

Arthritis & Rheumatology

Vol. 75, No. 2, February 2023, pp 242–252

DOI 10.1002/art.42391

© 2022 The Authors. *Arthritis & Rheumatology* published by Wiley Periodicals LLC on behalf of American College of Rheumatology.

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial](#) License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

AMERICAN COLLEGE
of RHEUMATOLOGY
Empowering Rheumatology Professionals

Deucravacitinib, a Tyrosine Kinase 2 Inhibitor, in Systemic Lupus Erythematosus: A Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial



Eric Morand,¹  Marilyn Pike,² Joan T. Merrill,³  Ronald van Vollenhoven,⁴ Victoria P. Werth,⁵  Coburn Hobar,⁶
Nikolay Delev,⁶ Vaishali Shah,⁶ Brian Sharkey,⁶ Thomas Wegman,⁶ Ian Catlett,⁶ Subhashis Banerjee,⁶
and Shalabh Singhal⁶

膠原病・リウマチ内科 Journal Club 2023.06.06 加地 紫苑

Eric Morand, et al. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75(2):242-52.

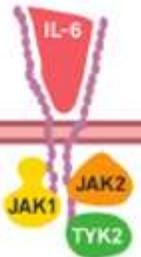
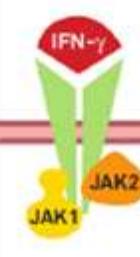
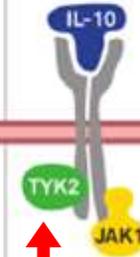
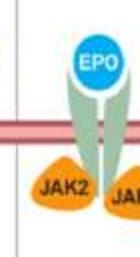
Agenda

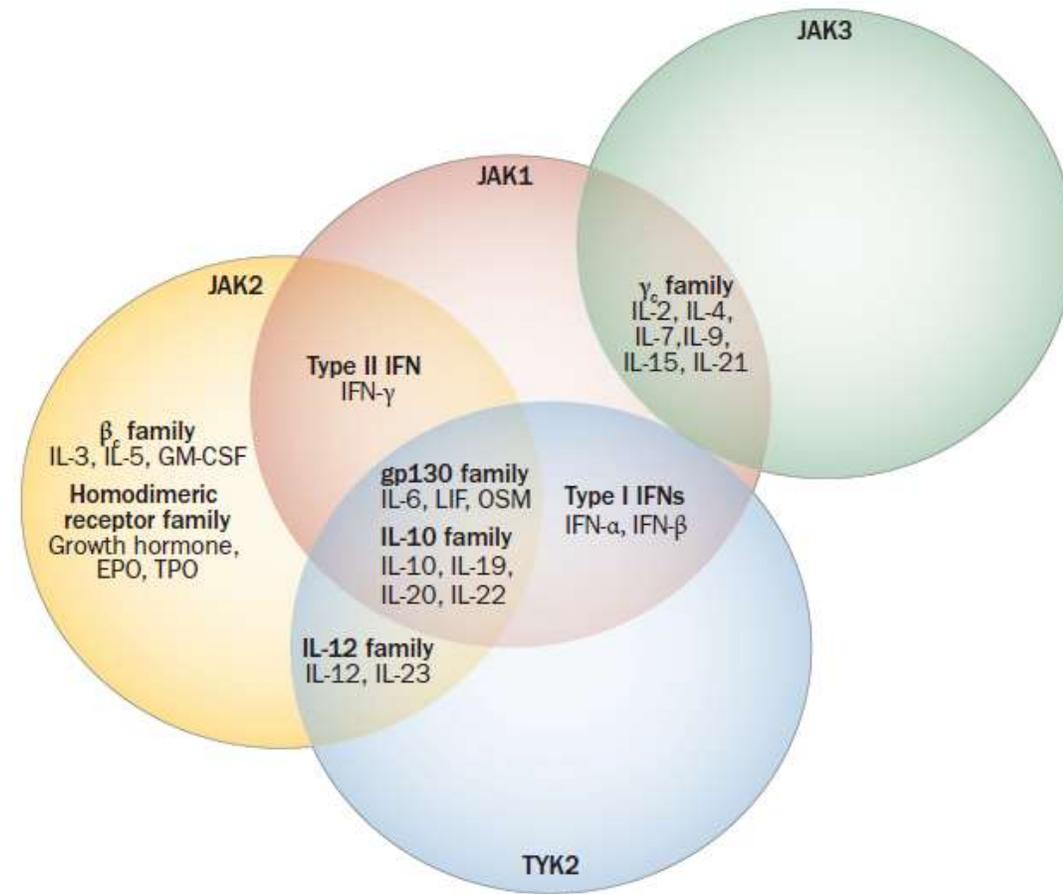
- Tyk2とは？
- Tyk2阻害薬 (Deucravacitinib) とは？

Agenda

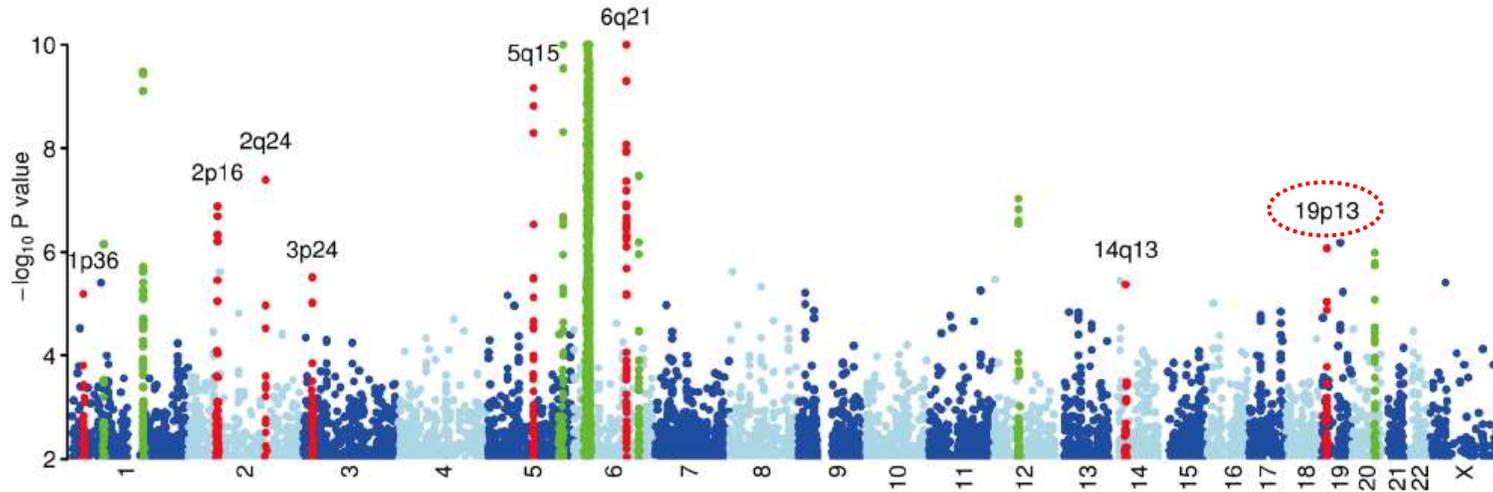
- Tyk2とは？
- Tyk2阻害薬 (Deucravacitinib) とは？

Tyk2: JAKファミリーメンバーの一つ

Disease	Cytokines						
	IL-2	IL-6	IFNs		IL-10	IL-12 and IL-23	GM-CSF
PsA	ND	No	ND	ND	ND	Yes	ND
axSpA	ND	No	ND	ND	ND	No	ND
RA	No	Yes	ND	ND	ND	No	Yes
IBD	ND	No	ND	ND	ND	Yes	ND
PsO	ND	No	ND	ND	ND	Yes	ND
Cytokine and cytokine receptor families	Cytokine receptor sharing the γ -chain (IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21)	Cytokine receptor sharing the gp130 (IL-6, IL-11, IL-13, IL-25, IL-27, IL-31)	IFN- γ receptor	Type I IFN Receptor (IFN α/β)	IL-10 family receptor (IL-10, IL-22)	Receptors for Cytokine sharing the IL-12R β 1 (IL-12, IL-23)	Homo-dimeric cytokine receptor (GM-CSF, EPO, TP, IL-3, IL-5)
							
	JAK1, JAK3	JAK1, JAK2, TYK2	JAK1, JAK2	JAK1, TYK2	JAK1, TYK2	JAK2, TYK2	JAK2, JAK2
	STAT 1, 3, 5, 6	STAT 1, 3, 5	STAT 1, 3, 5	STAT 1, 2, 3	STAT 1, 3, 5	STAT 3, 4	STAT 5

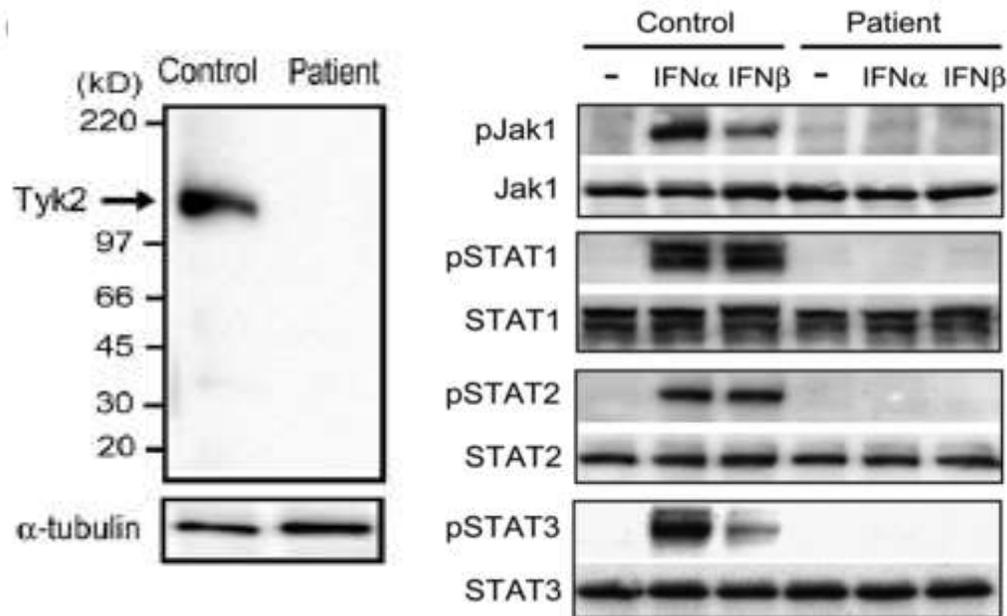


Tyk2: 乾癬の病態に関連するtype 1 IFN/Th17に関与

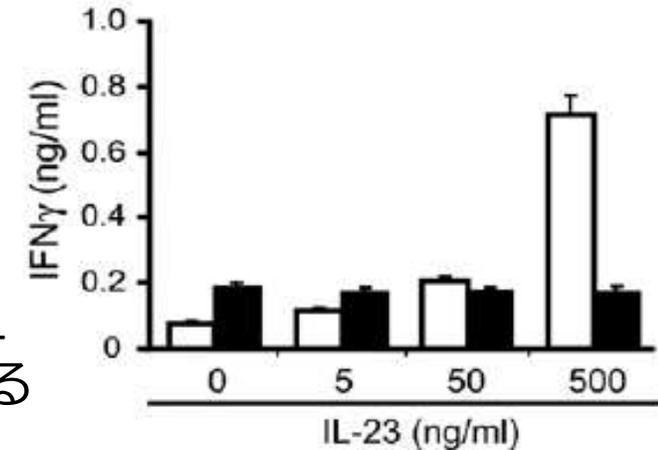


TYK2: GWASで乾癬感受性遺伝子座の1つとして同定された ($P=4.04 \times 10^{-11}$).

Strange A, et al. Nat Genet. 2010;42(11):985-90.

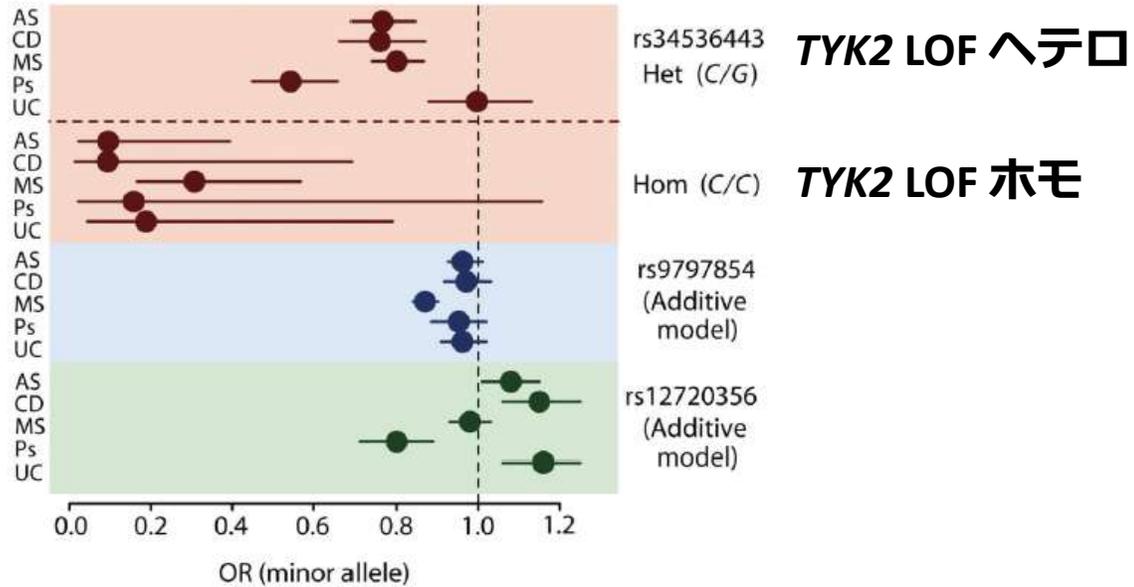


TYK2 ミスセンス変異患者type 1 IFN/IL-23 signal伝達とIL-23によるIFN- γ 産生が障害されている。



Minegishi Y, et al. Immunity 2006;25(5):745-55.

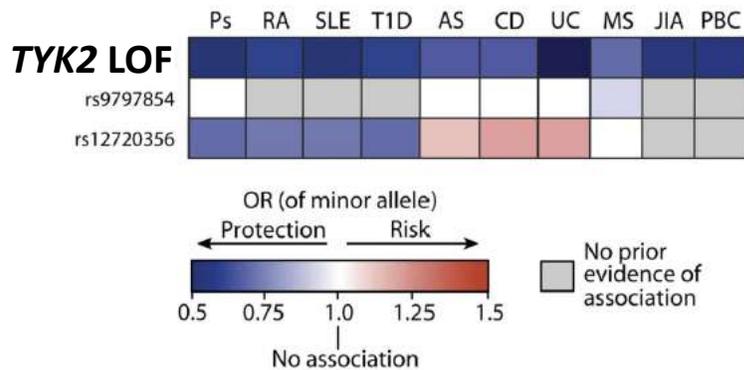
Tyk2機能喪失で自己免疫発症リスクが低下する



	— TYK2 LOF —			Total
	野生型	ヘテロ	ホモ	
In UK Biobank	105,794 (90.63%)	10,689 (9.16%)	249 (0.21%)	116,732 (100%)
Mycobacterial	20 (86.96%)	3 (13.04%)	0 (0.00%)	23
Specific bacterial (e.g. <i>S. aureus</i>)	54 (90.00%)	5 (8.33%)	1 (1.67%)	60
Specific viral (e.g. HSV, VZV, viral encephalitis)	93 (96.88%)	3 (3.12%)	0 (0.00%)	96
Mucocutaneous candidiasis	46 (88.46%)	6 (11.54%)	0 (0.00%)	52
Total	213 (92.21%)	17 (7.36%)	1 (0.43%)	231

TYK2 LOFのホモ接合型では、Mycobacterium, 細菌, virus, 真菌感染入院リスクの増加はなかった (TYK2完全欠損はMycobacteriumの感染リスク高)。

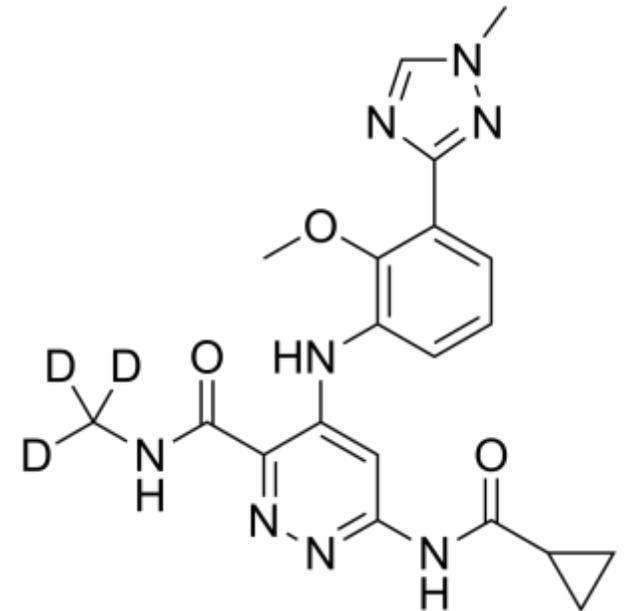
TYK2機能喪失 (LOF) ホモ接合型では、乾癬, IBD, SLEなど自己免疫疾患発症リスクが低い (protective)。



