## TABLE OF CONTENTS

1. 非臨床試験試験計画概略 ..... 2
2. 薬理試験 ..... 2
3. 薬物動態試験 ..... 2
4. 毒性試験 ..... 2
5. 総括及び結論 ..... 3
6. 参考文献 ..... 3

## 1. 非臨床試験試験計画概略

アプレミラストは、経口投与可能な低分子の抗炎症作用と免疫調整作用を有する薬剤であり、免疫細胞の炎症性サイトカイン産生を促進するホスホジエステラーゼ（PDE）タイプ 4 酵素を特異的に阻害する。アプレミラストは、PDE4 阻害により細胞内環状アデノシン 1 リン酸（cAMP）レベルを上昇させることで、腫瘍壊死因子-α（TNF-α）、インターロイキン（IL）-7、IL-23 等の多くの炎症性サイトカインの産生を阻害し、逆に IL-10 のような抗炎症性サイトカインの産生を増加させる。これらの作用により、「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 月に製造販売承認を取得した。

今般、「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」を新効能として製造販売承認事項一部変更承認申請（一変申請）を行う。ベーチェット病の病因は不明であるが、体液性又は細胞性免疫異常が知られており、好中球の浸潤、内皮細胞の腫脹、及びフィブリノイド壊死を伴う全身性血管周囲炎が認められることがある。好中球の浸潤は、感染以外にも活動性病変などが原因になり、これらの好中球は血清中サイトカイン濃度の上昇で示唆されるように、過活動の状態にある（Demirkesen, 2001; Sakane, 1999）。特に皮膚粘膜病変では、リンパ球浸潤、免疫グロブリン及び補体沈着を特徴とし、真皮・上皮接合部に液状変性が生じ、潰瘍形成に至ることが知られている（Sakane, 1999）。ベーチェット病患者から採取した血清／血漿、又は培養した末梢血単核球細胞の上清では、T 細胞由来の炎症性サイトカインの濃度上昇に加えて、T 細胞由来 IL-2 及びインターフェロン（IFN）-γ の濃度が上昇しており（Frassanito, 1999; Sugi-Ikai, 1998）、 I 型ヘルパー T 細胞（Th1）及び IL-17 産生ヘルパーT 細胞（Th17）の免疫応答が示唆されている（Evereklioglu, 2002; Hamzaoui, 1990; Hamzaoui, 2002; Shimizu, 2012; Turan, 1997）。活動期ベーチェット病患者においても IL-12 及び IL-17 濃度の上昇が観察されており、これらのサイトカインと疾患活動性との相関が示唆され、治療効果の潜在的バイオマーカーとなる可能性も示唆されている。すなわち、Th1 及び Th17 免疫応答が活動期病態では優勢になっていることが示唆されている。

今回の一変申請において、ベーチェット病による口腔潰瘍の病態を適切に再現できる動物疾患モデルが存在しないこと、同じ消化管粘膜である大腸粘膜における炎症に対するアプレミラストの効果が認められていること（初回申請 CTD M2.6.2.3.4.1）、また、上記のとおり、アプレミラストはベーチェット病を含む自己免疫性疾患に関与する様々な炎症性及び抗炎症性サイトカインの産生に影響を与えることが既に明らかとなっていること等から、新たな薬理作用の検討や動物モデルを用いた試験等は実施しなかった。

## 2. 薬理試験

該当なし

## 3. 薬物動態試験

該当なし

## 4. 毒性試験

該当なし

## 5. 総括及び結論

該当なし

## 6. 参考文献

Demirkesen C, Tüzüner N, Mat C, Senocak M, Büyükbabani N, Tüzün Y, et al. Clinicopathologic evaluation of nodular cutaneous lesions of Behçet syndrome. Am J Clin Pathol. 2001;116(3):341-6.

Evereklioglu C, Er H, Türköz Y, Cekmen M. Serum levels of TNF-α, sIL-2R, IL-6, and IL-8 are increased and associated with elevated lipid peroxidation in patients with Behçet's disease. Mediators Inflamm. 2002;11(2): 87-93.

Frassanito MA, Dammacco R, Cafforio P, Dammacco F. Th1 Polarization of the Immune Response in Behçet's Disease. Arthritis Rheum. 1999;42(9):1967-74.

Hamzaoui K, Hamza M, Ayed K. Production of TNF-α and IL-1 in Active Behçet's Disease. J Rheumatol. 1990;17(10):1428-9.

Hamzaoui K, Hamzaoui A, Guemira F, Bessioud M, Hamza M, Ayed K. Cytokine profile in Behçet's disease patients. Scand J Rheumatol. 2002;31(4):205-10.

Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behçet's disease. N Engl J Med. 1999;341(17):1284-91.

Shimizu J, Takai K, Fujiwara N, Arimitsu N, Ueda Y, Wakisaka S, et al. Excessive CD4+ T cells co-expresssing interleukin-17 and interferon-γ in patients with Behçet's disease. Clin Exp Immunol. 2012;168(1):68-74.

Sugi-Ikai N, Nakazawa M, Nakamura S, Ohno S, Minami M. Increased Frequencies of Interleukin-2 and Interferon-γ - Producing T Cells in Patients with Active Behçet's Disease. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1998;39(6):996-1004.

Turan B, Gallati H, Erdi H, Gürler A, Michel BA, Villiger PM. Systemic levels of the T cell regulatory cytokines IL-10 and IL-12 in Bechçet's disease; soluble TNFR-75 as a biological marker of disease activity. J Rheumatol. 1997;24(1):128-32.