

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

総合分担研究報告書

「アプレミラストの有効性と安全性：臨床治験、前向き観察研究、メタ解析の成績から」

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）

平原理紗（横浜市立大学 幹細胞免疫制御内科学）

副島裕太郎（横浜市立大学 幹細胞免疫制御内科学）

飯塚友紀（横浜市立大学 幹細胞免疫制御内科学）

桐野洋平（横浜市立大学 幹細胞免疫制御内科学）

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。

本研究期間中に RELIEF 試験の日本人サブ解析を行い、有効性、安全性が全体集団と同等であることが報告され、さらに 68 週間の延長試験においても有効性が維持されていた。さらに、実臨床下でのアプレミラスト治療患者を対象とした単施設前向き観察研究において、口腔潰瘍に対する有効性が確認され、他の病変に対する効果も示唆された。有害事象としての消化器症状も約半数に認められたものの、これにより中止に至ったのは 1 例のみで、治験集団とほぼ同等の安全性も確認された。

さらに、口腔潰瘍含め各病変への効果について既報に基づき、メタ解析を行った結果、陰部潰瘍、結節性紅斑様皮疹、毛囊炎様皮疹、関節炎にもアプレミラストの効果があることが示唆され、安全性に関しても大きな問題は見出されなかった。

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・毛囊炎様皮疹・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。しかし、

RELIEF 試験では、免疫抑制剤及び生物製剤の併用投与を禁止しており、この点が実臨床への応用における制約となっている。

また、BD 治療薬としてのアプレミラストに関するもう一つの大きな関心事としては、口腔潰瘍以外へのアプレミラストの効果である。前述の RELIEF 試験ではアプレミラストは陰部潰瘍に対しての効果を示したが、皮膚病変に対しては有意な変化は見られなかった。しかし、RELIEF 試験は口腔内潰瘍への効果を検証するためにデザインされており、口腔内潰瘍以外の病変への効果を RELIEF 試験の結果から結論づけるのは困難である。

本研究では、RELIEF 試験に加え、そのサブ解析結果、延長試験の結果を解析するとともに、自験例の解析、メタ解析などを行うことで、アプレミラストのベーチェット病治療における役割を包括的に検討した。

B. 研究方法

1. RELIEF 試験 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. アプレミラスト治療患者を対象とした単施設前向き観察研究

実臨床におけるアプレミラストの口腔潰瘍への有効性及び安全性を調査するため、2019 年 9 月から 2020 年 3 月まで横浜市立大学附属病院において、既存治療では難治性の再発性口腔潰瘍に対しアプレミラスト投与を開始した BD 患者を前向きに調査した。患者は年齢が 18 歳以上で、BD の ISG 基準又は ICBQ を満たすベーチェット病患者で、コルヒチン 0.25 mg/日以上を 3 ヶ月間投与したが効果不十分、またはコルヒチンに不耐容の患者で、登録前の 28 日間に口腔潰瘍を 1 個以上有する

患者を調査対象とした。登録前 6 ヶ月間に全身療法が必要な活動性感染症、悪性腫瘍又は重度の活動性 BD 症状 (眼症状、消化器病変、神経病変、血管病変など) を有する患者は除外した。併用薬・治療薬に制限は設けなかった。

口腔潰瘍数を primary endpoint とし、Behçet's disease current activity form (BDCAF) による全般疾患活動性に加え、口腔外病変を検討した。

3. 既報のアプレミラスト使用患者成績に関するメタ解析

全般的疾患活動性および口腔潰瘍以外の病変への効果を検証するためにメタ解析を行った。PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science Core Collection で BD におけるアプレミラストの治療効果を評価した研究を対象として検索を行い、ランダムモデルメタ解析により、個々の症状について無症状であることのオッズ比 (OR)、BDCAF スコアの平均差 (MD) を 12 週間および 24 週間で 95% 信頼区間 (CI) 付きで算出した。

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 AUC_{wk0-12} 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。

そのほか、68 週間の延長試験でもアプレミラストの有効性の持続が確認され、新規の有害事象の報告も見られなかった。また、BDQoL や SF-36v2などを指標した場合、QoL に関して