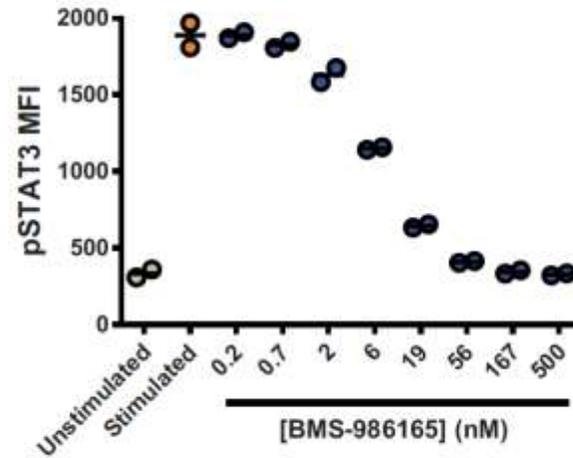
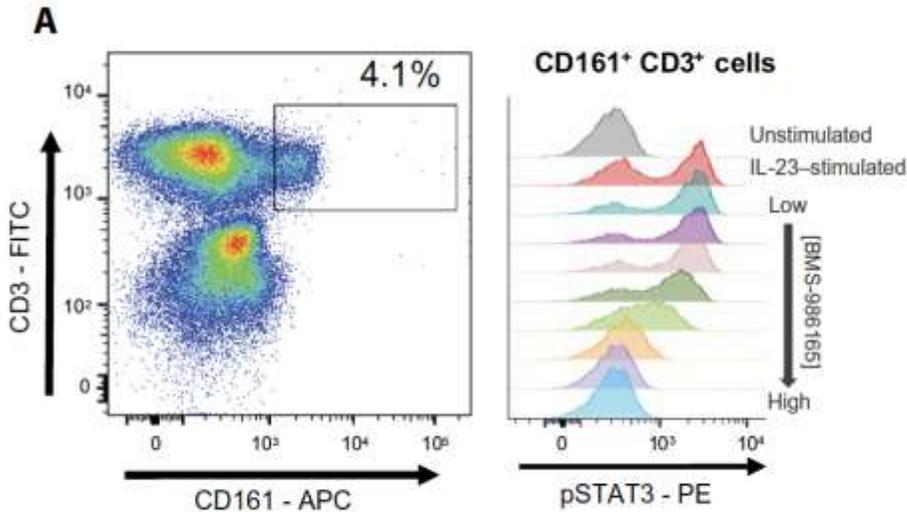
Agenda

- Tyk2とは？

- Tyk2阻害薬 (Deucravacitinib) とは？

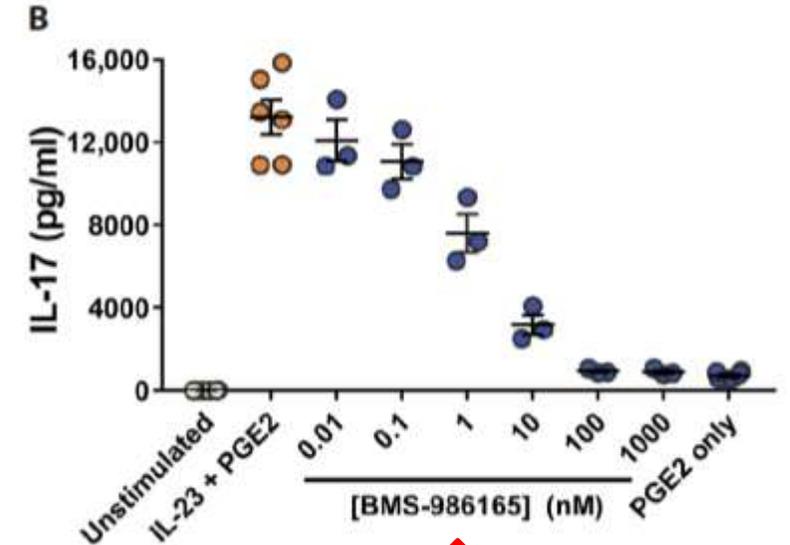


DeucravacitinibはIL-23のTh17活性化を阻害



↑
Deucravacitinib

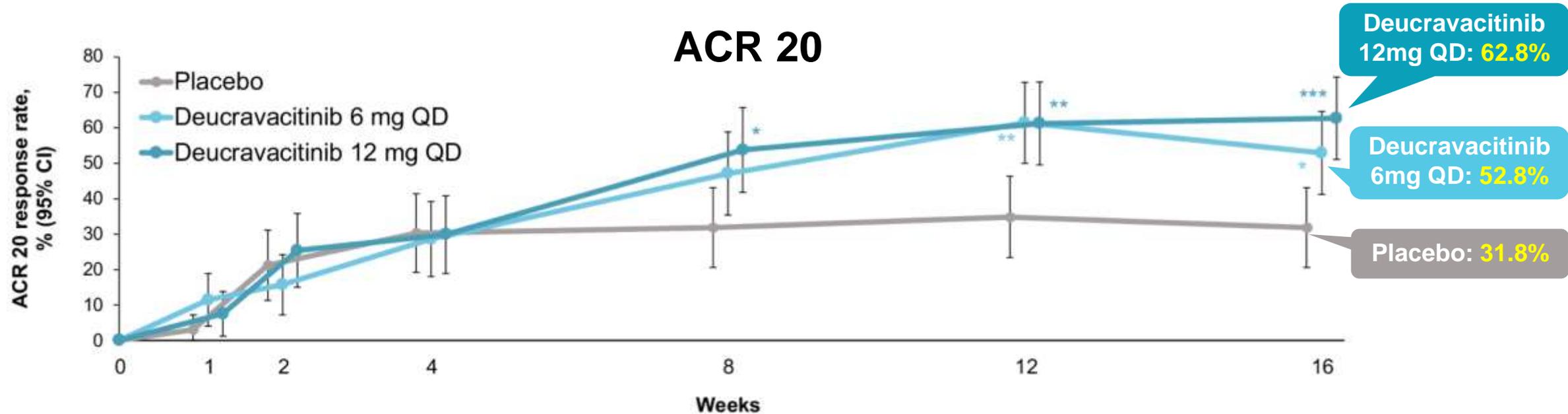
Deucravacitinibは、ヒトPBMCのCD161⁺CD3⁺Th17において、IL-23刺激によるSTAT3のリン酸化を濃度依存的に阻害した。



↑
Deucravacitinib

Deucravacitinibは、IL-23によるマウスTh17のIL-17産生を濃度依存的に阻害した。

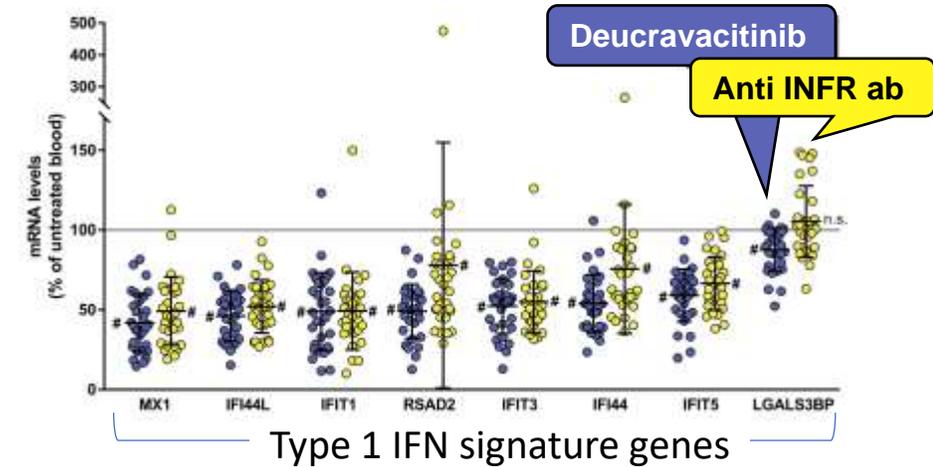
DeucravacitinibはPsAに有効 (phase II)



