TABLE OF CONTENTS

1. 緒言 2

1. 緒言

アプレミラストは新規の経口薬で、炎症誘発性／抗炎症性伝達因子のネットワークを細胞内で調節する、低分子のホスホジエステラーゼ 4（PDE4）阻害薬である。

PDE4 は、環状アデノシン一リン酸（cAMP）分解酵素で、樹状細胞、好中球、マクロファージ、T 細胞、単球を含むさまざまな炎症細胞に分布している。PDE4 が阻害されると、細胞内 cAMP 濃度が上昇し、プロテインキナーゼ A（PKA）が活性化され、転写因子ファミリーの cAMP 応答配列結合タンパク／活性化転写因子 1（CREB/ATF 1）のリン酸化・活性化がもたらされる。また、PKA の活性化により核内因子 kappa B（NF κB）転写活性のダウンレギュレーションも生じる。その結果として、誘導型一酸化窒素合成酵素（iNOS）、腫瘍壊死因子 -α（TNF-α）、インターロイキン（IL）-17 及び IL-23 の発現低下や IL-10 の上昇といったさまざまな炎症性／抗炎症性メディエーターの変化が生じる。実際に、アプレミラストは、PDE4 を阻害することで細胞内の cAMP レベルを上昇させ、それにより TNF-α、IL-23、IL-17 及びその他の炎症性サイトカインの産生を抑制して炎症反応を抑制すると考えられている。このことから、アプレミラストは、乾癬をはじめとするさまざまな炎症免疫性疾患に対する治療薬として期待されている。

乾癬は長期間の治療を要する慢性的な炎症性疾患であり、中等症～重症の患者では全身療法が推奨されている。現在、国内で承認されている全身療法としては、レチノイド製剤のエトレチナート、シクロスポリン、TNF-α 阻害薬のインフリキシマブ及びアダリムマブ、抗 IL-12/23 抗体のウステキヌマブ、並びにヒト型抗ヒト IL-17A モノクローナル抗体のセクキヌマブがある。また、関節症性乾癬に対しては、これらの全身療法に加えて非ステロイド抗炎症薬（NSAIDs）やメトトレキサート及びサラゾスルファピリジンのような疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）も使用されている。しかし、腎毒性、骨髄抑制、肝毒性、催奇形性、腫瘍発現や感染症発症のリスク増加等のさまざまな安全性上の問題がある薬剤が多い。このような状況下で安全性の懸念が少なく、長期投与での忍容性が良好で、かつ有効な新たな全身療法が求められている。アプレミラストは、以下に述べるごとく、臨床試験の結果、良好な安全性プロファイルを示しており、かつ経口投与できる薬物で、上述の医療ニーズに答えることができる薬物となることが期待される。

アプレミラストは、プラセボ対照二重盲検比較試験で実施された国内後期第 2 相試験（CC-10004-PSOR-011 試験）（254 名）で、局所療法が不適又は局所療法で十分な効果が得られなかった日本人尋常性乾癬患者に対する有効性及び安全性が確認された。また、外国で実施されたプラセボ対照二重盲検比較試験で実施された外国後期第 2 相試験（CC-10004-PSOR-005-E-LTE 試験）（352 名）及び 2 つの外国第 3 相試験（CC-10004-PSOR-008 試験及び CC-10004-PSOR-009 試験）（1250 名）でも、全身療法の治療適応がある中等症～重症の尋常性乾癬の患者（1250 名）に対する有効性及び安全性が確認された。第 3 相試験では、主要評価項目である 16 週時の PASI-75（Psoriasis Area and Severity Index [PASI]スコアが投与前に比べて 75%以上減少）を達成した被験者の割合（PASI-75 反応率）は、プラセボ投与に比べて有意に高く、中等症～重症の尋常性乾癬に対する有効性が示された。CC-10004-PSOR-008 試験では、プラセボ投与（5.3%）に対してアプレミラスト投与では 33.1%（$p < 0.0001$）であり、また、CC-10004-PSOR-009 試験でも、プラセボ投与（5.8%）に対してアプレミラスト 投与では 28.8%（$p < 0.0001$）であった。国内後期第 2 相試験（CC-10004-PSOR-011 試験）では、16 週時の PASI-75 反応率は、プラセボ投与（7.1%）に対してアプレミラスト投与では 28.1%と、有意な有効性を示した（$p=0.0003$）。この結果は、国内後期第 2 相試験のブリッジング対象試験である外国後期第 2 相試験の結果と同様であった。また、2 つの試験の間で本剤の安全性及び薬物動態においても明らかな相違はみられなかった。

低分子又は生物学的 DMARD による治療にもかかわらず活動性の関節炎症状を有する関節症性乾癬の患者を対象とした外国第 3 相試験（CC-10004-PSA-002 試験、CC-10004-PSA-003 試験及び

CC-10004-PSA-004 試験）（1493 名）で有効性及び安全性が確認された。主要評価項目である投与 16 週時に modified ACR20 を達成した被験者の割合（ACR20 反応率）は、プラセボ投与（18.3%～19.0%）に比べて、アプレミラスト投与では 32.1%～40.7%（$p \leq 0.0060$）であり、3 試験すべてで、プラセボ投与に比べて有意に高く、関節症性乾癬の徴候･症状の明らかな改善（ACR20 スコアの減少）が示された。

これまでに実施した第 2 相及び第 3 相試験でアプレミラストが投与された 4089 名（このうち 2177 名は 1 年以上投与された、総曝露は 6927.4 人年）のデータから安全性を評価した。本剤は、全般的に忍容性は良好で、長期投与でも許容可能な安全性プロファイルを示した。最も多く発現した有害事象は、下痢、悪心、頭痛（緊張性頭痛を含む）及び上気道感染であった。ほとんどは、軽度又は中等度の事象で、本剤を減量・休薬することなく回復した。重篤な有害事象の発現割合は 4%未満であり、プラセボ投与と同程度であった。また、腎毒性、骨髄抑制、腫瘍発症や重篤な感染症（日和見感染を含む）発症リスクの増加はなく、長期投与でも良好な安全性を示した。

米国では、乾癬性関節炎及び局面型乾癬について、それぞれ 2014 年 3 月及び 2014 年 9 月に承認された。また、2015 年 1 月に欧州においても同様に承認された。

以上の経緯を踏まえて、このたび、尋常性乾癬及び関節症性乾癬について、以下の効能・効果及び用法･用量で製造販売承認申請を行うに至った。

【効能･効果】

局所療法が不適と判断された、又は、局所療法で十分な効果が得られなかった尋常性乾癬

関節症性乾癬

【用法･用量】

通常、成人には下記表に示す用量漸増スケジュールにしたがい経口投与し、6 日目以降はアプレミラストとして 30 mg を 1 日 2 回、朝夕に経口投与する。

用量漸増スケジュール

1 日目	2 日目		3 日目		4 日目		5 日目		6 日目以降	
朝	朝	夕	朝	夕	朝	夕	朝	夕	朝	夕
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg