

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

ベーチェット病に対するアプレミラスト第Ⅲ相国際共同治験の日本サブグループ解析

研究分担者	所属
岳野光洋	日本医科大学武蔵小杉病院 リウマチ膠原病内科
田中良哉	産業医科大学医学部第1内科学講座
土橋浩章	香川大学医学部内分泌代謝・血液・免疫・呼吸器内科

研究要旨

経口PDE4阻害剤Apremilast(APR)は、無作為化二重盲検プラセボ対照の国際共同第Ⅲ相試験で、1つ以上の治療薬による前治療歴があり口腔潰瘍を伴うベーチェット病（B病）被験者に有効性を示した。本試験の日本人解析結果を報告する。

方法：B病被験者207名をAPR 30 mg 1日2回投与群と偽薬群に1：1に無作為化割付し、12週間投与後、52週間の実薬投与を継続した。主要評価項目は12週目までの口腔潰瘍数のarea under the curve (AUC)、副次評価項目は、痛みを含む口腔潰瘍の評価、疾患活動性（B病活動性尺度 [BSAS]、最新のB病活動性スコア [BDCAI]）、12週時点のQoL等であった。

結果：日本人被験者は39名だった（APR群19名、P群20名）。口腔潰瘍数のAUCは、APR群が偽薬群に比べて有意に低かった（ $p=0.0168$ ）。BSAS（ $p=0.0316$ ）、口腔潰瘍消失までの時間（ $p=0.0081$ ）、口腔潰瘍完全寛解の達成割合（ $p=0.0426$ ）、12週時点で口腔潰瘍完全寛解の維持（ $p=0.0006$ ）は、APR群で有意に改善された。口腔潰瘍の痛み、BDCAI、12週時点のQoLについては両群に統計学的有意差を認めなかった。有害事象の発現割合はAPR群73.7%、P群75.0%であった。APR投与に伴う重篤な有害事象が1例（偏頭痛）に認められた。有害事象による治療中止はなかった。

結論：APRは、12週間を通じてB病日本人被験者の口腔潰瘍数及び疾患活動性を改善し、口腔潰瘍の痛み及びQoLに対する良好な効果を示した。APRの安全性プロファイルは既知と同様であった。

A. 研究目的

ベーチェット病（B病）の多様な臨床症状の中で再発性口腔内アフタ性潰瘍はほぼ必発で、International Study Group for Behcet's disease 診断基準（ISG 基準）では必須項目とされるなど、B病の基本症状である。有痛性の口腔内アフタは食事や会話など、患者のADLに大きな影響を与える。にも拘わらず、

臓器病変に比べると、医療者側からは軽視されがちである。現行治療の基本は対象療法であるが、十分とは言えず、きわめてADLに重大な影響を与えることも報告されている。

B病に対する Apremilast (APR)の第Ⅱ相試験での成功を受けて、2014年から2017年にかけて、口腔内アフタ性潰瘍の改善度を主要評価項目として、B病に対するAPRの第Ⅲ相ラ

ンダム化二重盲検比較国際共同試験が行われた。その中で日本人サブグループを解析した。

B. 研究方法

対象：ISG B 病基準を満たす患者で、かつ、以下の基準を満たす

- ・12 ヶ月間に少なくとも 3 回口腔潰瘍を発症
- ・ランダム化時に 2 個以上の口腔内潰瘍
- ・12 ヶ月間、主要臓器の活動性病変が認められない
- ・登録時、生物学的製剤を使用していない、または、口腔潰瘍に対して使用歴がない。

試験デザイン：スクリーニング後、12 週間、実薬と偽薬に 1:1 で割付られ、以後、全例実薬として 52 週間投与が継続された。

評価項目：主要評価項目は縦軸を口腔内潰瘍数、横軸を時間軸とした 12 週間までの ACUwk0-12 であり、この間、口腔内局所ステロイド、コルヒチン、免疫抑制薬の併用は禁じられた。副次評価項目として口腔潰瘍の疼痛 VAS、Behçet's syndrome activity score (BSAS)、Behçet's disease current activity form (BDCAF)、Behçet's disease Quality of life (BDQoL)などを調査した。