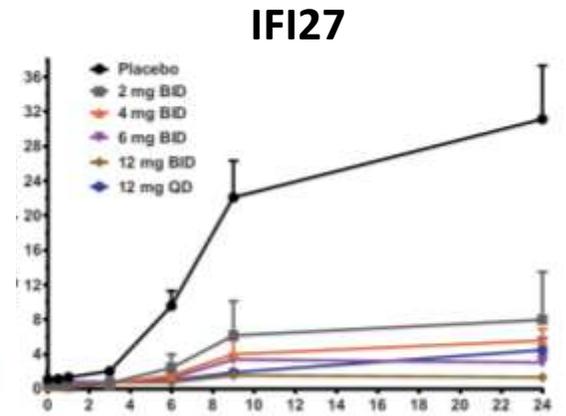
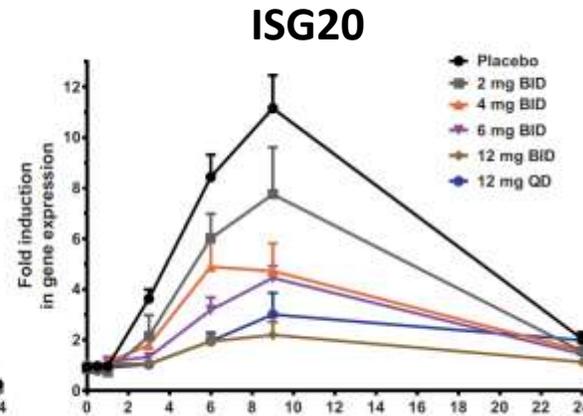
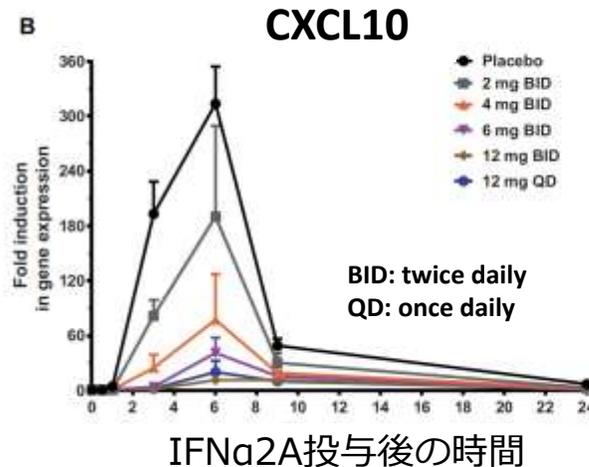
- PsA 203名を Deucravacitinib 12mg/day, 6mg/day, placeboに1:1:1 二重盲検ランダム化割付け。
- 主要評価項目 (16週のACR20) : Deucravacitinib 12mg, 6mg はPlacebo より有意に高い。
- 副次評価項目 (16週のHAQ-DI, PASI-75, SF-36 PCS) : Deucravacitinib 12mg, 6mg はPlacebo より改善。
- 有害事象 : 鼻咽頭炎, 上気道感染, 副鼻腔炎, 頭痛, 下痢など。 重篤な有害事象なし。

Deucravacitinib(はtype1 IFN signatureを抑制する

- Deucravacitinib もしくは 抗IFNAR抗体でSLE患者全血をin vitroで5時間処理後 qPCR.
- Type 1 IFN signature gene の発現が, 両群で同等に抑制された.



- Deucravacitinibを健常人に反復投与し, 13日目にIFN α 2Aを投与後採血.
- Deucravacitinib(は, IFN signature gene (CXCL10, ISG20, IFI27) の発現を用量依存性に抑制した.



Deucravacitinib, a Tyrosine Kinase 2 Inhibitor, in Systemic Lupus Erythematosus: A Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial

Eric Morand,¹  Marilyn Pike,² Joan T. Merrill,³  Ronald van Vollenhoven,⁴ Victoria P. Werth,⁵  Coburn Hobar,⁶ Nikolay Delev,⁶ Vaishali Shah,⁶ Brian Sharkey,⁶ Thomas Wegman,⁶ Ian Catlett,⁶ Subhashis Banerjee,⁶ and Shalabh Singhal⁶

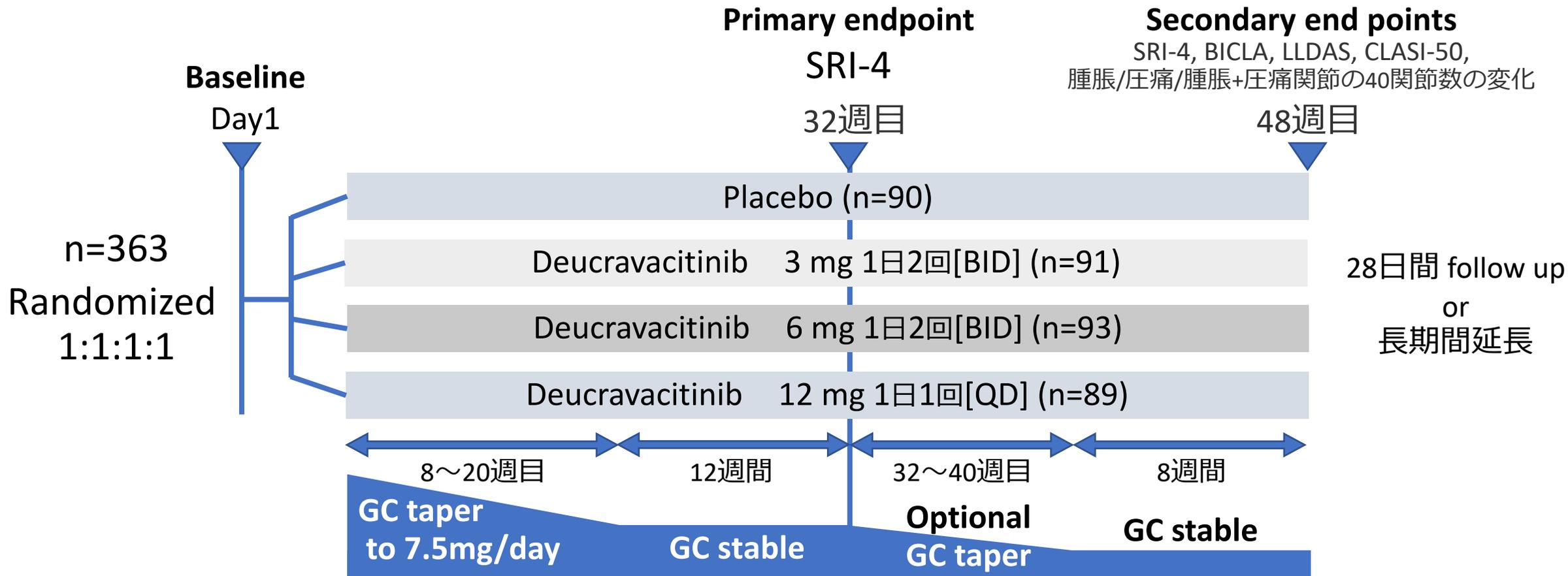
Eric Morand, et al. Arthritis Rheumatol. 2023;75(2):242-52.

P : 18-75歳の, 過去に1つ以上の治療歴 (HCQ, IS, GCs) があるSLE患者363名

I : Deucravacitinib 3mg1日2回 (n=91), 6mg1日2回 (n=93), 12mg1日1回 (n=89)を48週間投与

C : Placebo (n=90) を48週間投与

O : 32週目でのSRI-4達成率



適格基準

- 1) SLICC分類基準を満たす
- 2) ANA, dsDNA-Ab, Sm-Abのいずれか1つ陽性
- 3) SLEDAI-2K ≥ 6
- 4) BILAG score A 1項目以上 もしくは
筋骨格系 or 粘膜皮膚でscore B 2項目以上

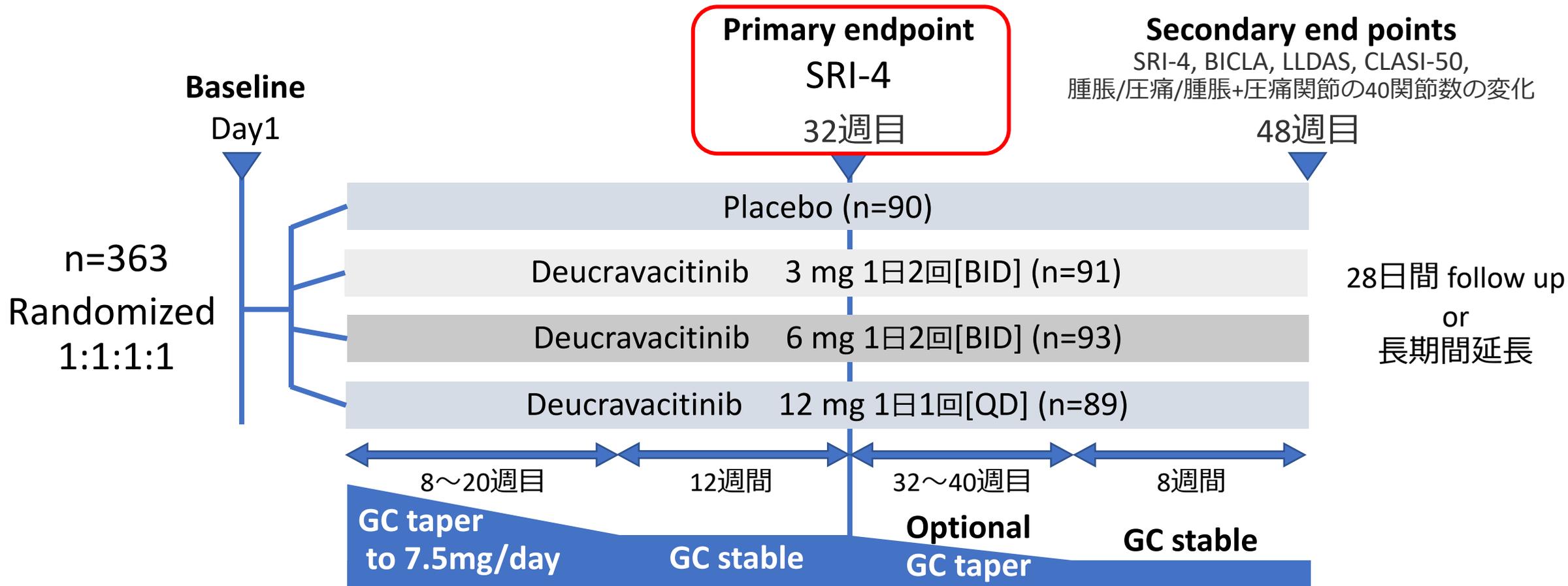
除外基準

- 1) 薬剤誘発性ループス
- 2) 活動性重症LN
- 3) 活動性NPSLE
- 4) ウイルス感染歴 (ランダム化前12週間以内)