も改善が見られた。

2. アプレミラスト治療患者を対象とした単施設前向き観察研究

14例が登録され、併用薬はコルヒチン13例、プレドニゾロン3例、インフリキシマブ2例に投与されていた。14例中10例は添付文書に記載された標準プロトコルに従いアプレミラストを投与されたが、4例は減量し、そのうち1例は悪心のために中止した。3ヵ月時点で、患者の64.3%が口腔潰瘍の完全寛解を達成した(図3)。

BDCAFによる全般的疾患活動性スコアは、中央値がベースラインの7(IQR7~7)から3ヵ月時点の5(IQR3~5)へと有意に低下していた(図4)。また、口腔潰瘍以外の病変へのアプレミラストの効果は、投与開始3ヶ月時点で陰部潰瘍及び皮膚症状に改善傾向が認められた。関節症状については、患者の28.6%は関節痛の完全寛解を達成したが、患者の42.9%には3ヵ月時点で関節痛が残存していた(図5)。

安全性については、最初の2週間に、悪心と下痢がそれぞれ7例(50.0%)と6例(42.9%)で記録された。消化器症状によって3例で減量を要したが中止は1例のみであった。臨床検査値は、2週目に1例で肝酵素の上昇を認めたほかは異常を示さず、当該例もアプレミラストを減量せずに3ヵ月時点では正常に戻っていた。その他の有害事象として、頭痛が1例、網膜静脈分枝閉塞症が1例、また音楽幻聴が神経症状の既往のあった1例で発現した。音楽幻聴の例では、3ヵ月時点で神経BDの再燃に対し精密検査を実施したが、本症状がアプレミラストに関係しているかどうかは不明であった。

3. 既報のアプレミラスト使用患者成績に関するメタ解析

スクリーニングされた259件の論文のうち、8件が解析対象となった。アプレミラスト12週間投与後、口腔潰瘍、陰部潰瘍、結節性紅斑

様皮疹、毛囊炎様皮疹、関節炎に改善が認められた(図6)。さらに、12週間後のBDCAFスコアは有意に低下していた(MD=-1.38; -1.78~-0.99)。

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。

日本の実臨床では、皮膚粘膜病変への第一選択として、コルヒチンが用いられることが多く、アプレミラストの使用は、コルヒチンからの変更あるいは併用になることが多い。

両者併用時の懸念は、有害事象としての消化器症状の副作用であった。しかし、実臨床における観察研究により、コルヒチンとアプレミラストの併用が、少なくとも短期的には可能であることが示された。

一方で、イタリアのからの報告でもアプレミラスト投与を受けた患者で自殺念慮の報告がなされており、アプレミラストの精神的及び神経学的副作用は懸念される。眼症状に効果があるシクロスポリンAでも神経学的副作用が知られており、急性型神経BDを引き起こすことがあるため、神経型の患者に対して禁忌となっている。アプレミラストの神経学的副作用に関してはまだ不明な点が多いが、神経型の患者に対する投与は注意が必要かもしれない。

メタアナリシスでは、口腔潰瘍以外の陰部潰瘍、結節性紅斑様、毛囊炎様皮疹と関節炎に対する効果が示唆された(図6)。

今後、アプレミラストが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

アプレミラストの口腔潰瘍に対する有効性および安全性は実臨床下で検証され、メタ解析の結果と合わせ、口腔潰瘍、陰部潰瘍、結節性紅斑様皮疹、毛囊炎様皮疹、関節炎に対する効果も示唆された。重篤病変に対する有効性については、より長期の大規模な患者集団での検証が望まれる。

F. 研究発表

1) 国内

口頭発表 5 件
原著論文による発表 0 件
それ以外(レビュー等)の発表 7 件

1. 論文発表

原著論文
なし

総説・著書

1. 岳野光洋. Behçet 病 今日の疾患辞典、エイド出版、東京、<https://www.cds.ai>
2. 岳野光洋. ベーチェット病. 皮膚科ベストセレクション 皮膚科膠原病 皮疹から全身を診る (藤本学編)、中山書店、東京、p418-423, 2021, 05.10
3. 岳野光洋. ベーチェット病診療ガイドライン 2020(解説). リウマチ科 63(6):698-705, 2020
4. 竹内正樹、岳野光洋、水木信久 ガイドライン ココだけおさえる ベーチェット病診療ガイドライン 2020(解説) 日本医事新報) 5071号 28-32、2021
5. 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
6. 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

