

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

RELIEF 試験にみるアプレミラストの有効性と安全性：  
日本人サブ解析、延長試験、QOL に対する影響

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）、土橋浩章（香川大学血液・免疫・呼吸器内科学）、岸本暢将（杏林大学 腎臓・リウマチ膠原病内科）石ヶ坪良明（横浜市立大学）

PDE4 阻害薬であるアプレミラストは国際共同第Ⅲ相無作為化二重盲検対照比較臨床試験（RELIEF 試験）での有効性をうけて、ベーチェット病（BD）に伴う難治性口腔内潰瘍に対して 2019 年に承認された。

RELIEF 試験では副次評価項目の一つとして、日本集団と全体集団の比較があらかじめ設定されていた。日本から 39 例がエントリーされ、主要評価項目である AUCwk0-12 に関しては、全体集団とほぼ同様にアプレミラストによる抑制効果が見られた。また、68 週まで観察した延長試験においてもアプレミラストの効果が減弱することはなかったが、休薬により効果はほぼ消失した。一方、先に報告された BDQoL だけでなく、SF-36v2 などの一般的な指標を用いても QoL に対する改善効果が示された。

#### A. 研究目的

ベーチェット病は、発作性の口腔内潰瘍・陰部潰瘍・ぶどう膜炎・毛嚢炎様皮疹・結節紅斑様皮疹を特徴とする炎症性疾患であり、神経系や腸管に生命に危険のある病変を起こしうる。再発性口腔内アフタ性潰瘍は最も頻度の高い BD の症状であり、臨床経過全体を通じて患者の 95%以上に認められ、患者の 70%以上で初発症状として生じる。BD の口腔潰瘍に対するファーストライン治療薬として、副腎皮質ステロイド外用薬及びコルヒチンが推奨され、セカンドライン治療薬としては副腎皮質ステロイドの全身投与、TNF 阻害薬やその他の免疫抑制剤が選択肢になるが、治療下でも口腔内潰瘍が残存する例がある。アプレミラストは経口ホスホジエステラーゼ 4 阻害剤であり、第 3 相試験である RELIEF 試験の結果を受け、日本で 2019 年 9 月より BD に関連する再発性口腔

潰瘍の治療薬として承認された。RELIEF 試験では日本集団と全体集団の比較、観察期間 68 週に及ぶ延長試験、BDQoL や SF-36v2 などを指標した QoL への影響が解析されたので、こららを統合的に検討した。

#### B. 研究方法

##### 1. RELIEF 試験における日本人集団のサブ解析

RELIEF 試験の副次評価項目の一つとして、日本集団と全体集団の比較があらかじめ設定されていた。ここでは、日本人集団（39 例）と全体集団（207 例）の成績を比較した。

##### 2. RELIEF 試験における延長試験 68 週間の解析

RELIEF 試験では、12 週間の実薬・偽薬の比較期間ののち、52 週間の実薬投与による延長試験があり、68 週まで観察が継続された。

### 3. RELIF 試験における QoL への効果の解析

SF-36v2 を指標に QoL への効果を評価し、身体的要素 (Physical component summary: PCS)、精神的要素 (Mental component summary: MCS)、機能的要素 (physical functioning: PF) に分けて解析した。

## C. 研究結果

### 1. RELIEF 試験 日本人集団のサブ解析

日本人患者集団においてもアプレミラスト群で早期より口腔内潰瘍数の減少が確認された (図 1)。試験開始 12 週時点の口腔内潰瘍数に実薬群と偽薬群に有意差を認めなかったが、主要評価項目である AUCwk0-12 に関しては、日本人患者集団においても全体集団とほぼ同様にアプレミラストによる抑制効果が確認された (図 2)。さらに、全体集団と同様に BDCAF の抑制効果も見られ、口腔病変以外への効果も示唆された。

### 2. 延長試験 68 週間の解析

12 週間の実薬・偽薬の比較試験期間後、前例実薬に移行すると、それまで偽薬群に割り付けられた患者においても有意に口腔内潰瘍数が減少し、ほぼ両群の差異は消失した。この効果は薬剤中止となる 64 週まで持続したが、薬剤中止に伴い、再び潰瘍数は増加した (図 3)。有害事象について、新規のものはなかった。