患者背景

	Deucravacitinib 3 mg twice daily (n = 91)	Deucravacitinib 6 mg twice daily (n = 93)	Deucravacitinib 12 mg once daily (n = 89)	Placebo (n = 90)	Total (n = 363)
Age, mean ± SD years	40.2 ± 11.9	40.9 ± 12.5	39.0 ± 10.6	40.1 ± 13.1	40.1 ± 12.0
Body mass index, mean ± SD kg/m ²	26.5 ± 6.7	26.1 ± 6.9	27.1 ± 6.9	27.5 ± 6.7	26.8 ± 6.8
Female	85 (93.4)	88 (94.6)	81 (91.0)	80 (88.9)	334 (92.0)
Race/ethnicity					
American Indian or Alaska Native	3 (3.3)	5 (5.4)	2 (2.2)	4 (4.4)	14 (3.9)
Asian	9 (9.9)	15 (16.1)	10 (11.2)	10 (11.1)	44 (12.1)
Black or African American	10 (11.0)	8 (8.6)	9 (10.1)	6 (6.7)	33 (9.1)
Other	7 (7.7)	10 (10.8)	11 (12.4)	10 (11.1)	38 (10.5)
White	62 (68.1)	55 (59.1)	57 (64.0)	60 (66.7)	234 (64.5)
Hispanic or Latino	31 (34.1)	29 (31.2)	36 (40.4)	31 (34.4)	127 (35.0)
Geographic region					
Latin America†	26 (28.6)	29 (31.2)	26 (29.2)	27 (30.0)	108 (29.8)
North America	23 (25.3)	22 (23.7)	21 (23.6)	21 (23.3)	87 (24.0)
Japan	5 (5.5)	5 (5.4)	5 (5.6)	4 (4.4)	19 (5.2)
Rest of world	37 (40.7)	37 (39.8)	37 (41.6)	38 (42.2)	149 (41.0)
Years since initial diagnosis					
<3 years	24 (26.4)	27 (29.0)	32 (36.0)	26 (28.9)	109 (30.0)
3 to 6 years	13 (14.3)	19 (20.4)	13 (14.6)	16 (17.8)	61 (16.8)
>6 years	54 (59.3)	47 (50.5)	44 (49.4)	48 (53.3)	193 (53.2)
Baseline treatment for SLE					
Glucocorticoid use ≥10 mg/day prednisone or equivalent	74 (81.3)	73 (78.5)	71 (79.8)	74 (82.2)	292 (80.4)
Antimalarial agent	45 (49.5)	46 (49.5)	43 (48.3)	47 (52.2)	181 (49.9)
Immunosuppressant agent‡	81 (89.0)	84 (90.3)	75 (84.3)	75 (83.3)	315 (86.8)
Antimalarial, immunosuppressant, and glucocorticoid	53 (58.2)	43 (46.2)	46 (51.7)	46 (51.1)	188 (51.8)
SLEDAI-2K score, mean ± SD	38 (41.8)	26 (28.0)	27 (30.3)	26 (28.9)	117 (32.2)
SLEDAI-2K score, mean ± SD	11.1 ± 3.2	10.8 ± 3.2	10.7 ± 3.0	10.8 ± 3.1	10.8 ± 3.1
Overall BILAG-2004 A/B grades					
≥1 A grade	51 (56.0)	44 (47.3)	51 (57.3)	51 (56.7)	197 (54.3)
No A grade or ≥2 B grades	40 (44.0)	46 (49.5)	37 (41.6)	39 (43.3)	162 (44.6)
BILAG-2004 Organ Domain, patients with A/B/C grades					
Musculoskeletal	90 (98.9)	93 (100.0)	89 (100.0)	88 (97.8)	360 (99.2)
Mucocutaneous	87 (95.6)	92 (98.9)	84 (94.4)	87 (96.7)	350 (96.4)
Hematologic	54 (59.3)	55 (59.1)	50 (56.2)	57 (63.3)	216 (59.5)
Renal	13 (14.3)	10 (10.8)	12 (13.5)	7 (7.8)	42 (11.6)
Constitutional	8 (8.8)	12 (12.9)	6 (6.7)	9 (10.0)	35 (9.6)
Cardiorespiratory	4 (4.4)	2 (2.2)	4 (4.5)	5 (5.6)	15 (4.1)
Ophthalmic	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (2.2)	3 (0.8)
Neuropsychiatric	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
Gastrointestinal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PGA score, mean ± SD	1.80 ± 0.3	1.84 ± 0.4	1.86 ± 0.4	1.82 ± 0.4	1.83 ± 0.4
CLASI-A score, mean ± SD	8.6 ± 7.6	8.2 ± 6.5	8.4 ± 5.8	8.0 ± 5.1	8.3 ± 6.3
Forty-joint count§					
Active (swollen + tender) joints, mean ± SD	8.6 ± 4.8	8.8 ± 6.1	9.4 ± 5.7	9.2 ± 6.0	9.0 ± 5.7
Tender joints, mean ± SD	13.5 ± 7.6	14.8 ± 8.9	13.5 ± 7.8	14.1 ± 9.2	14.0 ± 8.4
Swollen joints, mean ± SD	9.0 ± 4.9	9.4 ± 6.2	9.9 ± 5.8	9.4 ± 6.1	9.4 ± 5.7

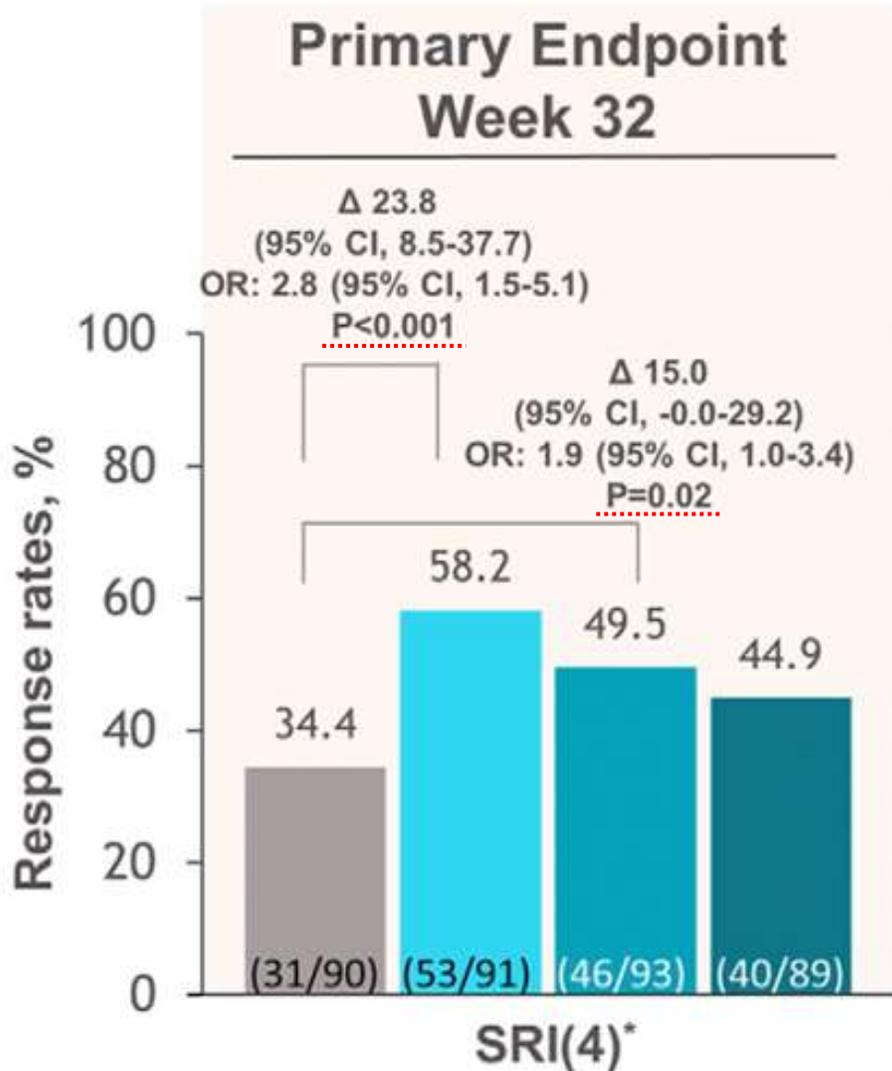
- 80.4% (n=292) : GC内服
- 32.2% (n=117) : GC+HCQ+ISを併用
- SLEDAI-2K (中央値) 10.8±3.1
- 臓器病変
 - 筋骨格 99.2% (n=360)
 - 皮膚粘膜 96.4% (n=350)
 - 血液 59.5% (n=216)
 - 腎 11.6% (n=42)
 - 心・呼吸器 4.1% (n=15)
- 12.9% (n=47) : APS/APS関連抗体陽性



