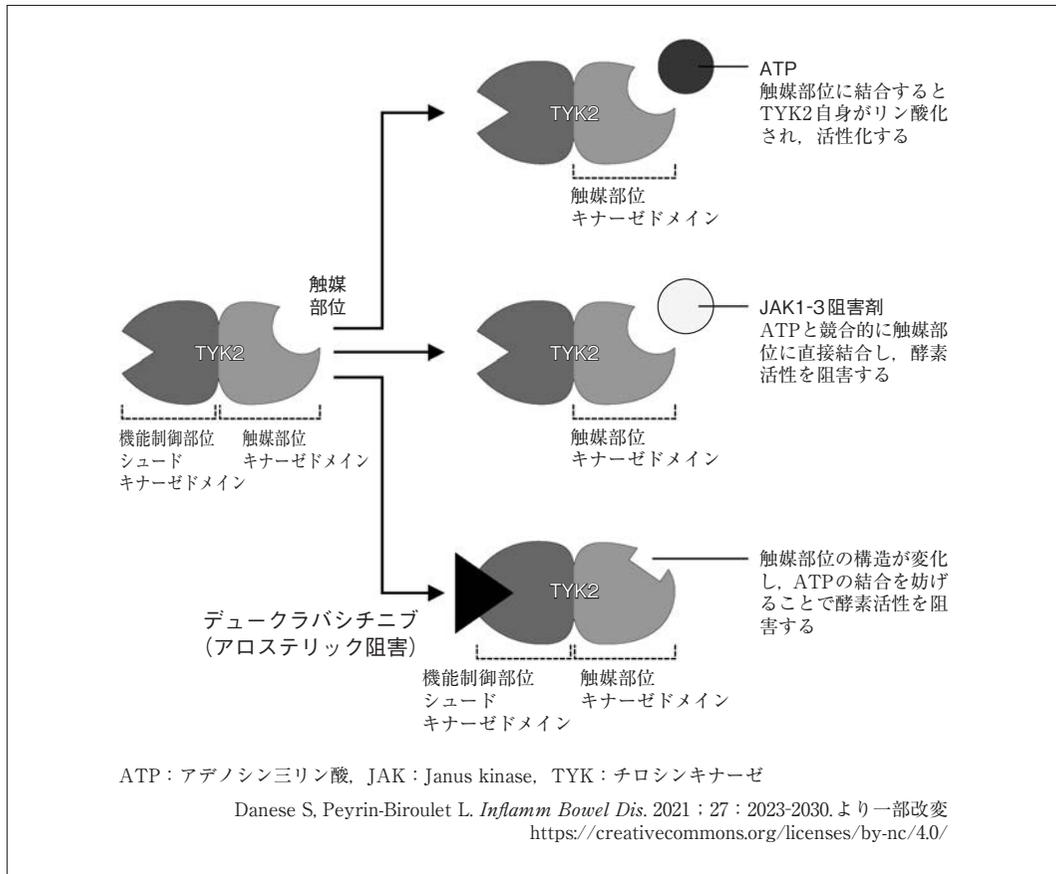


図7 TYK2に対するアロステリック阻害作用³¹⁾

トカインシグナル伝達経路が、細菌やウイルスなどの感染に対する免疫監視機構に関わっていることから、感染症のリスク増加が懸念される。実際、TYK2欠損症の患者はマイコバクテリアやウイルス感染症のリスクが高いことが報告されている^{32)~34)}。ただし、これらの患者でみられるウイルス感染症は低頻度であることに加え、予後良好であり、一部の患者は特筆すべきウイルス感染症の既往を有していない^{32)~34)}。また、TYK2のキナーゼ活性を低下させるミスセンス変異 (P1104A アレル, rs34536443 マイナーアレル) のホモ接合体については、結核などのマイコバクテリア感染のリスクを高めるとの報告がある一方で³⁵⁾、マイコバクテリアやウイルス、真菌感染による

入院リスクの上昇とは関連しないとの報告もある²⁸⁾。

一方、IFN- α および IL-12 は抗腫瘍免疫応答にも関与するため³⁶⁾³⁷⁾、TYK2 の阻害は抗腫瘍免疫応答を減弱させる可能性があり、動物モデルでは、TYK2 欠損マウスにおいて腫瘍免疫監視能が障害されることが報告されている³⁸⁾³⁹⁾。しかし、ヒトでは、TYK2 欠損症の患者において悪性腫瘍のリスクが高いとの報告はない⁴⁰⁾。また、癌データベースでは、TYK2 の機能欠損または低発現は一般に予後不良と関連するが、逆に TYK2 高発現が腫瘍化に関連するとのデータもあり、一定の見解は得られていない⁴⁰⁾。

デュークラバシチニブの臨床成績

1. 国際共同第Ⅲ相臨床試験IM011-046 (POETYK PSO-1) および海外第Ⅲ相臨床試験IM011-047 (POETYK PSO-2)

POETYK PSO-1試験は、日本人66例を含む中等症から重症の局面型皮膚疹を有する乾癬患者666例を対象に、デュークラバシチニブ(6mgを1日1回投与)の安全性および有効性をプラセボおよび経口ホスホジエステラーゼ(phosphodiesterase:PDE)4阻害剤であるアプレミラスト(1回30mgを1日2回投与)と比較した、52週間の国際共同無作為化二重盲検第Ⅲ相臨床試験である⁴¹⁾。また、POETYK PSO-2試験は、国外で実施された中等症から重症の局面型皮膚疹を有する乾癬患者1020例を対象とした52週間の無作為化二重盲検プラセボおよびアプレミラスト対照並行群間比較試験である⁴²⁾。

POETYK PSO-1試験の主要評価項目であるプラセボ群と比較した投与16週のPASI 75達成率はデュークラバシチニブ群58.4%、プラセボ群12.7%であった。また、もう1つの主要評価項目である、プラセボ群と比較した投与16週の医師による皮膚病変の静的総合評価(static Physician's Global Assessment:sPGA) 0/1達成率はデュークラバシチニブ群53.6%、プラセボ群7.2%であり、2つの主要評価項目で統計学的な有意差が認められ(いずれも $p<0.0001$, 層別Cochran-Mantel-Haenszel [CMH] 検定), デュークラバシチニブのプラセボに対する優越性が検証された(図8)。

POETYK PSO-1試験の有害事象の発現率および主な有害事象を表1に示す。投与52週までの安全性プロファイルは、投与16週までと同様であった。

POETYK PSO-2試験においても、有効性・安全性ともにPOETYK PSO-1試験と同様の傾向がみられた。

2. 国内第Ⅲ相臨床試験IM011-066 (POETYK PSO-4)

POETYK PSO-4試験は中等症から重症の局面型皮膚疹を有する日本人の乾癬(plaque psoriasis:PP)患者63例、汎発型膿疱性乾癬(generalized pustular psoriasis:GPP)患者3例、乾癬性紅皮症(erythrodermic psoriasis:EP)患者8例を対象とした単一群オープンラベル試験である⁴³⁾。