7. 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 ベーチェット病の免疫病態と治療 (イーブニングセミナー) 第 62 回日本リウマチ学会九州・沖縄支部会学術集会. 2021/9/11, 国内, 口頭
2. 岳野光洋. ベーチェット病の病態の理解と治療ーベーチェット病診療ガイドライン 2020 よりー(教育講演) 第 85 回日本皮膚科学会東京支部学術大会. 2021/11/14
3. 岳野光洋. ベーチェット病治療におけるアプレミラストの位置づけ (ランチョンセミナー). 第 4 回 日本ベーチェット病学会、2021/11/27
4. 岳野光洋. ベーチェット病診療ガイドラインを読み解くー血管型を中心にー(招待講演イーブニングセミナー) 第 7 回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会、2022/7/2
5. 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-(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

2) 海外

口頭発表 7 件
原著論文による発表 4 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. Hirahara L, Kirino Y, Soejima Y, Takeno M, Takase-Minegishi K, Yoshimo R, Takeuchi M, Mizuki N, Nakajima H.

Efficacy and safety of apremilast for 3 months in Behçet's disease: A prospective observational study. *Mod Rheumatol.* 31:856-861, 2021

2. Hatemi G, Mahr A, Takeno M, Kim DY, Saadoun D, Direskeneli H, Melikoğlu M, Cheng S, McCue S, Paris M, Chen M, Yazici Y. Apremilast for oral ulcers associated with active Behçet's syndrome over 68 weeks: long-term results from a phase 3 randomised clinical trial. *Clin Exp Rheumatol.* 39 Suppl 132:80-87, 2021
3. 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.* 32:413-421, 2022
4. 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

著書・総説

なし

学会発表

1. Hatemi G, Mahr A, Takeno M, Kim D, Melikoğlu M, Cheng S, McCue S, Brunori M, Paris M, Chen M, Yazici Y. Efficacy of

Apremilast for the Pain of Oral Ulcers Associated With Active Behçet's Syndrome: 12-Week Results From the Randomized, Phase III RELIEF Study. *EULAR 2020 (E-CONGRESS)*

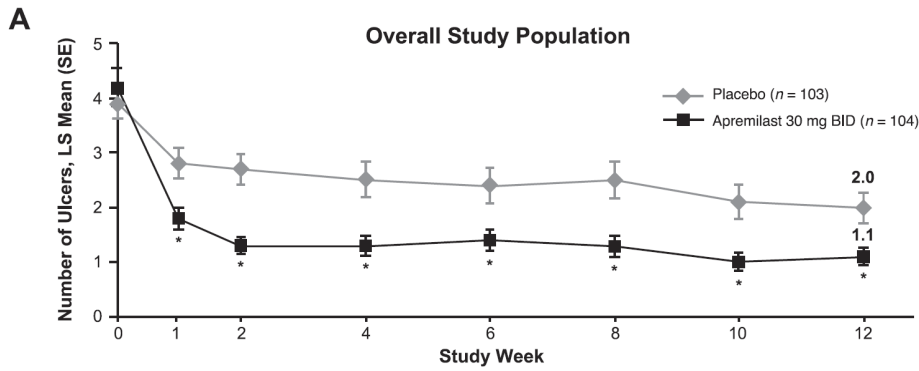
2. Hatemi G, Mahr A, Takeno M, Kim D, Melikoğlu M, Cheng S, McCue S, Brunori M, Paris M, Chen M, Yazici Y. Disease Activity and Quality-of-Life Outcomes in Patients with Behçet's Syndrome Who Achieved and Maintained Oral Ulcer Complete Response with Apremilast Treatment. *ACR 2020 Convergence*
3. Hatemi G, Mahr A, Takeno M, Kim D, Melikoğlu M, Cheng S, McCue S, Brunori M, Paris M, Chen M, Yazici Y. Achievement of Early and Sustained Complete Response of Oral Ulcers with Apremilast Compared with Placebo in Patients with Active Behçet's Syndrome. *ACR 2020 Convergence*
4. Hatemi G, Mahr A, Takeno M, Kim D, Melikoğlu M, Cheng S, McCue S, Brunori M, Paris M, Chen M, Yazici Y. Efficacy of Apremilast for the Treatment of Manifestations of Behçet's Syndrome Other Than Oral Ulcers, Including Skin Lesions and Arthritis. *ACR 2020 Convergence*
5. Hatemi G, Mahr A, Takeno M, Kim DY, Melikoğlu M, Cheng S, Richter S, Jardon S, Paris M, Chen M, Yazici Y. Consistent efficacy with apremilast in men and women to treat oral ulcers associated with Behçet's syndrome: phase 3 RELIEF study. *EULAR Congress 2021*, 6
6. Mahr A, Hatemi G, Takeno M, Kim DY, Melikoğlu M, Saadoun D, Zouboulis C,

