



2016 年 10 月 13 日

報道関係各位

セルジーン株式会社

**アプレミラストの国内後期第Ⅱ相臨床試験結果を
第 25 回欧州皮膚科学・性病学会議 (EADV) にて発表**

セルジーン株式会社（本社：東京都千代田区、代表取締役：ジョセフ・メリロー）は、中等症から重症の日本人尋常性乾癬患者さんを対象としたホスホジエステラーゼ 4 (PDE4) 阻害剤アプレミラストの国内後期第Ⅱ相臨床試験結果を 9 月 28 日~10 月 2 日に開催された第 25 回欧州皮膚科学・性病学会議 (European Association of Dermatology and Venereology : EADV) にて発表しましたのでお知らせします。

アプレミラストは経口 PDE4 阻害剤で、免疫細胞内の PDE4 を阻害することにより環状アデノシンーリン酸 (cAMP) を上昇させ、炎症性及び抗炎症性メディエーターのネットワークを調節することにより、乾癬の症状を改善すると考えられています¹⁻³。

1. 経口ホスホジエステラーゼ 4 (PDE4) 阻害剤アプレミラスト、中等症から重症の日本人尋常性乾癬患者さんを対象としたプラセボ対照後期第Ⅱ相臨床試験の有効性及び安全性結果について (演題番号 P1988)⁴

本試験は、国内後期第Ⅱ相多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照試験です。中等症から重症の尋常性乾癬患者さんを対象に、アプレミラスト 20 mg 1 日 2 回投与群 (APR20 群)、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与群 (APR30 群)、又はプラセボ群に分け、それぞれ 16 週間経口投与しました。16 週時点で、APR20 群と APR30 群は継続投与、プラセボ群は盲検下でアプレミラスト 20 mg 1 日 2 回投与群とアプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与群とに再割付けし、いずれの群もその後 52 週間投与しました。

本試験において、APR20 群及び APR30 群は、主要評価項目である投与 16 週時における PASI-75 が、プラセボ群と比較してそれぞれ統計学的に有意な改善を示しました (APR20 群 23.5% vs. プラセボ群 7.1%、 $p=0.0032$ 、APR30 群 28.2% vs. プラセボ群 7.1%、 $p=0.0003$)。APR 両群における改善効果は 40 週目まで持続しました (APR20 群 25.9%、APR30 群 35.3%)。

また、副次評価項目として皮膚症状の重症度を医師が包括的に評価する sPGA を評価において、プラセボ群と比較して APR20 群及び APR30 群が統計学的に有意に改善 (APR20 群 23.9% vs. プラセボ群 8.8%、 $p=0.0165$ 、APR30 群 29.6% vs. プラセボ群 8.8%、 $p=0.0020$) し、これらの改善は、40 週目まで持続しました (APR20 群 26.8%、APR30 群 36.6%)。

16週間の投与期間中に認められた有害事象（発現率5%以上）は、鼻咽頭炎、下痢、腹部不快感で、ほとんどの有害事象は軽度もしくは中程度で、試験中止には至りませんでした。また、APR投与期間中（0週～2015年5月8日データカットオフ、プラセボ群からAPR両群に移行した患者も含む）に認められた有害事象（発現率5%以上）は、鼻咽頭炎、下痢、腹部不快感、背部痛でした。

2. アプレミラスト投与により、中等症から重症の尋常性乾癬患者さんの血漿中IL-17F、IL-17A、IL-22、TNF- α を低下させ、北米及び欧州の海外第Ⅲ相臨床試験と国内後期第Ⅱ相臨床試験において、同様な薬力学効果と臨床効果との相関性を示した（演題番号:P2081）⁵

中等症から重症の尋常性乾癬患者さんを対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（ESTEEM2試験）と国内後期第Ⅱ相臨床試験において炎症性サイトカインIL-17及びIL-22に対するアプレミラストの薬力学的効果及び臨床効果との相関関係を評価しました。2つの試験において、IL-17及びIL-22に対するアプレミラストの抑制効果が認められ、その効果はESTEEM2試験と国内後期第Ⅱ相臨床試験とで同様のものでした。