PP集団における投与16週のPASI 75達成率(nonresponder imputation [NRI] 解析)は76.2%(48/63例)であり、投与52週のPASI 75, PASI 90, PASI 100達成率(as observed 解析)はそれぞれ86.7%, 66.7%, 31.7%であった(図9)。また、PP集団における投与16週のsPGA 0/1達成率(NRI解析)は82.5%(52/63例)であった(図9)。

52週後までの有害事象の発現状況を表2に示す。日本人特有の新たな安全性の懸念は認められず、GPPおよびEP患者の安全性プロファイルもPP患者とおおむね一貫していた。

以上の臨床試験結果から、デュークラバシチニブはこれまでの全身療法で効果が不十分であった患者に対する有望な治療選択肢となる可能性が示された。

3. 第Ⅲ相POETYK試験の3年間の安全性と有効性の結果

POETYK PSO-1試験、およびPOETYK PSO-2試験において52週間の投与が終了した患者をオープンラベル継続試験(POETYK LTE)に登録してデュークラバシチニブを継続投与し、3年間の安全性および有効性を評価した⁴⁴⁾。安全性解析対象は、POETYK PSO-1試験、POETYK PSO-2試験またはPOETYK LTE試験においてデュークラバシチニブが少なくとも1回投与された患者1519例であり、有効性解析対象はPOETYK PSO-1試験またはPOETYK PSO-2試験のDay1からデュークラバシチニブが継続投与され、POETYK LTE試験に登録された513例で

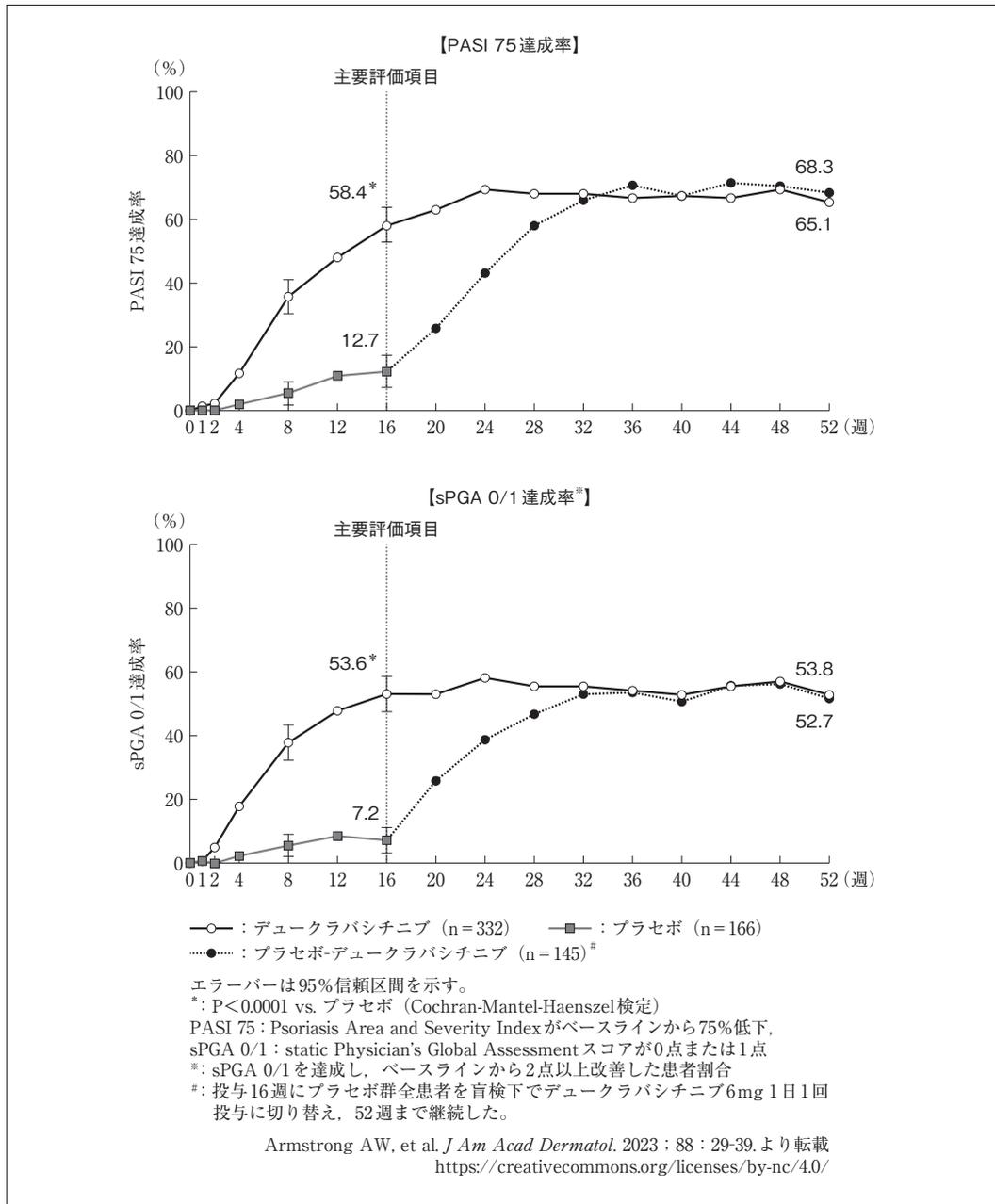


図8 デュークラバシチニブの有効性 (POETYK PSO-1試験)⁴¹⁾

表1 デュークラバシチニブの安全性 (POETYK PSO-1 試験)⁽¹⁾

有害事象の内訳	投与0～16週					
	プラセボ (n=165) 例 (%)		デュークラバシチニブ (n=332) 例 (%)		アプレミラスト (n=168) 例 (%)	
全有害事象	70 (42.4)		176 (53.0)		93 (55.4)	
重篤な有害事象	9 (5.5)		7 (2.1)		4 (2.4)	
副作用	20 (12.1)		65 (19.6)		36 (21.4)	
投与中止に至った有害事象	7 (4.2)		6 (1.8)		10 (6.0)	
死亡	1* (0.6)		0 (0.0)		0 (0.0)	
主な有害事象 [†]						
上咽頭炎	7 (4.2)		21 (6.3)		14 (8.3)	
上気道感染	6 (3.6)		21 (6.3)		3 (1.8)	
頭痛	5 (3.0)		16 (4.8)		17 (10.1)	
下痢	6 (3.6)		13 (3.9)		17 (10.1)	
悪心	4 (2.4)		7 (2.1)		19 (11.3)	