Cheng S, Richter S, Jardon S, Paris M, Chen M, Yazici Y. Efficacy of apremilast in the treatment of oral ulcers of Behçet's syndrome: results from the European subgroup of RELIEF. EULAR Congress 2021,6

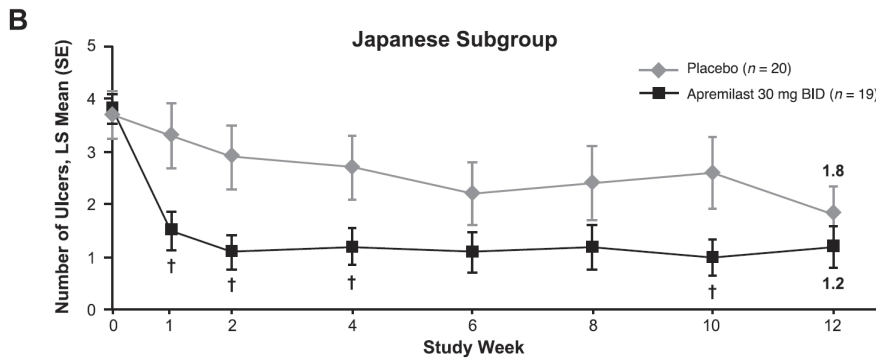
7. Hatemi G, Mahr A, Takeno M, Kim DY, Melikoğlu M, Cheng S, Richter S, Brunori M,, Paris M, Chen M, Yazici Y. Consistent efficacy with apremilast in men and women to treat oral ulcers associated with Behçet's syndrome: Results from phase 3 researching oral apremilast safety and efficacy in Behçet's disease (RELIEF) study. ACR 2021, 11

G. 知的財産権の出願、登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし



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



Weeks	1	2	4	6	8	10	12
Placebo, n (LS mean)	20 (3.32)	20 (2.92)	20 (2.66)	20 (2.22)	20 (2.41)	20 (2.55)	20 (1.82)
Apremilast, n (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)
P 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