### 3. RELIF 試験における QoL への効果の解析

ベーチェット病患者に特化した BDQoL に対する改善効果は既報で示されていたが、今回、SF-36v2 を指標に QoL への効果が評価された。その結果、PCS、MCS、PF のいずれも偽薬群に比べ、アプレミラストで有意に改善していた (図 3)。これらの指標は口腔内潰瘍数よりもむしろ疼痛 VAS との相関が強かったほか、BDCAF、BSAS などとも関連していた。また、BDQoL は SF-36v2 の中でも MCS と相関が強

かった。

## D. 考察

RELIEF 試験は国際共同試験として行われたが、その約 20% を占める日本人集団だけで解析してもその結果は大きくかわらず、既存治療で抵抗性を示す口腔内潰瘍にアプレミラストが有効であることが示された。他の解析結果からも人種差、性別、年齢などの患者背景と有効性の関連は示されていない。

長期試験の結果から、その効果に持続性があり、安全性にも大きな問題が生じないこと、患者 QoL にも有効性を示すことが確認された。

すでに、市販後の実臨床での前向き観察研究、メタ解析からも口腔潰瘍に対する有効性は検証され、さらには口腔潰瘍以外の皮膚粘膜症状、関節炎に対する有効性も示されている。

今後、ぶどう膜炎や特殊型病変に対して疾患修飾効果又は保護作用を持つかどうか、である。このためには、レジストリ研究のような、より長期の大規模な患者集団での検証が必要と考えている。

## E. 結論

アプレミラストの有効性に人種を含めた患者背景の関与はないもと考えられる。また、治療継続による効果減弱や新規有害事象の発症なく、患者 QoL の改善にも寄与することが示された。

## F. 研究発表

- 1) 国内
- 口頭発表 4 件
- 原著論文による発表 0 件
- それ以外 (レビュー等) の発表 5 件

### 1. 論文発表

原著論文  
なし

著書・総説

1. 岳野光洋: 免疫病・アレルギー性疾患・膠原病 year note 2023 (岡庭豊編)、メディックメディア、東京、F-43-59, F87-90、2022.3.4
2. 岳野光洋. ベーチェット病. イヤーノート Topics 2022-2023 (岡庭豊編)、メディックメディア、東京、F24-25、2022.3.4
3. 岳野光洋 ベーチェット病. 内科学(矢崎義雄、小室一成編) 朝倉書店 pIII 410-414、2022 3.31
4. 岳野光洋 ベーチェット病. WHAT'S NEW in 皮膚科学 2022-2023 (常深祐一郎、鶴田大輔編)、メディカルレビュー社 p54-55、2022 3.31
5. 岳野光洋 現場がエキスパートに聞きたい ベーチェット病 (岳野光洋編)、日本医事新報社 p48-53、2023.2.25

2. 学会発表

1. 岳野光洋. ベーチェット病の病型分類 (教育講演) 第 121 回日本皮膚科学会総会、2022/6/4
2. 岳野光洋. ベーチェット病診療ガイドラインを読み解く—血管型を中心に—(招待講演イブニングセミナー) 第 7 回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会、2022/7/2
3. 岳野光洋. ベーチェット病に対するアプレミラスト治療-RLIEF 治験の解析結果から-(招待講演ランチョンセミナー). 第 5 回日本ベーチェット病学会 2022/11/5
4. 平原理紗、桐野洋平、竹内正樹、飯塚友紀、副島裕太郎、田中良哉、土橋浩章、川上民裕、大宮直木、平岡佐規子、岳野光洋、水木信久. 難病プラットフォームによる調査から判明した日本人ベーチェット病患者における Patient Reported Outcome の現状. 第 5 回日本ベーチェット病学会 2022/11/5、

2) 海外  
口頭発表

0 件

原著論文による発表 5 件  
それ以外 (レビュー等) の発表 0 件

1. 論文発表  
原著論文

1. Takeno M, Dobashi H, Tanaka Y, Kono H, Sugii S, Kishimoto M, Cheng S, McCue S, Paris M, Chen M, Ishigatsubo Y. Apremilast in a Japanese subgroup with Behçet's syndrome: Results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mod Rheumatol.* 2022 Feb 28;32(2):413-421. doi: 10.1093/mr/roab008
2. Nagano A, Takeuchi M, Horita N, Teshigawara T, Kawagoe T, Mizuki Y, Meguro A, Nakano H, Kirino Y, Takase-Minegishi K, Yoshimi R, Kurosawa M, Fukumoto T, Takeno M, Kaneko T, Mizuki N. Behçet's disease and activities of daily living. *Rheumatology (Oxford).* 2022 Mar 2;61(3):1133-1140. doi:10.1093/rheumatology/keab499.
3. Iizuka Y, Takase-Minegishi K, Hirahara L, Kirino Y, Soejima Y, Namkoong H, Horita N, Yoshimi R, Takeuchi M, Takeno M, Mizuki N, Nakajima H. Beneficial effects of apremilast on genital ulcers, skin lesions, and arthritis in Behçet's disease: systematic review and meta-analysis *Mod Rheumatol* 2022 Oct 15;32(6):1153-1162. doi: 10.1093/mr/roab098
4. Tono T, Kikuchi H, Sawada T, Takeno M, Nagafuchi H, Kirino Y, Tanaka Y, Yamaoka K, Hirohata S. Clinical Features of Behçet's Disease Patients with Joint Symptoms in Japan: A

- National Multicenter Study. Mod Rheumatol (2021, Online ahead of print)
5. Nagafuchi H, Kikuchi H, Ishibash H, Maeda H, Ogino H, Kirino Y, Sawada T, Saito K, Kuwana M, Hirohata S, Ishigatsubo Y, Niimi M, Okita Y, Miyata T, Shigematsu H, Takeno M. Recommendations for the management of the vascular involvement in Behçet's disease by the Japanese national research committee for Behçet's disease-secondary publication. Mod Rheumatol. 2023 Jan 20:road002. doi: 10.1093/mr/road002. Online ahead of print.PMID: 36658731

著書・総説  
なし

2.学会発表  
なし

**G. 知的財産権の出願、登録状況**  
(予定を含む)

1. 特許取得

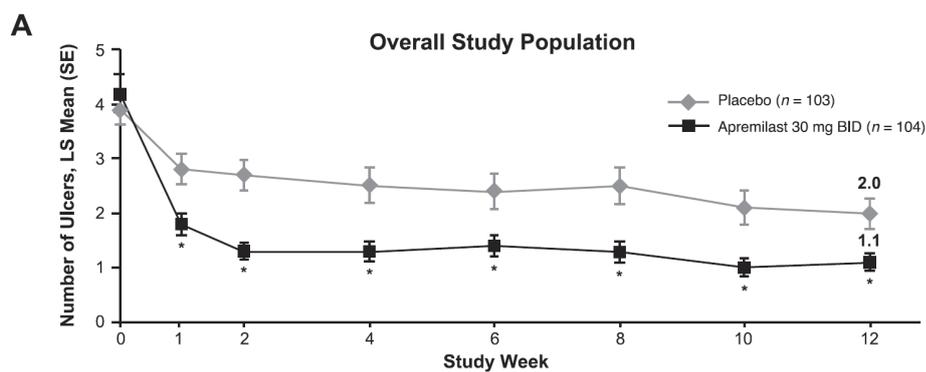
特になし

2. 実用新案登録

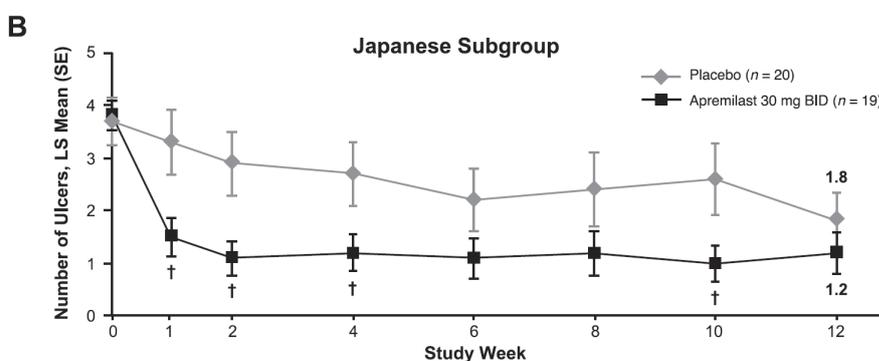
特になし

3. その他

特になし



Weeks	1	2	4	6	8	10	12
Placebo, <i>n</i> (LS mean)	103 (2.78)	103 (2.66)	103 (2.46)	103 (2.43)	103 (2.49)	103 (2.10)	103 (2.04)
Apremilast, <i>n</i> (LS mean)	104 (1.79)	104 (1.31)	104 (1.28)	104 (1.40)	104 (1.28)	104 (1.01)	104 (1.06)
<i>P</i> value	0.0010	<0.0001	0.0002	0.0015	0.0003	0.0003	0.0003



Weeks	1	2	4	6	8	10	12
Placebo, <i>n</i> (LS mean)	20 (3.32)	20 (2.92)	20 (2.66)	20 (2.22)	20 (2.41)	20 (2.55)	20 (1.82)
Apremilast, <i>n</i> (LS mean)	19 (1.49)	19 (1.10)	19 (1.21)	19 (1.14)	19 (1.17)	19 (0.96)	19 (1.19)
Difference, LS mean (95% CI)	0.45 (0.24, 0.83)	0.37 (0.18, 0.76)	0.45 (0.22, 0.93)	0.52 (0.22, 1.19)	0.48 (0.19, 1.21)	0.37 (0.16, 0.90)	0.66 (0.27, 1.58)
<i>P</i> value	0.0124	0.0081	0.0311	0.1152	0.1152	0.0300	0.3340

図1 全体集団および日本人集団におけるアプレミラスト群、偽薬群の口腔内潰瘍数の推移  
文献 X

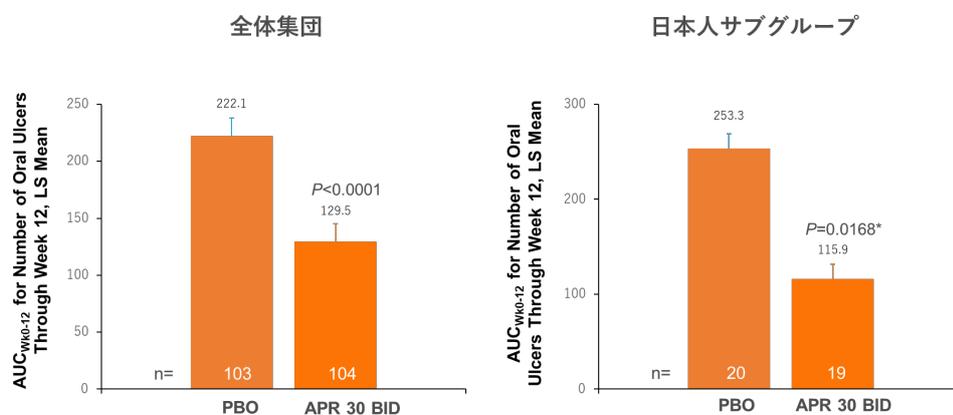
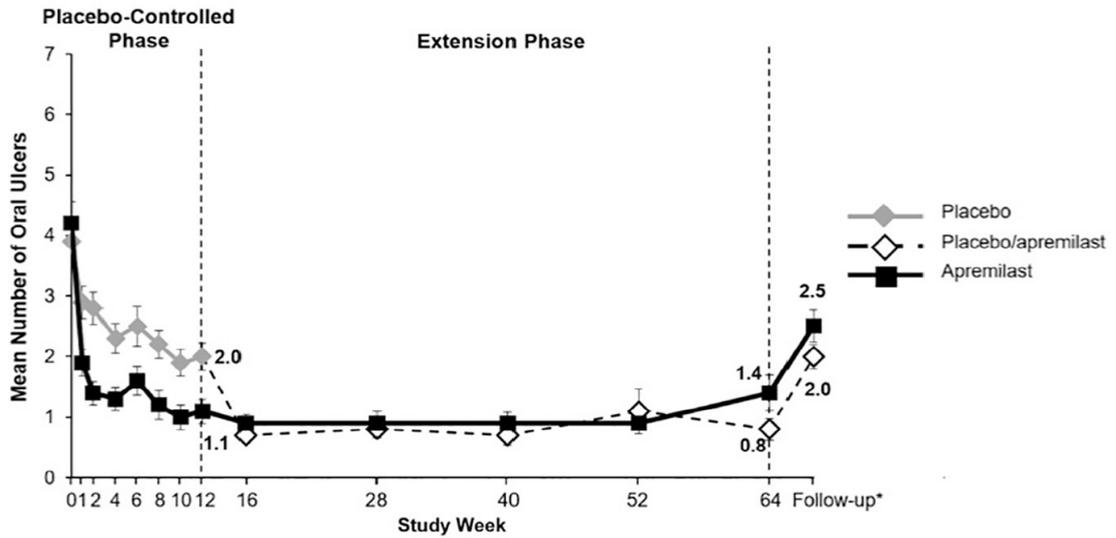


図2. 全体集団および日本人集団における主要評価項目である AUC wk 0-12 文献 X

A Mean change from baseline in oral ulcer count over 64 weeks



Week	0	1	2	4	6	8	10	12	16	28	40	52	64	Follow-up*
Placebo, n	103	98	97	93	91	86	83	82†						
Placebo/apremilast, n										83	78	73	70	67
Apremilast, n	104	101	101	101	98	94	94	97	95	92	85	79	75	85

図 3. 延長試験中の口腔内潰瘍数の推移 文献 Y

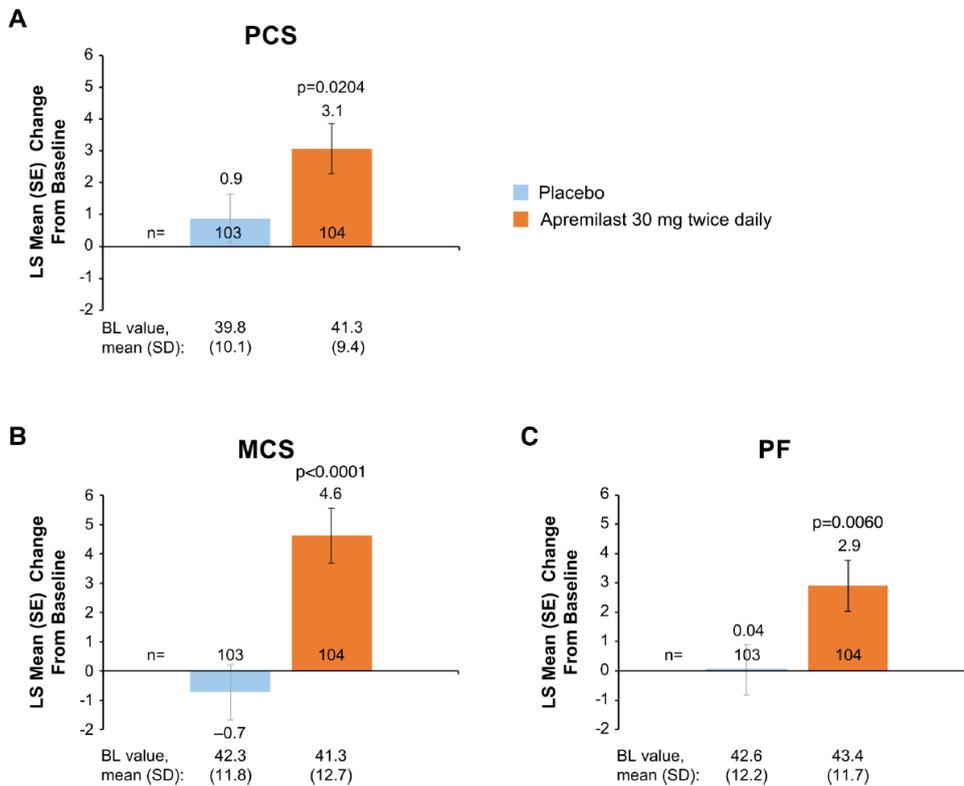


図 4 アプレミラストの SF-36v2 の PCS、MCS、PF への効果 文献 Z