



2018年10月23日

報道関係各位

セルジーン株式会社

本資料は、米国セルジーン社が2018年9月12日（米国時間）に発表したプレスリリースを日本語で要約し、皆さまのご参考としてお知らせするものです。本資料の正式言語は英語であり、その内容については原文が優先されます。原文につきましては、www.celgene.com をご参照ください。

アプレミラスト、皮膚診断だけでは把握できない 乾癬患者さんの臨床指標値と QOL に意味のある改善を示す

- ・アプレミラスト第3相臨床試験 *ESTEEM 1* 試験の事後サブ解析から、アプレミラストによる治療が、*PASI 75* 未達成の中等度から重度な尋常性乾癬患者さんにおいても皮膚症状、痒み、*QOL*（生活の質）の指標値に意味のある改善を示しました
- ・この解析結果から、皮膚症状、痒み、*QOL* を幅広く評価することで、中等度から重度の尋常性乾癬の患者さんに対するアプレミラストによる治療の意味のある有用性が示唆されました
- ・第3相臨床 *ESTEEM 1/2* 試験および第4相臨床試験 *UNVEIL* 試験の事後サブ解析では、プラセボ投与群との比較で、アプレミラスト投与群に頭皮や爪などに改善が認められました

セルジーン社（本社：米国ニュージャージー州）は、フランス・パリで開催された第27回欧州皮膚科・性病学会議で、アプレミラストの臨床試験結果に対して実施された2つの事後解析の結果を発表しました。今回の結果では、アプレミラストが乾癬の皮疹面積と重症度の指標である *PASI 75* など皮膚クリアランスのみに着目した一般的な治効指標では捉えきれないものの、中等度から重度の尋常性乾癬患者さんにとって重要な疾患に関連した要素に意味のある改善をもたらしたことを示しています。

尋常性乾癬は様々な症状が現れる多面的な疾患です。症状はそれぞれに異なり、多くの患者さんが皮膚症状だけにとどまらない生活上の影響を受けています。患者さん本位の治療の必要性は WHO（世界保健機関）にも認識されており、乾癬の治療は、皮膚局所の治療から患者さん全身の様々な関連症状に応える方向へと変化しています。

本論文の執筆者であり、フランス・リオンにあるエドゥアール・エリオ病院 皮膚科・性病科の Dr.Denis

Jullien は、次のように述べています。「皮疹の改善だけを考慮しても、この疾患に起因する患者さん個人の負荷や日常生活に現れる治療の効果を完全に把握出来ない可能性があります。例えば、PASI スコアは痒みを考慮していませんが、3分の1以上の患者さんが QOL を妨げる重要な問題として痒みを訴えています。アプレミラストの研究に対してこうした新しい分析を行うことで、治療法を選択する際に、医療従事者と患者さんの両方をサポートすることが出来ます。」

今回の所見は、32 週目または 52 週目に PASI 75 (PASI スコア 75%以上改善) を達成出来ずに、その後、継続的にアプレミラストを投与された中等度から重度の尋常性乾癬患者さん (844 人中 203 人) の臨床結果と QOL を評価する、第 3 相臨床試験 (ESTEEM 1) の結果に対して実施された新たな事後解析の結果です。

32 週目または 52 週目に PASI 75 を達成しなかった患者さんの半数以上が、アプレミラストによる治療開始後 32 週目および 52 週目に PASI スコアにおける 50%改善 (PASI 50) に至りました。この改善結果と当疾患特有の QOL 指標を合わせれば、臨床的に有意義な効果をより確実に示せる可能性があります。例えば、VAS (ビジュアルアナログスケール) による測定では、痒みはアプレミラスト投与群 (134 人) では 4~52 週目に、16 週目からプラセボからアプレミラストに切り替えた患者さん (69 人) では 20~52 週目に、それぞれ基準値から約 30%減少しました。また、DLQI (皮膚の状態に関するアンケート) による QOL は、両群で 5 ポイント以上改善しました。

頭皮乾癬や爪乾癬などの非常に目立つ症状は QOL に大きな影響を与える可能性があります。ESTEEM 1/2 試験および UNVEIL 試験の結果に対して別途実施された事後サブ解析では、アプレミラストによる治療後の頭皮乾癬や爪乾癬の変化に加えて、QOL も調査されました。このサブ解析は、爪乾癬患者さん (ESTEEM 1/2 試験 768 人、UNVEIL 試験 73 人) と、中等度から重度の尋常性乾癬患者さん (ESTEEM 1/2 試験 1,049 人、UNVEIL 試験 129 人) を対象に実施されました。

ESTEEM 試験および UNVEIL 試験では、アプレミラスト投与群のうち、それぞれ 31.3% (146/466 人) と 36.2% (17/47 人) が、32 週目にベースラインから爪乾癬のクリアランス (NAPSI : 爪乾癬重症度指数スコア 0) に至りました。16 週目にプラセボからアプレミラストに切り替えた患者さんのうち、それぞれ 15.5% (37/239 人) と 26.1% (6/23 人) が、32 週目に NAPSI スコア 0 に至りました。