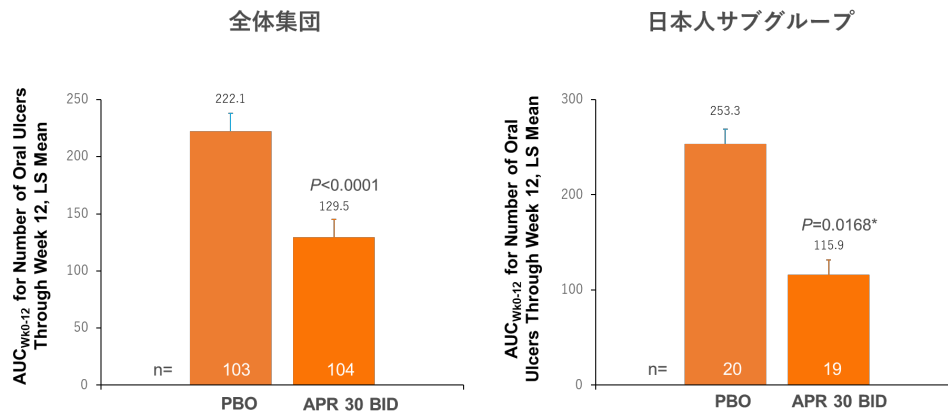


図2. 全体集団および日本人集団における主要評価項目である AUC wk 0-12

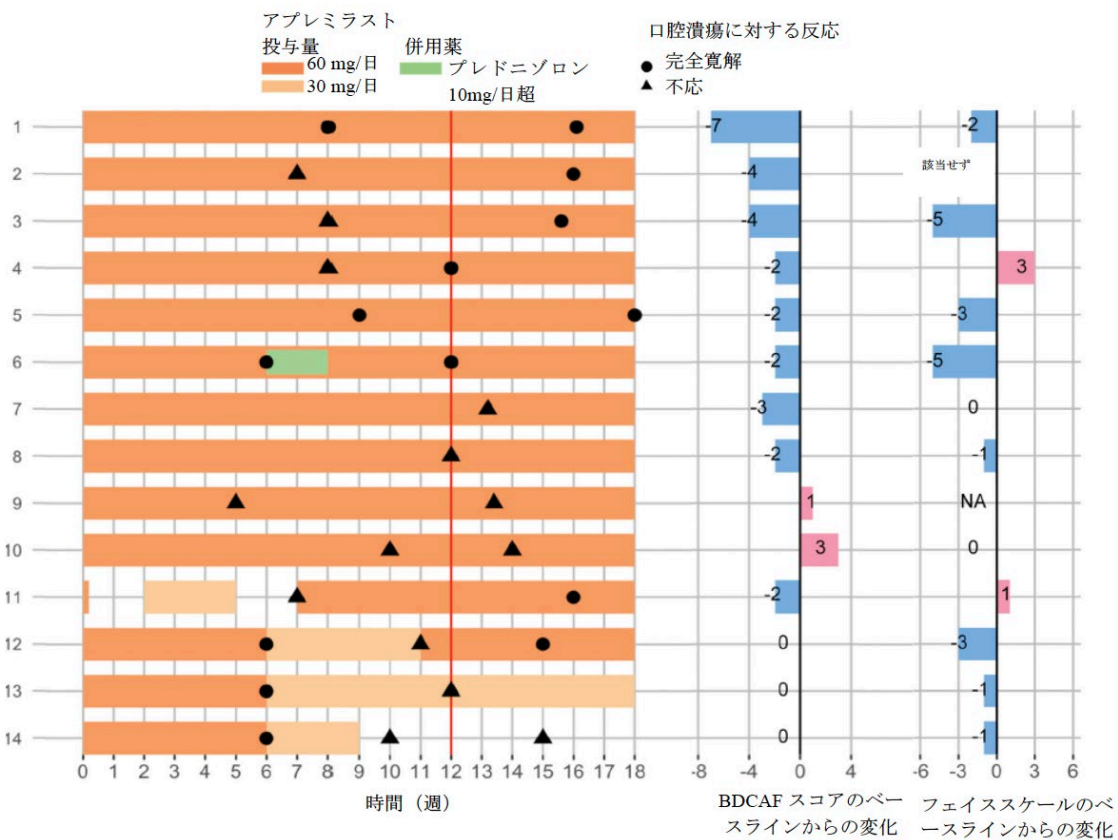


図3 アプレミラストを投与した14例の治療経過

1-14の数字が各症例を示す。オレンジ色のバーが60 mg投与例、薄いオレンジバーが30 mg減量例、中断例ではバーが消失している。

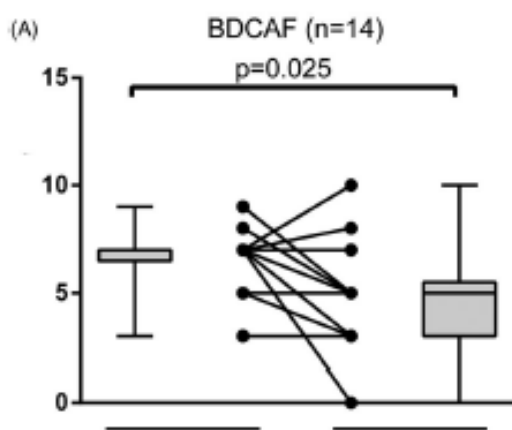


図4 ベーチェット病疾患活動性指標 Transformed BDCAF のアプレミラスト投与後の変化