有害事象の内訳	投与0～52週					
	プラセボ (n=165) 合計 PY=46.9		デュークラバシチニブ (n=531) 合計 PY=419.1		アプレミラスト (n=168) 合計 PY=115.8	
	n	EAIR/100 PY [‡]	n	EAIR/100 PY [‡]	n	EAIR/100 PY [‡]
全有害事象	70	202.5	395	211.8	127	234.3
重篤な有害事象	9	19.2	31	7.5	6	5.2
副作用	20	45.2	117	33.1	45	46.9
投与中止に至った有害事象	7	14.7	14	3.3	12	10.3
死亡	1*	2.1	0	0.0	0	0.0
主な有害事象 [§]						
上咽頭炎	7	14.7	96	25.4	26	24.3
上気道感染	6	12.5	50	12.5	6	5.2
頭痛	5	10.5	35	8.6	23	21.7
下痢	6	12.7	30	7.3	19	17.6
悪心	4	8.4	7	1.7	21	19.9
関節痛	2	4.1	22	5.3	6	5.2
咳嗽	3	6.3	15	3.6	2	1.7
高血圧	0	0.0	14	3.4	9	7.9
乾癬	7	14.8	9	2.1	5	4.3
消化不良	0	0.0	3	0.7	6	5.2
筋肉痛	0	0.0	3	0.7	6	5.2

(表つづく)

[表1 デュークラバシチニブの安全性 (POETYK PSO-1 試験)⁴¹⁾ のつづき]

有害事象の内訳	投与0～52週					
	プラセボ (n = 165) 合計 PY = 46.9		デュークラバシチニブ (n = 531) 合計 PY = 419.1		アプレミラスト (n = 168) 合計 PY = 115.8	
	n	EAIR/100 PY [‡]	n	EAIR/100 PY [‡]	n	EAIR/100 PY [‡]
注目すべき有害事象						
皮膚事象						
ざ瘡	0	0.0	15	3.6	0	0.0
毛包炎	0	0.0	9	2.1	2	1.7
感染症および寄生虫症						
重篤な感染症	1	2.1	6	1.4	3	2.6
带状疱疹	0	0.0	5 [¶]	1.2 [¶]	0	0.0

EAIR：曝露期間調整発現率，PY：人・年

*：プラセボ群の57歳の白人女性患者は投与23日目に心臓突然死により死亡した。本症例は肥満，閉塞型睡眠時無呼吸症候群，高血圧性心血管疾患の既往を有していた。

†：いずれかの群で5%以上の患者に発現した有害事象。

‡：安全性データは，治療への曝露期間が異なることを考慮し，100人・年あたりの曝露調整発現率 (EAIR/100 PY) で示す。

§：いずれかの群でEAIR/100 PY 5以上の患者に発現した有害事象。

¶：带状疱疹はいずれの症例も非重篤，非播種性であり，投与中止に至ることはなかった。

Armstrong AW, et al. *J Am Acad Dermatol.* 2023 ; 88 : 29-39. より転載
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

あった。

曝露期間で調整した全有害事象，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象，死亡，および带状疱疹，主要心血管系イベント，悪性腫瘍などの注目すべき有害事象の発現率は，1年後に比べて3年後で同程度または減少していた (表3, 4)。また，デュークラバシチニブの臨床的有効性はPOETYK LTE試験開始時から3年後まで維持されており，POETYK LTE試験開始時および3年後のPASI 75達成率はそれぞれ72.6%および73.2%，PASI 90達成率はそれぞれ45.6%および48.1%，sPGA 0/1達成率はそれぞれ58.1%および54.1%であった (modified NRI解析) (図10)。

以上のように，デュークラバシチニブは3年にわたる持続的な有効性と一貫した安全性が示されており，今後，さらに長期の安全性・有効性を明らかにしていくことが求められる。

注意すべき副作用の発現状況

POETYK PSO-1 試験およびPOETYK PSO-2 試験の統合解析における16週までの感染症の副作用の発現率は，デュークラバシチニブ群5.7% (48/842例)，プラセボ群3.3% (14/419例)，アプレミラスト群4.7% (20/422例) であった⁴⁵⁾。いずれの群でも，感染症のほとんどは非重篤かつ軽度から中程度であり，重篤な感染症の副作用は，デュークラバシチニブ群1例 (上気道感染)，プラセボ群1例 (蜂巣炎)，アプレミラスト群1例 (限局性感染) であった⁴⁵⁾。また，52週までの長期投与においても感染症の発現率の増加は認められなかった⁴⁵⁾。2年間の継続試験では，重篤な感染症の増加が認められたが，これはCOVID-19感染症の流行に起因するものである⁴⁴⁾。POETYK PSO-1 試験の日本人集団と国内第Ⅲ相試験 [p.22 (214) につづく]