両試験において、ベースラインで中等度から重度の尋常性乾癬患者さんのうち、頭皮乾癬が寛解かほぼ寛解 (ScPGA : 医師による頭皮乾癬全般評価スコア 0 または 1) に至った割合は、16 週目には、アプレミラスト投与群の方がプラセボ投与群より高い結果を示しました (ESTEEM 試験では、それぞれ 45.2% (351/694 人) と 22.5% (80/355 人)、UNVEIL 試験では、それぞれ 44.1% (30/68 人) と 33.3% (23.3 人))。

爪乾癬または中等度から重度の頭皮乾癬の患者さんのうち、16 週目に DLQI スコア 0 または 1 に至った割合は、アプレミラスト投与群がプラセボ投与群より高い結果を示しました (ESTEEM 試験では、それ

ぞれ 28.7% (206/719 人) と 8.1% (29/358 人)、UNVEIL 試験では、それぞれ 23.7% (23/97 人) と 10.6% (5/47 人))。

セルジーン社のグローバルメディカル・アフェアーズ部門炎症・免疫性疾患領域バイスプレジデントの Volker Koscielny は次のように述べています。「ESTEEM 試験と UNVEIL 試験から、乾癬に対するアプレミラストの治療効果と慢性的な症状を有するこれらの患者さんの QOL について、一貫した重要な所見が得られています。ESTEEM 試験と UNVEIL 試験のこうしたサブ解析から、皮膚以外の症状も有する中等度から重度の尋常性乾癬患者さんには、アプレミラストによる治療が有用である可能性を示しています。」

乾癬について

欧州で 1,400 万人、アメリカで 750 万人、全世界で 1 億 2,500 万人の人々が乾癬を患っています。乾癬は、慢性的な全身性炎症疾患です。免疫介在性の疾患であるため、全身の免疫反応の異常によって発症します。

乾癬の症状は、肘や膝などの関節付近で確認されることが多いものの、頭皮にも症状が現れることがあります。乾癬患者さんの最大 50%は爪乾癬も発症しています。また最大 84%の患者さんが痒みを感じており、そのうち 3 分の 1 以上の患者さんがこの疾患の最大の悩みは痒みであると報告しています。こうした状況から、約 75%の乾癬患者さんが QOL に悪影響が及んでいると考えており、約 83%の乾癬患者さんがこの疾患の目に見える症状を積極的に隠しています。

ESTEEM 試験について

ESTEEM 1/2 は第 3 相プラセボ対照ランダム化比較試験です。スクリーニングの 12 カ月以上前に中等度から重度の尋常性乾癬と診断され、光線療法および/または全身治療の候補者である患者さんに対するアプレミラストの有効性を評価しました。約 1,250 人の患者さんを 2:1 でランダムに割付け、5 日間の用量漸増期間を経て、16 週間に渡りアプレミラスト 30 mg またはプラセボを 1 日 2 回投与し、16~32 週目までの維持投与期にはプラセボ投与群をアプレミラスト 30mg1 日 2 回投与に切り替えます。その後、PASI 75 (ESTEEM 1 試験) または PASI 50 を達成 (ESTEEM 2 試験) した患者さんは 32 週~52 週目に投薬中止群とオテズラ投与継続群に再割り付けしました。現在、5 カ年に渡る ESTEEM 1/2 の長期試験が進行中です。

UNVEIL 試験について

UNVEIL は前向きランダム化比較試験です。全身治療や生物学的療法を受けたことのない中等度の尋常性乾癬患者さん (体表面積の 5~10%に皮疹があり、さらに sPGA スコア 0~5 中 3 と定義) に対するアプレミラストの有効性と安全性を評価しました。患者さん (221 人) を 2:1 に割り付けし、16 週間に渡り、アプレミラスト 30 mg またはプラセボを 1 日 2 回投与します。その後 52 週目まで、プラセボ投与群はアプレミラスト投与に切り替えて非盲検試験を実施します。試験開始 1 週目で全ての投薬量を漸増

させます。ベースラインでは患者さんの80%以上が過去に局所治療を受けていました。主要評価項目は、16週目における医師総合評価（PGA）とBSA（パーセント）を掛け合わせた数値のベースラインからの平均変化率としました。

アプレミラストについて

アプレミラストはcAMPに特異的な経口PDE4阻害剤です。アプレミラストは、PDE4を阻害することにより細胞内cAMP濃度を上昇させ、間接的に炎症性メディエーターの産生を調節すると考えられていますが、患者さんにおいて臨床的な薬理効果を発現する詳しい作用機序については明らかになっていません。

なお、日本では、アプレミラストは、局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬を効能・効果として2016年12月19日に製造販売承認を取得しました。

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バイオ医薬品企業セルジーン社の日本法人です。血液、がん、炎症・免疫性疾患に対する新しい治療法を開発し提供しています。詳細は弊社ホームページをご参照ください。<http://www.celgene.co.jp/>