(倫理面への配慮)

各施設のIRBの承認を得て、施行した。

C. 研究結果

1. 組み入れ患者

グローバルで 207例、日本では39例が組み入れられ、APR 19例、偽薬20例に振り分けられた。

2. 主要評価項目

12週目までの口腔潰瘍数のAUCはAPR群でプラセボ群より有意に低いことが示された (115.9±40.4 vs. 253.3±38.5)。これは、全試験集団の結果と一致している (129.5±15.9 vs. 222.1±15.9、 $P<0.0001$)。

3. 口腔内潰瘍に關数する副次項目

APR群はプラセボ群に比して、口腔内潰瘍消失までの期間が有意に短く ($p=0.0081$)、12週目の口腔内潰瘍寛解率が有意に高かった (57.9% vs. 25.0%、 $p=0.0426$)。また、12週時点において、6週間以上寛解状態が維持された症例はAPR群で47.4%あるのに対し、偽薬群では皆無であった。

3. 全般疾患活動性

BSASは有意に改善し、BDCAF、BDQoLも改善傾向を示した。

4. 口腔内潰瘍以外の臓器病変

APR群において陰部潰瘍、皮膚病変、関節炎に改善傾向が見られたが、有意ではなかった。また、グローバルの試験中、2例の眼病変出現がみられたが、いずれも偽薬群であり、実薬群には重要臓器病変の出現はなかった。

5. 安全性

有害事象の発現割合はAPR群73.7%、P群75.0%であったが、APR群においては消化器症状が主体であり、特に下痢は47.9%に上ったが、いずれも一過性で、対応可能であり、既知の安全性プロファイルと異なるところはなかった。なお、重篤有害事象として偏頭痛のため1例が中止に至ったが、治験前よりの並存症であった。

D 考察

主要評価項目を達成し、B 病の再発性アフタ性口腔潰瘍に対する APR の有効性が証明された。また、口腔病変以外の病変に対する効果は、グローバルの成績を示しても証明されなかったが、BSAS、BDCAF、BDQoL に関しても改善あるいはその傾向が示された。

最近、英国より B 病を発症していない再発性口腔内アフタ症の GWAS による実感受性遺伝子の成績が報告された。興味深いことにそのほとんどが免疫機能関連分子に関わる遺伝子で、HLA 以外は B 病の疾患感受性遺伝子と

多くが重複している。したがって、口腔内病変は B 病の基本症状であるだけでなく、基本病態を反映したものである可能性が示唆される。今回の治験では APR の有効性は口腔内病変のみしか示されなかったが、今後、実臨床での使用経験が蓄積されるにつれ、他の病変への効果についても明らかになるものと期待される。

E. 結論

B 病患者に対する APR の再発性口腔内アフタ症に対する有効性は日本人患者においても証明された。

F. 研究発表

1) 国内

口頭発表	14 件
原著論文による発表	0 件
それ以外 (レビュー等) の発表	12 件

1. 論文発表

著書・総説

1. 岳野光洋. ベーチェット病. イヤーノート Topics 2019-2020 (岡庭豊編)、メディックメディア、東京、F27-29、2019
2. 岳野光洋. Behçet 病の免疫病態—自己炎症と MHC-I-opathy. 医学のあゆみ 自己炎症性疾患—病態解明から診療体制の確立まで (別冊) (西小森隆太編)、医歯薬出版、p89-94, 2020
3. 岳野光洋. 血管病変 (血管ベーチェット病). 第 3 章ベーチェット病の臨床. 「ベーチェット病診療ガイドライン 2020」 (日本ベーチェット病学会、水木信久、竹内正樹編)、診断と治療社、東京、p313-316, 2019
4. 岳野光洋、他. 血管病変 (血管ベーチェット病). 第 4 章ベーチェット病診療ガイドライン. 「ベーチェット病診療ガイドライン 2020」 (日本ベーチェット病学会、水木信久、竹内正樹編)、東京、p422-435, 2019
5. 水木信久、岳野光洋、他. 治療総論 CQ. 第 4 章ベーチェット病診療ガイドライン. 「ベ

