TABLE OF CONTENTS

1. 緒言 2
2. 参考文献 4

1. 緒言

アプレミラストは、細胞内セカンドメッセンジャーである環状ヌクレオチド（cAMP、cGMP）を分解する環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼ（PDE）ファミリーのうち、主に免疫細胞、平滑筋細胞、神経細胞等に発現して cAMP を分解する PDE4 を阻害する。アプレミラストは、この PDE4 を阻害することにより cAMP-PKA-CREB 経路が活性化し、NF-κB の活性化が抑制され、免疫細胞での炎症性サイトカイン産生を調節すると考えられる。これらの薬理作用に基づき、アプレミラストは乾癬に対する治療薬として開発が進められ、国内で「局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、関節性乾癬」を効能又は効果として 2016 年 12 月に製造販売承認を取得した。現在ではベーチェット病に対する治療薬として国内外で臨床開発が進められている。

ベーチェット病は、口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍、皮膚症状、眼症状、外陰部潰瘍を主症状とし、急性炎症性発作を繰り返すことを特徴とする慢性再発性の全身炎症性疾患であり、「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ある。ベーチェット病では上述した 4 つの主症状に加え、関節炎、副睾丸炎、消化管病変、血管病変、中枢神経病変の 5 つの副症状が認められる。国内でのベーチェット病の症状としては、口腔潰瘍が最も多く（91.9%）、次いで皮膚病変（75.6%）、外陰部潰瘍（54.1%）、関節炎（44.4%）、消化器病変（37.0%）、眼病変（34.1%）であり、これらの発症状況は米国と比べて大きな違いがなかったという報告がある（Kobayashi, 2013）。ベーチェット病の予後は、患者の生活の質（Quality of life、QOL）に関する予後と生命に関する予後の 2 つに大別され、患者の QOL に対しては 4 つの主症状である口腔潰瘍、外陰部潰瘍、皮膚症状、眼症状が大きく影響を及ぼす。このうち、特に口腔潰瘍はほぼすべての患者に認められ、初発症状であることが多い（Kim, 1988）。口唇、舌、歯肉、頬粘膜に好発するが、咽頭、軟口蓋、硬口蓋、喉頭、扁桃窩、扁桃腺、食道にも出現する。口腔潰瘍はその大きさと数に応じて小潰瘍（直径の多くは 10 mm 以下）、大潰瘍（10 mm 以上）、疱疹状潰瘍（10～100 個の潰瘍が集簇したもの）に分類され、大潰瘍は治癒までに約 6 週間かかり瘢痕や組織欠損が残ることが多く、疱疹状潰瘍では集簇した潰瘍が癒合し瘢痕をきたすことが多い。また、咽頭部の深い潰瘍や瘢痕性の狭窄は嚥下障害、嚥下痛、呼吸困難を引き起こす。さらに、口腔内や咽喉頭に潰瘍を繰り返すうちに口腔内と鼻腔・喉頭・気管・食道との瘻孔形成をきたすこともある。上述の口腔潰瘍に外陰部潰瘍、皮膚症状を加えた 3 つの症状はベーチェット病の定型的な皮膚粘膜症状であり、慢性・再発性の経過をたどり、継続して何度も増悪（活動期）と寛解（非活動期）を繰り返し、その活動期には強い痛みを伴うことで患者の QOL は著しく低下する。