SRI-4 下記3つの基準をすべて満たす

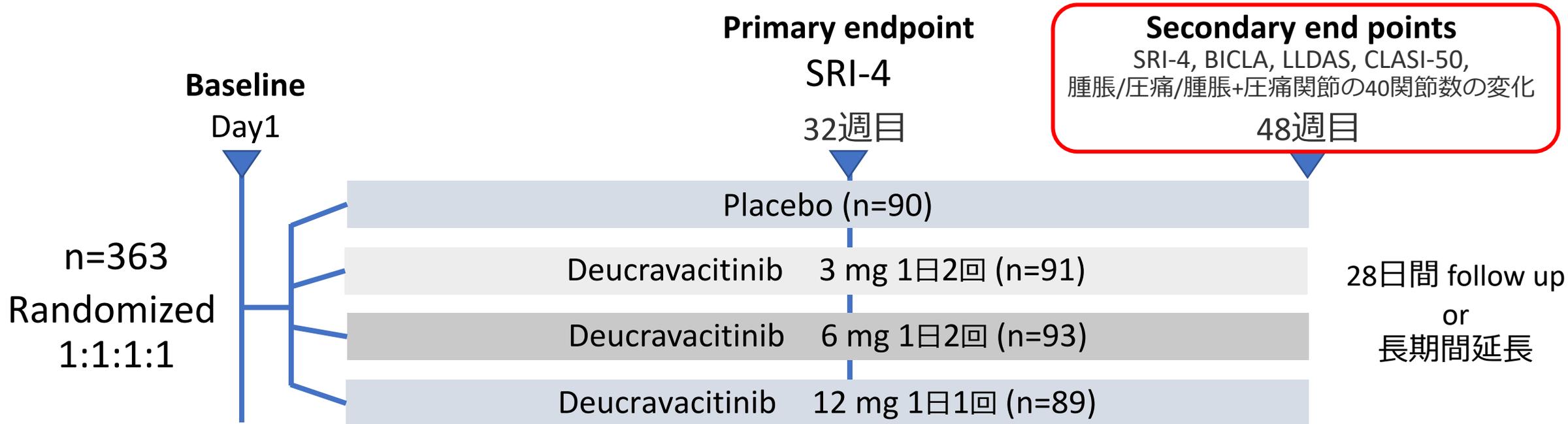
1. **SELENA SLEDAI**スコアが4点以上改善（減少）
2. **PGA**の悪化なし（スコアの増加が0.3点未満）
3. **BILAG**でカテゴリーAに悪化した臓器系がないかつカテゴリーBに悪化した臓器系が2つ以上ない

主要評価項目



- 32週目のSRI-4達成率は、Deucravacitinib 3mg BID・6mg BID群がPlaceboより有意に高かった。
- SRI-4達成日数は、Deucravacitinib 3mg BID群が最も短かった (Median 85 days, 95% CI 85-113 days)。

- Placebo
- Deucravacitinib 3 mg BID
- Deucravacitinib 6 mg BID
- Deucravacitinib 12 mg QD



BICLA response

- BILAG grade A/B 全臓器項目の改善
- 新たなBILAG grade Aなし, Bの発現 ≤ 1
- SLEDAI-2K増加なし
- 医師グローバル評価スコア(PGA)の増加 < 0.3
- 治験薬の中止/許容用量以上の制限薬品の使用なし

LLDAS

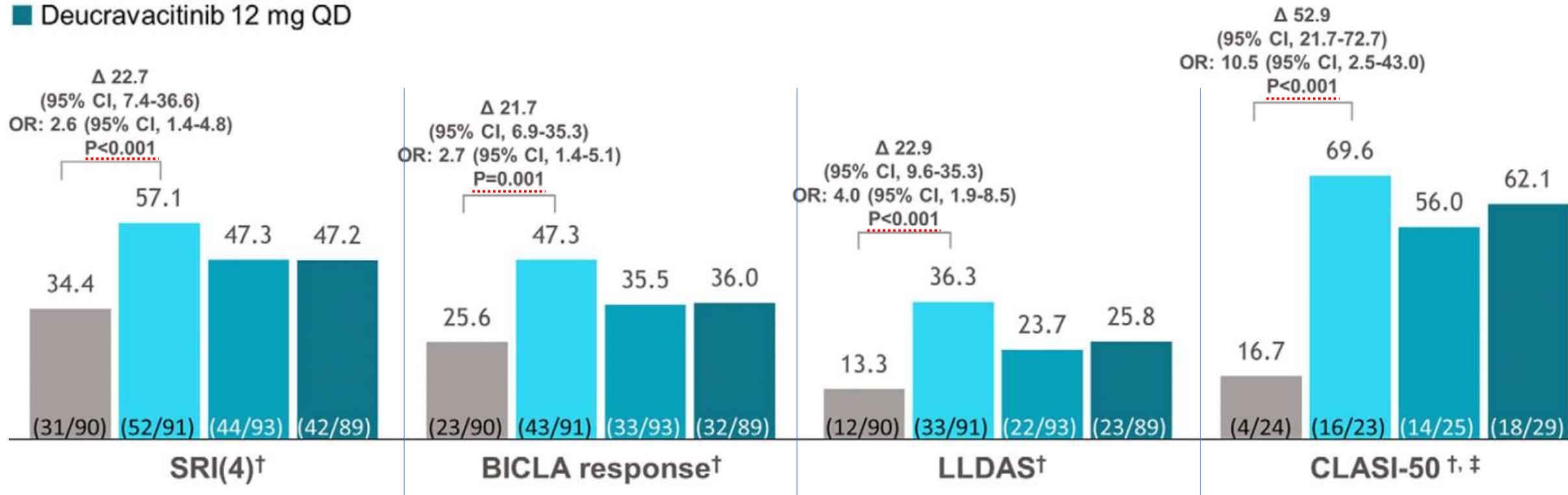
- SLEDAI-2K ≤ 4 (かつ重要臓器活動性なし)
- 新たな活動性所見がないこと
- PGA ≤ 1 (0-3 scale)
- PSL ≤ 7.5 mg/day
- 免疫抑制薬, 生物学的製剤はOK

CLASI-50

- 皮膚エリテマトーデス疾患範囲および重症度インデックス・アクティビティ(CLASI-A)のベースラインからの50%改善率

副次評価項目

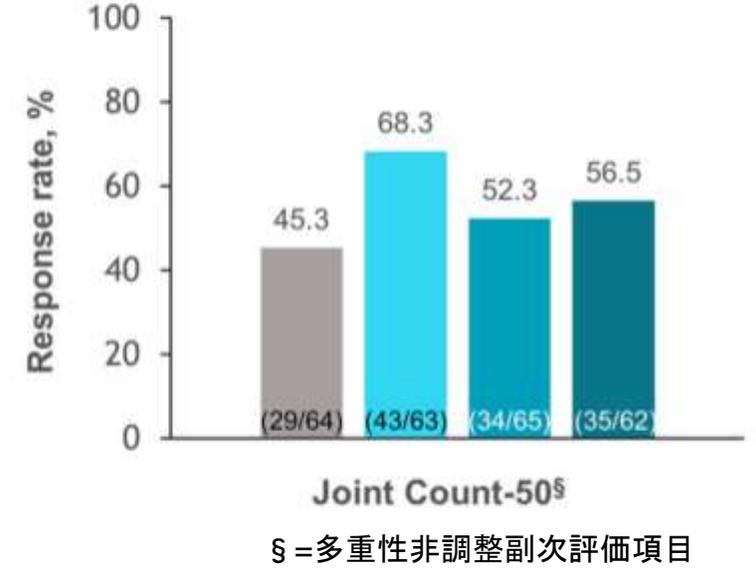
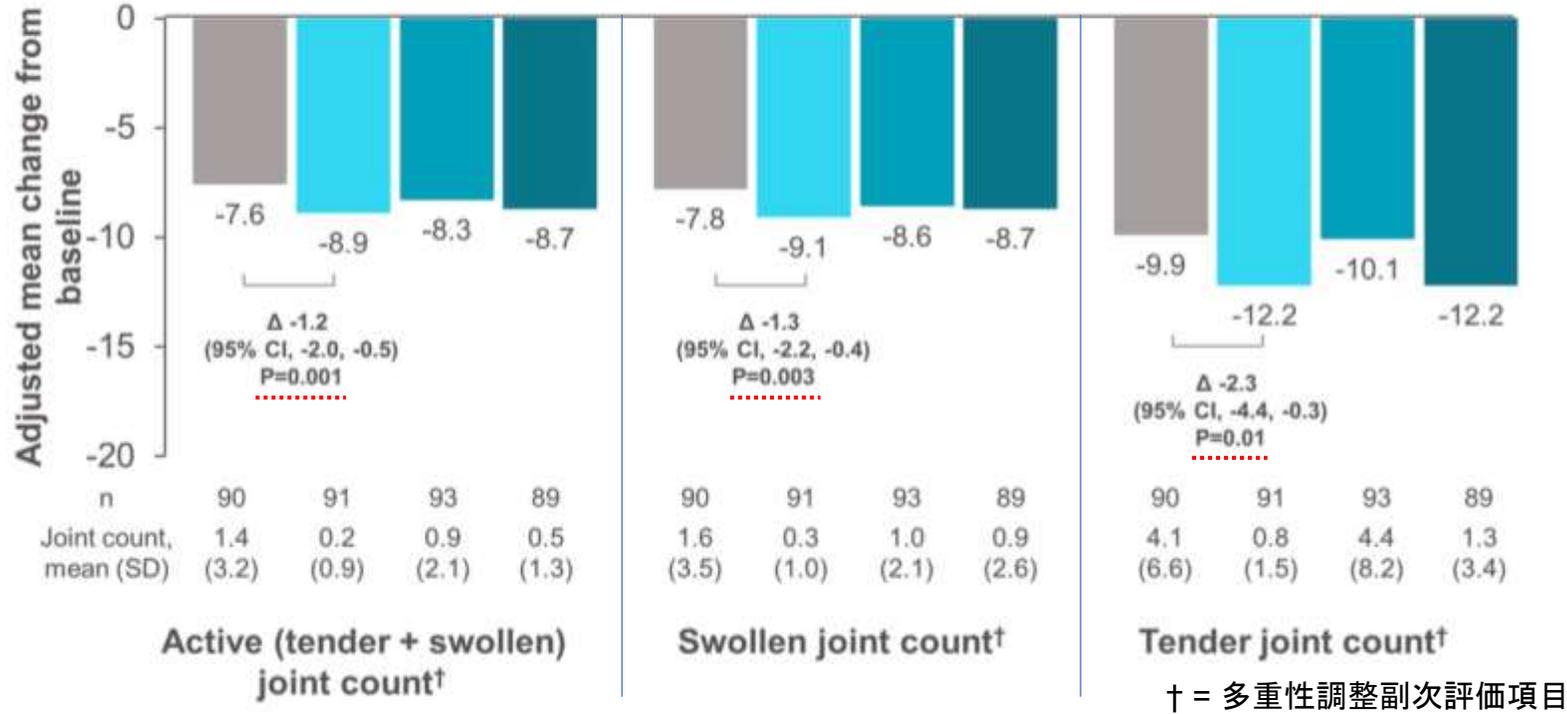
- Placebo
- Deucravacitinib 3 mg BID
- Deucravacitinib 6 mg BID
- Deucravacitinib 12 mg QD



- SRI-4 , BICLA response , LLDAS , CLASI-50とも, Deucravacitinib 3mg BID群のみPlaceboより有意に高かった。
- 6mg BID, 12mg QD群は, Placeboと統計学的有意差を認めなかった。

- Placebo
- Deucravacitinib 3 mg BID
- Deucravacitinib 6 mg BID
- Deucravacitinib 12 mg QD

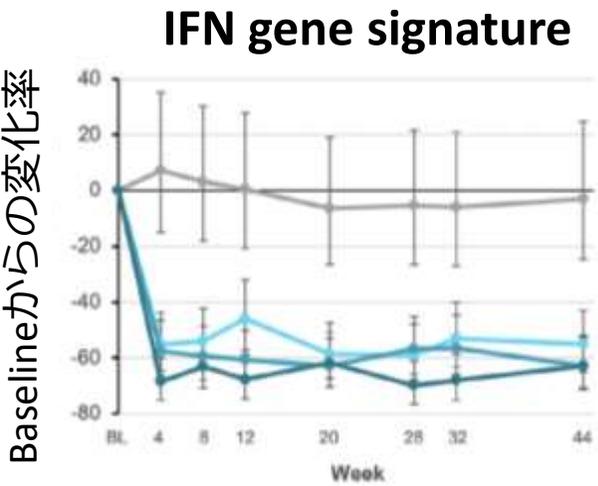
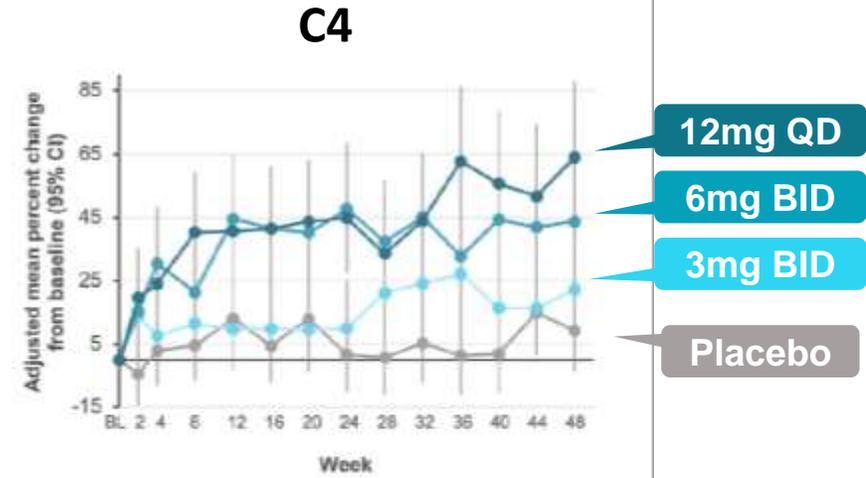
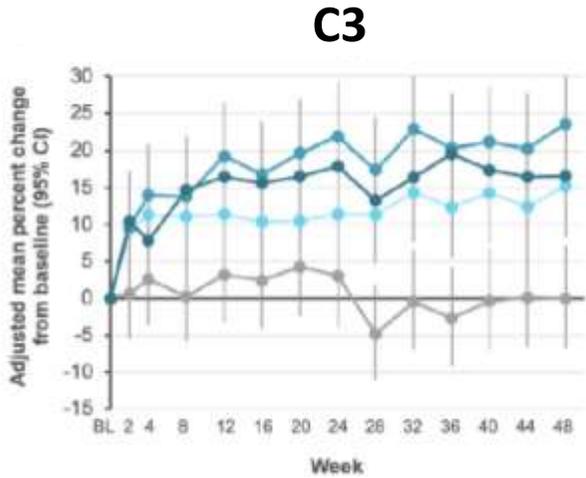
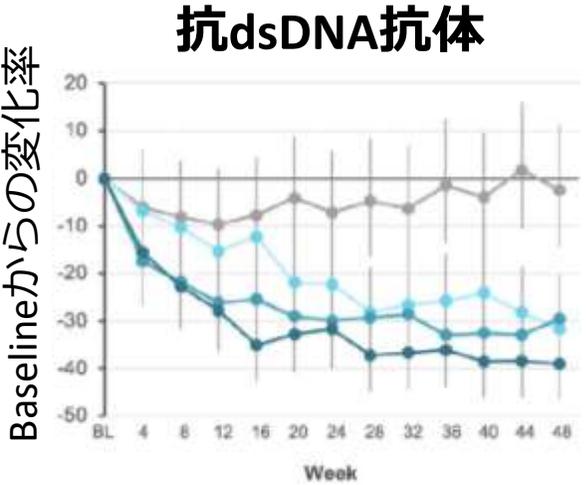
関節炎：3mg BIDのみ改善



- 関節炎はDeucravacitinib 3mg BID群のみPlaceboより改善.
- Joint Count-50 (活動性関節 ≥ 6 の患者で50%以上関節数減少) は, 多重性非調整でDeucravacitinib群で改善傾向.

† = 多重性調整副次評価項目

抗体価, 低補体血症：投与群すべてで改善



- 抗dsDNA抗体, C3・C4低下, IFN signatureは, 全てのDeucravacitinib 投与群で改善した。
- 用量依存性に改善する傾向がみられた。

安全性: 重篤な有害事象を認めなかった

	Deucravacitinib 3 mg twice daily (n = 91)	Deucravacitinib 6 mg twice daily (n = 93)	Deucravacitinib 12 mg once daily (n = 89)	Placebo (n = 90)
Deaths	0	0	0	0
Adverse events	85 (93.4)	81 (87.1)	75 (84.3)	79 (87.8)
Serious adverse events	7 (7.7)	8 (8.6)	7 (7.9)	11 (12.2)
Serious infections/infestations	1 (1.1) [†]	2 (2.2) [‡]	1 (1.1) [§]	1 (1.1) [¶]
Adverse events leading to treatment discontinuation	8 (8.8)	6 (6.5)	11 (12.4)	3 (3.3)
Adverse events occurring in at least 5% of patients [#]				
Upper respiratory tract infection	13 (14.3)	18 (19.4)	8 (9.0)	8 (8.9)
Nasopharyngitis	8 (8.8)	13 (14.0)	8 (9.0)	11 (12.2)
Urinary tract infection	10 (11.0)	6 (6.5)	7 (7.9)	3 (3.3)
Cystitis	5 (5.5)	1 (1.1)	2 (2.2)	0
Pharyngitis	7 (7.7)	5 (5.4)	2 (2.2)	2 (2.2)
Oral herpes	4 (4.4)	4 (4.3)	5 (5.6)	0
COVID-19	3 (3.3)	5 (5.4)	3 (3.4)	3 (3.3)
Sinusitis	4 (4.4)	5 (5.4)	0	2 (2.2)
Bronchitis	3 (3.3)	5 (5.4)	0	6 (6.7)
Rhinorrhea	1 (1.1)	0	1 (1.1)	5 (5.6)
Diarrhea	4 (4.4)	8 (8.6)	3 (3.4)	5 (5.6)
Nausea	6 (6.6)	5 (5.4)	4 (4.5)	8 (8.9)
Vomiting	3 (3.3)	4 (4.3)	1 (1.1)	6 (6.7)
Acne	3 (3.3)	8 (8.6)	7 (7.9)	4 (4.4)
Rash	2 (2.2)	3 (3.2)	7 (7.9)	0
Headache	7 (7.7)	8 (8.6)	11 (12.4)	15 (16.7)
Back pain	1 (1.1)	8 (8.6)	2 (2.2)	6 (6.7)
Arthralgia	5 (5.5)	1 (1.1)	0	1 (1.1)
Hypertension	4 (4.4)	3 (3.2)	6 (6.7)	3 (3.3)

* Values are the number (%) of patients who experienced an event.

[†] In the deucravacitinib 3 mg twice daily group, 1 patient had serious chronic pyelonephritis.

[‡] In the deucravacitinib 6 mg twice daily group, 1 patient had serious COVID-19, and 1 patient had serious herpes zoster.

[§] In the deucravacitinib 12 mg once daily group, 1 patient had serious urinary tract infection.

[¶] In the placebo group, 1 patient had serious COVID-19 pneumonia.

[#] Adverse events are grouped by system organ class.

上気道感染症や皮膚症状が比較的高頻度で発生
どの有害事象も用量依存性ではない

「発生なし」

- 死亡
- 全身性日和見感染症
- 結核
- 心血管系イベント
- 血栓症

「発生率の増加なし」

- インフルエンザ
- COVID-19
- 帯状疱疹

血液生化学検査で特記すべき有害事象はなかった

考察

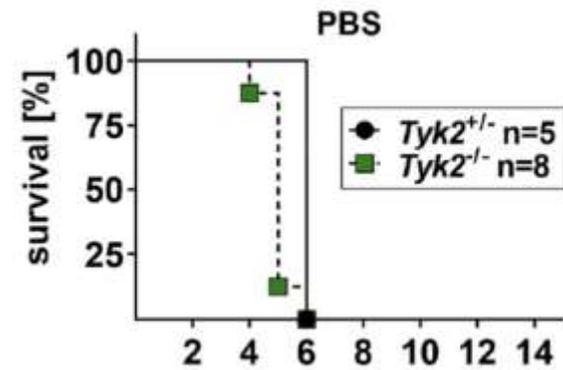
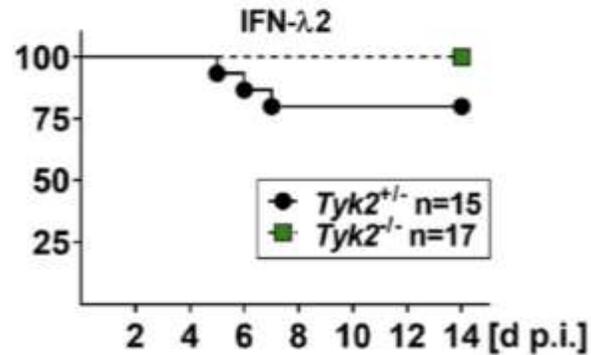
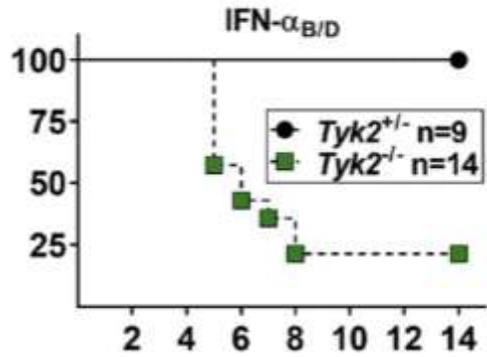
- Deucravacitinib 3mg BIDで主要評価項目/副次評価項目を達成した.
- BICLA, LLDAS 達成を示しており, 皮膚・関節病変以外のSLE臓器病変に有効な可能性がある.
- ds-DNA抗体価, 低補体, IFN signatureの改善は濃度依存性を認めたが, 6mg BID, 12mg QDでは臨床的有用性は示せなかった.
- 低用量のDeucravacitinibで反応が飽和し, 病態抑制効果がプラトーとなった可能性が推察されている.

考察

- 非重篤な感染症（上気道感染/尿路感染など）は、Deucravacitinib群で頻度が高いが、重篤な感染症はなく、帯状疱疹は認めなかった。血球減少も認めなかった。
- 乾癬・乾癬性関節炎の試験でも同様であった。
- Tyk2は内分泌/造血因子のシグナルを抑制しないことから、既存のJAK阻害薬とは異なる安全性/忍容性を示していると推測される。

IFN-λが関係する？

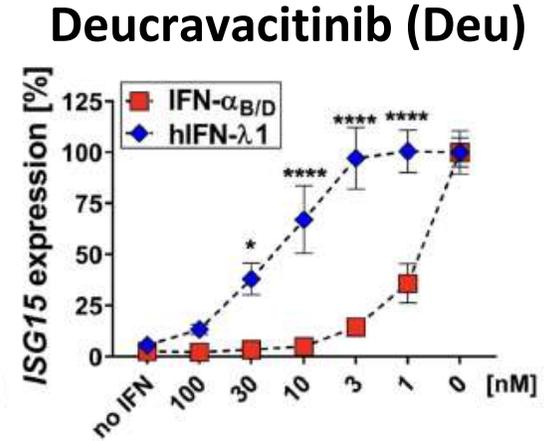
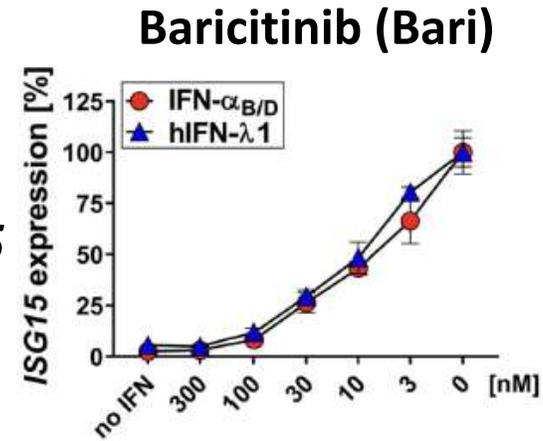
DeucravacitinibはIFN- α/β シグナルを優先的に遮断し IFN- λ による抗ウイルス作用を維持する



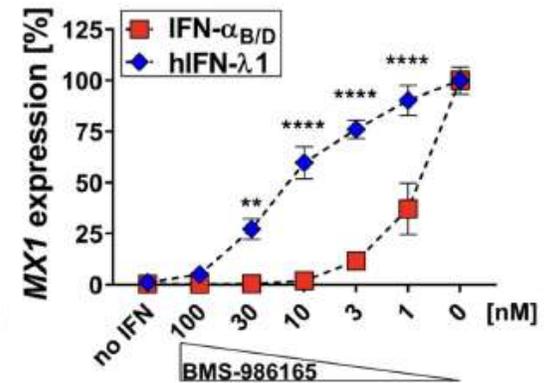
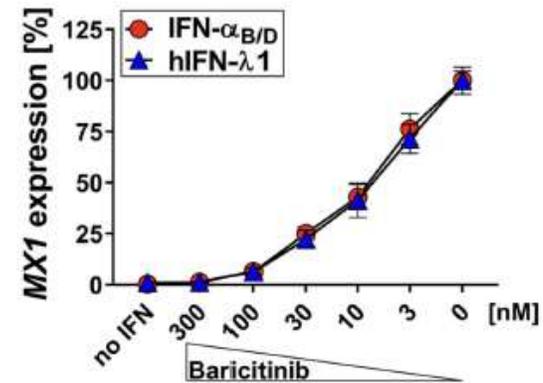
マウス上気道にIFN- $\alpha_{B/D}$
or IFN- λ_2 を加え、
Influenza Aを感染させた
後の生存率

- $Tyk2$ 阻害下での抗ウイルス作用の維持に、
IFN- λ が重要であることが示された。

ISG15



MX1



- ヒトA549細胞にIFN $\alpha_{B/D}$ or IFN- λ_1 を加え比較。
- DeuはIFN- λ_1 由来のシグナルを抑制しない。