

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ヵ月間に少なくとも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ヵ月間、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  
別項記載にて省略
- H. 知的所有権の取得状況
- 4. 特許取得  
なし
- 5. 実用新案登録  
なし
- 6. その他