ESTEEM2試験において、APR30群は投与4週時点での炎症性サイトカインのベースラインからの変化率中央値がプラセボ群と比較して有意に減少しました（IL-17F：APR30群 -49.8% vs. プラセボ群 -1.4%、IL-17A：APR30群 -44.4% vs. プラセボ群 -2.7%、IL-22：APR30群 -36.3% vs. プラセボ群 -0.8%、TNF- α ：APR30群 -9.0% vs. プラセボ群 +3.5%、いずれも $p<0.01$ ）。

同様に、国内後期第Ⅱ相臨床試験においても、APR30群は投与4週時点で炎症性サイトカインIL-17F、IL-17A、IL-22のベースラインからの変化率中央値がプラセボ群と比較して有意に減少しました（IL-17F：APR30群 -56.7% vs. プラセボ群 +19.0%、IL-17A：APR30群 -42.8% vs. プラセボ群 +26.7%、IL-22：APR30群 -27.2% vs. プラセボ群 +7.1%、いずれも $p<0.01$ ）。なお、TNF- α に関しては、APR30群で減少は認められたものの有意差は認められませんでした（APR30群 -3.5% vs. プラセボ群 +3.4%）。

両試験において、IL-17F、IL-17A1とIL-22の変化率はPASIスコアの改善率と相関していることも認められました。

アプレミラストは乾癬の治療薬として世界36カ国で承認されており、日本では現在製造販売承認申請中です。弊社は、今後も乾癬をはじめアンメット・メディカルニーズの高い炎症・免疫性疾患領域における医薬品の開発に取り組んでまいります。

乾癬について

乾癬は、皮膚を含む全身性の慢性炎症性疾患で、免疫調節不全により引き起こされます^{6,7}。日本での罹患者は43万人と推計されています⁸。乾癬は主に5つの病型に分かれますが、尋常性乾癬が最も多くみられる病型です。乾癬患者さんの約80~90%を占め、銀白色の鱗屑に覆われた境界鮮明な紅斑が特徴です。

PASI（Psoriasis Area and Severity Index）について

PASIは、紅斑、肥厚、鱗屑などの皮膚症状の広がりや乾癬の重症度を表す指標です。PASI-75は、乾癬の症状が投与前のベースラインから少なくとも75%以上減少（改善）を達成した患者さんの割合を指します。

sPGA (Static Physician's Global Assessments) について

sPGA は、紅斑、肥厚、鱗屑の程度に対して 0～5 (0 : 消失、1 : ごく軽微、2 : 軽度、3 : 中等度、4 : 顕著、5 : 重度) でスコア化し、その平均値に基づいて乾癬の重症度を医師が包括的に評価します。本試験では sPGA スコアが 3 以上の患者さんが、0 もしくは 1 に改善した割合を評価しました。

ESTEEM 2 試験について

ESTEEM 2 試験は北米及び欧州で実施された大規模第Ⅲ相ランダム化二重盲検プラセボ対照試験です。中等症から重症の尋常性乾癬患者さんを対象にアプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与群とプラセボ群に 2:1 に無作為割り付けし、16 週間投与しアプレミラストの有効性と安全性を評価しました (NCT01232283) ⁹。

セルジーン株式会社について

セルジーン株式会社は、米国ニュージャージー州に本社をおくグローバルなバイオ医薬品企業の日本法人です。セルジーンではがんや免疫疾患に対する新しい治療法の研究開発を積極的に進めています。

詳細は弊社ホームページをご参照ください。 <http://www.celgene.co.jp/>

参考文献

1. Schafer P, et al. *Cell Signalling*. 2014;26:2016-2029.
2. Schafer P. *Biochem Pharmacol*.2012;83:1583-1590
3. Gottlieb AB, et al.*J Drugs Dermatol*. 2013;12:888-897
4. Ohtsuki, M, et al. Presented at: the 25th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology; September 28- October 2, 2016 Vienna, Austria, Poster P1988.
5. Krueger J, et al. Presented at: the 25th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology; September 28- October 2, 2016 Vienna, Austria, Poster P2081.
6. Nestle FO, et al. *N Engl J Med*. 2009;361:496-509.
7. Lowes MA, et al. *Annu Rev Immunol*. 2014; 32:227-255.
8. Kubota K, et al *BMJ Open* 2015 ;5(1):e006450.
9. Paul C, et al. *Br J Dermatol*. 2015;173:1387-1399