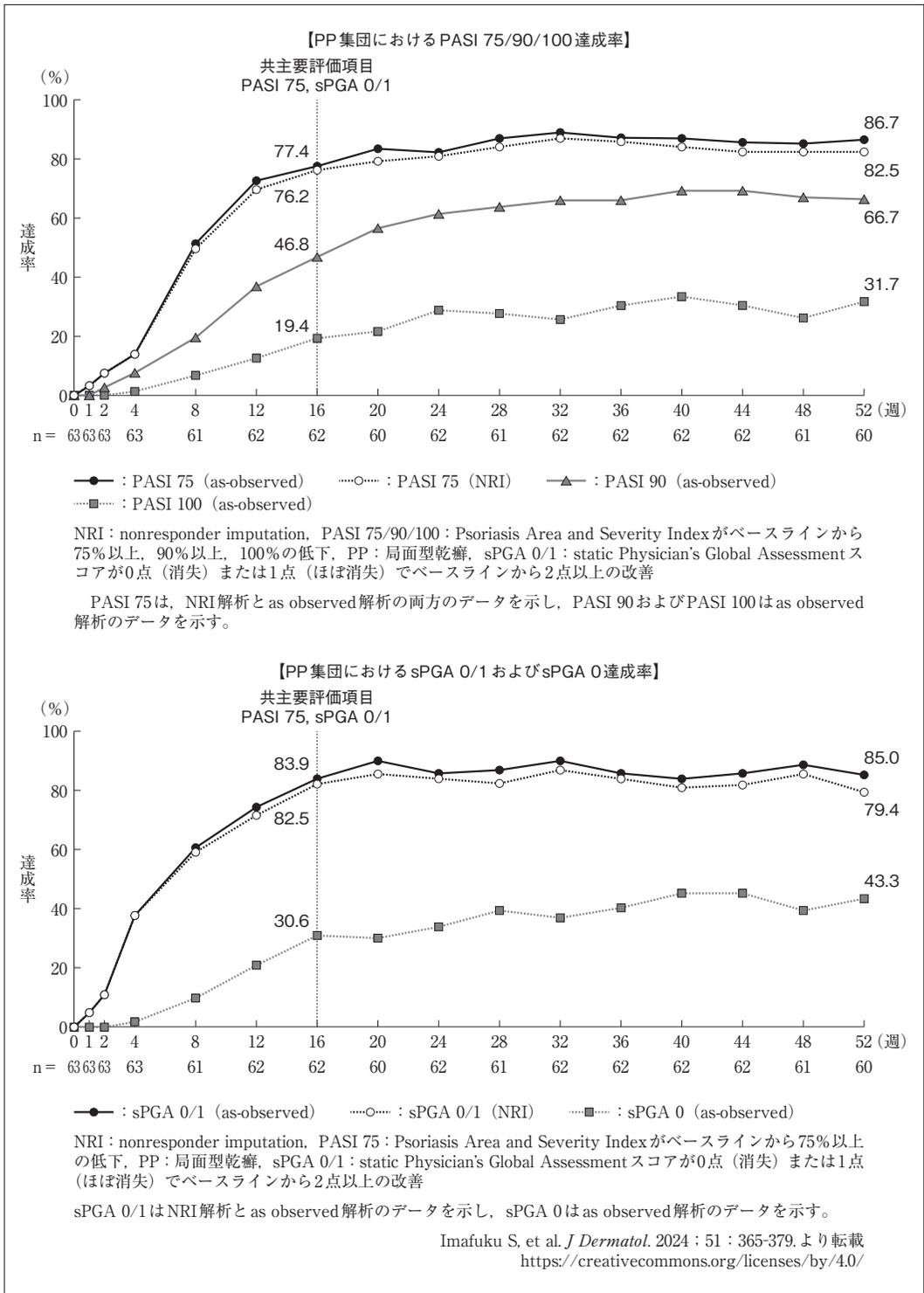


図9 日本人乾癬患者におけるデュークラバシチニブの有効性 (POETYK PSO-4試験)⁴³⁾

表2 日本人乾癬患者におけるデュークラバシチニブの安全性 (POETYK PSO-4試験)⁴³⁾

52週後までの安全性の要約

有害事象の内訳	局面型乾癬 (PP) (n=63)		汎発型膿疱性乾癬 (GPP) (n=3)		乾癬性紅皮症 (EP) (n=8)	
	n (%)	EAIR/100 PY	n (%)	EAIR/100 PY	n (%)	EAIR/100 PY
有害事象 ^a	47 (74.6)	172.6	3 (100)	21915.0 ^b	7 (87.5)	279.7
死亡	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象 ^a	4 (6.3)	6.7	0	0	1 (12.5)	14.6
投与中止に至った有害事象 ^c	2 (3.2)	3.3	0	0	2 (25.0)	29.8
PP集団で5%以上の患者に認められた有害事象 ^d						
上咽頭炎	20 (31.7)	41.4	0	0	3 (37.5)	54.3
ざ瘡	5 (7.9)	8.8	1 (33.3)	47.3	1 (12.5)	16.8
歯周炎	4 (6.3)	6.8	0	0	0	0
上気道感染	4 (6.3)	6.8	0	0	0	0

EAIR：曝露期間調整発現率, PY：人・年

^a：最終投与後30日以内に発現した有害事象および重篤な有害事象を記録した。

^b：本群の患者数は少数であった。

^c：PP集団では乾癬増悪 (n=1) および好中球数減少 (n=1), EP集団では光線過敏性反応 (n=1) およびホジキンリンパ腫 (n=1) を含む。

^d：このほか、発熱が3例 [4.1%, PP集団1例 (1.6%) およびGPP集団2例 (66.7%)] に認められた。

52週後までに認められた注目すべき有害事象

注目すべき有害事象 (基本語：PT)	局面型乾癬 (PP) (n=63)		汎発型膿疱性乾癬 (GPP) (n=3)		乾癬性紅皮症 (EP) (n=8)	
	n (%)	EAIR/100 PY	n (%)	EAIR/100 PY	n (%)	EAIR/100 PY
皮膚事象						
ざ瘡	5 (7.9)	8.8	1 (33.3)	47.3	1 (12.5)	16.8
毛包炎	1 (1.6)	1.6	0	0	0	0
感染症事象						
帯状疱疹	1 (1.6)	1.6	0	0	0	0
悪性腫瘍事象						
ホジキンリンパ腫	0	0	0	0	1 (12.5) ^a	14.6
MACE	0	0	0	0	0	0
VTE	0	0	0	0	0	0

EAIR：曝露期間調整発現率, MACE：主要心血管イベント, PY：人・年, VTE：静脈血栓塞栓症

^a：試験期間中に発現した唯一のホジキンリンパ腫の症例

Imafuku S, et al. *J Dermatol.* 2024 ; 51 : 365-379. より転載
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

表3 デュークセラバシチニブの長期安全性 (1年後 vs. 3年後)^{a,4)}

有害事象の内訳	1年後 ^b (POETYK PSO-1 + PSO-2)				3年後 (POETYK PSO-1 + PSO-2 + LTE)			
	プラセボ (n = 666) 合計PY = 240.9 ^c		アプレミラスト 30mg 1日2回 (n = 422) 合計PY = 221.1		デュークセラバシチニブ 6mg 1日1回 (n = 1364) 合計PY = 969.0 ^d		デュークセラバシチニブ 6mg 1日1回 (N = 1519) 合計PY = 3294.3 ^{c,d}	
	n (%)	EAIR/100 PY (95% CI)	n (%)	EAIR/100 PY (95% CI)	n (%)	EAIR/100 PY (95% CI)	累積n (%)	EAIR/100 PY (95% CI)
全有害事象	347 (52.1)	217.4 (195.7-241.5)	299 (70.9)	281.1 (250.9-314.8)	995 (72.9)	229.2 (215.4-243.9)	1269 (83.5)	144.8 (137.1-153.0)
重篤な有害事象	14 (2.1)	5.7 (3.4-9.6)	9 (2.1)	4.0 (2.1-7.7)	55 (4.0)	5.7 (4.4-7.4)	167 (11.0)	5.5 (4.7-6.4)
有害事象による投与中止	23 (3.5)	9.3 (6.2-14.0)	26 (6.2)	11.6 (7.9-17.1)	43 (3.2)	4.4 (3.3-5.9)	78 (5.1)	2.4 (2.0-3.0)
死亡	1 (0.2)	0.4 (0.1-2.8)	1 (0.2)	0.4 (0.1-3.1)	2 (0.1) ^e	0.2 (0.1-0.8)	10 (0.7) ^{f,g}	0.3 (0.2-0.6)
主な有害事象 (EAIR/100 PY 5以上)								
上咽頭炎	54 (8.1)	22.7 (17.4-29.7)	54 (12.8)	25.9 (19.9-33.9)	229 (16.8)	26.1 (23.0-29.8)	302 (19.9)	11.4 (10.2-12.7)
COVID-19 ^g	2 (0.3)	0.8 (0.2-3.2)	0	0	5 (0.4)	0.5 (0.2-1.2)	242 (15.9)	8.0 (7.1-9.1)
上気道感染	33 (5.0)	13.5 (9.6-19.1)	27 (6.4)	12.4 (8.5-18.0)	124 (9.1)	13.4 (11.3-16.0)	182 (12.0)	6.2 (5.4-7.2)
頭痛	21 (3.2)	8.6 (5.6-13.1)	53 (12.6)	26.0 (19.9-34.0)	80 (5.9)	8.5 (6.8-10.5)	104 (6.8)	3.4 (2.8-4.2)
関節痛	21 (3.2)	8.5 (5.6-13.1)	17 (4.0)	7.7 (4.8-12.3)	55 (4.0)	5.7 (4.4-7.4)	101 (6.6)	3.3 (2.7-4.0)
下痢	28 (4.2)	11.5 (7.9-16.7)	54 (12.8)	26.5 (20.3-34.6)	69 (5.1)	7.3 (5.7-9.2)	91 (6.0)	3.0 (2.4-3.6)

CI：信頼区間, EAIR：曝露期間調整発現率, LTE：長期延長, PY：人・年

^a：安全性は as-treated 集団を対象として評価した。この期間を通じて、すべての患者がデュークセラバシチニブ 6mg 1日1回を継続投与されていたわけではなかった。
^b：POETYK PSO-1 および PSO-2 試験 (0~52週) の統合患者集団を示す。
^c：2022年6月15日のデータカットオフ日までにPOETYK LTE 試験に登録されたPOETYK PSO-1 および PSO-2 試験の統合患者集団を示す。
^d：合計PYは示された期間におけるデュークセラバシチニブの総曝露期間に相当する。

^e：POETYK PSO-1 および PSO-2 試験の1年後までに、1例が禁止薬 (レフルノミド) を使用したためにデュークセラバシチニブを4日間投与後に中止し、その9日後に心不全および敗血症により死亡した。もう1例の死亡は16~52週時に発生し、死因は肝細胞癌であった。本患者はC型肝炎ウイルス感染症と肝硬変の既往歴を有していた。いずれの死亡も治療との関連性はないと判断された。

^f：52週時から3年時までに死亡した8例のうち、7例はCOVID-19による死亡であった (いずれの患者も重症化のリスク因子を有しており、2例の死亡は治療責任医師により治療との関連性があると判断されたが、残る5例の死亡は治療との関連性はないと判断された)。1例は心血管リスク因子を有する患者で大動脈瘤破裂により死亡した。本患者は治療との関連性はないと治療責任医師により判断された。また、1例が試験薬中止から30日以降に死因不明で死亡した。本症例はデータセットに誤って含まれていたことから (プロトコールに規定されている30日間の追跡期間外に起こったイベント)、3年データには含まなかった。
^g：POETYK PSO-1 試験, POETYK PSO-2 試験およびPOETYK LTE 試験は COVID-19 流行下で実施された。

Reproduced with permission from JAMA Dermatol. 2024 ; doi : 10.1001/jamadermatol.2024.4688. Copyright ©2024 American Medical Association.
 All rights reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.
 Armstrong AW, et al. JAMA Dermatol. 2025 ; 161 : 56-66. より転載

表4 注日すべき有害事象の累積発現率 (1年後 vs. 3年後)^{a, 4)}

有害事象の内訳	1年後 ^b (POETYK PSO-1 + PSO-2)		3年後 ^b (POETYK PSO-1 + PSO-2 + LTE)	
	プラセボ (n = 666) 合計PY = 240.9 ^d	アプレミラスト 30mg 1日2回 (n = 422) 合計PY = 221.1	デュークラバシチニブ6mg 1日1回 (n = 1364) 合計PY = 969.0 ^e	デュークラバシチニブ6mg 1日1回 (N = 1519) 合計PY = 3294.3 ^{c, d}
	n (%)	EAIR/100 PY (95% CI)	n (%)	EAIR/100 PY (95% CI)
重篤な感染症 ^e	2 (0.3)	0.8 (0.2-3.2)	4 (0.9)	1.8 (0.7-4.7)
带状疱疹 ^g	1 (0.2)	0.4 (0.1-2.8)	0	0
眼部带状疱疹 ^h	0	0	0	0
COVID-19				
重篤なCOVID-19 ^e	0	0	0	0
重篤なCOVID-19肺炎 ^e	0	0	1 (0.2)	0.4 (0.1-3.1)
MACE ^c	3 (0.5)	1.2 (0.4-3.7)	2 (0.5)	0.9 (0.2-3.5)
VTEイベント ^j	0	0	0	0
悪性腫瘍	0	0	2 (0.5)	0.9 (0.2-3.5)
NMSC	0	0	1 (0.2)	0.4 (0.1-3.1)
基底細胞癌	0	0	0	0
扁平上皮癌	0	0	1 (0.2)	0.4 (0.1-3.1)
NMSCを除く悪性腫瘍	0	0	1 (0.2)	0.4 (0.1-3.1)
注日すべき皮膚イベント				
ざ瘡	1 (0.2)	0.4 (0.1-2.8)	0	0
毛包炎	0	0	2 (0.5)	0.9 (0.2-3.5)
その他の注日すべき有害事象				
横紋筋融解症	0	0	0	0
口腔潰瘍	0	0	0	0
			2 (0.1) ^m	0.2 (0.1-0.8)
			18 (1.3)	1.8 (1.2-2.9)
			2 (0.1)	0 (0.0-0.2)
			37 (2.4)	1.2 (0.8-1.6)
			77 (5.1)	2.5 (2.0-3.1) ^f
			19 (1.3)	0.6 (0.4-0.9)
			1 (0.1)	0 (0.0-0.2)
			37 (2.4)	1.2 (0.8-1.6)
			14 (0.9)	0.4 (0.3-0.7)
			11 (0.7)	0.3 (0.2-0.6)
			3 (0.2)	0.1 (0.0-0.3)
			28 (1.8)	0.9 (0.6-1.3)
			14 (0.9)	0.4 (0.3-0.7)
			10 (0.7)	0.3 (0.2-0.6)
			4 (0.3) ^j	0.1 (0.0-0.3)
			15 (1.0) ^l	0.5 (0.3-0.8)
			41 (2.7)	1.3 (1.0-1.8)
			34 (2.2)	1.1 (0.8-1.5)

CI：信頼区間，EAIR：曝露調整発現率，LTE：長期延長，MACE：主要心血管イベント，NMSC：非黒色腫皮膚癌，PY：人・年，VTE：静脈血栓塞栓症
 a：安全性はas-treated集団を対象として評価した。この期間を通じて、すべての患者がデュークラバシチニブ6mg 1日1回を継続的に投与されていたわけではなかった。

b：POETYK PSO-1およびPSO-2試験（0～52週）の統合患者集団を示す。

c：2022年6月15日のデータカットオフ日までにPOETYK LTE試験に登録されたPOETYK PSO-1およびPSO-2試験の統合患者集団を示す。

d：合計PYは示された期間におけるデュークラバシチニブの総曝露期間に相当する。

e：POETYK PSO-1試験，POETYK PSO-2試験およびPOETYK LTE試験はCOVID-19流行下で実施された。

f：デュークラバシチニブ群における重篤な感染症の発現率は，解析からCOVID-19を除外した場合，0.9/100 PYであった。

g：帯状疱疹のコードを有するデュークラバシチニブ群の1例は，帯状疱疹感染に関連する角膜/眼疾患を有していた。本症例は，眼科医により水痘・带状疱疹ウイルス抗原検査（上皮細胞）陽性と診断された。

h：眼瞼膨張を呈し，眼部带状疱疹のコードを有するデュークラバシチニブ群の1例は眼科医に紹介され，正常と診断された。ヘルペスウイルス感染と関連する角膜/眼疾患は認められなかった。