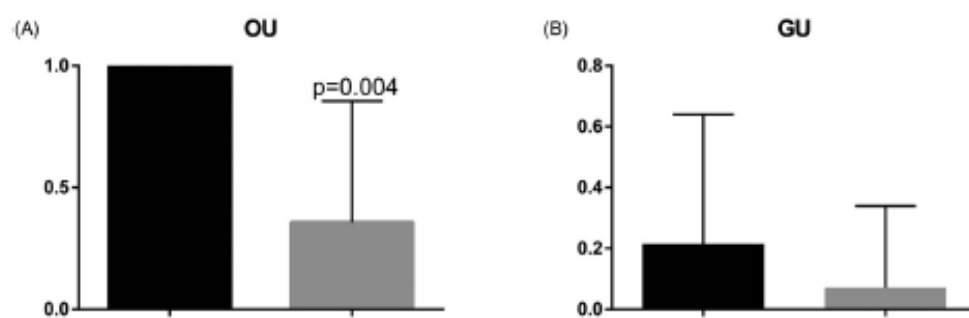
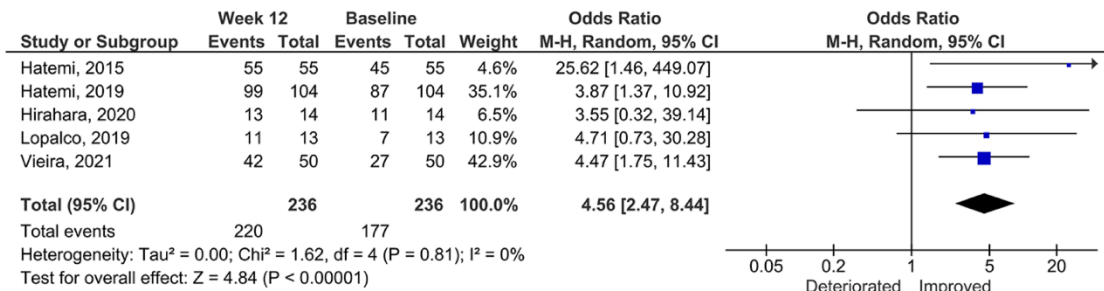
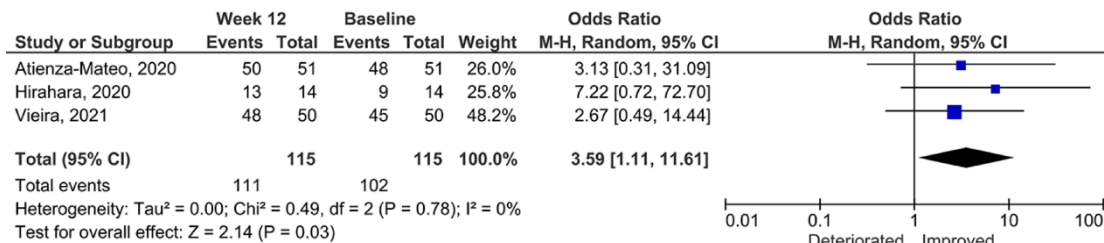


図5 アプレミラスト投与3か月後のペーチェット病の臨床症状の変化

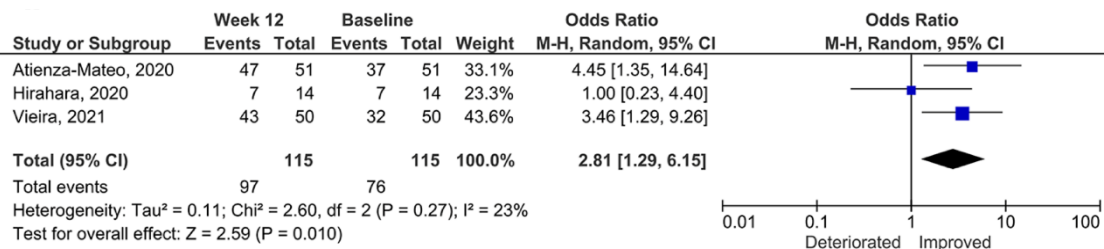
A. 陰部潰瘍



B. 結節性紅斑様皮疹



C. 毛嚢炎様皮疹



D. 関節炎

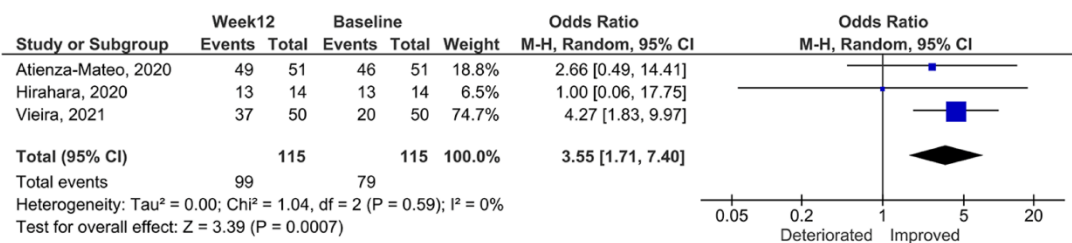


図 4 アプレミラスト治療によるベーチェット病臨床症状のメタ解析