1. アプレミラストの特徴

アプレミラスト（以下、APR）（開発コード：AMG 407）は、ホスホジエステラーゼ4（以下、PDE4）に対する経口の低分子阻害剤である。PDE4を阻害することにより、免疫細胞内環状アデノシン1リン酸レベルが増加し、腫瘍壊死因子α（以下、TNF-α）、インターロイキン（以下、IL）-23、IL-17やその他の炎症性サイトカインなどの炎症性メディエーターを減少させ、一方で抗炎症性メディエーターの産生を増加させることで、炎症性反応の発現を抑制する。APRは、このようにPDE4の阻害を介して、炎症性及び自己免疫性の疾患に関与する炎症反応を低減する。

APR（オテズラ®）は、局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、乾癬性関節炎及び局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍を効能又は効果として、それぞれ2016年12月19日及び2019年9月20日に承認された。オテズラ®の用法及び用量は、1回30 mgを1日2回（以下、BID）（5日目までは漸増投与）、経口投与である。

掌蹠膿疱症（以下、PPP）の病理組織学的特徴は、好中球の表皮内浸潤からなる膿疱を形成することである。表皮への好中球走化活性の機序は不明だが、好中球の蓄積及び活性化のプロモーターとしてのIL-17の役割を示す報告がある（Yamamoto, 2009、Hagforsen et al, 2010）。また、IL-8がPPPにおいて重要な役割を果たしていることが示されている（Anttila et al, 1992、Skov et al, 2008）。PPP患者では血清中のTNF-α、IL-17及びIL-22が増加しており、PPP症状を有する部位ではIL-8やIL-17関連サイトカインの発現が亢進していることが報告されている（Murakami et al, 2011）。さらに、PPPの病態形成には、エクリン管、角化細胞、並びにTリンパ球、樹状細胞及びランゲルハンス細胞を含む炎症性細胞の関与が示唆されている（Hagforsen et al, 2010、Murakami et al, 2014、Murakami et al, 2017）。

APRはPDE4を阻害することにより、TNF-α及びIL-17、IL-8、IL-22などPPPの病態形成に関係する複数の炎症性サイトカインの産生を抑制し、PPPの特徴である膿疱の形成を阻害するものと予想される。これまでの報告から、APRはこれらのサイトカインを阻害し、好中球の活性化を抑制することが確認されている（Schafer et al, 2010）。また、PPP患者を対象とした症例報告（Haebich and Kalavala, 2017、Eto et al, 2019）及び小規模臨床研究（Kato et al, 2021）により、APRの臨床的有効性が示唆されている。さらに、PPPの合併症であるPAOを含む滑膜炎、ざ瘡、膿疱症、骨増殖症及び骨炎（SAPHO）症候群患者（Sonozaki et al, 1981、Yamamoto, 2020、Okuno et al, 2018）において、APRが皮膚及び関節症状の安定化に有効であったと報告されており（Adamo et al, 2018）、PAOを合併するPPP患者に対してもAPRが有効である可能性が示唆されている。

これまでに実施されたAPRのPSOR-005試験（第II相試験）並びにESTEEM-1試験及びESTEEM-2試験（第III相試験）では、PPPと密接に関連する皮膚疾患である掌蹠乾癬の被験者に対して、掌蹠病変の改善が認められた（Bissonnette et al, 2016）。さらに、BCT-002試験（第III相試験）では、PPPと同様にIL-17及び好中球が重要な役割を果たす疾患であるベーチェット病患者の口腔内潰瘍に対して、APRの有効性が示された（Hatemi et al, 2019）。

2. 掌蹠膿疱症を対象とした臨床開発

APRの薬物動態プロファイルは疾患（尋常性乾癬、乾癬性関節炎及びベーチェット病）及び民族（日本人及び外国人）に関わらず同様であり、PPPは乾癬と類似のスペクトルを持つ皮膚疾患であ

ると考えられることから、これまでに得られたPPPに対する有効性を示唆するデータに基づき、中等度又は重度のPPPを有する日本人被験者を対象とした第II相試験［CC-10004-PPP-001（20200055）試験］を実施した。その結果、局所療法により効果不十分な中等度又は重度のPPPを有する日本人被験者に対して、主要評価項目及び副次評価項目において統計学的に有意な改善が認められた。APRの安全性及び忍容性は良好であり、PPP被験者での安全性プロファイルは、APRの確立された安全性プロファイルと同様であった。

第II相試験の結果に基づき、中等度又は重度のPPPを有する日本人被験者を対象とした、APRの有効性を検証するための第III相試験（20200195試験）を実施した。第III相試験の結果、局所療法により効果不十分な中等度又は重度のPPPを有する日本人被験者に対して、APRの良好なリスク・ベネフィットプロファイルが示された。有効性では、主要評価項目及び副次評価項目において統計学的に有意な改善が認められた。また、APRの安全性及び忍容性は良好であり、PPP被験者での安全性プロファイルは、APRの確立された安全性プロファイルと同様であった。

第II相試験及び第III相試験の結果を踏まえ、PPP患者に対する新たな治療法として、APRの効能又は効果を追加するための一変申請を行うこととした。

3. 参考文献

Adamo S, Nilsson J, Krebs A, Steiner U, Cozzio A, French LE, et al. Successful treatment of SAPHO syndrome with apremilast. Br J Dermatol. 2018 Oct;179(4):959-962.

Anttila HS, Reitamo S, Erkko P, Ceska M, Moser B, Baggiolini M. Interleukin-8 immunoreactivity in the skin of healthy subjects and patients with palmoplantar pustulosis and psoriasis. J Invest Dermatol. 1992 Jan;98(1):96-101.

Bissonnette R, Pariser DM, Wasel NR, Goncalves J, Day RM, Chen R, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase-4 inhibitor, in the treatment of palmoplantar psoriasis: Results of a pooled analysis from phase II PSOR-005 and phase III Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis (ESTEEM) clinical trials in patients with moderate to severe psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2016 Jul;75(1):99-105.

Eto A, Nakao M, Furue M. Three cases of palmoplantar pustulosis successfully treated with apremilast. J Dermatol. 2019 Jan;46(1):e29-e30

Haebich G, Kalavala M. Successful treatment of refractory palmoplantar pustulosis with apremilast. Clin Exp Dermatol. 2017 Jun;42(4):471-473.

Hagforsen E, Hedstrand H, Nyberg F, Michaëlsson G. Novel findings of Langerhans cells and interleukin-17 expression in relation to the acrosyringium and pustules in palmoplantar pustulosis. Br J Dermatol. 2010 Sep;163(3):572-579.

Hatemi G, Mahr A, Ishigatsubo Y, Song YW, Takeno M, Kim D, et al. Trial of apremilast for oral ulcers in Behcet's syndrome. N Engl J Med. 2019 Nov;381(20):1918-1928.

Kato N, Takama H, Ando Y, Yanagishita T, Ohshima Y, Ohashi W, et al. Immediate response to apremilast in patients with palmoplantar pustulosis: a retrospective pilot study. Int J Dermatol. 2021 May;60(5):570-578.

Murakami M, Hagforsen E, Morhenn V, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. Patients with Palmoplantar Pustulosis have Increased IL-17 and IL-22 levels both in the lesion and serum. Exp Dermatol. 2011 Oct;20(10):845-847.

Murakami M, Kaneko T, Nakatsuji T, Kameda K, Okazaki H, Dai X, et al. Vesicular LL-37 contributes to inflammation of lesional skin of palmoplantar pustulosis. PLoS One. 2014 Oct 16;9(10):e110677.

Murakami M, Kameda K, Tsumoto H, Tsuda T, Masuda K, Utsunomiya R, et al. TLN-58, an Additional hCAP18 processing form, found in the lesion vesicle of palmoplantar pustulosis in the skin. J Invest Dermatol. 2017 Feb;137(2):322-331.

Okuno H, Watanuki M, Kuwahara Y, Sekiguchi A, Mori Y, Hitachi S, et al. Clinical features and radiological findings of 67 patients with SAPHO syndrome. Mod Rheumatol. 2018 Jul;28(4):703-708.

Schafer PH, Parton A, Gandhi AK, Capone L, Adams M, Wu L, et al. Apremilast, a cAMP phosphodiesterase-4 inhibitor, demonstrates anti-inflammatory activity in vitro and in a model of psoriasis. Br J Pharmacol. 2010 Feb;159(4):842-855.

Skov L, Beurskens FJ, Zachariae CO, Reitamo S, Teeling J, Satijn D, et al. IL-8 as antibody therapeutic target in inflammatory diseases: reduction of clinical activity in palmoplantar pustulosis. J Immunol. 2008 Jul 1;181(1):669-679.

Sonozaki H, Mitsui H, Miyanaga Y, Okitsu K, Igarashi M, Hayashi Y, et al. Clinical features of 53 cases with pustulotic arthro-osteitis. Ann Rheum Dis. 1981 Dec;40(6):547-553.

Yamamoto T. Extra-palmoplantar lesions associated with palmoplantar pustulosis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009 Nov;23(11):1227-1232.

Yamamoto T. 皮膚科ベストセレクション 乾癬・掌蹠膿疱症 病態の理解と治療最前線. 中山書店; 2020;315, 317, 320-321, 330-331, 359, 361-362, 368-369, 412-423.