ベーチェット病の主症状にも含まれ、多くの患者で発症する口腔潰瘍、外陰部潰瘍、皮膚病変といった皮膚粘膜症状に対しては、副腎皮質ステロイドによる治療が実施されるが、症状の再燃を抑制することはできず、慢性、再発性の経過を辿る。加えて、副腎皮質ステロイドは副作用の懸念も大きく、感染症、高血糖、高血圧、骨粗鬆症、肥満、満月様顔貌、脂質異常、胃腸障害、白内障、緑内障、精神症状、筋力低下、骨壊死等が認められることから、特に長期にわたって使用すべきでないとされている。また従来、口腔潰瘍をはじめとした皮膚粘膜症状に対して、副腎皮質ステロイドの他に colchicine が使用されることもあるが、colchicine はベーチェット病に対して国内で未承認であり、いくつかの試験結果が報告されているが、有効であることを示す十分なエビデンスは得られていない。また、副作用として消化器症状（下痢）、吐き気、脱毛、精子の減少、無精子症、肝障害、白血球減少等が発現するため安全性上の懸念もあり、さらに催奇形性を有するため服用中は妊娠を避ける必要がある。加えて、薬剤性筋炎（横紋筋融解症）等が認められることがあるため、定期的な血液検査も考慮する必要がある。したがって、現在、ベーチェット病による口腔潰瘍等の皮膚粘膜症状に対して、国内で承認されている高いエビデンスを有する治療法や長期の良好な有効性、安全性、患者の QOL の向上が期待できる治療法は存在しておらず、このことは長年にわたってベーチェット病に存在する医療上の大きな課題の 1 つである。

上述したベーチェット病の症状や現行の治療実態に対して医療上の大きな課題が存在している中、アプレミラストはベーチェット病患者を対象とした臨床試験で良好な有効性及び安全性を示した。ベーチェット病に対するアプレミラストの臨床試験としては、まず 2009 年に海外で第 2 相 CC-10004-BCT-001 試験（BCT-001 試験）を開始した。当該試験は、口腔潰瘍を有するベーチェット病患者を対象とした試験であり、多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較デザインを用いて、アプレミラストの有効性及び安全性をプラセボと比較した。主要評価項目は投与 12 週時点の口腔潰瘍数であった。当該試験の結果、アプレミラスト群では、口腔潰瘍数が早急かつ有意に低下し、その効果は長期に持続した。その他に外陰部潰瘍数や皮膚病変、さらにはベーチェット病の活動性、QOL に対してもアプレミラストは有効であることが示唆された。また、ベーチェット病患者に対するアプレミラストの安全性は良好で、そのプロファイルは既知の安全性プロファイルと同様であった。当該 BCT-001 試験の成績を踏まえ、2014 年に国内外で国際共同試験として第 3 相 CC-10004-BCT-002 試験（BCT-002 試験）を開始した。当該試験は、口腔潰瘍を有するベーチェット病患者を対象とした試験であり、ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較デザインを用いて、アプレミラストの有効性及び安全性をプラセボと比較した。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時間曲線下面積（AUC_{W12}）であった。当該試験の主解析の結果、日本人を含むベーチェット病患者において、アプレミラスト群ではプラセボ群と比較して主要評価項目である口腔潰瘍数の AUC_{W12} が有意に低下し、口腔潰瘍数が早急かつ有意に減少し、その効果は長期的に持続することが示された。また、口腔潰瘍疼痛、口腔潰瘍の完全寛解、ベーチェット病の活動性、QOL に対してもアプレミラストは良好な改善効果を示すとともに、外陰部潰瘍に対しても効果を有することが示唆された。また、ベーチェット病患者に対するアプレミラストの安全性も良好で、そのプロファイルは既知の安全性プロファイルと同様であった。

以上、ベーチェット病に対する治療法が十分ではないという医療実態、及びアプレミラストの臨床試験で得られた良好な成績を考慮すると、アプレミラストはベーチェット病による口腔潰瘍に対し、新規の有用かつ画期的な第一選択薬として期待できる。よって、以下の内容にて製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

【効能又は効果】

局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍

【用法及び用量】

通常、成人にはアプレミラストとして以下のとおり経口投与し、6 日目以降はアプレミラストとして 1 回 30 mg を 1 日 2 回、朝夕に経口投与する。

1 日目	**2 日目**		**3 日目**		**4 日目**		**5 日目**		**6 日目以降**	
朝	朝	夕	朝	夕	朝	夕	朝	夕	朝	夕
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

2. 参考文献

Kim HJ, Bang D, Lee SH, Yang DS, Kim DH, Lee KH, et al. Behçet's syndrome in Korea: a look at the clinical picture. Yonsei Med J 1988;29(1):72-8.

Kobayashi T, Kishimoto M, Swearingen CJ, Filiopoulos 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.