ーチェット病診療ガイドライン 2020」 (日本ベーチェット病学会、水木信久、竹内正樹編)、診断と治療社、東京、p449-463, 2019

6. 岳野光洋. ベーチェット病国際診断基準 (ISG, ICB, PEDBD など) との比較. 第 5 章参考資料・情報「ベーチェット病診療ガイドライン 2020」 (日本ベーチェット病学会、水木信久、竹内正樹編)、診断と治療社、東京、p502-503, 2019
 7. 岳野光洋. Behçet 病 今日疾患辞典、エイド出版、東京、2020 :<https://www.cds.ai>
 8. 岳野光洋. ベーチェット病. 膠原病診療 update -診断・治療の最新知見- 日本臨床 77(3):558-65, 2019
 9. 岳野光洋、桑名正隆. 突然出現した左頸部の拍動性腫瘍. 診断力を上げる! 症例問題集 内科 臨床雑誌 123(4):827-8, 2019
 10. 岳野光洋. 2018 改訂ベーチェット症候群の診療に関する EULAR 推奨(話題). リウマチ科 61(6):582-8, 2019
 11. 岳野光洋. 【知らなきゃ手古摺る乾癬治療! アプレミラスト 200%活用術!】 (Part1) アプレミラストの基礎を学ぶ! (総説 3) Behçet 病に対するアプレミラスト治療(解説/特集). Visual Dermatology 10(10):998-999, 2019
 12. 岳野光洋. 小児ベーチェット病 vs 成人ベーチェット病 特集 〈Clinical Science〉 免疫難病における小児から成人への transition の課題と対策 炎症と免疫 28(1):56-61, 2020
- ### 2. 学会発表
1. 岳野光洋. ベーチェット病治療戦略における口腔内病変の位置づけ(ランチョンセミナー). 第 3 回日本ベーチェット病学会、横浜、2019 年 11 月 23 日
 2. 岳野光洋. ベーチェット病に対する Apremilast 治療 (ランチョンセミナー). 第 29 回 日本リウマチ学会北海道東北支部

- 学術集会、青森、2019年11月4日
3. 岳野光洋.MHC-I-opathy としての乾癬と関節炎の治療 (イブニングセミナー).第 58 回 九州リウマチ学会、長崎、2019 年 9 月 7 日
 4. 岳野光洋. Meet the Expert ベーチェット病 第63回 日本リウマチ学会、京都、2019年4月
 5. 岳野光洋.ベーチェット病の病態(イブニングセミナー) 第 63 回 日本リウマチ学会、京都、2019 年 4 月
 6. 岳野光洋.ベーチェット病の診療ガイドライン. (シンポジウム 14 リウマチ性疾患のガイドライン).第 63 回 日本リウマチ学会、京都、2019 年 4 月
 7. 内山竣介、岳野光洋、五野貴久、吉見竜介、桑名正隆: ベーチェット病患者における妊娠時治療薬管理の実際. 第 3 回日本ベーチェット病学会、横浜、2019. 11.23
 8. 土橋浩章、田中良哉、河野肇、杉井章二、岸本暢将、Cheng S、McCue S、Chen M、Paris M、岳野光洋: ベーチェット病を対象とした国際共同第 III 相試験におけるアプレミラスト長期投与の有効性(64 週データ、日本人サブグループ解析結果) 第 3 回日本ベーチェット病学会、横浜、2019. 11.23
 9. 岳野光洋、黒沢美智子、副島裕太郎、桐野洋平: ベーチェット病の臨床亜群: 臨床個人調査表 2218 症例の解析から. 第 63 回日本リウマチ学会総会・学術集会. (京都). 2019. 4. 17. (ワークショップ W-72-3. ベーチェット病)
 10. 副島裕太郎、桐野洋平、岳野光洋、黒沢美智子、飯塚友紀、上原武晃、吉見竜介、浅見由希子、関口章子、井畑淳、大野滋、五十嵐俊久、長岡章平、石ヶ坪良明、中島秀明: 本邦ベーチェット病患者の臨床像に基づく亜群分類: 腸管型は異なる亜群を形成する. 第 63 回日本リウマチ学会総会・学術集会. (京都). 2019. 4. 17. (ワークショップ W-72-4. ベーチェット病)
 11. 土橋浩章、田中良哉、河野肇、杉井章二、岸本暢将、Cheng S、Paris M、岳野光洋: 活動性ベーチェット病患者の口腔潰瘍に対する Apremilast の有効性: 無作為化二重盲検プラセボ対照第 III 相試験の日本人サブグループ解析結果(28 週データ). 第 63 回日本リウマチ学会総会・学術集会. (京都). 2019. 4. 17. (ワークショップ W-72-6. ベーチェット病)
 12. 岳野光洋、廣畑俊成、菊池弘敏、桑名正隆、斎藤和義、田中良哉、永渕裕子、沢田哲治、東野俊洋、桐野洋平、吉見竜介、土橋浩章、山口賢一、金子佳代子、伊藤秀一、竹内正樹、石ヶ坪良明、水木信久: ベーチェット病診療ガイドライン. 第 63 回日本リウマチ学会総会・学術集会. (京都). 2019. 4. 17. (シンポジウム 14-2.)
 13. 東野俊洋、廣畑俊成、菊池弘敏、沢田哲治、岳野光洋、永渕裕子、桐野洋平、宮川一平、田中良哉、山岡邦宏: 関節症状を有するベーチェット病患者の臨床特徴. 第 63 回日本リウマチ学会総会・学術集会. (京都). 2019. 4. 17.
 14. 内山竣介、岳野光洋、五野貴久、桑名正隆: 自験例を踏まえたベーチェット病における妊娠の管理・治療指針. 第 63 回日本リウマチ学会総会・学術集会. (京都). 2019. 4.
- 2) 海外
- | | |
|------------------|------|
| 口頭発表 | 12 件 |
| 原著論文による発表 | 6 件 |
| それ以外 (レビュー等) の発表 | 1 件 |
- 1.論文発表
原著論文

