



2018年7月4日

報道関係各位

セルジーン株式会社

本資料は、米国セルジーン社の子会社であるセルジーンインターナショナル（スイス）が2018年6月13日（現地時間）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。

オテズラ®（アプレミラスト）、セルジーン社のデータにおいて 関節症性乾癬の病態で意義ある臨床ベネフィットを示す

- ・PALACE 1/2/3試験の104週事後解析において、ACR20スコアリングでは完全に捉えきれない関節症性乾癬の主要病態に対する臨床的ベネフィットが示されました
- ・得られた知見は、関節症性乾癬の6つの病態（末梢関節炎、腱付着部炎、指炎、軸性疾患、皮膚疾患、及び爪疾患）をすべて考慮して治療レジメンを決定すべきというGRAPPAの推奨に沿ったものでした
- ・PALACE 1/2/3 試験 52 週の事後解析から、中等度の活動性関節症性乾癬の患者さんにオテズラ®の投与が適していると考えられます

米国セルジーン社の子会社であるセルジーンインターナショナル（スイス：Celgene International Sàrl）は現地時間の2018年6月13日、経口ホスホジエステラーゼ4（PDE4）阻害剤であるオテズラ®（一般名：アプレミラスト）のPALACE試験の事後解析の結果をアムステルダムで開催された欧州リウマチ学会議（EULAR 2018）で発表しました。

フランスのパリにある Laboirisière Hospital リウマチ学教授の Pascal Richette, M.D., Ph.D.は次のように述べています。「今回の結果は、オテズラ®により活動性関節症性乾癬患者さんが経験する臨床的な改善は、ACR20 改善基準の評価では完全に捉えきれない可能性があることを示しています。さらに本試験結果は、関節症性乾癬の6つの病態（末梢関節炎、腱付着部炎、指炎、軸性疾患、皮膚疾患、及び爪疾患）をすべて検討して治療レジメンを決定すべきという、乾癬および関節症性乾癬国際研究グループ（GRAPPA）の推奨に従うことの重要性を示しています。」

今回得られた知見は、PALACE 1/2/3 試験の 104 週の新しい事後サブ解析結果に基づくものです。¹ 関節症性乾癬は、関節の疼痛、硬直、腫脹、及び圧痛、特定の靭帯と腱の炎症、並びに乾癬との関連性を特徴とする慢性自己免疫性疾患です。² PALACE 試験は、従来の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）や生物学的製剤による治療を以前に受けたにも関わらず活動性関節症性乾癬を有する患者さんを対象に、オテズラ[®]1 日 2 回（BID）投与の有効性及び安全性についてプラセボ群と比較した臨床試験です。

このサブ解析は、104 週目に ACR20 改善を達成できなかった患者さん（109 人）を対象に、オテズラ[®] 30 mg BID の長期投与による臨床的ベネフィットの特徴を検討する目的で行われました。その結果、104 週目には、オテズラ[®]群で臨床的に意味のある腫脹関節数（58%）及び圧痛関節数（42%）の減少、医師による疾患活動性の全体的評価の改善（49%）が示されました。ベースライン時に皮膚病変を有していた 50 人の患者さんの内、104 週オテズラ[®]の治療を受けた患者さんの PASI-50 達成率は 50%でした。試験開始時に指炎の認められた 44 例のうち 68%が、104 週目に指炎数 0 を達成しました。試験開始時に腱付着部炎の認められた 74 例のうち 34%が、104 週目にマーストリヒト強直性脊椎炎付着部炎スコア（MASSES）0 を達成しました。

PALACE 1/2/3試験でオテズラ[®] 30 mg BID投与を受けた374人の統合データを別途解析した結果から³、ベースライン時の患者背景が長期治療効果の予測因子として使用可能か検討されました。その結果、試験開始時に疾患活動性が中等度 [関節症性乾癬のための臨床的疾患活動性指標（cDAPSA）>13-≤27と定義]であり、1年後も試験を継続していた患者さんは、52週目までに41%の確率で低疾患活動性を達成し、12%の確率で寛解を達成していたことが示されました。

セルジーン社グローバルメディカルアフェアーズ部門炎症・免疫性疾患領域のバイスプレジデントである Volker Koscielny は、次のように述べています。「PALACE 試験では、オテズラ[®]による関節症性乾癬治療及びこの慢性疾患の患者さんの長期管理についての重要な情報が得られました。これらの新たなデータは、疾患活動性が中等度で炎症関節数の少ない患者さんには特にオテズラ[®]の投与が適していることを示唆しています。これは、さらなる治療選択肢を探している中等度の患者さんを治療する医師にとって重要な情報です。」

なお、オテズラ[®]は、日本で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・効果として承認されています。

