



2018年12月19日

報道関係各位

セルジーン株式会社

**アプレミラスト、口腔潰瘍を伴う活動性ベーチェット病患者さんを対象とした
国際共同第3相試験、日本人集団においても良好な改善を示す
—RELIEF™試験の日本人サブ解析結果を日本ベーチェット病学会にて発表—**

セルジーン株式会社（本社：東京都千代田区、代表取締役社長：野口 暁）は、12月14日、口腔潰瘍を伴う活動性ベーチェット病患者さんを対象としたアプレミラストの国際共同第3相試験であるRELIEF™試験の日本人サブグループ解析結果を第2回日本ベーチェット病学会学術集会にて発表しました。

RELIEF™試験の主要目的は、少なくとも1つ以上の外用剤または全身療法による前治療歴がある活動性ベーチェット病患者さんの口腔潰瘍に対するアプレミラストの有効性の評価です。本試験の日本人サブ解析の結果、アプレミラスト30 mg 1日2回投与群は、プラセボ群と比較して、ベースラインから12週時点までの口腔潰瘍数の時間曲線下面積（AUC）を改善させました。

ベーチェット病は、慢性と再発性の経過をたどる全身性炎症性疾患で、難病の患者に対する医療等に関する法律に基づく指定難病です。ベーチェット病の主な症状は口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍、皮膚症状、眼症状、外陰部潰瘍です。これらの症状の中では口腔潰瘍が最も多く認められ¹、初期症状としても最も多いことが報告されています²。口腔潰瘍は再発を繰り返し病勢が増悪する活動期には強い痛みを伴い患者さんの生活の質（QOL）に大きな影響を及ぼします。口腔潰瘍は本疾患において慢性消耗性の症状であり、嚥下機能などに支障をきたします。

RELIEF™試験では、207名の患者さんのうち、39名が日本人で、アプレミラスト30 mg 1日2回投与群又はプラセボ群に無作為に割付け12週間投与し、その後アプレミラストを52週間継続投与しました。本試験の全体集団での結果、主要評価項目である12週時点までの口腔潰瘍数のAUCにおいて、アプレミラスト30 mg 1日2回投与群はプラセボ群に比べて統計学的に有意に改善させました（アプレミラスト30 mg 1日2回投与群 vs. プラセボ群, 129.5 vs. 222.1, $P < 0.0001$ ）。また、日本人サブ解析の結果では、同評価項目において全体の結果と同様に、アプレミラスト30 mg 1日2回投与群はプラセボ群に比べて改善させました（アプレミラスト30 mg 1日2回投与群 vs. プラセボ群, 115.9 vs. 253.3, $P = 0.0168$ ）。

また、日本人サブ解析の副次評価項目のうち、ベーチェット病活動性尺度において全体集団の結果と同様に改善し (P=0.0316)、ベーチェット病活動性スコア、ベーチェット病にかかわる QOL (BD QOL) および口腔潰瘍疼痛スコア (VAS) においても数値的な改善を示しました。これらの結果は、RELIEF™ 試験の全体で得られた試験結果と同様でした。

本試験におけるアプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与群に認められた有害事象の発現状況は、全体集団及び日本人サブグループでは全般的に同様でした。全般的な安全性プロファイルはアプレミラストに関する既知の安全性プロファイルと一致していました。

なお、日本では、アプレミラストは、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ています。また、ベーチェット病による口腔潰瘍に係る効能・効果の追加のための医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請中です。

RELIEF™ 試験について

RELIEF™ 試験は 1 つ以上の外用剤または全身療法による前治療歴がある活動性ベーチェット病患者さん 207 名を対象としてアプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与を評価した国際共同第 3 相ランダム化二重盲検プラセボ対照試験です。52 週間にわたる本試験は 10 ヶ国 53 施設で実施されました。主要評価項目はベースラインから投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の AUC でした。副次評価項目は、口腔潰瘍疼痛、ベーチェット病活動性尺度、ベーチェット病活動性スコアおよびベーチェット病の QOL スコアの 12 週時点でのベースラインからの変化量等でした。

ベーチェット病について

ベーチェット病は、根本的な原因は不明ですが、免疫系の異常および血管の炎症と関連しています。ベーチェット病の特徴は、繰り返し起こる口腔潰瘍や陰部潰瘍、皮膚病変、ぶどう膜炎、関節炎、血管炎、中枢神経症状や消化管症状です。ベーチェット病の有病率は、中東、アジアおよび日本で高くなっています。

アプレミラストについて

アプレミラストは cAMP に特異的な経口 PDE4 阻害剤です。アプレミラストは、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、アプレミラストは、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ています。また、ベーチェット病による口腔潰瘍に係る効能・効果の追加のための医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請中です。

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、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。詳細は弊社ホームページをご参照ください。 <http://www.celgene.co.jp/>

参考文献

1. Kobayashi T, Kishimoto M, Swearingen CJ, Filopoulos MT, Ohara Y, Tokuda Y, et al. Differences in clinical manifestations, treatment, and concordance rates with two major sets of criteria for Behçet's syndrome for patients in the US and Japan: data from a large, three-center cohort study. *Mod Rheumatol.* 2013;23(3):547-53.
2. Ideguchi H, Suda A, Takeno M, Ueda A, Ohno S, Ishigatsubo Y. Behçet disease: evolution of clinical manifestations. *Medicine* 2011;90(2):125-32.