1. Suwa A, Horita N, Takeno M, et al. The ocular involvement did not accompany with the genital ulcer or the gastrointestinal symptoms at the early stage of Behçet's disease. *Mod Rheumatol.* 2019 Mar;29(2):357-362
2. Suzuki T, Horita N, Takeno M, et al. Clinical features of early-stage possible Behçet's disease patients with a variant-type major organ involvement in Japan. *Mod Rheumatol.* 2019; 29(4):640-646
3. Hatemi G, Mahr A, Ishigatsubo Y, Song YW, Takeno M, Kim D, Melikoğlu M, Cheng S, McCue S, Paris M, Chen M, Yazici Y. Trial of Apremilast for Oral Ulcers of Behçet's Syndrome, *New Engl J Med* 2019,14;381(20):1918-1928.
4. Isobe M, Amano K, Takeno M, et al ; JCS Joint Working Group. JCS 2017 Guideline on Management of Vasculitis Syndrome- Digest Version. *Circ J.* 2020 Jan 24;84(2):299-359.
5. Mizuki Y, Horita N, Takeno M, et al. The influence of HLA-B51 on clinical manifestations among Japanese patients with Behçet's disease: A nationwide survey. *Mod Rheumatol.* 2019 Aug 6:1-7
6. Kato H, Takeuchi M, Takeno M, et al. HLA-A26 is a Risk Factor for Behçet's Disease Ocular Lesions. *Mod Rheumatol.* 2019 Dec18:1-16.
- Kishimoto M, Cheng S, McCue S, Chen M, Paris M, Dobashi H. Efficacy of Apremilast for Oral Ulcers Associated With Active Behçet's Syndrome Over 64 Weeks: Long-term Results From the Japanese Subgroup in a Phase III Study. 2019 ACR/ARHP Annual Meeting (Atlanta), 2019.11
2. Soejima Y, Kirino Y, Takeno M, Kurosawa M, Mizuki N, Yoshimi R, Nakajima H. Identification of a distinct intestinal Behçet's disease Cluster in Japan: a nationwide retrospective observational study. 2019 ACR/ARHP Annual Meeting (Atlanta), 2019.11
3. Hatemi G, Mahr A, Takeno M, Kim DY, Melikoglu M, Cheng S, McCue S, Paris M, Chen M, Yazici Y. Improvements in Disease Activity and Quality of Life for up to 64 Weeks in Patients with Behçet's Syndrome: Results from a Phase III Study. 2019 ACR/ARHP Annual Meeting (Atlanta), 2019.11
4. Watanabe S, Gono T, Fukue R, Kobayashi S, Shirai Y, Takeno M, Kuwana M. Treatment with Biologic DMARDs Does Not Increase Risk of Severe Pulmonary Events in Patients with Rheumatoid Arthritis and Pre-existing Lung Disease. 2019 ACR/ARHP Annual Meeting (Atlanta), 2019.11