PALACE 試験⁴

PALACE 1/2/3 の 3 試験は、実薬群 2 群を設定したピボタル第 3 相多施設共同二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験です。これらの試験全体で、1,493 例の患者さんを 1 : 1 : 1 の割合で、16 週間のアプレミラスト 20 mg の 1 日 2 回投与、アプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与、又はプラセボ投与のいずれかに無作為に割り付けました。16 週目に、プラセボ群患者さんの一部をアプレミラスト群 2 群のいずれ

かに無作為に割り付けた一方で、その他のプラセボ群患者さんは24週目までプラセボ投与を続けました。24週目を終了した患者さんは、引き続き、次の長期オープンラベル実薬投与期間に移行しました。PALACE 1/2/3 試験は、DMARD や生物製剤の経口投与による治療を以前受けた多様な活動性関節症性乾癬患者さんを組み入れました。これらの患者さんの一部では、以前に受けた腫瘍壊死因子 (TNF) 遮断薬が無効でした。

PALACE 1 試験は、活動性関節症性乾癬患者さんを組み入れ、アプレミラスト 20 mg 又は 30 mg を1日2回、あるいはプラセボを投与しました。24週目の終了後、プラセボ群患者さんはアプレミラスト群に無作為に再度割り付けました。アプレミラストは単独またはメトトレキサートを含む DMARD との併用で患者さんに投与されました⁵。

関節症性乾癬について

乾癬患者さんの約3分の1が関節症性乾癬を発症します。関節症性乾癬の身体への影響は、乾癬とは異なり、多くの場合、特に関節周辺の腫脹及び圧痛に加え、疼痛を引き起こします。乾癬と関節症性乾癬とが密接に結びついていることは明らかであり、関節症性乾癬を治療せずにおくと、可動性及び身体機能に重大な影響を及ぼします^{6,7}。

関節症性乾癬患者さんでは、重大な障害につながる関節の腫脹や圧痛が多く見られ、関節症性乾癬患者さんの89%が関節の痛みを訴えます⁸。

関節症性乾癬の特徴的な2つの身体症状は、指炎（各指全体の炎症）及び腱付着部炎（腱または靭帯が骨に付着している部位の炎症）です。関節症性乾癬患者さんの多く（30%^{9,10,11,12,13,14,15}）が、手指及び足指に指炎を発症し、腱付着部炎は79%の患者さんで発症することが知られています^{9,10,11,12,13,14,15,16}。

オテズラ®について

オテズラ®は cAMP に特異的な経口 PDE4 阻害剤です。オテズラ®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、オテズラ®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。セルジーン社は、世界50カ国以上で事業を展開、社員8,000人以上を擁し、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。2017年のセルジーン社全体の売り上げは約130億ドル(対前年比16%増)でした。研究開発に積極的に投資し、患者さんに貢献する医薬品の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/>

References

- ¹ Mease P et al. Characterization of Clinical Benefits in Subjects Classified as ACR20 Non-responders at Week 104 of Apremilast Treatment: Sub-analysis of 3 Long-term, Phase III Trials. (Abstract)
- ² Cleveland Clinic. *Disease Management, Psoriatic Arthritis*.
<http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/rheumatology/psoriatic-arthritis/> Accessed May 2018.
- ³ McInnes I et al. Probability and Impact of Achieving Low Disease Activity or Remission in Patients With Psoriatic Arthritis Treated With Apremilast: Pooled Analysis of the PALACE 1-3 Phase 3 Trials. (Abstract)
- ⁴ Apremilast Summary of Product Characteristics, January 2015
- ⁵ 'Efficacy and Safety Study of Apremilast to Treat Active Psoriatic Arthritis (PALACE-1).
<https://clinicaltrials.gov/show/NCT01172938>' Accessed May 2018.
- ⁶ World Psoriasis Day Consortium. *Facts about Psoriasis*. Accessed May 2018.
(<http://www.worldpsoriasisday.com/web/page.aspx?refid=129>)
- ⁷ Gladman, DD et al. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(Suppl II):ii14–ii17. doi: 10.1136/ard.2004.032482
- ⁸ Lebwohl MG et al. Patient perspectives in the management of psoriasis: Results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey *J Am Acad Dermatol* 2014;70:871–81
- ⁹ Siegel E, et al. *Curr Opin Rheumatol* 2015;27:111–7
- ¹⁰ Lories R, et al. *Nat Med* 2012;18:1018–9
- ¹¹ Ebihara S, et al. *Autoimmunity* 2015;29:1–8
- ¹² Ruutu M, et al. *Arthritis Rheum* 2012;64:2211–22
- ¹³ Sherlock J, et al. *Nat Med* 2012;18:1069–77
- ¹⁴ Yamamoto M, et al. *J Invest Dermatol* 2015;135:445–53
- ¹⁵ Coates LC, et al. *Lancet* 2015;386:2489–98.
- ¹⁶ Reinhardt A, et al. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:2476-86.