i：MACEは，非致死的大脑卒中，非致死的心筋梗塞，心血管死と定義された。デュークラバシチニブを投与された患者で1年後までに認められたMACEは，致死性心不全（n=1），脳血管障害/脳卒中（n=1），心筋梗塞（n=1）であり，3年後までに認められたMACE（累積）は脳出血（n=1），虚血性脳卒中（n=1），脳血管障害/脳卒中（n=2），急性心筋梗塞（n=3），心筋梗塞（n=2），致死的大動脈瘤破裂（n=1），心停止（n=1）である。

j：VTEは深部静脈血栓症および肺塞栓症と定義した。デュークラバシチニブを投与された患者で1年後までに認められたVTEイベントは深部静脈血栓症（n=1），肺塞栓症（n=1）であり，3年後までに認められたVTEイベント（累積）は深部静脈血栓症（n=2），肺塞栓症（n=1）である（深部静脈血栓症の新規イベントは2年目に発現した。3年目には新たなVTEイベントの発現はなかった）。これらの症例の経過については報告済みである。標準的な医療管理後，すべてのイベントは回復し，再発はなかった。いずれのイベントも治療との関連性はないと治験責任医師により判断された。

k：扁平上皮癌，皮膚扁平上皮癌およびボージェン病の基本語（PT）を含む。

l：内訳は乳癌（n=2），浸潤性乳癌（n=1），乳管内増殖性病変（n=1），肺腺癌（n=1），肺腺癌（n=1），大腸癌（n=1），腸癌（n=1），肝細胞癌（n=1），B細胞性リンパ腫（n=1），節性辺縁帯B細胞リンパ腫（n=1），ホジキン病（n=1），急性前骨髄球性白血病（n=1），悪性メラノーマ（n=2），口腔内扁平上皮癌（n=1）である。

m：1例は，激しい運動後に筋肉痛を伴う横紋筋融解症を経験した。もう1例は，高血圧，慢性閉塞性肺疾患，睡眠時無呼吸および喫煙の既往歴があり，広範囲の末梢動脈疾患のセツティングにおいて，膝窩動脈血栓による虚血傷害後に下腿コンパートメント症候群を発症した後，肝炎を伴う横紋筋融解症を経験した。

Reproduced with permission from JAMA Dermatol. 2024 : doi : 10.1001/jamadermatol.2024.4688. Copyright ©2024 American Medical Association.
 All rights reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.
 Armstrong AW, et al. *JAMA Dermatol.* 2025 : 161 : 56-66. より転載

(POETYK PSO-4試験)の統合解析における52週までの感染症の副作用の発現率は9.2%(11/119例)であり、重篤な感染症として、肺炎(1例)が報告された⁴⁵⁾。なお、生物学的製剤やJAK1, JAK2, JAK3阻害剤で懸念されている活動性結核、間質性肺疾患、ニューモシスチス肺炎については、2024年6月現在、デュークラバシチニブでは報告されていない¹²⁾⁴⁶⁾⁴⁷⁾。デュークラバシチニブ投与中は十分な観察および問診を行うなど、感染症の徴候および症状に十分注意する必要がある。また、重篤な感染症が発現した場合は、感染症が消失するまで投与を中止する⁴⁵⁾。

悪性腫瘍に関しては、POETYK PSO-1試験とPOETYK PSO-2試験の52週後までの統合解析において、デュークラバシチニブと関連ありと判断された悪性腫瘍は認められなかったが、有害事象としてリンパ腫1例を含む悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)が0.2%(0.3/100人・年)に報告された⁴⁵⁾。また、国内第Ⅲ相試験であるPOETYK PSO-4試験では、重篤な有害事象として、EP集団においてホジキンリンパ腫が1例認められたが、デュークラバシチニブとの関連性はないと判断された⁴³⁾⁴⁵⁾。これらの臨床試験における悪性腫瘍の発現頻度は、一般的な乾癬患者やレジストリでの悪性腫瘍発現率(0.4~2.3/100人・年)と同程度であったが⁴⁸⁾⁴⁹⁾、詳細な評価には、より長期の安全性データが必要である。

デュークラバシチニブの投与にあたっては、心血管系事象、静脈血栓塞栓症、横紋筋融解症、ミオパチー、B型肝炎ウイルスの再活性化などにも注意が必要である。POETYK PSO-1試験とPOETYK PSO-2試験の52週後までの統合解析においては、心血管系事象の副作用としてデュークラバシチニブ群とアプレミラスト群で各1例の心筋梗塞が認められたが、プラセボ群では認められなかった。静脈血栓塞栓症については、デュークラバシチニブとの関連ありと判断された静脈血栓塞栓

症は認められなかったが、有害事象としてデュークラバシチニブ群で2例、静脈血栓塞栓症が認められた。プラセボ群およびアプレミラスト群では静脈血栓塞栓症は認められなかった。横紋筋融解症については、デュークラバシチニブ群でcreatin phosphokinase (CPK)増加を伴う軽度な横紋筋融解症の副作用が1例、有害事象として別の1例に横紋筋融解症が認められた。プラセボ群およびアプレミラスト群では横紋筋融解症は認められなかった。一方で、B型肝炎ウイルスの再活性化は、いずれの試験群でも認められなかったが、デュークラバシチニブの投与により再活性化の可能性があるため、投与前にB型肝炎ウイルス感染の検査を実施する必要がある⁴⁵⁾。各事象に関する注意事項や対処法については、デュークラバシチニブの適正使用ガイド⁴⁵⁾および日本皮膚科学会乾癬分子標的薬安全性検討委員会から出されている「乾癬におけるヤヌスキナーゼ(JAK)阻害内服薬(JAK1阻害薬とTYK2阻害薬)の使用ガイダンス」⁴⁶⁾を参照されたい。

安全性および有効性のモニタリング

乾癬の全身療法を受ける患者に対しては、副作用の回避および早期発見のために、投与開始前および投与中に定期的な問診や検査を行う必要がある。「乾癬におけるヤヌスキナーゼ(JAK)阻害内服薬(JAK1阻害薬とTYK2阻害薬)の使用ガイダンス」には、デュークラバシチニブ投与前に行うべき問診および検査項目、結核予防対策、B型肝炎対策、発熱、咳、呼吸困難に対するフローチャートが示されているので参考にされたい⁴⁶⁾。治療開始後も、定期的な問診、血液検査(血算、C-reactive protein [CRP]、肝・腎機能検査、 β -Dグルカン、KL-6、T-SPOTなど)、画像検査(胸部X線など)を行い、安全性を十分に担保する必要がある⁴⁶⁾。投与後の検査の間隔に関し

ては、基本的に「乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス」¹²⁾に準じるが（治療開始後1カ月、3カ月、6カ月、その後は6カ月に1回を目安に実施）、デュークラバシチニブの使用にあたっては特に慎重な観察を行い、6カ月以降の定期的な検査に関しても3カ月に1回を目安に症例に応じた適切な間隔で行うことが推奨されている⁴⁶⁾。

おわりに

乾癬に対する内服薬として、アプレミラストが2017年に発売され、メトトレキサートが2019年より公知申請で乾癬に処方可能となった。また、2021年にはJAK阻害剤のウバダシチニブが乾癬性関節炎に適応拡大となった。しかし、生物学的製剤に匹敵する有効性を示し、かつ安全性の比較的高い内服薬はアンメット・ニーズであった。そのようななかで、2022年に発売されたデュークラバシチニブは、長期安全性および有効性については更なる評価が必要であるものの、これまでのところ目立った重篤な有害事象などは報告されておらず、有望な治療選択肢になると考えられる。デュークラバシチニブの投与にあたっては、ウイルス、細菌などによる感染症の徴候または症状に十分注意し、適正使用ガイド⁴⁵⁾や「乾癬におけるヤヌスキナーゼ（JAK）阻害内服薬（JAK1阻害薬とTYK2阻害薬）の使用ガイダンス」⁴⁶⁾を遵守しながら適正に使用することが求められる。

<謝辞>

本論文の作成および投稿に関する費用はブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社が負担しました。本論文の作成にあたり、執筆の支援をいただきましたEMC株式会社に御礼申し上げます。

利益相反

多田弥生はアッヴィ合同会社、アムジェン株式会社、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社、ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社、エーザイ株式会社、日本イーライリリー株式会社、株式会社JIMRO、協和キリン株式会社、レオファーマ株式会社、マルホ株式会社、田辺三菱製薬株式会社、サンファーマ株式会社、鳥居薬品株式会社、ユーシービージャパン株式会社より研究助成を、アッヴィ合同会社、アムジェン株式会社、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社、ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社、エーザイ株式会社、日本イーライリリー株式会社、ヤンセンファーマ株式会社、株式会社JIMRO、協和キリン株式会社、レオファーマ株式会社、マルホ株式会社、田辺三菱製薬株式会社、ノバルティスファーマ株式会社、サンファーマ株式会社、鳥居薬品株式会社、ユーシービージャパン株式会社より謝礼金を受領している。井上聖香はブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社の社員である。

参 考 文 献

- 1) Prabhu S, Sheno S. Quality of life issues in pediatric psoriasis. *Indian J Paediatr Dermatol*. 2012; **13**: 17-20.
- 2) Mattei PL, Corey KC, Kimball AB. Cumulative life course impairment: evidence for psoriasis. *Curr Probl Dermatol*. 2013; **44**: 82-90.
- 3) Levine D, Gottlieb A. Evaluation and management of psoriasis: an internist's guide. *Med Clin North Am*. 2009; **93**: 1291-1303.
- 4) Ito T, Takahashi H, Kawada A, et al. Epidemiological survey from 2009 to 2012 of psoriatic patients in Japanese Society for Psoriasis Research. *J Dermatol*. 2018; **45**: 293-301.
- 5) 照井 正, 中川秀己, 江藤隆史, 小澤 明. 健康保険組合レセプト情報を利用した乾癬の実態調査. *臨床医薬* 2014; **30**: 279-285.
- 6) Kubota K, Kamijima Y, Sato T, et al. Epidemiology of psoriasis and palmoplantar

- pustulosis : a nationwide study using the Japanese national claims database. *BMJ Open*. 2015 ; **5** : e006450.
- 7) 飯塚 一. 乾癬治療のピラミッド計画. 日皮会誌 2006 ; **116** : 1285-1293.
 - 8) 飯塚 一. 乾癬治療のピラミッド計画 2017. *J Visual Dermatol*. 2017 ; **16** : 850-851.
 - 9) Finlay AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol*. 2005 ; **152** : 861-867.
 - 10) Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis : A Review. *JAMA*. 2020 ; **323** : 1945-1960.
 - 11) Strober B, Ryan C, van de Kerkhof P, et al. Recategorization of psoriasis severity : Delphi consensus from the International Psoriasis Council. *J Am Acad Dermatol*. 2020 ; **82** : 117-122.
 - 12) 日本皮膚科学会乾癬分子標的薬安全性検討委員会. 乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス (2022年版). 日皮会誌 2022 ; **132** : 2271-2296.
 - 13) 森田明理. 特集 乾癬の診療update—病態・臨床の最新動向—巻頭言 企画にあたって. 日本臨牀 2023 ; **81** : 1772-1775.
 - 14) 大久保ゆかり. 皮膚疾患に対する心身医学的アプローチ : 乾癬. *MB Derma*. 2020 ; **301** : 40-48.
 - 15) Marty T, Khadar M, Autelitano L, et al. Patients' testimonies, feelings, complaints and emotional experiences with dermatoses on open social media : The French infodemiologic patient's free speech study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024 ; **38** : 1373-1382.
 - 16) Okubo Y, Tsuruta D, Tang AC, et al. Analysis of treatment goal alignment between Japanese psoriasis patients and their paired treating physicians. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 ; **32** : 606-614.
 - 17) 今福信一, 羽廣克嘉. TYK2の生理的意義と自己免疫疾患および炎症性疾患の治療ターゲットとしての可能性. *Prog Med*. 2021 ; **41** : 739-751.
 - 18) Imafuku S, Tada Y, Hippeli L, et al. Efficacy and safety of the selective TYK2 inhibitor, deucravacitinib, in Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis : Subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled, global phase 3 trial. *J Dermatol*. 2023 ; **50** : 588-595.
 - 19) Gonciarz M, Pawlak-Buś K, Leszczyński P, Owczarek W. TYK2 as a therapeutic target in the treatment of autoimmune and inflammatory diseases. *Immunotherapy*. 2021 ; **13** : 1135-1150.
 - 20) Hawkes JE, Chan TC, Krueger JG. Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 ; **140** : 645-653.
 - 21) Chen K, Liu J, Cao X. Regulation of type I interferon signaling in immunity and inflammation : A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2017 ; **83** : 1-11.
 - 22) Coskun M, Salem M, Pedersen J, Nielsen OH. Involvement of JAK/STAT signaling in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Pharmacol Res*. 2013 ; **76** : 1-8.
 - 23) Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2009 ; **129** : 1339-1350.
 - 24) Karaghiosoff M, Neubauer H, Lassnig C, et al. Partial impairment of cytokine responses in Tyk2-deficient mice. *Immunity*. 2000 ; **13** : 549-560.
 - 25) Shaw MH, Boyartchuk V, Wong S, et al. A natural mutation in the Tyk2 pseudokinase domain underlies altered susceptibility of B10.Q/J mice to infection and autoimmunity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 ; **100** : 11594-11599.

- 26) Gorman JA, Hundhausen C, Kinsman M, et al. The TYK2-P1104A autoimmune protective variant limits coordinate signals required to generate specialized T cell subsets. *Front Immunol.* 2019 ; **10** : 44.
- 27) Patrick MT, Stuart PE, Raja K, et al. Genetic signature to provide robust risk assessment of psoriatic arthritis development in psoriasis patients. *Nat Commun.* 2018 ; **9** : 4178.
- 28) Dendrou CA, Cortes A, Shipman L, et al. Resolving TYK2 locus genotype-to-phenotype differences in autoimmunity. *Sci Transl Med.* 2016 ; **8** : 363ra149.
- 29) Burke JR, Cheng L, Gillooly KM, et al. Autoimmune pathways in mice and humans are blocked by pharmacological stabilization of the TYK2 pseudokinase domain. *Sci Transl Med.* 2019 ; **11** : eaaw1736.
- 30) Wroblewski ST, Moslin R, Lin S, et al. Highly selective inhibition of tyrosine kinase 2 (TYK2) for the treatment of autoimmune diseases : Discovery of the allosteric inhibitor BMS-986165. *J Med Chem.* 2019 ; **62** : 8973-8995.
- 31) Danese S, Peyrin-Biroulet L. Selective Tyrosine Kinase 2 Inhibition for Treatment of Inflammatory Bowel Disease : New Hope on the Rise. *Inflamm Bowel Dis.* 2021 ; **27** : 2023-2030.
- 32) Minegishi Y, Saito M, Morio T, et al. Human tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity. *Immunity.* 2006 ; **25** : 745-755.
- 33) Kilic SS, Hacimustafaoglu M, Boisson-Dupuis S, et al. A patient with tyrosine kinase 2 deficiency without hyper-IgE syndrome. *J Pediatr.* 2012 ; **160** : 1055-1057.
- 34) Kreins AY, Ciancanelli MJ, Okada S, et al. Human TYK2 deficiency : Mycobacterial and viral infections without hyper-IgE syndrome. *J Exp Med.* 2015 ; **212** : 1641-1662.
- 35) Boisson-Dupuis S, Ramirez-Alejo N, Li Z, et al. Tuberculosis and impaired IL-23-dependent IFN- γ immunity in humans homozygous for a common TYK2 missense variant. *Sci Immunol.* 2018 ; **3** : eaau8714.
- 36) Vidal P. Interferon α in cancer immunoediting : From elimination to escape. *Scand J Immunol.* 2020 ; **91** : e12863.
- 37) Berraondo P, Etxeberria I, Ponz-Sarvisse M, Melero I. Revisiting Interleukin-12 as a Cancer Immunotherapy Agent. *Clin Cancer Res.* 2018 ; **24** : 2716-2718.
- 38) Stoiber D, Kovacic B, Schuster C, et al. TYK2 is a key regulator of the surveillance of B lymphoid tumors. *J Clin Invest.* 2004 ; **114** : 1650-1658.
- 39) Simma O, Zebedin E, Neugebauer N, et al. Identification of an indispensable role for tyrosine kinase 2 in CTL-mediated tumor surveillance. *Cancer Res.* 2009 ; **69** : 203-211.
- 40) Karjalainen A, Shoebridge S, Krunic M, et al. TYK2 in Tumor Immunosurveillance. *Cancers (Basel).* 2020 ; **12** : 150.
- 41) Armstrong AW, Gooderham M, Warren RB, et al. Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis : Efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 POETYPK PSO-1 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2023 ; **88** : 29-39.
- 42) Strober B, Thaçi D, Sofen H, et al. Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis : Efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, phase 3 Program for Evaluation of TYK2 inhibitor psoriasis second trial. *J Am Acad Dermatol.* 2023 ; **88** : 40-51.
- 43) Imafuku S, Okubo Y, Tada Y, et al.

- Deucravacitinib, an oral, selective, allosteric tyrosine kinase 2 inhibitor, in Japanese patients with moderate to severe plaque, erythrodermic, or generalized pustular psoriasis : Efficacy and safety results from an open-label, phase 3 trial. *J Dermatol.* 2024 ; **51** : 365-379.
- 44) Armstrong AW, Lebwohl M, Warren RB, et al. Safety and Efficacy of Deucravacitinib in Moderate to Severe Plaque Psoriasis For Up to 3 Years : An Open-Label Extension of Randomized Clinical Trials. *JAMA Dermatol.* 2025 ; **161** : 56-66.
- 45) ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社. ソーテイクツ[®]錠6mg 適正使用ガイド, 2023年12月改訂 (第3版).
<https://www.info.pmda.go.jp/go/rmp/material/62a9163c-77f7-446a-908d-f466d39b04fd> (2024年12月25日閲覧)
- 46) 日本皮膚科学会乾癬分子標的薬安全性検討委員会. 乾癬におけるヤススキナーゼ (JAK) 阻害内服薬 (JAK1阻害薬とTYK2阻害薬) の使用ガイダンス. 日皮会誌 2023 ; **133** : 1-12.
- 47) ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社. ソーテイクツ[®]錠6mg 市販直後調査結果.
<https://www.sotyktu.jp/professional/psoriasis/proper-use/eppv> (2024年12月25日閲覧)
- 48) Kimball AB, Schenfeld J, Accortt NA, et al. Cohort study of malignancies and hospitalized infectious events in treated and untreated patients with psoriasis and a general population in the United States. *Br J Dermatol.* 2015 ; **173** : 1183-1190.
- 49) Reich K, Mrowietz U, Radtke MA, et al. Drug safety of systemic treatments for psoriasis : results from The German Psoriasis Registry PsoBest. *Arch Dermatol Res.* 2015 ; **307** : 875-883.

Tyrosine Kinase 2 Inhibitors : Outlook for a Revolutionary Approach to Psoriasis Treatment

Yayoi Tada¹ and Seika Inoue²

1 : Department of Dermatology, Teikyo University School of Medicine

2 : Innovative Medicine Medical, Bristol-Myers Squibb

Corresponding author : Yayoi Tada

Department of Dermatology, Teikyo University School of Medicine, Japan

2-11-1 Kaga, Itabashi-ku, Tokyo 173-8605

E-mail : ytada-tyk@umin.ac.jp

Abstract

The oral small-molecule drug deucravacitinib (proprietary name : Sotyktu[®] Tablets 6mg) was approved in Japan as a new treatment option for psoriasis in September 2022. It allosterically inhibits tyrosine kinase 2 (TYK2) with high selectivity for the pseudokinase domain of TYK2, and hence suppresses the signaling of cytokines such as interleukin (IL)-23, and IL-12, type I interferon, which are involved in the pathogenesis of psoriasis. Deucravacitinib exhibited efficacy superior to placebo, as

58.4% of patients achieved a Psoriasis Area and Severity Index (PASI) of 75 after 16 weeks of treatment in the global phase III study POETYK PSO-1, which was conducted in patients with moderate-to-severe psoriasis. Moreover, deucravacitinib was well tolerated, with a low rate of discontinuation due to AEs and demonstrated a consistent safety profile and durable efficacy for up to 3 years of treatment in the long-term extension phases of POETYK PSO-1 and the global phase III study POETYK PSO-2. However, attention must be paid to the occurrence of serious infection during deucravacitinib administration : therefore, regular examinations and tests are indispensable. Herein, we describe the role of TYK2 in the immunopathology of psoriasis, and discuss the characteristics of deucravacitinib, clinical results, and proper use information.

(受理日 : 2025年1月17日)