著書・総説

1. Takeno M. Positioning of apremilast in treatment of Behçet's disease. *Mod Rheumatol.* 2020;30(2):219-224.

2.学会発表

1. Takeno M, Tanaka Y, Kono H, Sugii S,

5. Hatemi G, Mahr A, Takeno M, Kim DY, Melikoglu M, Cheng S, McCue S, Paris M, Chen M, Yazici Y. Improvements in Disease Activity and Quality of Life for Up to 64 Weeks in Patients With

- Behçet's Syndrome: Results From the RELIEF Trial FCDC 2019, Oct 17-20, 2019
6. Hatemi G, Mahr A, Takeno M, Kim DY, Melikoglu M, Cheng S, McCue S, Paris M, Chen M, Yazici Y. Improvements in Disease Activity and Quality of Life for Up to 64 Weeks in Patients With Behçet's Syndrome: Results From the RELIEF Study. EADV 2019, Oct 9-13, Madrid, Spain
 7. Hatemi G, Mahr A, Takeno M, Kim DY, Melikoglu M, Cheng S, McCue S, Paris M, Chen M, Yazici Y. Improvements and Correlations in Oral Ulcers, Disease Activity, and QoL in Behçet's Syndrome Patients Treated with Apremilast: A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study (RELIEF). CDA 2019 – June 27–30, Calgary, Alberta, Canada
 8. Hatemi G, Mahr A, Takeno M, Kim DY, Melikoglu M, Cheng S, McCue S, Paris M, Chen M, Yazici Y. Improvements and Correlations in Oral Ulcers, Disease Activity, and QoL in Behçet's Syndrome Patients Treated With Apremilast: A Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study (RELIEF). WCD 2019 – 10–15 June, Milan, Italy
 9. Hatemi G, Mahr A, Takeno M, Kim DY, Melikoglu M, Cheng S, McCue S, Paris M, Chen M, Yazici Y. Improvements and Correlations in Oral Ulcers, Disease Activity, and Quality of Life in Behçet's Syndrome Patients Treated With Apremilast: A Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study (RELIEF) 2019 AANP National Conference, June 18–23, Indianapolis, IN
 10. Hatemi G, Mahr A, Takeno M, Kim DY, Saadoun D, Direskeneli H, Cheng S, McCue S, Paris M, Chen M, Yazici Y. Efficacy of Apremilast for Oral Ulcers Associated with Active Behçet's Syndrome over 64 weeks: Results from a Phase III study. EULAR 2019 annual meeting, June 12-15, Madrid, Spain
 11. Hatemi G, Mahr A, Takeno M, Kim DY, Melikoglu M, Cheng S, McCue S, Paris M, Chen M, Yazici Y. Improvements and Correlations in Oral Ulcers, Disease Activity, and QoL in Behçet's Syndrome Patients Treated With Apremilast: A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. The 19th International Vasculitis and ANCA Workshop (Vasculitis 2019), Philadelphia, April 7-10
 12. Hatemi G, Mahr A, Takeno M, Kim DY, Melikoglu M, Cheng S, McCue S, Paris M, Chen M, Yazici Y. Improvements in Quality of Life in Behçet's Syndrome: A Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study (RELIEF). AAD 2019, March 1-5 Washington DC
- G. 知的財産権の出願、登録状況
(予定を含む)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし