TABLE OF CONTENTS

略号一覧 7
1. 製品開発の根拠 8
1.1. アプレミラストの薬理学的分類 8
1.2. ベーチェット病の臨床的・病態生理学的側面 9
1.2.1. ベーチェット病の病態 9
1.2.2. ベーチェット病の疫学 9
1.2.3. ベーチェット病の病因 9
1.2.4. ベーチェット病の症状 9
1.2.5. ベーチェット病の診断及び重症度分類 11
1.3. ベーチェット病に対する既存の治療法 12
1.4. アプレミラストの開発の経緯 13
1.4.1. 国内外での開発の経緯 13
1.4.2. 規制当局とのやりとり 15
1.5. 本申請で使用した臨床試験 15
2. 生物薬剤学に関する概括評価 17
3. 臨床薬理に関する概括評価 18
3.1. ベーチェット病患者での薬物動態 18
3.2. ベーチェット病患者での薬力学的作用 18
4. 有効性の概括評価 20
4.1. 第 3 相ピボタル試験の用法及び用量の設定根拠 20
4.2. BCT-002 試験の試験デザイン 20
4.3. 有効性の基準及び評価 21
4.3.1. 有効性の評価項目の定義 21
4.3.2. 統計解析の概括 22
4.4. 患者の内訳 22
4.5. 患者背景及びベースライン時の疾患特性 23
4.5.1. 患者背景 23
4.5.2. ベースラインの疾患特性 24
4.5.2.1. ベーチェット病の症状の既往 24
4.5.2.2. ベースライン時のベーチェット病の活動性 24
4.5.2.3. ベーチェット病に対する前治療薬 24

4.6. ピボタル試験の有効性の評価 25
4.6.1. 有効性評価項目の提示 26
4.6.2. 口腔潰瘍数及び口腔潰瘍疼痛の減少 27
4.6.2.1. 主要評価項目：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}） 27
4.6.2.2. 口腔潰瘍数の推移 28
4.6.2.3. 視覚的評価スケール（VAS）による口腔潰瘍疼痛のベースラインからの変化 30
4.6.2.4. 口腔潰瘍数と口腔潰瘍疼痛 VAS スコアとの相関性 32
4.6.2.5. 口腔潰瘍の臨床的奏効 36
4.6.2.6. 口腔潰瘍の完全寛解までの期間 40
4.6.2.7. 完全寛解の持続性（投与 6 週時点までに口腔潰瘍が完全寛解し、かつ 6 週以上持続した患者の割合） 42
4.6.3. ベーチェット病の活動性 46
4.6.3.1. ベーチェット病活動性尺度（BSAS） 46
4.6.3.2. ベーチェット病活動性スコア（最新のベーチェット病活動性フォーム） 48
4.6.4. QOL 評価 51
4.6.4.1. BD QOL スコア 51
4.6.4.2. SF-36v2 の身体的及び精神的側面サマリースコア 52
4.6.4.3. SF-36v2 の身体機能スコア 54
4.6.5. ベーチェット病の症状 55
4.6.5.1. 外陰部潰瘍 55
4.6.5.2. 皮膚病変、圧痛関節及び腫脹関節 58
4.6.5.3. ベーチェット病の症状の新たな発現又は悪化 58
4.6.5.4. 眼科所見 61
4.6.6. 有効性のサブグループ解析 62
4.7. BCT-001 試験 63
4.7.1. 試験デザイン 63
4.7.2. 有効性の結果の概括 65
4.8. 有効性の結論 65
5. 安全性の概括評価 69
5.1. 安全性解析対象集団及び安全性の評価方法 69
5.2. 全般的な曝露状況 69
5.3. 有害事象 70

5.3.1. 有害事象の概要 70
5.3.2. 比較的よくみられた有害事象 71
5.3.3. 重症度別での有害事象 74
5.3.4. 有害事象の発現時期別解析 75
5.3.5. 死亡 76
5.3.6. その他の重篤な有害事象 76
5.3.7. 治験薬の投与中止に至った有害事象 77
5.3.8. 器官別又は症候群別の有害事象 78
5.4. 臨床検査及びバイタルサイン 80
5.4.1. 臨床検査値 80
5.4.2. バイタルサイン 80
5.5. 特別な状況下における安全性 80
5.6. BCT-001 試験 81
5.7. 市販後データ（定期的安全性最新報告） 81
5.8. 安全性の結論 81
6. ベネフィットとリスクに関する結論 84
6.1. 治療の背景 84
6.1.1. 疾患又は症状 84
6.1.2. 現行の治療 84
6.2. ベネフィット 85
6.3. リスク 87
6.4. リスク管理 88
6.5. ベネフィット／リスクの概括 88
7. 参考文献 90

LIST OF TABLES

Table 1: 略号一覧 7
Table 2: ベーチェット病の 4 つの主症状 10
Table 3: ベーチェット病の 5 つの副症状 11
Table 4: ベーチェット病診断基準 11
Table 5: 厚生労働省によるベーチェット病の重症度分類 12
Table 6: 国内でベーチェット病又はそれに伴う症状を効能又は効果として承認されている薬剤 13
Table 7: ベーチェット病患者に対するアプレミラストの臨床試験 16
Table 8: 有効性の多重検定の評価順位とその結果の概要［BCT-002 試験］ 25
Table 9: 投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の時間曲線下面積（AUC_{w12}）（ITT 集団; MI）［BCT-002 試験］ 27
Table 10: 投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の時間曲線下面積（AUC_{W12}）（ITT 集団、日本人; MI）［BCT-002 試験］ 28
Table 11: 投与 12 週時点での VAS による口腔潰瘍疼痛スコア（ITT 集団; LOCF）［BCT-002 試験］ 30
Table 12: 投与 12 週時点での VAS による口腔潰瘍疼痛スコア（ITT 集団; MMRM）［BCT-002 試験］ 31
Table 13: 投与 12 週時点での口腔潰瘍の完全寛解割合（ITT 集団）［BCT-002 試験］ 37
Table 14: 投与 12 週時点までの口腔潰瘍の完全寛解割合の経時的推移（ITT 集団; NRI）［BCT-002 試験］ 37
Table 15: 投与 12 週時点までの口腔潰瘍の完全寛解割合の経時的推移（ITT 集団、日本人; NRI）［BCT-002 試験］ 38
Table 16: 投与 12 週時点での口腔潰瘍に対する臨床的奏効（ITT 集団; NRI）［BCT-002 試験］ 40
Table 17: プラセボ対照期で、投与 6 週時点までに口腔潰瘍が完全寛解し、かつ 6 週以上持続した患者の割合（ITT 集団）［BCT-002 試験］ 42
Table 18: 投与 12 週時点までの口腔潰瘍の完全寛解後に再発しなかった患者の割合（ITT 集団）［BCT-002 試験］ 43
Table 19: 口腔潰瘍の完全寛解後の再発までの期間（ITT 集団）［BCT-002 試験］ 45
Table 20: 口腔潰瘍の完全寛解後の再発までの期間（ITT 集団、日本人）［BCT-002 試験］ 45
Table 21: 口腔潰瘍の完全寛解後に再発した口腔潰瘍数（ITT 集団）［BCT-002 試験］ 46
Table 22: 投与 12 週時点での BSAS 評価（ITT 集団）［BCT-002 試験］ 47
Table 23: 投与 12 週時点でのベーチェット病活動性フォーム（BDCAF）を用いたベーチェット病の活動性スコアの評価（ITT 集団）［BCT-002 試験］ 49
Table 24: 投与 12 週時点での BD QOL 評価（ITT 集団）［BCT-002 試験］ 52

Table 25: 投与 12 週時点での SF-36v2 の身体的及び精神的側面サマリースコア評価（ITT 集団; LOCF）［BCT-002 試験］ 53
Table 26: 投与 12 週時点での SF-36v2 の身体機能スコア評価（ITT 集団; LOCF）［BCT-002 試験］ 55
Table 27: 投与 12 週時点での外陰部潰瘍の完全寛解割合（ITT 集団; NRI）［BCT-002 試験］ 56
Table 28: プラセボ対照期でのベーチェット病の症状の新たな発現又は悪化（ITT 集団; LOCF）［BCT-002 試験］ 59
Table 29: プラセボ対照期でのベーチェット病の症状の新たな発現又は悪化（ITT 集団、日本人; LOCF）［BCT-002 試験］ 59
Table 30: 継続投与期でのベーチェット病の症状の新たな発現又は悪化（ITT 集団; 実測値）［BCT-002 試験］ 60
Table 31: 継続投与期でのベーチェット病の症状の新たな発現又は悪化（ITT 集団、日本人; 実測値）［BCT-002 試験］ 61
Table 32: プラセボ対照期での治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）［BCT-002 試験］ 70
Table 33: プラセボ対照期での有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）［BCT-002 試験］ 71
Table 34: プラセボ対照期で比較的よくみられた有害事象の発現状況（安全性解析対象集団、いずれかの群で基本語の発現割合 5%以上）［BCT-002 試験］ 72
Table 35: プラセボ対照期で比較的よくみられた有害事象の発現状況（日本人集団、いずれかの群で基本語の発現患者数 2 名以上）［BCT-002 試験］ 73
Table 36:プラセボ対照期での重症度別の有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）［BCT-002 試験］ 74
Table 37: プラセボ対照期での重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［BCT-002 試験］ 76
Table 38: プラセボ対照期での重篤な有害事象の発現状況（日本人集団）［BCT-002 試験］ 77
Table 39: プラセボ対照期での治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［BCT-002 試験］ 78

LIST OF FIGURES

Figure 1：BCT-002 試験のデザインの概要 20
Figure 2: 患者の内訳（全試験期間）（ITT 集団）［BCT-002 試験］ 23
Figure 3: 投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の最小二乗平均（±SE）の経時的推移（ITT 集団; MI）［BCT-002 試験］ 29
Figure 4: 投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の最小二乗平均（±SE）の経時的推移（ITT 集団、日本人; MI）［BCT-002 試験］ 29
Figure 5: 投与 12 週時点までの VAS による口腔潰瘍疼痛スコアの変化量の最小二乗平均（±SE）の経時的推移（ITT 集団; MMRM）［BCT-002 試験］ 32
Figure 6: 投与 12 週時点までの口腔潰瘍数（最小二乗平均）と口腔潰瘍疼痛 VAS スコア（最小二乗平均）の経時的推移（ITT 集団）［BCT-002 試験］ 33
Figure 7: 口腔潰瘍数の平均値（±SE）の経時的推移（ITT 集団; 実測値）［BCT-002 試験］ 34
Figure 8: 口腔潰瘍数の平均値（±SE）の経時的推移（ITT 集団、日本人; 実測値）［BCT-002 試験］ 34
Figure 9: VAS による口腔潰瘍疼痛スコアのベースライン時からの平均変化量（±SE）の経時的推移（ITT 集団; 実測値）［BCT-002 試験］ 35
Figure 10: VAS による口腔潰瘍疼痛スコアのベースライン時からの平均変化量（±SE）の経時的推移（ITT 集団、日本人; 実測値）［BCT-002 試験］ 36
Figure 11: 口腔潰瘍が完全寛解した患者の割合（±SE）の経時的推移（ITT 集団; 実測値）［BCT-002 試験］ 39
Figure 12: 口腔潰瘍が完全寛解した患者の割合（±SE）の経時的推移（ITT 集団、日本人; 実測値）［BCT-002 試験］ 39
Figure 13: プラセボ対照期での口腔潰瘍の完全寛解までの期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）［BCT-002 試験］ 41
Figure 14: プラセボ対照期での口腔潰瘍の完全寛解までの期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団、日本人）［BCT-002 試験］ 41
Figure 15: 口腔潰瘍の完全寛解後の再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）［BCT-002 試験］ 44
Figure 16: 口腔潰瘍の完全寛解後の再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団、日本人）［BCT-002 試験］ 44
Figure 17: 外陰部潰瘍の完全寛解割合（±SE）の経時的推移（ITT 集団; 実測値）［BCT-002 試験］ 57
Figure 18: 口腔潰瘍数の時間曲線下面積（AUC_{W12}）に対するサブグループ解析（ITT 集団; MI）［BCT-002 試験］ 62
Figure 19: BCT-001 試験のデザインの概要 64

略号一覧

Table 1: 略号一覧

略号	定義
AUC	area under the curve 時間曲線下面積
AUC_{W12}	area under the curve for the number of oral ulcers from baseline through Week 12 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
BD	Behçet's Disease ベーチェット病
BDCAF	Behçet's Disease Current Activity Form ベーチェット病活動性フォーム
BDCAI	Behçet's Disease Current Activity Index ベーチェット病活動性
BMI	body mass index 体格指数
BSAS	Behçet's Syndrome Activity Score ベーチェット病活動性尺度
cAMP	cyclic adenosine monophosphate
CCDS	Company Core Data Sheet 企業中核データシート
C_{max}	maximum concentration 最高血中濃度
CL/F	apparent total body clearance 見かけの全身クリアランス
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
EAIR	exposure-adjusted incidence rate 曝露期間で調整した有害事象の発現率
HLA	human leukocyte antigen ヒト白血球抗原
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use 日米 EU 医薬品規制調和国際会議
ISG	International Study Group
ITT	Intent to treat 治療しようとした全患者
LOCF	last observation carried forward
MCID	minimum clinically important difference 臨床的に重要な変化
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese ICH 国際医薬用語集日本語版
MI	Multiple Imputation 多重代入
MMRM	mixed-effects model for repeated measures
NRI	non-responder imputation
PDE	phosphodiesterase ホスホジエステラーゼ
PDE4	phosphodiesterase type 4 ホスホジエステラーゼ 4
PGA	Physician's Global Assessment 医師による全般評価
PK	pharmacokinetic(s) 薬物動態
PT	preferred term MedDRA の基本語
QOL	quality of life 生活の質
SAP	statistical analysis plan 統計解析計画書
SCE	Summary of Clinical Efficacy
SCQ	Sponsor Created Queries 治験依頼者（Celgene 社）が作成した検索式
SCS	Summary of Clinical Safety
SF-36v2	Medical Outcome Study Short form 36-Item Health Survey, Version 2
SMQ	Standardized MedDRA Queries MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class MedDRA の器官別大分類
$t_{1/2}$	terminal half-life 終末半減期
t_{max}	time to maximum plasma concentration 最高血漿中濃度到達時間
TNF	tumor necrosis factor 腫瘍壊死因子
VAS	visual analog scale 視覚的評価スケール

1. 製品開発の根拠

アプレミラストは、国内で 2016 年 12 月に「局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬」を効能又は効果として承認された。

当該効能又は効果での用法及び用量は「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」である。

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

今回の製造販売承認事項一部変更承認申請（一変申請）では「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」を効能又は効果とした。また、当該効能又は効果に対するアプレミラストの用法及び用量は、国内で既承認の「局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬」の用法及び用量と同じである。

1.1. アプレミラストの薬理学的分類

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。PDE4 を阻害することにより cAMP-PKA-CREB 経路が活性化し、NF-κB の活性化は抑制され、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。アプレミラストの PDE4 に対する阻害作用の特異性を評価した結果、PDE4 に対するアプレミラストの阻害作用は他の PDE への作用と比較して、約 279～40,000 倍強力であった。

アプレミラストは、in vitro でケラチノサイト、単球、好中球、形質細胞様樹状細胞（pDC）、T 細胞で複数のサイトカイン及びケモカイン（TNF-α、IL-2、IL-5、IL-12、IL-13、IL-17、IL-22、IL-23、IFN-α、IFN-γ、IFN-γ 誘導タンパク質-10［IP-10］、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子［GM-CSF］、マクロファージ炎症性タンパク質［MIP-1α］、単球遊走因子-1［MCP-1］、IFN-γ 誘導モノカイン［MIG］等）の産生を阻害した。また、アプレミラストは、末梢血単核細胞（PBMC）中の IL-10 産生を亢進するが、T 細胞での IL-10 産生は阻害する。

さらに、アプレミラストは、急性の消化管系炎症、リウマチ様、皮膚での炎症の動物モデルで、全身性の TNF-α 産生や好中球浸潤を抑制する等の抗炎症作用を示した。

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、上述したとおり、国内では「局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬」を効能又は効果として 2016 年 12 月 19 日に製造販売承認を取得した。また、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。

1.2. ベーチェット病の臨床的・病態生理学的側面

1.2.1. ベーチェット病の病態

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性炎症性疾患であり、「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。

ベーチェット病の基本病態はTリンパ球の過剰反応性に基づくサイトカイン産生による好中球の機能亢進であり、その病理組織学的特徴は小血管周囲を中心とした炎症細胞浸潤（Perivascular cuffing）と血栓形成能の亢進（Thrombophilia）の2つに集約される。ベーチェット病患者ではIL-1β、IL-2、IL-6、IL-8、IL-12、IL-17、TNF-α、IFN-γの濃度が上昇していることから（Frassanito, 1999; Sugi-Ikai 1998）、Th1型及びTh17型の免疫応答の誘導が示唆されており（Evereklioglu, 2002; Hamzaoui, 1990; Hamzaoui, 2002; Shimizu, 2012; Turan, 1997）、これらが好中球の機能亢進（好中球の浸潤）に影響を及ぼしていると考えられる。また、ベーチェット病患者ではTh1細胞分化を促すIL-12の産生も上昇している。そして、上述した2つの病理組織学的特徴は全身の臓器に共通してみられ、皮膚粘膜病変、眼病変、滑膜病変、中枢神経病変、血管病変、消化管病変のいずれにも出現する。

1.2.2. ベーチェット病の疫学

国内では、ベーチェット病の全国規模の疫学調査が1972年から2002年にかけて現在の厚生労働省疫学研究班によってベーチェット病患者を対象に実施されている（稲葉, 2005a; 稲葉, 2005b）。当該調査の結果、2002年（ベーチェット病患者1884人を調査対象）当時のベーチェット病発症の平均年齢は男性で35.0歳、女性で38.1歳であり、男女比は0.93で女性の割合が高かった。

また、別の疫学情報として、2003年から2010年にかけて国内の2つの三次医療機関のベーチェット病患者135人を調査した結果があり（Kobayashi, 2013）、ベーチェット病発症の平均年齢は38.1歳で、性別では女性の割合が57.8%であった。

1.2.3. ベーチェット病の病因

ベーチェット病の病因は不明であるが、HLA-B*51、HLA-A*26及びその他の遺伝的素因と何らかの外因が発症に関与すると考えられている（Meguro, 2010; Ohno, 1982）。さらに、ベーチェット病の疾患関連遺伝子としてIL-10、IL-23R-IL12RB2（Mizuki, 2010; Remmers, 2010）が同定された。遺伝的素因を有している場合に、感染病原体や環境要因といった外因が加わることによってベーチェット病を発症する可能性がある（Zeidan, 2016）。また、最近の研究結果から、IL-1αの低下に伴い皮膚バリア機能が低下することにより病原体が侵入し、これに対するIL-1βを介した過剰な免疫反応がベーチェット病の発症メカニズムに関与することが示唆されている（Takeuchi, 2017）。

1.2.4. ベーチェット病の症状

ベーチェット病では、Table 2に示すとおり、口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍、皮膚症状、眼症状、外陰部潰瘍の4つが主症状として認められる。また、副症状としてTable 3に示すとおり、関節炎、副睾丸炎、消化管病変、血管病変、中枢神経病変の5つが認められる。

ベーチェット病では上述した4つの主症状と5つの副症状が様々に組み合わさって発症することから、その臨床症状は各患者で非常に多様である（Ideguchi, 2011; Kokturk, 2012; Mendes, 2009）。国内

でのベーチェット病での症状としては、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%）、消化管病変（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）。また、初期症状としては口腔潰瘍が最も多く（70%）、次いで皮膚症状（24%）、外陰部潰瘍（16%）、眼症状（14%）が多いことが報告されている（Ideguchi, 2011）。

ベーチェット病の予後は、患者の生活の質（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粘膜の再発性アフタ性潰瘍、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、口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍は、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。

また、皮膚症状もほとんどのベーチェット病患者に出現し（Lee, 1997）、結節性紅斑と毛嚢炎様皮疹の 2 つがよくみられる皮膚病変である（Alpsoy, 2007; Balabanova, 1999; Lee, 1997）。結節性紅斑様皮疹では、多核白血球の浸潤、血管炎症の変化、類壊死がみられることが多く、また、毛嚢炎様皮疹が拡大し深部に及ぶと癤のような様相を呈し、膿瘍の形成に至る。

外陰部潰瘍は、有痛性の境界鮮明なアフタ性潰瘍で、男性では陰嚢、陰茎、女性では大小陰唇に好発する。1～15 個（又はそれ以上）の潰瘍が出現し、大きさは数 mm から数 cm で、潰瘍が大きい場合は痛みが強く、排尿障害や性交疼痛、歩行障害をきたすこともある（Kontogiannis, 2000）。

上述の口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍、外陰部潰瘍、皮膚症状の 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）を繰り返す。長期的には大きな後遺症が残るまではいかず、例えば発症後 20 年を経過すると症状の発現が鎮静化し、軽症の口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍のみが残存するということもあるが、その間、活動期には強い痛みを伴うことで患者の QOL は著しく低下し、また、症状が落ち着いた時期でも定期的に医療機関を受診することが重要とされている。もう 1 つの主症状である眼病変、特に後部ぶどう膜炎では、重篤な視力障害をきたす可能性があり、失明に至ることもある。

Table 2: ベーチェット病の 4 つの主症状

主症状	具体的な所見
口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍	境界鮮明な浅い有痛性潰瘍で、口唇粘膜、頬粘膜、舌、さらに歯肉等の口腔粘膜に出現する。初発症状のことが多く、再発を繰り返し、ほぼ必発である。
皮膚症状	下腿に好発する結節性紅斑、皮下の血栓性静脈炎、顔面、頚部、背部等にみられる毛嚢炎様皮疹又は痤瘡様皮疹等。
眼症状	両眼性に侵されるぶどう膜炎が主体。症状は再発性、発作性に生じ、結膜充血、眼痛、視力低下、視野障害等を来す。
外陰部潰瘍	有痛性の境界鮮明なアフタ性潰瘍で、男性では陰嚢、陰茎、女性では大小陰唇に好発する。

Source: 難病情報センター

Table 3: ベーチェット病の 5 つの副症状

副症状	具体的な所見
関節炎	単関節炎又は非対称性の寡関節炎で、典型的には膝、足関節、手関節、肘等の大関節に認める。通常は急性又は再発性である。
副睾丸炎	男性患者の約 1 割弱に発生し、睾丸部の圧痛と腫脹が認められる。
消化管病変	消化管に潰瘍性病変、定型的には回盲部に深い円形又は類円形の潰瘍を形成するのが特徴で、ベーチェット病発症後数年を経て出現する遅発性病変である。ベーチェット病の特殊病型の一つとして分類され、患者の生命予後を大きく左右する。
血管病変	動静脈系、肺血管系に分布し、動脈瘤や静脈血栓を来す。肺動脈瘤からの出血、動脈瘤破裂、心病変は致死的となりうる。
中枢神経病変	ベーチェット病の難治性病態の一つで、急性型と慢性進行型の 2 つに分類される。急性型は一般的に発熱を伴った髄膜脳炎の型をとり、これに様々な脳局所徴候を伴うことが多い。慢性進行型は治療に抵抗して小脳失調・認知症等の精神症状が進行し、ついには廃人同様になってしまう一群が存在する。

Source: 廣畑俊成 編, 2016; 難病情報センター

1.2.5. ベーチェット病の診断及び重症度分類

ベーチェット病の診断は、厚生労働省のベーチェット病に関する調査研究班の診断基準（2010 年小改訂）（難病情報センター）に基づいて行われている。また、国際的には 1990 年に International Study Group が提唱した診断基準である Criteria for diagnosis of Behçet's disease（ISG 基準）（International Study Group for Behçet's Disease, 1990）が一般的に使用されている。厚生労働省ベーチェット病診断基準と ISG 基準を Table 4 に示す。また、厚生労働省のベーチェット病に関する調査研究班が提唱している重症度分類を Table 5 に示す。

厚生労働省の診断基準は 4 つの主症状に加えて、5 つの副症状で構成されており、病型診断のカテゴリーとして「完全型」、「不全型」、「疑い」、「特殊病型」の分類が設定されている。一方、ISG 基準では皮膚症状に加えて皮膚の被刺激性を示す針反応を独立の項目として加えている。こういった違いはあるものの、2 つの基準を比較した結果、その感度、特異度、精度に大きな相違がないことが報告されている（Davatchi, 1993; Kobayashi, 2013）。

Table 4: ベーチェット病診断基準

厚生労働省ベーチェット病診断基準 （2010 年小改訂）	Criteria for diagnosis of Behçet's disease （1990）
1．主要項目 （1）主症状 ①口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍 ②皮膚症状 （a）結節性紅斑様皮疹 （b）皮下の血栓性静脈炎 （c）毛嚢炎様皮疹、痤瘡様皮疹 参考所見：皮膚の被刺激性亢進（針反応） ③眼症状 （a）虹彩毛様体炎 （b）網膜ぶどう膜炎（網脈絡膜炎） （c）以下の所見があれば（a）、（b）に準じる （a）、（b）を経過したと思われる虹彩後癒着、水晶体上色素沈着、網脈絡膜萎縮、視神経萎縮、併発白内障、続発緑内障、眼球癆	① 口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍 医師又は患者の観察による小アフタ性、大アフタ性、又はヘルペス状の潰瘍形成が 12 ヵ月間に少なくとも 3 度発現すること。 再発性口腔内潰瘍形成があり、さらに次の②～⑤の 4 項目のうち 2 項目が存在するときに、その患者はベーチェット病であるといえる。 ② 再発性外陰部潰瘍 医師又は患者の観察によるアフタ性潰瘍形成、又は瘢痕形成 ③ 眼症状 前部ぶどう膜炎、後部ぶどう膜炎、又は細隙灯顕微鏡検査で硝子体内に細胞の証明あるいは眼科医の観察による網膜血管炎

厚生労働省ベーチェット病診断基準 （2010 年小改訂）	Criteria for diagnosis of Behçet's disease （1990）
④外陰部潰瘍 （2）副症状 ①変形や硬直を伴わない関節炎 ②副睾丸炎 ③回盲部潰瘍で代表される消化器病変 ④血管病変 ⑤中等度以上の中枢神経病変 （3）病型診断のカテゴリー ①完全型：経過中に（1）主症状のうち 4 項目が出現したもの ②不全型： （a）経過中に（1）主症状のうち 3 項目、あるいは（1）主症状のうち 2 項目と（2）副症状のうち 2 項目が出現したもの （b）経過中に定型的眼症状とその他の（1）主症状のうち 1 項目、あるいは（2）副症状のうち 2 項目が出現したもの ③疑い：主症状の一部が出現するが、不全型の条件を満たさないもの、及び定型的な副症状が反復あるいは増悪するもの ④特殊病型：完全型又は不全型の基準を満たし、下のいずれかの病変を伴う場合を特殊病型と定義し、以下のように分類する。 腸管（型）ベーチェット病：内視鏡で病変部位を確認する。 血管（型）ベーチェット病：動脈瘤、動脈閉塞、深部静脈血栓症、肺塞栓のいずれかを確認する。 神経（型）ベーチェット病：髄膜炎、脳幹脳炎等急激な炎症性病態を呈する急性型と体幹失調、精神症状が緩徐に進行する慢性進行型のいずれかを確認する。	④ 皮膚症状 医師又は患者の観察による結節性紅斑、毛嚢炎様皮疹又は丘疹膿疱性病変あるいは副腎皮質ステロイド治療を行っていない思春期以降の患者で医師により観察される痤瘡様結節 ⑤ 皮膚の針反応陽性 24～48 時間後に医師により観察されたもの 注意）これらの項目は他疾患を除外できたときにのみ適用する。

Table 5: 厚生労働省によるベーチェット病の重症度分類

重症度	所見
Stage I	眼症状以外の主症状（口腔粘膜のアフタ性潰瘍、皮膚症状、外陰部潰瘍）のみられるもの
Stage II	Stage I の症状に眼症状として虹彩毛様体炎が加わったもの Stage I の症状に関節炎や副睾丸炎が加わったもの
Stage III	網脈絡膜炎がみられるもの
Stage IV	失明の可能性があるか、失明に至った網脈絡膜炎及びその他の眼合併症を有するもの 活動性、ないし重度の後遺症を残す特殊病型（腸管ベーチェット病、血管ベーチェット病、神経ベーチェット病）である
Stage V	生命予後に危険のある特殊病型ベーチェット病である 慢性進行型神経ベーチェット病である

1.3. ベーチェット病に対する既存の治療法

ベーチェット病では 4 つの主症状と 5 つの副症状が様々に組み合わさって発症することから、その臨床症状は各患者で非常に多様である。したがって、現在、すべての症状・病状に対応可能な単一の治療法があるわけではなく、個々の患者の病状、疾患活動性、重症度、予後不良病変の出現可能性等を考慮して治療方針を決定していくことになる。

昨今、ベーチェット病を対象疾患としたランダム化比較試験の実施は増えてきているが、実臨床では依然として経験則に基づく治療が主体である。基本的な治療方針として、口腔粘膜症状、外陰部潰瘍、皮膚病変といった皮膚粘膜症状に対する治療の中心は対症療法であり、副腎皮質ステロイド

を含む外用剤が主に用いられる。一方、重篤な視力障害をきたす可能性のある活動性眼病変や生命予後を左右する臓器障害に対しては積極的な免疫抑制療法を行う。

国内でベーチェット病又はそれに伴う症状を効能又は効果として承認されている薬剤を Table 6 に示す。

Table 6: 国内でベーチェット病又はそれに伴う症状を効能又は効果として承認されている薬剤

薬効分類	薬剤名	承認されている効能又は効果
副腎皮質ステロイド	トリアムシノロンアセトニド外用剤	皮膚粘膜症候群（ベーチェット病を含む）
	各種注射剤、経口剤	粘膜皮膚眼症候群［ベーチェット病（眼症状のない場合）］
免疫抑制剤	シクロスポリン	ベーチェット病（眼症状のある場合）
抗ヒト TNF-α モノクローナル抗体製剤	アダリムマブ	既存治療で効果不十分な下記疾患：腸管型ベーチェット病
	インフリキシマブ	既存治療で効果不十分な下記疾患：ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎、腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病

国内では、副腎皮質ステロイド（経口剤、注射剤、外用剤）、免疫抑制剤であるシクロスポリン、TNF-α 阻害剤であるインフリキシマブ、アダリムマブが、ベーチェット病又はそれに伴う症状を効能又は効果として承認されている。

ベーチェット病による口腔潰瘍をはじめ、外陰部潰瘍、皮膚病変といった主症状に対しては副腎皮質ステロイドの外用剤による治療が考慮される。しかし、各種症状の再燃を防ぐことはできず、慢性、再発性の経過を辿る。高度な疼痛、頻繁な再発、発熱、関節炎等の全身症状を呈する場合には、副腎皮質ステロイドの全身投与（経口剤、注射剤）が実施されるが、急性炎症は改善するものの、長期に使用しても再発を抑制することはできない（Hirohata, 2006）。加えて、副腎皮質ステロイド薬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、このような主症状に対して、副腎皮質ステロイドの他に colchicine が広く使用されており、当該薬剤は in vitro で好中球の機能を抑制することが示されている。しかし、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、副作用として消化管症状（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いない。このことは国内で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 つであり、現在の医療実態を画期的に改善できる新たな治療法の開発が強く望まれている。

1.4. アプレミラストの開発の経緯

1.4.1. 国内外での開発の経緯

アプレミラストは、乾癬をはじめとする炎症性免疫疾患の治療薬として開発が進められ、米国では 2014 年 3 月に「関節症性乾癬」、2014 年 9 月に「尋常性乾癬」に対する治療薬として承認された。

また、国内では 2016 年 12 月に「局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬」に対する治療薬として製造販売承認を取得している。

ベーチェット病に対しては、2009 年に海外で口腔潰瘍を有するベーチェット病患者を対象に第 2 相 BCT-001 試験が開始された。その結果、アプレミラスト群ではプラセボ群と比べて主要評価項目である投与 12 週時点の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。

BCT-001 試験の成績を踏まえ、2014 年に日本を含む国際共同第 3 相 BCT-002 試験が開始された。BCT-002 試験では、口腔潰瘍を有するベーチェット病患者を対象に、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}）を主要評価項目として有効性を評価した。その主解析の結果、アプレミラスト群ではプラセボ群と比較して口腔潰瘍数の AUC_{W12} が有意に低下し、口腔潰瘍数を早急かつ有意に低下させるとともに、その効果は長期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。

なお、国際共同第 3 相 BCT-002 試験に日本から参加し、日本人でのアプレミラストの有効性を評価する計画に際しては、内因性及び外因性の民族的要因を評価し、結論としてアプレミラストはベーチェット病患者での内因性及び外因性の民族的要因の影響を受けにくいと考えられた。

まず、内因性の民族的要因としてはベーチェット病の疾患特性、アプレミラストの薬物動態を検討した。ベーチェット病の疾患特性では、国内での発症年齢は 30 歳代後半で、性別では女性が多いことが報告されており（稲葉, 2005b; Kobayashi, 2013）、これは海外での状況と大きな相違はない。また、アプレミラストの薬物動態では、日本人、中国人及び白人の健康被験者を対象とした臨床薬理試験（CC-10004-CP-018 試験）や、アプレミラストのポピュレーション薬物動態解析に基づく日本人及び外国人の乾癬患者での薬物動態解析の結果、アプレミラストの薬物動態に及ぼす民族的要因の影響は顕著ではないことが示されている（国内でのアプレミラストの既承認時に提出済）。実際に BCT-002 試験で日本人患者と全患者の患者背景を比較したとき、年齢層や性別の分布に大きな違いはみられず、ベーチェット病の疾患特性の傾向も概ね同様であり（2.5-4.5 項）、また、日本人及び外国人のベーチェット病患者でのアプレミラストの薬物動態もそれぞれの乾癬患者での薬物動態と類似した。

ベーチェット病発症の内因としては、ヒトの組織適合性抗原であるヒト白血球抗原（HLA）の中の HLA-B51 あるいはその近傍に存在する疾患関連遺伝子が重要な役割を果たしていると想定されており、1991 年の厚生省ベーチェット病調査研究班の報告によるとベーチェット病の B51 陽性率は 53.8%（男 55.1%、女 52.0%、完全型 58.3%、不全型 51.5%）で正常人の約 15%の陽性率に比べると明らかに高頻度であることが明らかとなっている（難病情報センター）。

また、日本人・トルコ人・イラン人集団の患者と健康人の遺伝子解析により、ベーチェット病の疾患感受性遺伝子として新たに「IL1A-IL1B」、「RIPK2」、「ADO-EGR2」、「LACC1」、「IRF8」、「CEBPB-PTPN1」領域が同定された。さらに、同定した遺伝子の機能解析により、IL1A-IL1B の SNP*1 のリスクアリル*2 を 2 個保有する人において IL-1β が増加し、IL-1α が低下していることが明らかになった。このことから、IL-1α の皮膚バリア機能の低下によって、侵入した病原体への過剰な IL-1β を介した免疫反応がベーチェット病の発症メカニズムに関与していることが示唆されている（Takeuchi, 2017）。このように、ベーチェット病の発症には民族間に共通の疾患関連遺伝子の関与が示されている。

外因性の民族的要因としてはベーチェット病の診断基準、現在の治療体系を検討した。ベーチェット病の診断基準では、国内では厚生労働省ベーチェット病に関する調査研究班の診断基準（2010 年小改訂）（難病情報センター）があり、国際的には 1990 年に International Study Group が提唱した診断基準である Criteria for diagnosis of Behçet's disease（ISG 基準）（International Study Group for Behçet's Disease, 1990）が一般的に使用されている。厚生労働省の診断基準は 4 つの主症状に加えて、5 つの副症状で構成されており、病型診断のカテゴリーとして「完全型」、「不全型」、「疑い」、「特殊病型」の分類が設定されている。一方、ISG 基準では皮膚症状に加えて皮膚の被刺激性を示す針反応を独立の項目として加えている（Table 4）。こういった違いはあるものの、2 つの基準を比較した結果、その感度、特異度、精度に大きな相違がないことが報告されている（Davatchi, 1993; Kobayashi, 2013）。また、ベーチェット病に対する現在の治療体系では、国内外のいずれも依然として経験則に基づく治療が主体であり、ベーチェット病による口腔潰瘍をはじめ、外陰部潰瘍、皮膚病変といった主症状に対しては副腎皮質ステロイドの局所投与や全身投与、さらには colchicine が汎用されており、当該治療体系に国内外で大きな違いはない。海外では欧州リウマチ学会（European League Against Rheumatism, EULAR）から 2008 年にベーチェット病治療の推奨ガイドラインが報告され（Hatemi, 2008）、2018 年に改訂された（Hatemi, 2018）。当該のガイドラインでは、colchicine は皮膚粘膜病変の再燃予防、特に主な病変が結節性紅斑や外陰部潰瘍である場合の第一選択薬であるが、口腔潰瘍に対する効果には異論があるとされ、推奨されていない。国内ではベーチェット病眼病変、血管型ベーチェット病、神経ベーチェット病、腸管ベーチェット病の診療ガイドラインは存在しているが、2018 年 8 月時点でベーチェット病による口腔潰瘍の診療ガイドラインは作成されていない。

以上、国際共同第 3 相 BCT-002 試験及び海外第 2 相 BCT-001 試験での有効性、安全性を総合的に判断し、アプレミラストはベーチェット病による口腔潰瘍を有する患者にとって有用な治療法であると考えられたことから、当該成績に基づき国内でアプレミラストの効能又は効果を追加するための一変申請を行うこととした。

1.4.2. 規制当局とのやりとり

国内での[redacted]試験の実施に先立ち、[redacted]年[redacted]月[redacted]日に独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（PMDA）との[redacted]相談（オーファン以外）を実施した（受付番号：#[redacted]）。相談事項として[redacted]試験の[redacted]の適切性や[redacted]試験で[redacted]場合の[redacted]の適切性について PMDA の合意が得られ、PMDA からの助言（[redacted]号）（1.13.2 項）を踏まえ、[redacted]試験を計画・実施した。

1.5. 本申請で使用した臨床試験

ベーチェット病患者を対象としたアプレミラストの臨床試験は、国際共同第 3 相 BCT-002 試験及び海外第 2 相 BCT-001 試験の 2 試験である。これらの臨床試験一覧を Table 7 に示す。

BCT-002 試験は、ISG 基準に基づいてベーチェット病と診断され、スクリーニング時に 2 個以上の口腔潰瘍を有し、かつ（1）その 14 日以上後のランダム割付日に 2 個以上の口腔潰瘍を有する、又は（2）その 1～42 日後のランダム割付日に 3 個以上の口腔潰瘍を有する患者を対象とした国際共同第 3 相試験であり、ランダム化プラセボ対照二重盲検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。本試験は、スクリーニング期（最長 6 週間）、プラセボ対照期（プラセボ対照、12 週間）、継続投与期（盲検下、52 週間）及び追跡調査期（4 週間）

の 4 期で構成される。本試験では、[redacted] 年[redacted]月[redacted]日でデータカットオフし、投与 28 週時点（プラセボ対照期を含む）までの有効性、及び長期の安全性（患者 100 名以上でアプレミラストが 1 年以上投与）を評価した。その後、[redacted] 年[redacted]月[redacted]日に最後の患者の最終観察が終了した後に最終解析を実施し、長期の有効性及び安全性を評価した。

BCT-001 試験は、ベースライン時に 2 個以上の口腔潰瘍を有するベーチェット病患者を対象とした海外第 2 相試験であり、多施設共同ランダム化プラセボ対照二重盲検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。本試験は、スクリーニング期（3 ヵ月間）、プラセボ対照期（プラセボ対照、12 週間）、継続投与期（盲検下、12 週間）及び追跡調査期（4 週間）の 4 期で構成された。2012 年 5 月[redacted]日に最後の患者の最終観察が終了しており、最終解析データを用いて本試験での有効性、安全性を評価した。

Table 7: ベーチェット病患者に対するアプレミラストの臨床試験

項目	BCT-002 試験	BCT-001 試験
実施地域：施設数	欧州（フランス、ドイツ、ギリシャ、イタリア）、アジア（日本、韓国）、米国、その他の地域（イスラエル、レバノン、トルコ）：53 施設	米国及びトルコ：6 施設
試験デザイン	国際共同第 3 相ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較デザイン（プラセボ対照期＋継続投与期）	海外第 2 相ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較デザイン（プラセボ対照期＋継続投与期）
対象患者	2～3 個以上の口腔潰瘍を有するベーチェット病患者（日本人を含む）	2 個以上の口腔潰瘍を有するベーチェット病患者
治験薬の用法及び用量	経口投与 **プラセボ対照期** アプレミラスト群：アプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回 12 週間投与 プラセボ群：プラセボを 1 日 2 回 12 週間投与 **継続投与期** アプレミラスト群、プラセボ群ともにアプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回 52 週間投与	経口投与 **プラセボ対照期** アプレミラスト群：アプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回 12 週間投与 プラセボ群：プラセボを 1 日 2 回 12 週間投与 **継続投与期** アプレミラスト群、プラセボ群ともにアプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回 12 週間投与
登録患者数	計 207 名（うち日本人は 39 名）	計 111 名
試験状況	試験完了	試験完了
添付資料番号	5.3.5.1.1-1（中間報告、データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日） 5.3.5.1.1-2（最終報告）	5.3.5.1.2

2. 生物薬剤学に関する概括評価

本一変申請に際し、アプレミラストの新たな生物薬剤学試験は実施していない。

3. 臨床薬理に関する概括評価

3.1. ベーチェット病患者での薬物動態

ベーチェット病患者にアプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回反復投与したときのアプレミラストの薬物動態は国際共同第 3 相 BCT-002 試験で評価した。当該試験での薬物動態評価用の血液検体は投与 16 週時点（継続投与期）のアプレミラスト投与開始前、投与 1、2、3、5、8、12 時間後に採取された。評価可能な薬物動態データは 14 名（日本人 7 名、外国人 7 名）から得られた。

また、当該 BCT-002 試験の薬物動態データを、尋常性乾癬及び関節症性乾癬の患者を対象とした CC-10004-PSA-002-PK（PSA-002-PK）試験、CC-10004-PSOR-005-PK（PSOR-005-PK）試験、CC-10004-PSOR-008-PK（PSOR-008-PK）試験、CC-10004-PSOR-011-PK（PSOR-011-PK）試験の 4 試験での薬物動態データと比較した。なお、尋常性乾癬及び関節症性乾癬の患者を対象としたこれら 4 試験のデータ（ポピュレーション薬物動態の最終モデルから推定された値を含む）は、本邦で既承認である「局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬」の製造販売承認申請時に提出済みである。

BCT-002 試験での薬物動態の結果の詳細、及び尋常性乾癬及び関節症性乾癬の患者を対象とした 4 試験の薬物動態データとの比較結果は「2.7.2 臨床薬理試験」に示した。以下にその要約を示す。

BCT-002 試験での血漿中アプレミラスト濃度は、全体として投与後速やかに上昇し、約 1～2 時間後（T_{max} の中央値）に C_{max} に到達した後、減少した。日本人の AUC は外国人と比べて約 33%低かったが、C_{max} は日本人と外国人で同様であった。BCT-002 試験全体での $t_{1/2}$ の幾何平均は 5.84 時間、CL/F の幾何平均は 11.8 L/h であった。また、$t_{1/2}$ の幾何平均は日本人 4.23 時間、外国人 8.07 時間、CL/F の幾何平均は日本人 14.45 L/h、外国人 9.6 L/h であり、外国人と比べて日本人でアプレミラストの消失は速かった。

日本人と白人の中等症～重症の尋常性乾癬患者でのアプレミラストの薬物動態は既承認である「局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬」の製造販売承認申請時に確認されている。ベーチェット病患者を対象とした BCT-002 試験での日本人患者での AUC は外国人患者と比べて低かったが、ベーチェット病の日本人患者での AUC の幾何平均（2076 ng•h/mL）は、中等症～重症の尋常性乾癬の日本人患者での AUC の幾何平均（2397 ng•h/mL）と同様であった。また、ベーチェット病の外国人患者での AUC は、PSOR-005-PK 試験、PSOR-008-PK 試験、PSA-002-PK 試験の尋常性乾癬及び関節症性乾癬の患者での AUC の幾何平均と同様であった。

日本人と白人との間で、乾癬に対するアプレミラストの有効性と曝露量との用量反応解析を実施した結果、両民族間で薬物動態に違いがあるものの、有効性は同様であることが示された。また、BCT-002 試験のベーチェット病患者での有効性及び安全性も日本人と外国人で同様であったことから、日本人及び外国人のベーチェット病患者での AUC の違いに臨床的意義はないと考えられる。

3.2. ベーチェット病患者での薬力学的作用

BCT-002 試験では、ベーチェット病患者にアプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回反復投与したときの炎症性バイオマーカー（IL-6、IL-8、IL-17A、IL-23、TNF-α、IFN-γ）及び白血球サブセット（総 T 細胞、Th17 細胞、制御性 T 細胞）のベースラインからの変化を評価した。BCT-002 試験でランダム割付けされた 207 名のうち、評価可能な炎症性バイオマーカーデータは 116 名（プラセボ群 54 名、アプレミラスト群 62 名）、白血球サブセットデータは 96 名（プラセボ群 43 名、アプレミラスト群 53 名）から得られた。投与 12 週時点の炎症性バイオマーカー及び白血球サブセットのベースラインからの変化量に対する群間比較には順位付け共分散分析を用いた。また、各群での投与 12 週時点

の炎症性バイオマーカー及び白血球サブセットと臨床反応の相関性は単変量回帰分析で検討した。さらに、炎症性バイオマーカー及び白血球サブセットと臨床反応の相関性に対する治療群との関係を別の回帰分析で評価した。

BCT-002 試験での薬力学的作用の結果の詳細は「2.7.2 臨床薬理試験」に示した。以下にその要約を示す。

治療群を因子、ベースライン値を共変量とした順位付け共分散分析を実施した結果、ベースラインからの変化で有意な群間差が認められた炎症性バイオマーカー及び白血球サブセットは IFN-γ であった。IFN-γの投与 12 週時点でのベースラインからの変化量%の平均値（LOCF 法）はアプレミラスト群で 107.38%、プラセボ群で 78.81%であり、アプレミラスト群で有意に高かったが（$p = 0.0077$）、ベースラインからの変化量%の中央値はプラセボ群（7.88%）と比べてアプレミラスト群（−19.17%）で低かった。このようなベースラインからの変化量%の平均値と中央値との違いはアプレミラスト群で外れ値が認められたためである（ベースラインからの変化量の最大値がプラセボ群と比べてアプレミラスト群で非常に高かった）。また、プラセボ群でのベースラインからの変化量%の平均値±標準誤差はアプレミラスト群の平均値±標準誤差の幅の中に含まれた。また、TNF-α 及び IL-17A の投与 12 週時点でのベースラインからの変化量%の平均値（LOCF 法）は、アプレミラスト群（TNF-α：2.90%、IL-17A：2.37%）の方がプラセボ群（TNF-α：7.07%、IL-17A：21.10%）と比較して低かったが統計学的な有意差は認められなかった。

炎症性バイオマーカーと臨床反応（口腔潰瘍の AUC_{W12}）に対する単変量回帰モデルによる分析の結果、有意な正の相関性が認められたのはアプレミラスト群の TNF-α のベースラインからの変化量%（回帰係数= 0.90，$p = 0.0140$）及び IL-8 のベースラインからの変化量%（回帰係数= 0.04，$p = 0.0333$）であった。なお、IL-8 では多くの検体（69.8%）で血漿中濃度が定量限界未満であったため、その解釈には注意が必要である。白血球サブセットと臨床反応（口腔潰瘍の AUC_{W12}）に対する単変量回帰モデルによる分析の結果、有意な正の相関性が認められたのはプラセボ群の制御性 T 細胞（回帰係数= 0.94，$p = 0.0182$）であった。一方、アプレミラスト群では Th17 細胞で有意な負の相関性が認められた（回帰係数= −0.79，$p = 0.0392$）。治療群を因子とした回帰モデルでは、炎症性バイオマーカー及び白血球サブセットのうち、制御性 T 細胞のみで治療群との間に統計学的に有意な交互作用が認められた（$p = 0.0069$）。

以上、炎症性バイオマーカー（116 名）及び白血球サブセット（96 名）の解析対象集団での患者背景、ベースライン時の疾患特性、有効性の主要評価項目の結果は ITT 集団全体と同様であり、群間で血漿中のサイトカイン濃度に明確で有意な差は認められなかったが、投与 12 週時点（LOCF 法）での TNF-α 及び IL-17A の血漿中濃度のベースラインからの変化量%はプラセボ群と比べてアプレミラスト群で低かった。TNF-α の血漿中濃度のベースラインからの変化量%が低い傾向は、アプレミラスト群の TNF-α で臨床反応（口腔潰瘍の AUC_{W12}）に対する統計学的に有意な正の相関性が認められたことに一致するものであった。

4. 有効性の概括評価

ベーチェット病患者を対象としたアプレミラストの臨床試験として、国際共同第 3 相 BCT-002 試験及び海外第 2 相 BCT-001 試験を実施した。本項ではピボタル試験である BCT-002 試験の最終投与 64 週時点までの有効性の結果を中心に示す。BCT-001 試験は 2.5-4.7 項に示す。BCT-001 試験の有効性の結果の詳細は 2.7.3-2.2 項に示す。

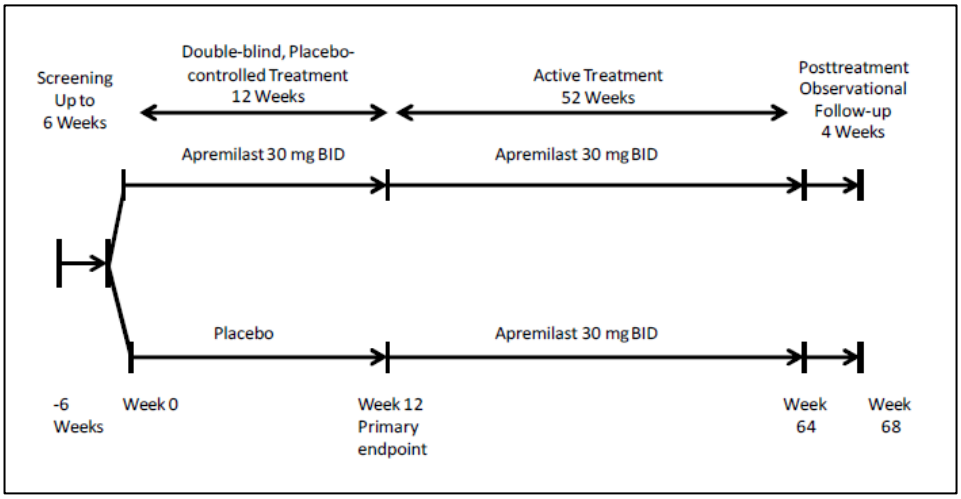
4.1. 第 3 相ピボタル試験の用法及び用量の設定根拠

BCT-001 試験で、アプレミラストの 30 mg を 1 日 2 回投与したとき、口腔潰瘍数及び口腔潰瘍疼痛が減少し、患者及び医師の評価によるベーチェット病の活動性、外陰部潰瘍などのベーチェット病の症状が改善し、それに伴い患者の QOL が改善した。また、ベーチェット病患者での安全性プロファイルは、既承認の炎症性疾患（尋常性乾癬及び関節症性乾癬）と同様であった。以上から、口腔潰瘍を有するベーチェット病患者に対し、アプレミラストの 30 mg を 1 日 2 回投与したときのベネフィット／リスクプロファイルは良好であったことから、本試験の用法及び用量をアプレミラストの 30 mg の 1 日 2 回投与とした。

4.2. BCT-002 試験の試験デザイン

BCT-002 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国際共同第 3 相ピボタル試験であり、多施設共同ランダム化プラセボ対照二重盲検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。本試験は、スクリーニング期（最長 6 週間）、プラセボ対照期（プラセボ対照、12 週間）、継続投与期（盲検下、52 週間）及び追跡調査期（4 週間）の 4 期で構成され、治験薬の投与期間は計 64 週間である（Figure 1）。

Figure 1： BCT-002 試験のデザインの概要



BCT-002 試験の対象である口腔潰瘍を有するベーチェット病患者は、ISG 基準に基づいてベーチェット病と診断され、スクリーニング時に 2 個以上の口腔潰瘍を有し、かつ（1）その 14 日以上

後のランダム割付日に 2 個以上の口腔潰瘍を有する、又は（2）その 1～42 日後のランダム割付日に 3 個以上の口腔潰瘍を有する患者とした。また、ベーチェット病に対して生物学的製剤以外の治療歴があり、口腔潰瘍治療に全身療法が適応と考えられる患者であることを必須とした（2.7.3-2.1.2 項）。

スクリーニング期に適格と判定された患者はプラセボ対照期に移行し、以下のアプレミラスト群又はプラセボ群に 1：1 でランダムに割付けられ、治験薬が 12 週間投与された。また、ランダム化の際には、性別、ぶどう膜炎の既往の有無、及び地域（日本、日本以外）で層別割付した。

- アプレミラスト群：アプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回 12 週間経口投与
- プラセボ群：プラセボを 1 日 2 回 12 週間経口投与

なお、アプレミラストの消化管に対する潜在的副作用（主に軽度～中等度の悪心）を軽減し、忍容性を高めるため、最初の 1 週間は用量を漸増することとし、投与 1 日目は 10 mg を午前 1 回、2 日目は 10 mg を午前 1 回及び午後 1 回、3 日目は 10 mg を午前 1 回及び 20 mg を午後 1 回、4 日目は 20 mg を午前 1 回及び午後 1 回、5 日目は 20 mg を午前 1 回及び 30 mg を午後 1 回、6 日目以降は 30 mg を 1 日 2 回投与（プラセボ群では外観の同じプラセボを同じ用量漸増形式で投与）した。

プラセボ対照期を完了したアプレミラスト群及びプラセボ群の患者は継続投与期に移行し、プラセボ対照期での盲検性は維持されたまま、すべての患者にアプレミラスト 30 mg が 1 日 2 回 52 週間投与された。

治験薬の投与を終了した患者（何らかの理由で治験薬の投与を中止した患者を含む）はすべて追跡調査期に移行し、治験薬最終投与 28 日後まで追跡調査した。

本試験は、[redacted]年[redacted]月[redacted]日でデータカットオフし、投与 28 週時点（プラセボ対照期を含む）までの有効性、及び長期の安全性（患者 100 名以上でアプレミラストが 1 年以上投与）を評価した。その後、[redacted]年[redacted]月[redacted]日に最後の患者の最終観察が終了した後に最終解析を実施し、長期の有効性及び安全性を評価した。本試験での有効性はこれらの解析データを用いて評価した。

なお、併用治療の規定として、有効性評価への影響を考慮して、プラセボ対照期（投与 12 週時点まで）はベーチェット病に対する治療（全身及び局所）は不可とした。また、プラセボ対照期終了後の継続投与期では、口腔潰瘍の部分寛解や完全寛解に到達しない患者に対して colchicine や副腎皮質ステロイド（局所）は使用可とした。ベーチェット病による眼疾患又は他の眼疾患に対しては、プラセボ投与期、継続投与期のいずれでも副腎皮質ステロイド点眼剤の使用は可とした。経口／局所鎮痛薬（lidocaine gel）と chlorhexidine も使用可能（評価来院前 24 時間のみ使用不可）とした。

4.3. 有効性の基準及び評価

4.3.1. 有効性の評価項目の定義

BCT-002 試験の有効性の評価項目の定義の詳細は 2.7.3-2.1.5 項に示す。

口腔潰瘍の臨床上の改善効果に対し、複数の有効性の評価項目を設定した。主要評価項目は口腔潰瘍数の AUC_{W12} であり、経時的な口腔潰瘍数の変化量を評価した。その他の評価項目は、口腔潰瘍数、口腔潰瘍疼痛、口腔潰瘍の完全寛解、口腔潰瘍の完全寛解までの期間、完全寛解の持続性、ベーチェット病の活動性（患者や医師の報告による BDCAF 及び BSAS）、BD QOL 等であった。ベーチェット病の活動性の評価には皮膚、関節、消化管、眼、中枢神経、心血管系に関するベーチェット病の症状を考慮したバリデート済みの携帯型デバイスを用いた。

4.3.2. 統計解析の概括

BCT-002 試験の統計解析の概要は 2.7.3-2.1.6 項に示す。

主要評価項目である口腔潰瘍数の AUC_{W12} に対しては、パラメトリック共分散分析を用いて、プラセボ群とアプレミラスト群を比較した。本モデルでは AUC を反応変数、治療群、性別、地域を因子、ベースライン時の口腔潰瘍数を共変量とした。口腔潰瘍数の欠測値に対しては多重代入（MI）法を用いて補完した。また、主要解析を支持するために感度分析を行った。

副次評価項目及び探索的評価項目では、離散変数は層別因子で Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を行った。連続変数では、主要評価項目の解析と同様の共分散分析モデルを用いて解析した。疼痛 VAS スコアのベースラインからの変化量等の連続変数では、治療群別での要約統計量を算出した。奏効を示した患者等のカテゴリー変数では、頻度数及び割合（%）を示した。また、投与 12 週時点での口腔潰瘍の完全寛解割合、プラセボ対照期で投与 6 週時点までに口腔潰瘍が完全寛解し、かつその後 6 週以上持続した患者の割合、投与 12 週時点での口腔潰瘍疼痛 VAS スコアのベースラインからの変化などの複数の副次評価項目に対して感度分析を行った。

有効性の解析では、プラセボ対照期（治験薬投与開始後 12 週間）及びアプレミラスト投与期間（プラセボ対照期又は継続投与期でアプレミラストが投与された期間：最長 64 週間）の 2 つの期間を対象に評価した。

4.4. 患者の内訳

BCT-002 試験では、計 207 名がプラセボ対照期に 1：1 でランダム割付けされ、その内訳はプラセボ群 103 名、アプレミラスト群 104 名であった。日本人としては 39 名がランダム割付けされ、その内訳はプラセボ群 20 名、アプレミラスト群 19 名であった。ランダム割付けされ、治験薬が 1 回以上投与された患者 207 名（プラセボ群 103 名、アプレミラスト群 104 名）を ITT 集団とした。また、ITT 集団のうち、口腔潰瘍がベースライン及び投与後に 1 回以上評価され、プラセボ対照期に治験実施計画書からの重大な逸脱がない患者 195 名を Per protocol 集団とした。

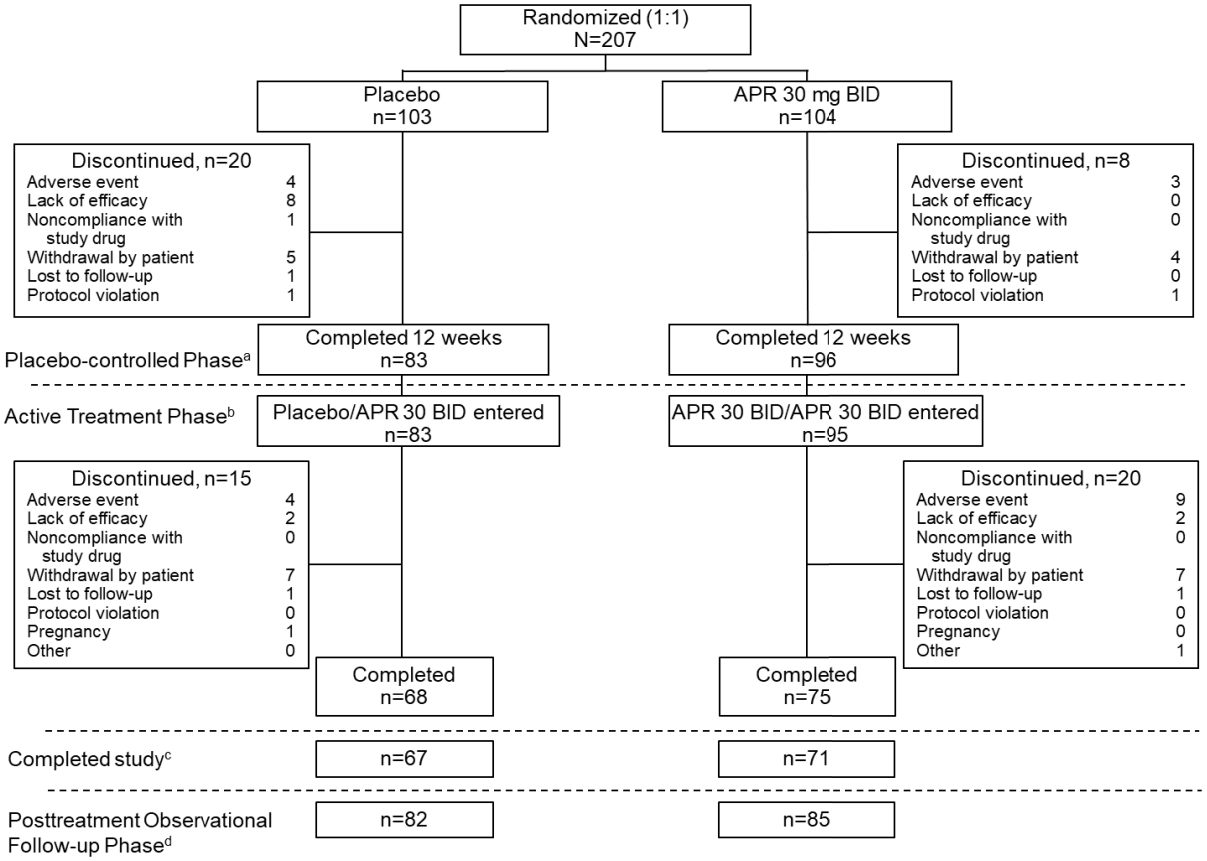
ランダム割付けされた 207 名中、プラセボ対照期を完了したのは 179 名（86.5%）で、その内訳はプラセボ群 83 名（80.6%）、アプレミラスト群 96 名（92.3%）であり、アプレミラスト群の方が多かった。プラセボ群 20 名（19.4%）、アプレミラスト群 8 名（7.7%）はプラセボ対照期を中止しており、主な中止理由は「同意撤回」（プラセボ群 5 名［4.9%］、アプレミラスト群 4 名［3.8%］、「効果不十分」（プラセボ群 8 名［7.8%］、アプレミラスト群 0 名［0.0%］）、「有害事象」（プラセボ群 4 名［3.9%］、アプレミラスト群 3 名［2.9%］）であった。1 名がプラセボ対照期に発現した有害事象によって継続投与期に治験薬の投与を中止した。

プラセボ対照期を完了した 179 名中、「同意撤回」の 1 名（アプレミラスト群）を除く 178 名が継続投与期に移行し、全員にアプレミラストが投与された。178 名中 143 名（80.3%）が継続投与期を完了し、その内訳はプラセボ群 68/83 名（81.9%）、アプレミラスト群 75/95 名（78.9%）であった。

継続投与期を中止した患者の割合はプラセボ群（18.1%、15/83 名）とアプレミラスト群（21.1%、20/95 名）で同様であった。主な中止理由は「同意撤回」（プラセボ群 7 名［8.4%］、アプレミラスト群 7 名［7.4%］）、「有害事象」（プラセボ群 4 名［4.8%］、アプレミラスト群 9 名［9.5%］）、「効果不十分」（プラセボ群 2 名［2.4%］、アプレミラスト群 2 名［2.1%］）であった。

全試験期間（プラセボ対照期、継続投与期、及び追跡調査期）を完了した患者は、プラセボ群 103 名中 67 名（65.0%）、アプレミラスト群 104 名中 71 名（68.3%）であった。追跡調査期を完了した患者の割合はプラセボ群（79.6%、82/103 名）とアプレミラスト群（81.7%、85/104 名）で同様であった（Figure 2、5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.1.2.3）。

Figure 2: 患者の内訳（全試験期間）（ITT 集団）［BCT-002 試験］



APR 30 BID = アプレミラスト群
[a]プラセボ投与期は投与 0～12 週であった。
[b]継続投与期は投与 12～64 週であった。
[c] Completed study に該当する患者はプラセボ対照期、継続投与期、及び追跡調査期を完了した患者とした。
[d]プラセボ対照期又は継続投与期を完了した患者、及び中止した患者のうち、追跡調査期に移行した患者。
Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.1.1, Table 14.1.2.1, Table 14.1.2.2, Table 14.1.2.3.

4.5. 患者背景及びベースライン時の疾患特性

4.5.1. 患者背景

ITT 集団全体（207 名）での年齢の平均値は 40.0 歳、体重の平均値は 68.19 kg であり、性別では女性が多かった（61.4%）。白人は患者全体の多数（66.2%）を占め、アジア人は 30.0%で、日本人は 18.8%であった（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.1.3, Table 14.1.5.1）。主な地域は、アジア欧米以外（レバノン、イスラエル、トルコ：33.3%）、アジア（日本、韓国：29.5%）であり、次いで欧州（フランス、ドイツ、ギリシャ、イタリア：25.1%）、北米（米国：12.1%）であり、ベーチェット病の疫学と同様であった（Cho, 2012）。日本人患者の患者背景では、ITT 集団と比べて、体重及び BMI の平均値が低かったことを除き、顕著な違いは認められなかった。

4.5.2. ベースラインの疾患特性

4.5.2.1. ベーチェット病の症状の既往

治験薬投与前のベーチェット病の症状の既往歴及びその時点での活動性の有無を患者報告により確認した。全体的にベーチェット病の疾患特性で群間差は認められず、一般的なベーチェット病の患者集団を示していた（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.1.6.1.1）。ITT 集団全体のベースライン時でのベーチェット病の罹病期間の平均値は 6.84 年であった。全員が再発性口腔潰瘍の既往を有しており、いずれの患者でもベースライン時に活動性の再発性口腔潰瘍を有していた。その他の主なベーチェット病の症状（過去又は現在の症状）は、皮膚病変（98.6%）、外陰部潰瘍（90.3%）、筋骨格系病変（72.5%）、眼病変（17.4%）、中枢神経病変（9.7%）、消化管病変（9.2%）、血管病変（1.4%）であった。

4.5.2.2. ベースライン時のベーチェット病の活動性

全体的にベーチェット病の疾患特性で群間差は認められず、一般的なベーチェット病の患者集団を示していた（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.1.6.1.1）。ベースライン時にすべての患者は口腔潰瘍を有しており、口腔潰瘍数の平均値は 4.1 個であり、ほとんどの患者（87.0%）での口腔潰瘍数は 2～5 個であった。VAS による口腔潰瘍疼痛スコアの平均値は 61.0 mm で、中等度の疼痛であった。207 名中 34 名（16.4%）がベースライン時に外陰部潰瘍を有しており、外陰部潰瘍数の平均値は 2.8 個、外陰部潰瘍疼痛スコアの平均値は 64.2 mm で中等度の疼痛であった。ベーチェット病の活動性とベーチェット病 QOL（BD QOL）では、中等度の活動性（BDCAI スコアの平均値：3.7、BSAS スコアの平均値：43.52、BD QOL スコア平均値：10.73）であった。

ベースライン時のその他のベーチェット病の症状として、皮膚病変（56.5%）、圧痛関節（45.4%）、腫脹関節（15.5%）が認められた。治験責任医師によるベーチェット病の疾患特性が患者報告によるベースライン時の疾患特性（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.1.6.1.1）と異なるケースも認められた。ベーチェット病による皮膚症状の PGA 評価での活動性は非常に低く 0 から 9 のスケールで 1.9 であった。圧痛関節や腫脹関節を有する患者では、圧痛関節数及び腫脹関節数の平均値はそれぞれ 6.24 及び 4.44 であり軽度～中等度の症状であった。

ベースライン時の眼科検査で、ベーチェット病による活動性のぶどう膜炎を有する患者は認められなかった。

4.5.2.3. ベーチェット病に対する前治療薬

ベーチェット病に対する前治療薬としてはスクリーニング前 30 日以内に投与されたすべての薬剤（生薬サプリメント等の非処方箋医薬品を含む全身又は局所用の薬剤）の投与状況を収集した。ただし、生物学的製剤では過去の投与時期を問わずすべて収集した。

スクリーニング前 30 日以内に投与されたベーチェット病に対する前治療薬はプラセボ群とアプレミラスト群で同様であり、ベーチェット病の治療パラダイムとも一致した（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.1.6.1.1）。ITT 集団全体で、ベーチェット病に対する前治療薬として最も多く使用されていたのは colchicine（109 名、52.7%）であり、経口副腎皮質ステロイドは 32 名（15.5%）、外用副腎皮質ステロイドは 29 名（14.0%）、免疫抑制剤は 28 名（13.5%）であった。また、生物学的製剤（口腔潰瘍以外のベーチェット病の症状に対して使用）の治療歴を有する患者は 5 名（2.4%）であった。

日本人集団では、外用副腎皮質ステロイドの使用が ITT 集団と比較して多い傾向がみられた。また、colchicine の治療歴を有する患者は日本人集団と ITT 集団で同様であった。

4.6. ピボタル試験の有効性の評価

BCT-002 試験の有効性解析の詳細な要約は 2.7.3-2.1.10 項に示した。

口腔潰瘍の臨床上の改善効果に対し、複数の有効性の評価項目を設定した。口腔潰瘍数を測定し、口腔潰瘍疼痛の VAS スコア（100 mm）を評価した。ベーチェット病の活動性の評価には皮膚、関節、消化管、眼、中枢神経、心血管系に関するベーチェット病の症状を考慮したバリデート済みの携帯型デバイスを用いた。BD QOL では、ベーチェット病が日常の活動性に及ぼす影響を評価し、SF-36v2 では身体及び精神機能を含む全般的な健康関連 QOL を評価した。

BCT-002 試験では、継続投与期に移行して投与 64 週時点まで（プラセボ投与期を含む）の有効性を評価した。

BCT-002 試験の有効性評価では、多重比較に伴う第一種の過誤率を制御するために統計解析計画書（SAP）で規定した順に階層的に検定を行った。主要評価項目及び副次評価項目の評価順位とその結果の概要を Table 8 に示す。

主要評価項目を含む多重検定の評価順位の上から 8 番目（主要評価項目及び副次評価項目の最初の 7 つ）までは、プラセボ群と比較してアプレミラスト群で統計学的に有意な改善が認められた。以降の階層検定は中止し、残りの評価項目では名目上の（nominal）p 値を用いて表示した。

本項全体で、「統計学的に有意」とは、SAP に規定したとおり、多重性を考慮した階層検定での治療群の差による有意水準が 0.050 以下を示す。有意水準が 0.050 以下であっても階層検定が中止された場合や、評価項目が階層検定に含まれていなかった場合には、多重性が考慮されていない治療群の差の名目上の p 値を「有意」と示すことがある。この点を明確にするため本項で示す表中では統計学的に有意な p 値を太字で示す。

Table 8: 有効性の多重検定の評価順位とその結果の概要［BCT-002 試験］

順位	評価項目	全体集団				日本人集団			
		プラセボ群	アプレミラスト群	調整済の群間差又はハザード比	p 値[a]	プラセボ群	アプレミラスト群	調整済の群間差又はハザード比	p 値[a]
1	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）	最小二乗平均 222.14	最小二乗平均 129.54	-92.60	**< 0.0001**	最小二乗平均 253.32	最小二乗平均 115.86	-137.47	0.0168
2	投与 12 週時点での視覚的評価スケール（VAS）による口腔潰瘍疼痛スコアのベースラインからの変化	最小二乗平均 -15.9	最小二乗平均 -40.7	-24.8	**< 0.0001**	最小二乗平均 -13.3	最小二乗平均 -30.3	-17.0	0.1273
3	投与 12 週時点でのベーチェット病活動性尺度（BSAS）のベースラインからの変化	最小二乗平均 -5.41	最小二乗平均 -17.35	-11.94	**< 0.0001**	最小二乗平均 0.49	最小二乗平均 -10.45	-10.94	0.0316
4	投与 12 週時点でのベーチェット病活動性スコア（最新のベーチェット病活動性フォーム）のベースラインからの変化								
	ベーチェット病活動性（BDCAI）スコア	最小二乗平均 -0.4	最小二乗平均 -0.9	-0.5	**0.0335**	最小二乗平均 0.0	最小二乗平均 -0.8	-0.8	0.1507

順位	評価項目	全体集団				日本人集団			
		プラセボ群	アプレミラスト群	調整済の群間差又はハザード比	p 値[a]	プラセボ群	アプレミラスト群	調整済の群間差又はハザード比	p 値[a]
	患者による疾患活動性の評価スコア	最小二乗平均 -0.7	最小二乗平均 -1.7	-1.0	**< 0.0001**	最小二乗平均 -0.2	最小二乗平均 -1.4	-1.2	0.0210
	医師による疾患活動性の全般評価スコア	最小二乗平均 -0.7	最小二乗平均 -1.6	-0.9	**< 0.0001**	最小二乗平均 -0.3	最小二乗平均 -1.5	-1.2	0.0248
5	プラセボ対照期で投与 6 週時点までに口腔潰瘍が完全寛解し、かつ 6 週以上持続した患者の割合	4.9%	29.8%	25.1%	**< 0.0001**	0.0%	47.4%	47.4%	0.0006
6	口腔潰瘍消失（完全寛解）までの期間	中央値（週） 8.1	中央値（週） 2.1	HR = 2.400	**< 0.0001**	中央値（週） NA	中央値（週） 2.1	HR = 3.042	0.0081
7	投与 12 週時点での口腔潰瘍の完全寛解割合（口腔潰瘍がない状態の患者の割合）	22.3%	52.9%	30.6%	**< 0.0001**	25.0%	57.9%	32.8%	0.0426
8	投与 12 週時点での Behçet's Disease Quality of Life Questionnaire（BD QOL）スコアのベースラインからの変化	最小二乗平均 -0.5	最小二乗平均 -3.5	-3.0	**0.0003**	最小二乗平均 0.64	最小二乗平均 -1.17	-1.81	0.1549
9	投与 12 週時点での外陰部潰瘍の完全寛解割合	41.2%[b]	70.6%[b]	28.4%	0.1100	0.0%[b]	100.0%[b]	NA	0.3333
10	プラセボ対照期で口腔潰瘍の完全寛解後に再発しなかった患者の割合	13.2%	31.3%	17.5%	0.0204	14.3%	50.0%	34.4%	0.1448
11	プラセボ対照期での口腔潰瘍の完全寛解後の再発までの期間	中央値（週） 2.3	中央値（週） 4.6	HR = 0.611	0.0112	中央値（週） 5.1	中央値（週） NA	HR = 0.540	0.2497
12	プラセボ対照期で口腔潰瘍の完全寛解後に再発した口腔潰瘍数	最小二乗平均 1.5[c]	最小二乗平均 1.1[c]	-0.4	0.0683	最小二乗平均 1.3[c]	最小二乗平均 0.9[c]	-0.3	0.5291
13	投与 12 週時点での皮膚病変に対する医師による全般評価（PGA）の合計スコアのベースラインからの変化	最小二乗平均 -0.8[b]	最小二乗平均 -0.9[b]	-0.1	0.5944	最小二乗平均 -0.5[b]	最小二乗平均 -0.7[b]	-0.3	0.5125
14	投与 12 週時点での VAS による外陰部潰瘍疼痛スコアのベースラインからの変化	最小二乗平均 -24.5[b]	最小二乗平均 -30[b]	-5.5	0.6182	最小二乗平均 NA[b]	最小二乗平均 NA[b]	NA	NA

NA = 該当なし; HR = ハザード比

[a] 太字の p 値はプラセボ群とアプレミラスト群での統計学的に有意な群間差を示す。

[b] ベースライン値を有する患者で評価した。

[c] 投与 12 週時点前に完全寛解した患者で評価した。

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.3.1.1, Table 14.2.4.1, Table 14.2.5.1, Table 14.2.6.1, Table 14.2.7.1, Table 14.2.7.2, Table 14.2.8.1, Table 14.2.9.1, Table 14.2.10.1, Table 14.2.11.1, Table 14.2.12.1, Table 14.2.13.1, Table 14.2.2.1.1, Table 2.2.3.1.1.1, Table 2.2.4.1.1, Table 2.2.5.1.1, Table 2.2.6.1.1, Table 2.2.7.1.1, Table 2.2.7.2.1, Table 2.2.8.1.1, Table 2.2.9.1.1, Table 2.2.10.1.1, Table 2.2.11.1.1, Table 2.2.12.1.1, Table 2.2.13.1.1, Table 2.2.2.1.1.1.

4.6.1. 有効性評価項目の提示

本項以降にプラセボ対照期（投与 12 週時点まで）、及び継続投与期（投与 12～64 週）での各有効性評価項目の結果の詳細を提示するが、提示の順は階層検定の順番ではなく、臨床的に関連する評価項目をまとめて示す。

4.6.2. 口腔潰瘍数及び口腔潰瘍疼痛の減少

口腔潰瘍は、ベーチェット病の多くの患者で認められ、持続する症状であり、寛解と再発を繰り返すことから、治験薬投与期間中の口腔潰瘍数の AUC は、口腔潰瘍数の経時的な推移（12 週間で 8 回の評価時点）を評価できる点で評価項目として適切であると考えられた。また、口腔潰瘍数の減少が患者にとって臨床的に意味があることを確認するため、各測定時点で口腔潰瘍の疼痛に対する患者による評価も行われた。医師と患者の両者による評価が行われることから、口腔潰瘍数と口腔潰瘍の疼痛を各測定時点で評価することは臨床的に意味があると考えられた。

4.6.2.1. 主要評価項目：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}）

ITT 集団全体での投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の AUC_{W12} の結果を Table 9 に示す。

ITT 集団で、投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の AUC_{W12} に対して、治療群、性別、地域を因子、ベースライン時の口腔潰瘍数を共変量とした共分散分析を実施した結果（口腔潰瘍数の欠測値は MI 法で補完）、その最小二乗平均（95%信頼区間）はプラセボ群で 222.14（190.80～253.47）、アプレミラスト群で 129.54（98.09～160.99）であり、アプレミラスト群で統計学的に有意に小さかった（$p < 0.0001$）。アプレミラスト群ではプラセボ群と比較して AUC が 42%減少した。最小二乗平均の 2 群間の差（95%信頼区間）は−92.60（−130.59, −54.60）であった（$p < 0.0001$）。口腔潰瘍の 1 日平均数の最小二乗平均はプラセボ群 2.64 個、アプレミラスト群 1.54 個で、その差は 1.10 個であった。

Table 9: 投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の時間曲線下面積（AUC_{w12}）（ITT 集団; MI）［BCT-002 試験］

		プラセボ群 N = 103	アプレミラスト群 N = 104
ベースライン時の口腔潰瘍数			
n		103	104
平均値（SD）		3.9 (2.70)	4.2 (3.65)
中央値（最小値, 最大値）		3.0 (2, 19)	3.0 (2, 32)
AUC_{w12}			
n		103	104
平均値（SE）		208.39 (16.974)	122.04 (15.114)
両側 95% CI		(174.70, 242.08)	(92.05, 152.03)
共分散分析[a]			
最小二乗平均（SE）		222.14 (15.886)	129.54 (15.943)
最小二乗平均の両側 95% CI		(190.80, 253.47)	(98.09, 160.99)
2 群間の差（アプレミラスト群－プラセボ群）			
最小二乗平均の差（両側 95% CI）		-92.60 (-130.59, -54.60)	
両側 p 値		**< 0.0001**	
口腔潰瘍の 1 日平均数	最小二乗平均（SE）[a]	2.64 (0.189)	1.54 (0.190)

AUC_{W12} = 投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の時間曲線下面積; CI = 信頼区間; MI = multiple imputation; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差

[a] 投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の AUC_{W12} に対して、治療群、性別、地域を因子、ベースライン時の口腔潰瘍数を共変量とした共分散分析モデルに基づく。

注：投与 12 週時点の来院日が投与 85 日目ではない場合には、総 AUC を全試験期間（日）で除した値に 84（日）を乗じることにより投与 12 週時点までの AUC を算出した。

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.1.1.1.

主要評価項目である口腔潰瘍数の AUC_{W12} に対し、Per protocol 集団による解析、口腔潰瘍数の欠測値の MI 法以外の補完法等を用いて感度分析を実施した（2.7.3 項 Table 12）。いずれの感度分析でも、ITT 集団での MI 法を用いた解析と同様の結果が得られ、結果の頑健性が示された。

4.6.2.1.1. 日本人集団での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}）

日本人集団での投与 12 週時点まで（プラセボ対照期）の口腔潰瘍数の AUC_{W12} の結果を Table 10 に示す。

日本人集団で、投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の AUC_{W12} に対して、治療群、性別を因子、ベースライン時の口腔潰瘍数を共変量とした共分散分析を実施した結果、その最小二乗平均（95%信頼区間）はプラセボ群で 253.32（174.94～331.71）、アプレミラスト群で 115.86（33.39～198.32）であり、アプレミラスト群で低値であった。

Table 10: 投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の時間曲線下面積（AUC_{W12}）（ITT 集団、日本人; MI）［BCT-002 試験］

		プラセボ群 N = 20	アプレミラスト群 N = 19
ベースライン時の口腔潰瘍数			
n		20	19
平均値（SD）		3.7 (2.00)	3.8 (1.23)
中央値（最小値, 最大値）		3.0 (2, 10)	3.0 (2, 6)
AUC_{W12}			
n		20	19
平均値（SE）		248.60 (48.440)	117.84 (46.785)
両側 95% CI		(146.29, 350.92)	(18.59, 217.09)
共分散分析[a]			
最小二乗平均（SE）		253.32 (38.483)	115.86 (40.440)
最小二乗平均の両側 95% CI		(174.94, 331.71)	(33.39, 198.32)
2 群間の差（アプレミラスト群－プラセボ群）			
最小二乗平均の差（両側 95% CI）		-137.47 (-248.40, -26.54)	
両側 p 値		0.0168	
口腔潰瘍の 1 日平均数	最小二乗平均（SE）[a]	3.02 (0.458)	1.38 (0.481)

AUC_{W12} = 投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の時間曲線下面積; CI = 信頼区間; MI = multiple imputation; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差

[a] 投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の AUC_{W12} に対して、治療群及び性別を因子、ベースライン時の口腔潰瘍数を共変量とした共分散分析モデルに基づく。

注：投与 12 週時点の来院日が投与 85 日目ではない場合には、総 AUC を全試験期間（日）で除した値に 84（日）を乗じることにより投与 12 週時点までの AUC を算出した。

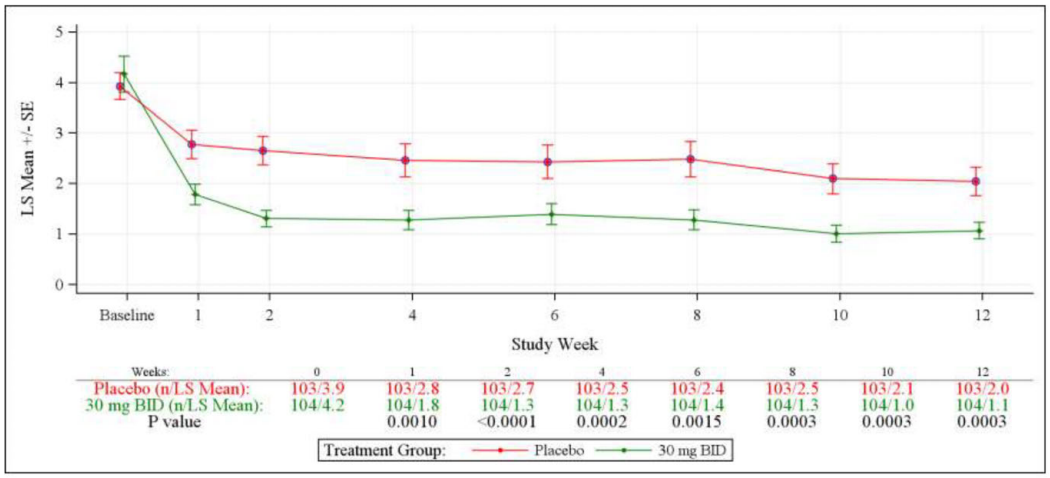
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 2.2.1.1.1.1.

4.6.2.2. 口腔潰瘍数の推移

アプレミラスト群では、プラセボ群と比較して口腔潰瘍数（最小二乗平均）で有意な改善が認められた。投与 1 週間でこの改善効果は認められ、投与 12 週までの各評価時点でも維持された（いずれの評価時点でも nominal $p \leq 0.0015$）（Figure 3）。

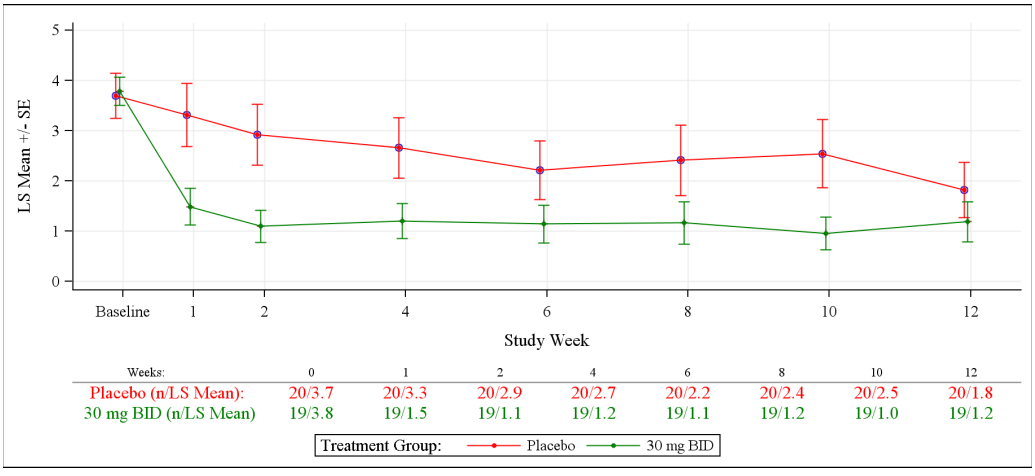
また、日本人集団のアプレミラスト群でも、ITT 集団全体と同様に、口腔潰瘍数はプラセボ対照期のアプレミラスト投与 1 週後から減少し、その後はプラセボ対照期の終了時点（投与 12 週時点）まで効果が維持された。一方、プラセボ群ではプラセボ対照期の終了時点までアプレミラスト群よりも高値であった（Figure 4）。

Figure 3: 投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の最小二乗平均（±SE）の経時的推移（ITT 集団; MI）［BCT-002 試験］



30 mg BID = アプレミラスト群; LS Mean = 最小二乗平均; MI = multiple imputation; SE = 標準誤差
Source: 5.3.5.3.1 項 SCE Figure 1.6.

Figure 4: 投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の最小二乗平均（±SE）の経時的推移（ITT 集団、日本人; MI）［BCT-002 試験］



30 mg BID = アプレミラスト群; LS Mean = 最小二乗平均; MI = multiple imputation; SE = 標準誤差
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Figure 2.2.1.1.1.1.

4.6.2.3. 視覚的評価スケール（VAS）による口腔潰瘍疼痛のベースラインからの変化

投与 12 週時点の口腔潰瘍疼痛 VAS スコアのベースラインからの変化

ITT 集団での投与 12 週時点の VAS による口腔潰瘍疼痛スコアの解析結果を Table 11（LOCF 法）及び Table 12（MMRM）に示す。VAS は 0 mm から 100 mm（100 mm が最大の疼痛）のスケールで評価した。患者報告による口腔潰瘍疼痛の程度の改善が口腔潰瘍数の減少に伴って認められており、臨床的に意味のある治療効果が示された。

ITT 集団全体で、VAS による口腔潰瘍疼痛スコアの平均値は、ベースライン時のプラセボ群で 60.8 mm、アプレミラスト群で 61.2 mm であり、投与 12 週時点のプラセボ群で 43.9 mm、アプレミラスト群で 19.2 mm であった。測定時点間の VAS による口腔潰瘍疼痛スコアの変化量に対して、治療群、性別、地域を因子、ベースライン時のスコアを共変量とした共分散分析を実施した結果、その最小二乗平均はプラセボ群で−15.9 mm、アプレミラスト群で−40.7 mm であり、プラセボ群と比較してアプレミラスト群での変化量は統計学的に有意に大きく（$p < 0.0001$）、2.5 倍を超える改善効果が認められた。臨床的に重要な改善効果はベースラインからの変化量が 10 mm 以上とされており（Dworkin, 2008）、アプレミラスト群ではその約 4 倍の改善効果が認められた。また、投与 12 週時点の VAS スコアの中央値はプラセボ群 41.5 mm、アプレミラスト群 4.0 mm であった。

MMRM での感度分析の結果は、LOCF 法で得られた結果と同様であり、投与 12 週時点の患者評価による VAS スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均はプラセボ群で−18.7 mm、アプレミラスト群で−42.7 mm であり、プラセボ群と比較してアプレミラスト群で変化量が有意に大きかった（nominal $p < 0.0001$）。

また、tipping point 法による投与 12 週時点での VAS による口腔潰瘍疼痛スコアのベースライン時からの変化量の感度分析を行い、統計学的な有意差が認められなくなる（p 値が 0.05 を超える）までアプレミラスト群の患者で補完された欠測値に対しシフトパラメータを用いて解析した。tipping point はシフトパラメータ 144.7 で得られた。VAS スコアは 0 から 100 の範囲であり、この 144.7 はあり得ない数値であることから、当該評価項目でのアプレミラストによる明確な治療効果の頑健性が確認された（5.3.5.3.1 項 SCE Figure 1.4）。

日本人集団では、VAS による口腔潰瘍疼痛スコアの平均値は、ベースライン時のプラセボ群で 61.7 mm、アプレミラスト群で 54.3 mm であり、投与 12 週時点のプラセボ群で 45.0 mm、アプレミラスト群で 24.9 mm であった。測定時点間の VAS による口腔潰瘍疼痛スコアの変化量に対して、治療群、性別を因子、ベースライン時のスコアを共変量とした共分散分析を実施した結果、その最小二乗平均はプラセボ群で−13.3 mm、アプレミラスト群で−30.3 mm であり、ITT 集団全体と同様の結果が得られた。MMRM での感度分析でも同様の結果が得られた。

Table 11:投与 12 週時点での VAS による口腔潰瘍疼痛スコア（ITT 集団; LOCF）［BCT-002 試験］

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 N = 103	アプレミラスト群 N = 104	プラセボ群 N = 20	アプレミラスト群 N = 19
n[a]	102	103	20	19
ベースライン時				
平均値（SD）	60.8 (26.92)	61.2 (27.55)	61.7 (26.77)	54.3 (30.20)
中央値（最小値, 最大値）	64.5 (1, 100)	67.0 (0, 100)	66.5 (5, 100)	69.0 (9, 91)
投与 12 週時点				
平均値（SD）	43.9 (31.99)	19.2 (27.04)	45.0 (32.06)	24.9 (36.97)
中央値（最小値, 最大値）	41.5 (0, 100)	4.0 (0, 96)	49.0 (0, 94)	3.0 (0, 96)

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 N = 103	**アプレミラスト群 N = 104**	**プラセボ群 N = 20**	**アプレミラスト群 N = 19**
投与 12 週時点のベースライン時からの変化量				
平均値（SD）	-16.9 (34.80)	-42.0 (36.01)	-16.7 (36.27)	-29.3 (38.74)
中央値（最小値, 最大値）	-14.5 (-90, 78)	-45.0 (-100, 47)	-12.5 (-87, 51)	-15.0 (-82, 39)
共分散分析[b]				
最小二乗平均（SE）	-15.9 (3.31)	-40.7 (3.34)	-13.3 (7.74)	-30.3 (8.04)
最小二乗平均の両側 95% CI	(-22.4, -9.4)	(-47.3, -34.1)	(-29.0, 2.4)	(-46.6, -14.0)
最小二乗平均の 2 群間の差（アプレミラスト群－プラセボ群）（両側 95% CI）	-24.8 (-32.8, -16.8)		-17.0 (-39.1, 5.1)	
両側 p 値	**< 0.0001**		0.1273	

CI = 信頼区間; LOCF = last observation carried forward; SD=標準偏差; SE = 標準誤差; VAS = 視覚的評価スケール

[a] ベースライン値を有する患者

[b] 投与 12 週時点でのベースライン時からの VAS による口腔潰瘍疼痛スコアの変化量に対して、治療群、性別、地域を因子（日本人集団では治療群、性別を因子）、ベースライン時のスコアを共変量とした共分散分析モデルに基づく。

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.3.1.1, Table 2.2.3.1.1.1.

Table 12: 投与 12 週時点での VAS による口腔潰瘍疼痛スコア（ITT 集団; MMRM）［BCT-002 試験］

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 N = 103	**アプレミラスト群 N = 104**	**プラセボ群 N = 20**	**アプレミラスト群 N = 19**
n[a]	101	102	20	18
ベースライン時				
平均値（SD）	61.2 (26.77)	61.0 (27.63)	61.7 (26.77)	52.9 (30.50)
中央値（最小値, 最大値）	66.0 (1, 100)	66.5 (0, 100)	66.5 (5, 100)	56.0 (9, 91)
投与 12 週時点のベースライン時からの変化量				
n[a]	81	95	16	17
最小二乗平均（SE）[b]	-18.7 (3.28)	-42.7 (3.12)	-14.6 (8.03)	-32.6 (8.06)
最小二乗平均の両側 95% CI	(-25.1, -12.2)	(-48.9, -36.6)	(-30.9, 1.7)	(-49.0, -16.2)
最小二乗平均の 2 群間の差（アプレミラスト群－プラセボ群）（両側 95% CI）	-24.1 (-32.4, -15.7)		-18.1 (-41.0, 4.8)	
両側 p 値	< 0.0001		0.1180	

CI = 信頼区間; MMRM = Mixed-effects model for repeated measures; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差; VAS = 視覚的評価スケール

[a] ベースライン値及び治験薬投与後の測定値を有する患者

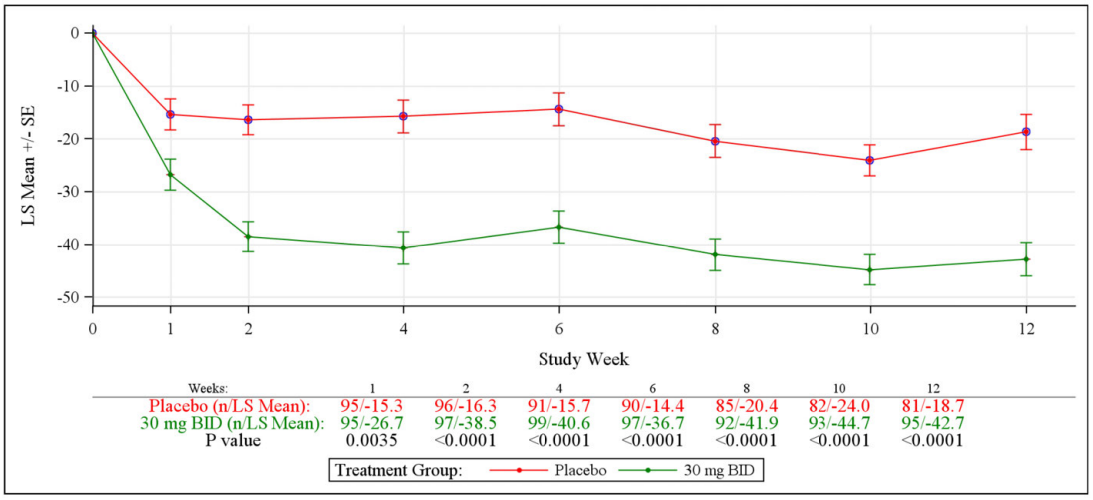
[b] 投与 12 週時点でのベースライン時からの VAS による口腔潰瘍疼痛スコアの変化量に対して、治療群、評価日、評価日別の治療群の相互作用、性別、地域を因子（日本人集団では治療群、評価日、評価日別の治療群の相互作用、性別を因子）とし、ベースライン時のスコアを共変量とした MMRM モデルに基づく。治療群全体で均質であるとする無構造化共分散行列を用いた。

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.3.1.2, Table 2.2.3.1.2.1, Table 2.2.3.2.1, 5.3.5.3.1 項 SCE Table 2.3.

口腔潰瘍疼痛 VAS スコアのベースラインからの変化の経時的推移

アプレミラスト群では、プラセボ群と比較して、アプレミラストの投与 1 週後に口腔潰瘍疼痛 VAS スコアの有意な改善効果が認められ、その効果は投与 12 週時点まで維持された（各評価時点で nominal $p \leq 0.0035$）（Figure 5）。これらの結果は投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の減少の推移と一致していた（Figure 3）。

Figure 5: 投与 12 週時点までの VAS による口腔潰瘍疼痛スコアの変化量の最小二乗平均（±SE）の経時的推移（ITT 集団; MMRM）［BCT-002 試験］



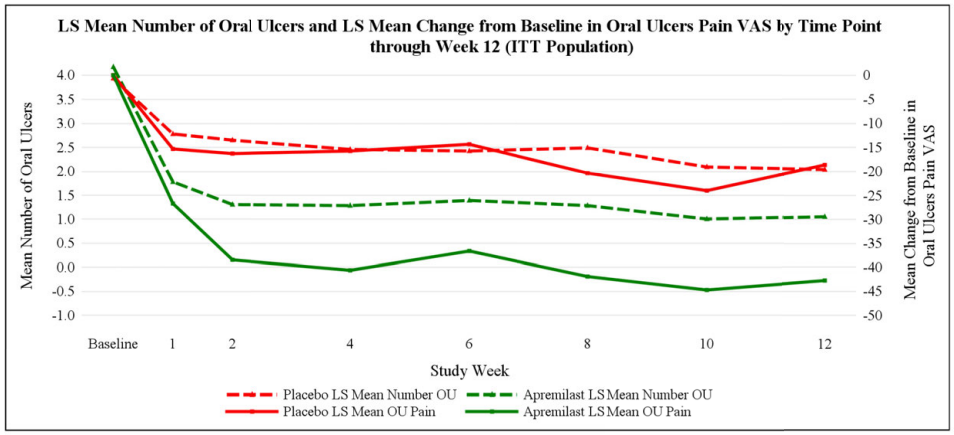
30 mg BID = アプレミラスト群; LS Mean = 最小二乗平均; MMRM = mixed-effects model for repeated measures; SE = 標準誤差; VAS = 視覚的評価スケール
Source: 5.3.5.3.1 項 SCE Figure 1.5.

4.6.2.4. 口腔潰瘍数と口腔潰瘍疼痛 VAS スコアとの相関性

ITT 集団での投与 12 週時点までの口腔潰瘍数と口腔潰瘍疼痛 VAS スコアの経時的推移を Figure 6 に示す。

アプレミラスト群では、プラセボ群と比べて投与 12 週時点まで口腔潰瘍数（最小二乗平均）の有意な減少に伴って、口腔潰瘍疼痛 VAS スコアでの臨床的に意味のある減少がすべての評価時点で認められ、その推移は一致した。

Figure 6: 投与 12 週時点までの口腔潰瘍数（最小二乗平均）と口腔潰瘍疼痛 VAS スコア（最小二乗平均）の経時的推移（ITT 集団）［BCT-002 試験］



OU = 口腔潰瘍; LS mean = 最小二乗平均; VAS = 視覚的評価スケール
注：口腔潰瘍数の欠測値は MI 法で補完した。口腔潰瘍数の最小二乗平均は、口腔潰瘍数に対し、治療群、性別、地域を因子、ベースライン時の口腔潰瘍数を共変量とした負の二項分布モデルで算出した。口腔潰瘍疼痛 VAS スコアのベースラインからの平均変化量は、治療群、評価日、評価日別の治療群の相互作用、性別、地域を因子とし、ベースライン値を共変量としたベースラインからの変化量に対する反復測定の混合効果モデルで算出した。
Source: 5.3.5.3.1 項 SCE Figure 1.1.

ITT 集団全体での口腔潰瘍数の経時的推移を Figure 7 に、日本人集団での口腔潰瘍数の経時的推移を Figure 8 に示す。

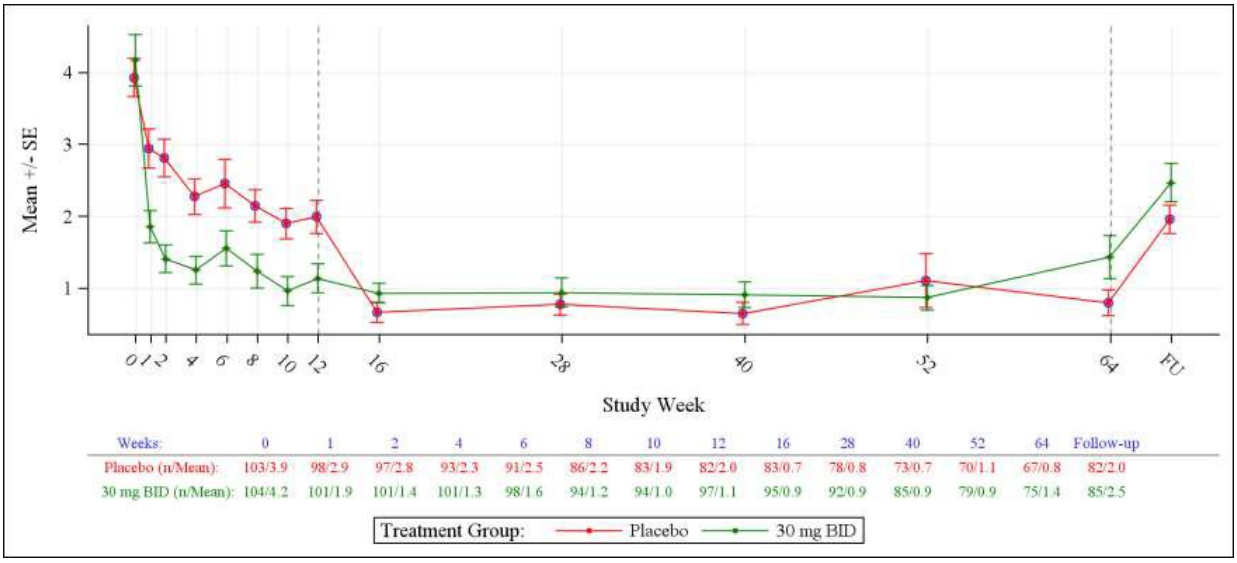
ITT 集団全体のアプレミラスト群では投与 12 週時点での口腔潰瘍数（平均値）の改善効果は投与 64 週時点まで維持された。一方、投与 12 週時点でアプレミラストに切り替えられたプラセボ群での口腔潰瘍数（平均値）はアプレミラスト群と同様の改善が認められた。

日本人集団でも ITT 集団全体と同様の結果が得られた。

アプレミラスト投与終了後の 4 週間の追跡調査期では、ITT 集団全体のアプレミラスト群及びプラセボ群のいずれでも口腔潰瘍数（平均値）の増加（悪化）が認められた。追跡調査期の対象には、プラセボ対照期又は継続投与期を完了した患者、及び治験薬の投与を中止した患者のいずれもが含まれるため、ITT 集団のうち継続投与期を完了した患者のみを対象とした追加解析を行ったところ、同様の結果が得られた（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.2.4.2）。

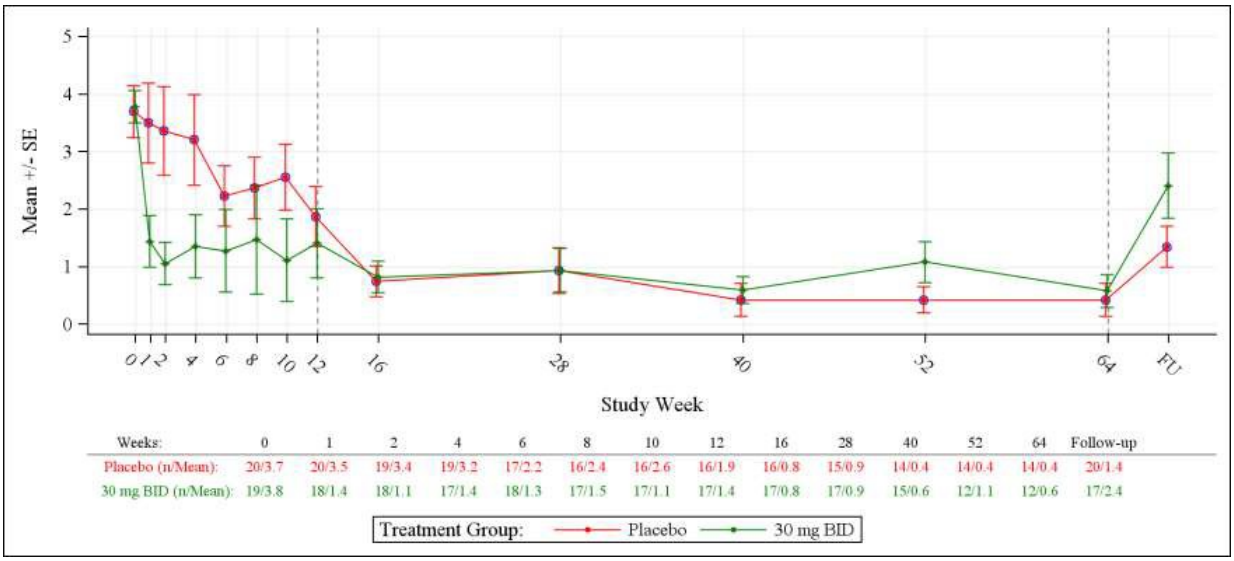
日本人集団でも ITT 集団全体と同様の結果が得られた（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 2.2.2.4.1）。

Figure 7: 口腔潰瘍数の平均値（±SE）の経時的推移（ITT 集団; 実測値）［BCT-002 試験］



30 mg BID = アプレミラスト群; FU = 追跡調査期; Mean = 平均値; SE = 標準誤差
Placebo（プラセボ群）はプラセボ対照期にプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者。
追跡調査期の期間は、プラセボ対照期若しくは継続投与期を完了した、又は中止した後の 4 週間とした。
Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Figure 14.2.1.1.

Figure 8:口腔潰瘍数の平均値（±SE）の経時的推移（ITT 集団、日本人; 実測値）［BCT-002 試験］



30 mg BID = アプレミラスト群; FU = 追跡調査期; Mean = 平均値; SE = 標準誤差
Placebo（プラセボ群）はプラセボ対照期にプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者。
追跡調査期の期間は、プラセボ対照期若しくは継続投与期を完了した、又は中止した後の 4 週間とした。
Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Figure 2.2.1.1.1.

ITT 集団全体での VAS による口腔潰瘍疼痛スコアのベースライン時からの平均変化量の経時的推移を Figure 9 に、日本人集団での VAS による口腔潰瘍疼痛スコアのベースライン時からの平均変化量の経時的推移を Figure 10 に示す。

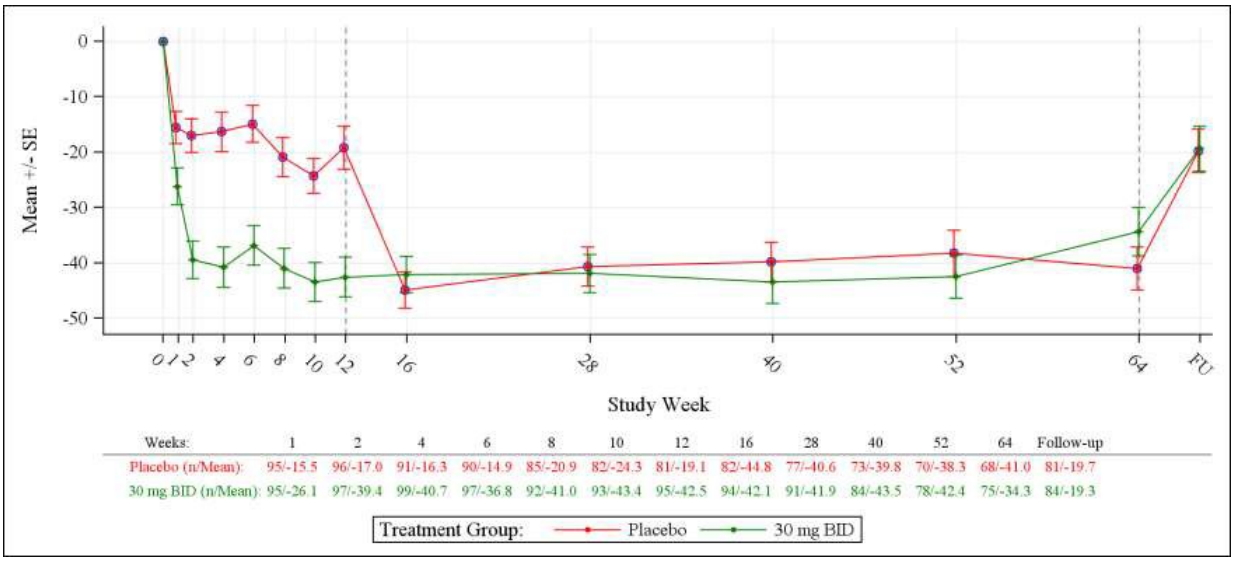
アプレミラスト群では投与 12 週時点での口腔潰瘍疼痛 VAS スコアの改善効果は投与 64 週時点まで維持された（実測値）。一方、投与 12 週時点でアプレミラストに切り替えられたプラセボ群での口腔潰瘍疼痛 VAS スコアのベースラインからの平均変化量はアプレミラスト群と同様の改善が認められた。

日本人集団でも ITT 集団全体と全般的に同様の結果が得られた。

アプレミラスト投与終了後の 4 週間の追跡調査期では、ITT 集団全体のアプレミラスト群及びプラセボ群のいずれでも口腔潰瘍疼痛 VAS スコアの増加（悪化）が認められた。また、ITT 集団のうち継続投与期を完了した患者を対象とした追加解析を行ったところ、同様の結果が得られた（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.3.2.1）。

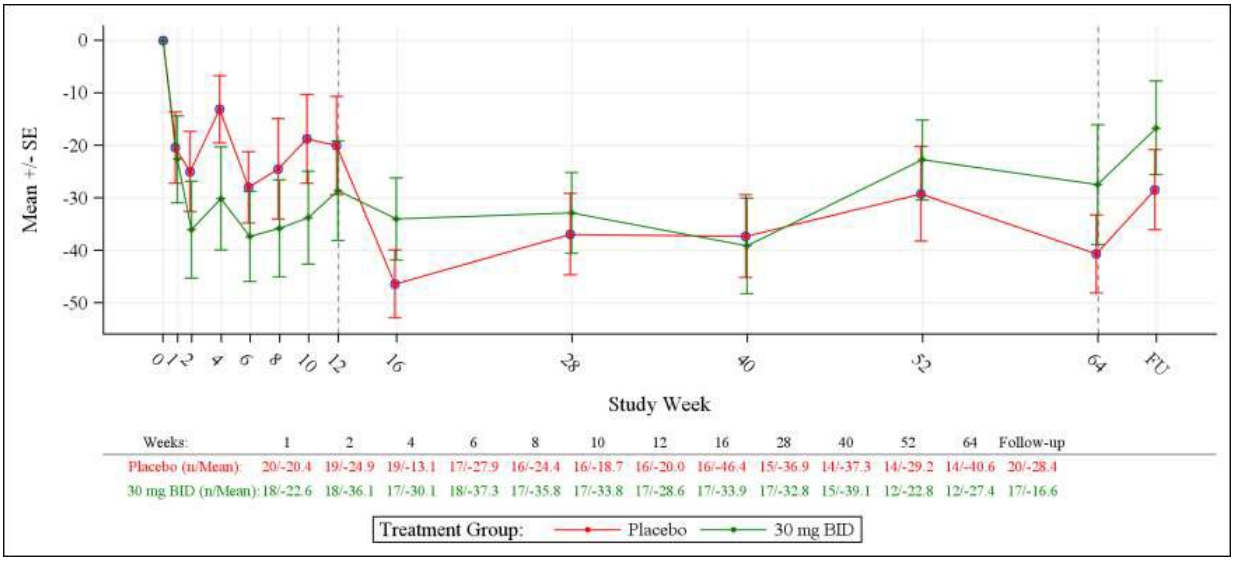
日本人集団でも ITT 集団全体と同様の結果が得られた（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 2.2.3.2.1）。

Figure 9: VAS による口腔潰瘍疼痛スコアのベースライン時からの平均変化量（±SE）の経時的推移（ITT 集団; 実測値）［BCT-002 試験］



30 mg BID = アプレミラスト群; FU = 追跡調査期; Mean = 平均値; SE = 標準誤差
Placebo（プラセボ群）はプラセボ対照期にプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者。
追跡調査期の期間は、プラセボ対照期若しくは継続投与期を完了した、又は中止した後の 4 週間とした。
Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Figure 14.2.3.

Figure 10:VAS による口腔潰瘍疼痛スコアのベースライン時からの平均変化量（±SE）の経時的推移（ITT 集団、日本人; 実測値）［BCT-002 試験］



30 mg BID = アプレミラスト群; FU = 追跡調査期; Mean = 平均値; SE = 標準誤差
Placebo（プラセボ群）はプラセボ対照期にプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者。
追跡調査期の期間は、プラセボ対照期若しくは継続投与期を完了した、又は中止した後の 4 週間とした。
Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Figure 2.2.3.1.

4.6.2.5. 口腔潰瘍の臨床的奏効

4.6.2.5.1. 口腔潰瘍の完全寛解

投与 12 週時点での口腔潰瘍の完全寛解割合

ITT 集団を対象に、投与 12 週時点で口腔潰瘍が完全寛解していた患者の割合を Table 13 に示す。

ITT 集団全体では、投与 12 週時点で口腔潰瘍が完全寛解していた患者の割合はプラセボ群 22.3%（23/103 名）、アプレミラスト群 52.9%（55/104 名）であり、アプレミラスト群で統計学的に有意に高かった（CMH 検定、$p < 0.0001$）。

この結果は MI 法での感度分析でも支持され、投与 12 週時点で口腔潰瘍が完全寛解していた患者の割合はプラセボ群 27.57%、アプレミラスト群 56.00%であり、アプレミラスト群で有意に高かった（CMH 検定、nominal $p < 0.0001$）。

また、早期中止例による欠測値に対し、系統的に様々な可能性を考慮して tipping point 法での感度分析を行った。投与 12 週時点で口腔潰瘍の完全寛解のデータを有さない患者がプラセボ群で 21 名、アプレミラスト群で 7 名に認められた。欠測値に対し、すべてのパターンを考慮するため、治療群の差をカイ二乗検定で解析した。プラセボ群で口腔潰瘍の欠測値がある 21 名中 18 名が奏効し、かつアプレミラスト群で欠測値がある 7 名全員が奏効しなかったと仮定したとき、統計学的な有意差が認められなくなったが、このようなケースはあり得ないと考えられた。したがって、tipping point 法での感度分析の結果から、当該評価項目でのアプレミラストによる明確な治療効果の頑健性が確認された（5.3.5.3.1 項 SCE Figure 1.2）。

日本人集団では、投与 12 週時点で口腔潰瘍が完全寛解していた患者の割合はプラセボ群 25.0%（5/20 名）、アプレミラスト群 57.9%（11/19 名）であり、ITT 集団全体と同様の結果が得られた。

Table 13: 投与 12 週時点での口腔潰瘍の完全寛解割合（ITT 集団）［BCT-002 試験］

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 N = 103	アプレミラスト群 N = 104	プラセボ群 N = 20	アプレミラスト群 N = 19
NRI				
完全寛解、n（%）[a]	23 (22.3)	55 (52.9)	5 (25.0)	11 (57.9)
未調整の群間差	30.6		32.9	
調整群間差（両側95% CI）[b]	30.6 (18.1, 43.1)		32.8 (3.7, 61.9)	
両側 p 値[c]	**< 0.0001**		0.0426	
MI				
完全寛解、n（%）[a]	28.40 (27.57)	58.24 (56.00)	NA	NA
未調整の群間差	28.4		NA	
調整群間差（両側 95% CI）[b]	28.5 (15.1, 41.9)		NA	
両側 p 値 [c]	< 0.0001		NA	

CI = 信頼区間; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; MI = multiple imputation; NA = 該当なし; NRI = non-responder imputation

[a] 投与 12 週時点で口腔潰瘍が完全消失していた患者。

[b] 調整群間差：層別因子である性別及び地域を統合した 4 つの層（日本人集団では性別のみの 2 つの層）に CMH の重みづけをした群間差の加重平均。両側 95% CI は加重平均への正規近似に基づく。

[c] 性別及び地域（日本人集団では性別のみ）で調整した CMH 検定に基づく。

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.2.1.1, Table 2.2.2.1.1.1, 5.3.5.3.1 項 SCE Table 2.7.

口腔潰瘍の完全寛解割合の経時的推移

口腔潰瘍の完全寛解割合はプラセボ群と比較してアプレミラスト群で高く、95%信頼区間は重ならなかった。また、アプレミラスト群では、アプレミラストの投与 1 週後に口腔潰瘍の完全寛解が認められ、その効果は投与 12 週までのすべての評価時点で維持された（Table 14）。LOCF 法及び実測値でも同様の結果が認められた（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.2.3）。

日本人集団でも ITT 集団全体と同様の結果が得られた（Table 15、5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 2.2.2.3.1）。

Table 14: 投与 12 週時点までの口腔潰瘍の完全寛解割合の経時的推移（ITT 集団; NRI）［BCT-002 試験］

	プラセボ群 N = 103		アプレミラスト群 N = 104	
評価時点	**n (%)**	**両側 95%信頼区間**	**n (%)**	**両側 95%信頼区間**
投与 1 週	12 (11.7)	(6.2, 19.5)	38 (36.5)	(27.3, 46.6)
投与 2 週	16 (15.5)	(9.1, 24.0)	47 (45.2)	(35.4, 55.3)
投与 4 週	24 (23.3)	(15.5, 32.7)	51 (49.0)	(39.1, 59.0)
投与 6 週	24 (23.3)	(15.5, 32.7)	44 (42.3)	(32.7, 52.4)
投与 8 週	27 (26.2)	(18.0, 35.8)	51 (49.0)	(39.1, 59.0)
投与 10 週	26 (25.2)	(17.2, 34.8)	62 (59.6)	(49.5, 69.1)
投与 12 週	23 (22.3)	(14.7, 31.6)	55 (52.9)	(42.8, 62.8)

NRI = non-responder imputation

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.2.3.

Table 15: 投与 12 週時点までの口腔潰瘍の完全寛解割合の経時的推移（ITT 集団、日本人; NRI）［BCT-002 試験］

	プラセボ群 N = 20		アプレミラスト群 N = 19	
評価時点	**n (%)**	**両側 95%信頼区間**	**n (%)**	**両側 95%信頼区間**
投与 1 週	2 (10.0)	(1.2, 31.7)	8 (42.1)	(20.3, 66.5)
投与 2 週	4 (20.0)	(5.7, 43.7)	9 (47.4)	(24.4, 71.1)
投与 4 週	3 (15.0)	(3.2, 37.9)	9 (47.4)	(24.4, 71.1)
投与 6 週	3 (15.0)	(3.2, 37.9)	11 (57.9)	(33.5, 79.7)
投与 8 週	3 (15.0)	(3.2, 37.9)	11 (57.9)	(33.5, 79.7)
投与 10 週	2 (10.0)	(1.2, 31.7)	12 (63.2)	(38.4, 83.7)
投与 12 週	5 (25.0)	(8.7, 49.1)	11 (57.9)	(33.5, 79.7)

NRI = non-responder imputation
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 2.2.2.3.1.

ITT 集団全体での口腔潰瘍が完全寛解した患者の割合の経時的推移を Figure 11 に示す。

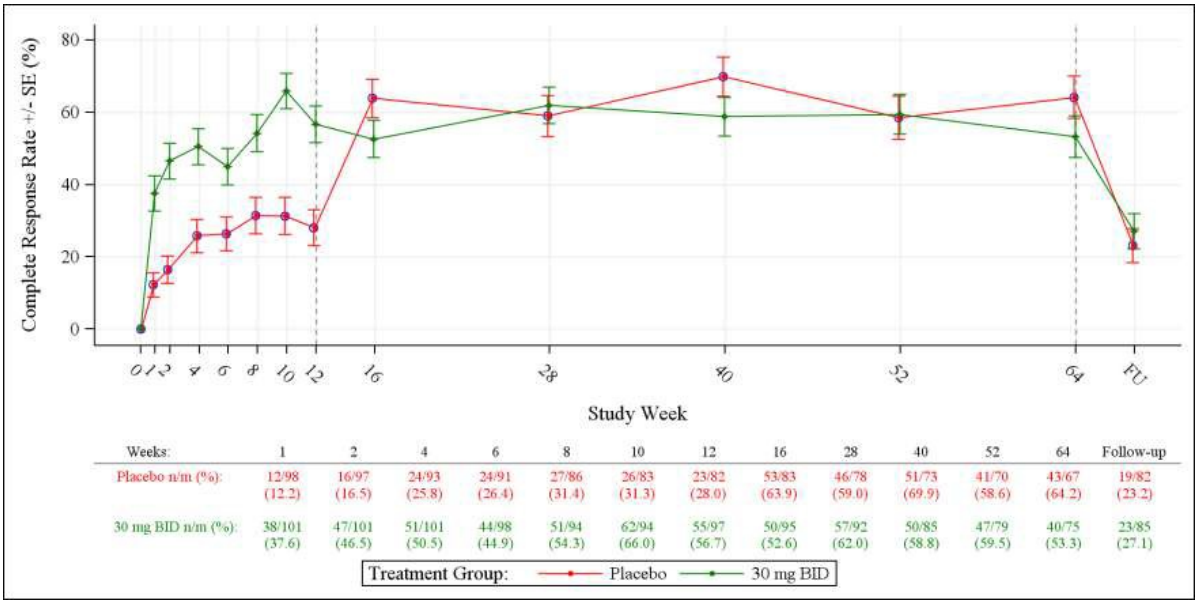
アプレミラスト群では投与 12 週時点での口腔潰瘍の完全寛解割合は全般的に投与 64 週時点まで維持された。一方、投与 12 週時点でアプレミラストに切り替えられたプラセボ群での完全寛解割合は、投与 12 週以降のアプレミラスト投与開始後から増加し、アプレミラスト群と同様の効果が維持された。

日本人集団でも ITT 集団全体と全般的に同様の結果が得られた（Figure 12）。

アプレミラスト投与終了後の 4 週間の追跡調査期では、ITT 集団全体のアプレミラスト群及びプラセボ群のいずれでも口腔潰瘍の完全寛解割合は減少した。また、ITT 集団のうち継続投与期を完了した患者を対象とした追加解析を行ったところ、同様の結果が得られた（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.2.3.1）。

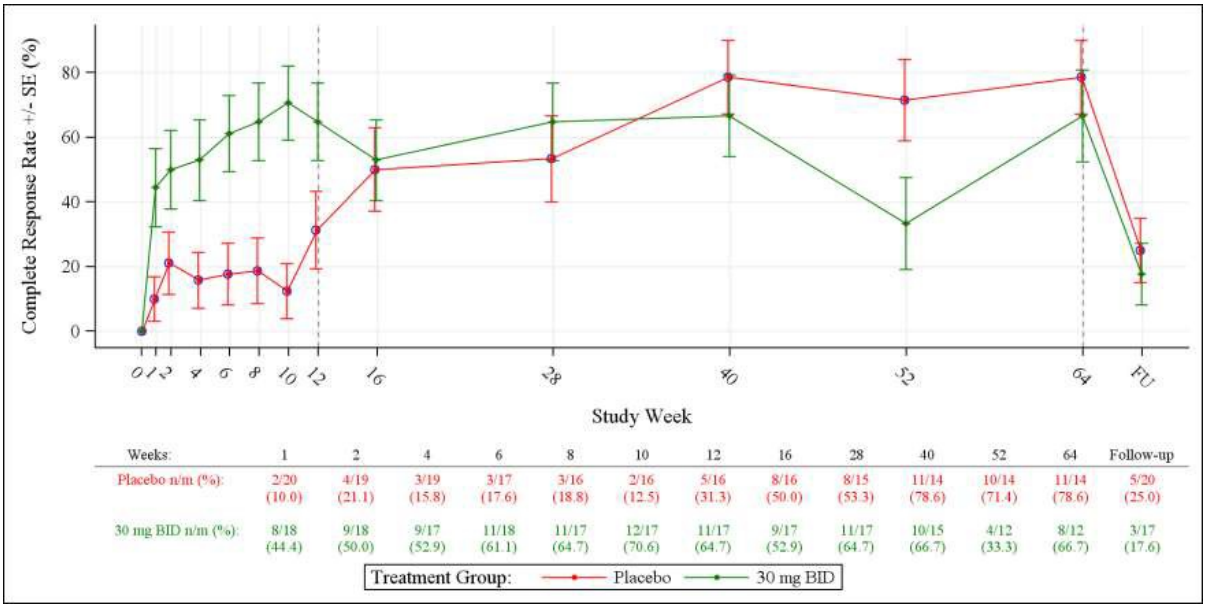
日本人集団でも ITT 集団全体と同様の結果が得られた（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 2.2.2.3.1）。

Figure 11: 口腔潰瘍が完全寛解した患者の割合（±SE）の経時的推移（ITT 集団; 実測値）［BCT-002 試験］



30 mg BID = アプレミラスト群; FU = 追跡調査期; SE = 標準誤差
Placebo（プラセボ群）はプラセボ対照期にプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者。
追跡調査期の期間は、プラセボ対照期若しくは継続投与期を完了した、又は中止した後の 4 週間とした。
Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Figure 14.2.2.1.

Figure 12: 口腔潰瘍が完全寛解した患者の割合（±SE）の経時的推移（ITT 集団、日本人; 実測値）［BCT-002 試験］



30 mg BID = アプレミラスト群; FU = 追跡調査期; SE = 標準誤差
Placebo（プラセボ群）はプラセボ対照期にプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者。
追跡調査期の期間は、プラセボ対照期若しくは継続投与期を完了した、又は中止した後の 4 週間とした。
Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Figure 2.2.2.1.1.

4.6.2.5.2. 口腔潰瘍に対する臨床的奏効

ITT 集団の投与 12 週時点での口腔潰瘍に対する臨床的奏効を Table 16 に示す。

ITT 集団全体で、投与 12 週時点で臨床的奏効（潰瘍数がベースライン時と比べて 50%以上減少［完全消失を含む］）を示した患者の割合はプラセボ群（47.6%［49/103 名］）と比べてアプレミラスト群（76.0%［79/104 名］）で有意に高かった（nominal $p < 0.0001$）。

日本人集団では、投与 12 週時点で臨床的奏効を示した患者の割合はプラセボ群 50.0%（10/20 名）、アプレミラスト群 63.2%（12/19 名）であった。

Table 16: 投与 12 週時点での口腔潰瘍に対する臨床的奏効（ITT 集団; NRI）［BCT-002 試験］

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 N = 103	アプレミラスト群 N = 104	プラセボ群 N = 20	アプレミラスト群 N = 19
臨床的奏効、n（%）[a]	49 (47.6)	79 (76.0)	10 (50.0)	12 (63.2)
未調整の群間差	28.4		13.2	
調整群間差（両側 95% CI）[b]	28.2 (15.7, 40.7)		12.6 (-17.9, 43.2)	
両側 p 値[c]	< 0.0001		0.4335	

CI = 信頼区間; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; NRI = non-responder imputation

[a] 投与 12 週時点で口腔潰瘍数がベースライン時と比べて 50%以上減少（完全消失を含む）していた患者。

[b] 調整群間差：層別因子である性別及び地域を統合した 4 つの層（日本人集団では性別のみの 2 つの層）に CMH の重みづけをした群間差の加重平均。両側 95% CI は加重平均への正規近似に基づく。

[c] 性別及び地域（日本人集団では性別のみ）で調整した CMH 検定に基づく。

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.2.2.1, Table 2.2.2.2.1.1.

アプレミラスト群では、投与 12 週時点で口腔潰瘍の臨床的奏効を示した患者の割合は投与 64 週時点まで維持された。投与 12 週時点でアプレミラストに切り替えられたプラセボ群での口腔潰瘍の臨床的奏効を示した患者の割合は、投与 64 週時点までアプレミラスト群と同様であった（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table14.2.2.2.2）。

アプレミラスト投与終了後の 4 週間の追跡調査期では、ITT 集団全体のアプレミラスト群及びプラセボ群のいずれでも口腔潰瘍の臨床的奏効を示した患者の割合は減少した。また、ITT 集団のうち継続投与期を完了した患者を対象とした追加解析を行ったところ、同様の結果が得られた（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.2.2.3）。

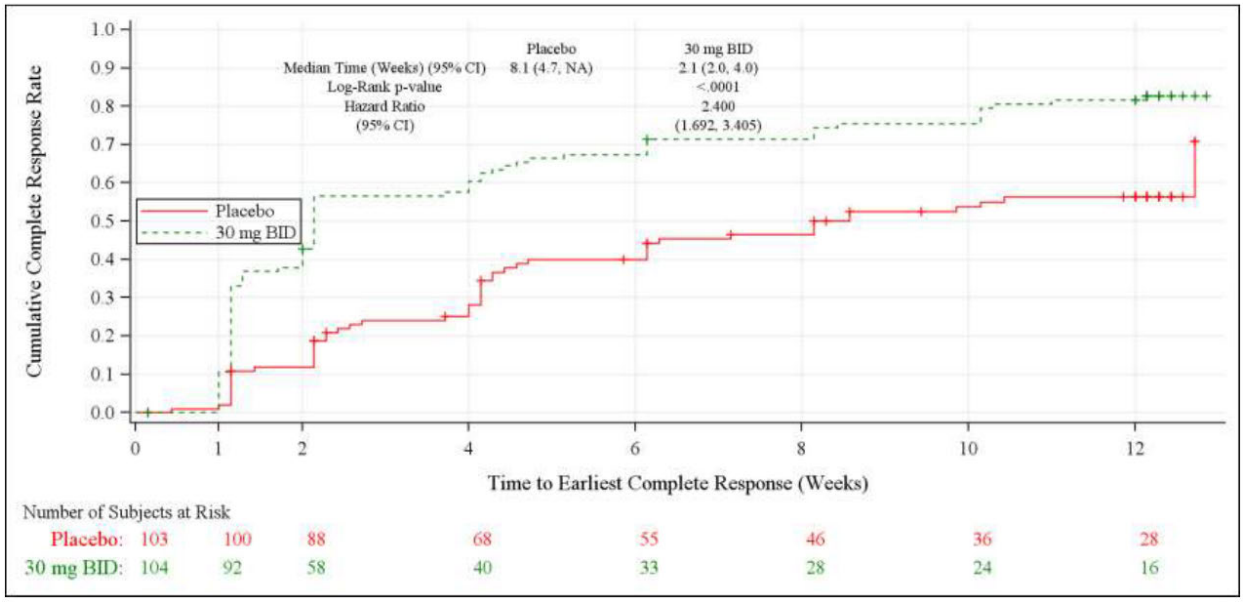
4.6.2.6. 口腔潰瘍の完全寛解までの期間

ITT 集団での口腔潰瘍の完全寛解までの期間の Kaplan-Meier 曲線を Figure 13 に示す。

ITT 集団全体での完全寛解までの期間の Kaplan-Meier 法による中央値は、プラセボ群 8.1 週、アプレミラスト群 2.1 週であり、アプレミラスト群で統計学的に有意に短く、ハザード比（95%信頼区間）は 2.4（1.692～3.405）であった（log-rank 検定、$p < 0.0001$）。

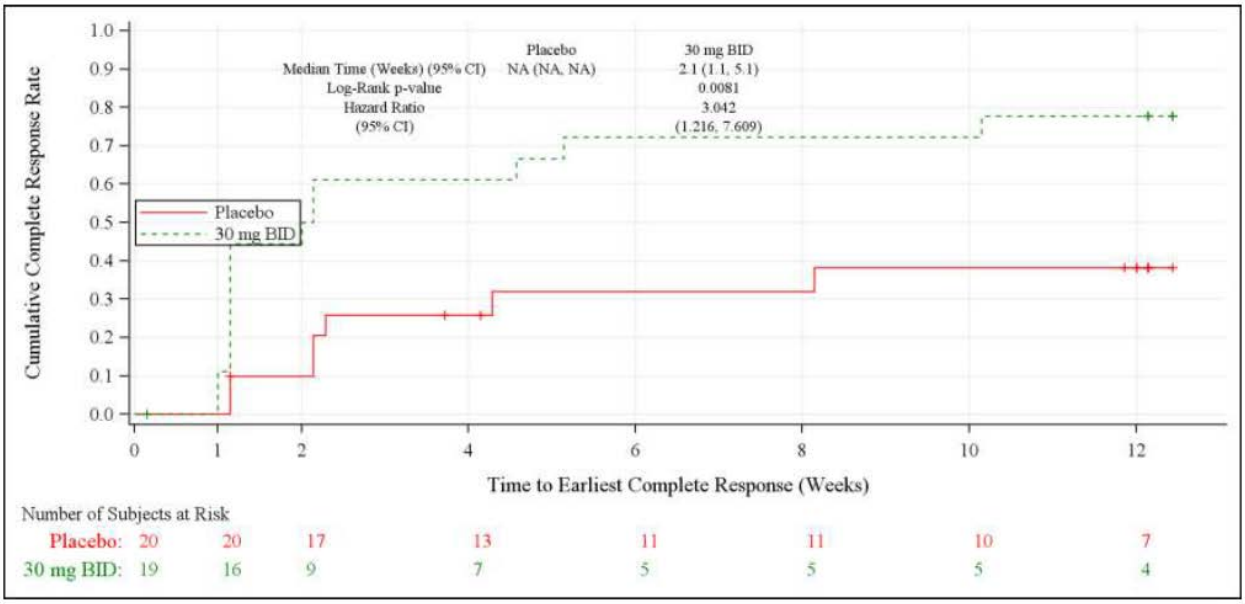
日本人集団での完全寛解までの期間の Kaplan-Meier 法による中央値は、アプレミラスト群で 2.1 週であったが、プラセボ群では寛解した患者が 50%に至らなかったため算出されなかった（Figure 14）。

Figure 13:プラセボ対照期での口腔潰瘍の完全寛解までの期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）［BCT-002 試験］



30 mg BID = アプレミラスト群; CI = 信頼区間; NA = 該当なし
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Figure 14.2.9.

Figure 14:プラセボ対照期での口腔潰瘍の完全寛解までの期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団、日本人）［BCT-002 試験］



30 mg BID = アプレミラスト群; CI = 信頼区間; NA = 該当なし
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Figure 2.2.9.1.

4.6.2.7. 完全寛解の持続性（投与 6 週時点までに口腔潰瘍が完全寛解し、かつ 6 週以上持続した患者の割合）

ITT 集団で、投与 6 週時点までに口腔潰瘍が完全寛解し、かつ 6 週以上持続した患者の割合を Table 17 に示す。

ITT 集団全体で、投与 6 週時点までに口腔潰瘍が完全寛解し、かつ 6 週以上持続した患者の割合は、プラセボ群 4.9%（5/103 名）、アプレミラスト群 29.8%（31/104 名）であり、アプレミラスト群で統計学的に有意に高かった（CMH 検定、$p < 0.0001$）。この結果は MI 法での感度分析でも支持された（プラセボ群 6.56%、アプレミラスト群 31.80%、nominal $p < 0.0001$）。

また、プラセボ対照期で、投与 6 週時点までに口腔潰瘍が完全寛解し、かつ 6 週以上持続した患者の割合に対し、tipping point 法による感度分析を行った。プラセボ群で口腔潰瘍の欠測値がある 21 名中 14 名が奏効し、かつアプレミラスト群で口腔潰瘍の欠測値がある 7 名全員が奏効しなかったと仮定したとき、統計学的な有意差が認められなくなったが、このようなケースはあり得ないと考えられた。したがって、tipping point 法での感度分析の結果から、当該評価項目でのアプレミラストによる明確な治療効果の頑健性が確認された。

日本人集団では、投与 6 週時点までに口腔潰瘍が完全寛解し、かつ 6 週以上持続した患者の割合は、プラセボ群 0.0%（0/20 名）、アプレミラスト群 47.4%（9/19 名）であり、ITT 集団全体と同様の結果が得られた。

Table 17: プラセボ対照期で、投与 6 週時点までに口腔潰瘍が完全寛解し、かつ 6 週以上持続した患者の割合（ITT 集団）［BCT-002 試験］

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 N = 103	アプレミラスト群 N = 104	プラセボ群 N = 20	アプレミラスト群 N = 19
主解析[a]				
投与 6 週時点までに口腔潰瘍が完全寛解（口腔潰瘍が消失）し、かつその効果が 6 週以上持続した患者、n（%）	5 (4.9)	31 (29.8)	0 (0.0)	9 (47.4)
2 群間の差（アプレミラスト群－プラセボ群）				
未調整の群間差（%）	25.0		47.4	
調整群間差（両側95% CI）（%）[b]	25.1 (15.5, 34.6)		47.4 (25.0, 69.9)	
両側 p 値[c]	**< 0.0001**		0.0006	
MI				
投与 6 週時点までに口腔潰瘍が完全寛解（口腔潰瘍が消失）し、かつその効果が 6 週以上持続した患者、n（%）	6.56 (6.37)	31.80 (30.58)	NA	NA
2 群間の差（アプレミラスト群－プラセボ群）				
未調整の群間差（%）	24.2		NA	
調整群間差（両側 95% CI）（%）[b]	24.3 (14.1, 34.6)		NA	
両側 p 値[c]	< 0.0001		NA	

CI = 信頼区間; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; MI = multiple imputation; NA = 該当なし

[a] 途中の欠側値は直前の実測値で補完

[b] 調整群間差：層別因子である性別及び地域を統合した 4 つの層（日本人集団では性別のみの 2 つの層）に CMH の重みづけをした群間差の加重平均。両側 95% CI は加重平均への正規近似に基づく。

[c] 性別及び地域（日本人集団では性別のみ）で調整した CMH 検定に基づく。

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.4.1, Table 2.2.4.1.1, 5.3.5.3.1 項 SCE Table 2.8.

ベーチェット病の口腔潰瘍は再発と寛解を繰り返すことから、「口腔潰瘍の完全寛解後に再発しなかった患者の割合」、「口腔潰瘍の完全寛解後の再発までの期間」、「口腔潰瘍の完全寛解後に再

発した口腔潰瘍数」の評価項目を設定し、アプレミラストによる臨床的に意味のある持続的な治療効果を評価した。

4.6.2.7.1. 口腔潰瘍の完全寛解後に再発しなかった患者の割合

ITT 集団でのプラセボ対照期で、口腔潰瘍の完全寛解後に再発しなかった患者の割合を Table 18 に示す。ITT 集団全体で、投与 12 週時点前に口腔潰瘍が完全寛解した患者はプラセボ群 53 名、アプレミラスト群 83 名であり、その後プラセボ対照期に再発しなかった患者の割合はプラセボ群 13.2%（7 名）と比べて、アプレミラスト群 31.3%（26 名）で有意に高かった（nominal p = 0.0204）。

日本人集団では、投与 12 週時点前に口腔潰瘍が完全寛解した患者はプラセボ群 7 名、アプレミラスト群 14 名であり、その後プラセボ対照期に再発しなかった患者の割合はプラセボ群 14.3%（1 名）、アプレミラスト群 50.0%（7 名）であった。

Table 18: 投与 12 週時点までの口腔潰瘍の完全寛解後に再発しなかった患者の割合（ITT 集団）［BCT-002 試験］

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 N = 103	アプレミラスト群 N = 104	プラセボ群 N = 20	アプレミラスト群 N = 19
投与 12 週時点前に完全寛解した患者、n（%）[a]	53 (51.5)	83 (79.8)	7 (35.0)	14 (73.7)
プラセボ対照期で口腔潰瘍の完全寛解後に再発しなかった患者、n（%）	7 (13.2)	26 (31.3)	1 (14.3)	7 (50.0)
2 群間の差（アプレミラスト群－プラセボ群）				
未調整の群間差（%）	18.1		35.7	
調整群間差（両側95% CI）[b]	17.5 (4.2, 30.7)		34.4 (-3.3, 72.0)	
両側 p 値[c]	0.0204		0.1448	

CI = 信頼区間; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

[a] 投与 12 週時点までに口腔潰瘍が完全消失した患者

[b] 調整群間差：層別因子である性別及び地域を統合した 4 つの層（日本人集団では性別のみの 2 つの層）に CMH の重みづけをした群間差の加重平均。両側 95% CI は加重平均への正規近似に基づく。

[c] 性別及び地域（日本人集団では性別のみ）で調整した CMH 検定に基づく。

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.6.1, Table 2.2.6.1.1.

4.6.2.7.2. 口腔潰瘍の完全寛解後の再発までの期間

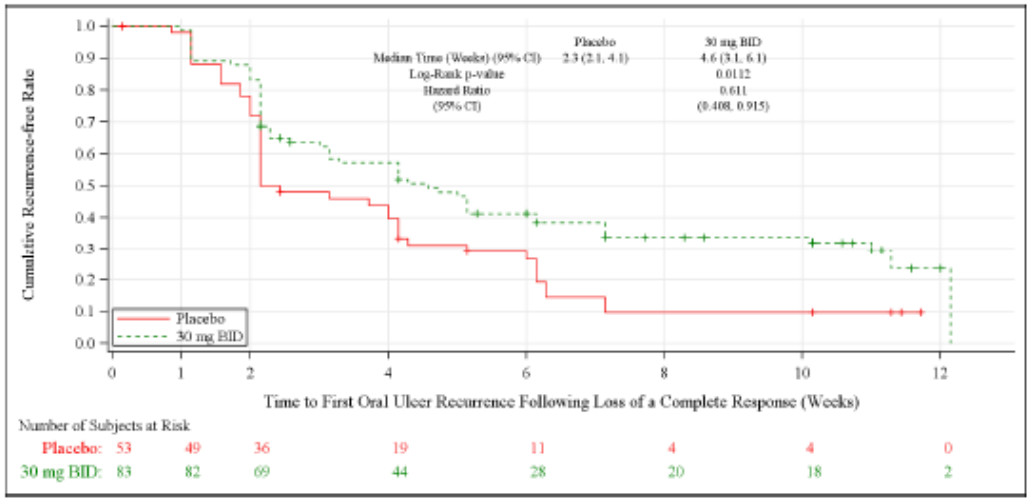
ITT 集団での口腔潰瘍の完全寛解後の再発までの期間（初回の完全寛解から口腔潰瘍再発までの期間）の Kaplan-Meier 曲線を Figure 15 に示す。また、完全寛解後の再発までの期間を Table 19 に示す。

ITT 集団全体で、投与 12 週時点前に口腔潰瘍が完全寛解した患者はプラセボ群 53 名、アプレミラスト群 83 名であった。これらの患者での再発までの期間の中央値はプラセボ群（2.3 週）と比べてアプレミラスト群（4.6 週）で有意に長く、アプレミラスト群ではプラセボ群と比較して完全寛解の効果が持続することが示された（ハザード比 0.611、nominal p = 0.0112）。

また、投与 12 週時点までの 2 週間間隔のいずれの評価時点でもアプレミラスト群ではプラセボ群と比較して口腔潰瘍の累積再発率が低かった。

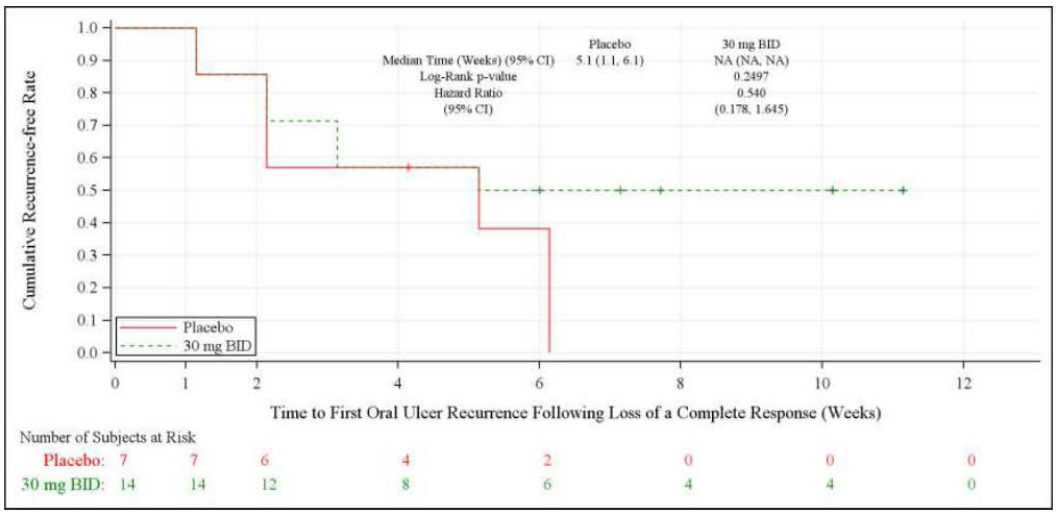
日本人集団では、投与 12 週時点前に口腔潰瘍が完全寛解した患者はプラセボ群 7 名、アプレミラスト群 14 名であった。これらの患者での再発までの期間の中央値はプラセボ群で 5.1 週、アプレミラスト群では NA であった（Figure 16, Table 20）。

Figure 15: 口腔潰瘍の完全寛解後の再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）［BCT-002 試験］



30 mg BID = アプレミラスト群; CI = 信頼区間
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Figure 14.2.10.

Figure 16: 口腔潰瘍の完全寛解後の再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団、日本人）［BCT-002 試験］



30 mg BID = アプレミラスト群; CI = 信頼区間; NA = 該当なし
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Figure 2.2.10.1.

Table 19: 口腔潰瘍の完全寛解後の再発までの期間（ITT 集団）［BCT-002 試験］

口腔潰瘍の完全寛解後の再発までの期間（週）	プラセボ群 N = 53			アプレミラスト群 N = 83		
	評価開始時の患者（n）	再発した患者（n）	累積患者割合（%）	評価開始時の患者（n）	再発した患者（n）	累積患者割合（%）
≤ 2	53	14	28.0	83	14	16.9
> 2～≤ 4	36	16	60.3	69	21	42.8
> 4～≤ 6	19	6	73.5	44	12	58.7
> 6～≤ 8	11	7	90.4	28	5	66.2
> 8～≤ 10	4	0	90.4	20	0	66.2
> 10～≤ 12	4	0	90.4	18	3	76.5
> 12	0	0	90.4	2	2	100.0

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.7.1.

Table 20: 口腔潰瘍の完全寛解後の再発までの期間（ITT 集団、日本人）［BCT-002 試験］

口腔潰瘍の完全寛解後の再発までの期間（週）	プラセボ群 N = 7			アプレミラスト群 N = 14		
	評価開始時の患者（n）	再発した患者（n）	累積患者割合（%）	評価開始時の患者（n）	再発した患者（n）	累積患者割合（%）
≤ 2	7	1	14.3	14	2	14.3
> 2～≤ 4	6	2	42.9	12	4	42.9
> 4～≤ 6	4	1	61.9	8	1	50.0
> 6～≤ 8	2	2	100.0	6	0	50.0
> 8～≤ 10	0	0	100.0	4	0	50.0
> 10～≤ 12	0	0	100.0	4	0	50.0
> 12	0	0	100.0	0	0	50.0

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 2.2.7.1.1.

4.6.2.7.3. 口腔潰瘍の完全寛解後に再発した口腔潰瘍数

ITT 集団で、口腔潰瘍の完全寛解後に再発した口腔潰瘍数を Table 21 に示す。

ITT 集団全体で、投与 12 週時点前に口腔潰瘍が完全寛解した患者はプラセボ群 53 名、アプレミラスト群 83 名であった。これらの患者での再発時の口腔潰瘍数に対して治療群、性別、地域を因子、ベースライン時のスコアを共変量とした共分散分析を実施した結果、その最小二乗平均はプラセボ群（1.5）と比べてアプレミラスト群（1.1）で低かった（p = 0.0683）。

日本人集団では、投与 12 週時点前に口腔潰瘍が完全寛解した患者はプラセボ群 7 名、アプレミラスト群 14 名であった。これらの患者での再発時の口腔潰瘍数に対して治療群、性別を因子、ベースライン時のスコアを共変量とした共分散分析を実施した結果、その最小二乗平均はプラセボ群で 1.3、アプレミラスト群で 0.9 であった。

Table 21: 口腔潰瘍の完全寛解後に再発した口腔潰瘍数（ITT 集団）［BCT-002 試験］

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 N = 53	アプレミラスト群 N = 83	プラセボ群 N = 7	アプレミラスト群 N = 14
再発時の口腔潰瘍数				
n	53	83	7	14
平均値（SD）	1.6 (1.33)	1.2 (1.24)	1.3 (0.95)	0.9 (1.03)
中央値（最小値, 最大値）	1.0 (0, 5)	1.0 (0, 6)	1.0 (0, 3)	0.5 (0, 3)
最小二乗平均（SE）[a]	1.5 (0.21)	1.1 (0.18)	1.3 (0.41)	0.9 (0.30)
最小二乗平均の両側 95% CI [a]	(1.1, 1.9)	(0.7, 1.4)	(0.4, 2.2)	(0.3, 1.6)
2 群間の差（アプレミラスト群－プラセボ群）				
最小二乗平均の差（両側 95% CI）[a]	-0.4 (-0.9, 0.0)		-0.3 (-1.4, 0.8)	
両側 p 値 [a]	0.0683		0.5291	

CI = 信頼区間; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差
[a] 再発後の口腔潰瘍数に対して、治療群、性別、地域を因子（日本人集団では治療群、性別を因子）、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく。
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.7.2, Table 2.2.7.2.1.

4.6.3. ベーチェット病の活動性

口腔潰瘍数及び口腔潰瘍疼痛の減少はベーチェット病活動性（BSAS 及び BDCAF）の改善と関連している。BSAS 及び BDCAF の質問票による評価は投与 12 週時点で行われた。

BSAS 及び BDCAF はバリデートされた評価手法であり、口腔潰瘍に加えて外陰部潰瘍、皮膚、関節、消化管、眼、神経系、血管系に関するベーチェット病の症状を評価する。BDCAF は医師及び患者にアンケートを実施して症状を評価し、ベーチェット病の皮膚粘膜や関節の病変、その他のベーチェット病の全般的な症状や皮膚粘膜以外の症状に対して信頼性の高い評価法である。BSAS は患者報告による評価で、口腔潰瘍、外陰部潰瘍、皮膚病変の新たな発現を定量化し、消化管、中枢神経、血管、眼の病変を評価し、患者の最新の症状を評価できる（Forbess, 2008）。BSAS は BDCAF と強い相関性があり、ベーチェット病の活動性の評価に対し、患者報告を反映できる（Forbess, 2008）。患者から報告されたこれらのベーチェット病の活動性評価項目は医師によって評価され、口腔潰瘍以外のベーチェット病の症状で全体的な悪化が認められないことで口腔潰瘍の改善効果が支持される。

4.6.3.1. ベーチェット病活動性尺度（BSAS）

ITT 集団での投与 12 週時点の BSAS の評価の結果を Table 22 に示す。

ITT 集団全体で、BSAS スコアの平均値は、ベースライン時のプラセボ群で 44.30、アプレミラスト群で 42.75 であり、投与 12 週時点のプラセボ群で 36.90、アプレミラスト群で 24.13 であった。測定時点間の BSAS スコアの変化量に対して、治療群、性別、地域を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析を実施した結果、その最小二乗平均はプラセボ群で−5.41、アプレミラスト群で −17.35 であり、プラセボ群に比べてアプレミラスト群での変化量は統計学的に有意に大きく（$p < 0.0001$）、アプレミラスト群でのベーチェット病活動性の低下（改善）はプラセボ群の 3 倍を超えていた。

MI 法での感度分析でも同様の結果が得られ、BSAS スコア変化量の最小二乗平均はプラセボ群（−8.78）と比べてアプレミラスト群（−19.78）での変化量は有意に大きかった（nominal $p < 0.0001$）。

日本人集団では、BSAS スコアの平均値は、ベースライン時のプラセボ群で 38.63、アプレミラスト群で 37.87 であり、投与 12 週時点のプラセボ群で 37.68、アプレミラスト群で 25.89 であった。測定時点間の BSAS スコアの変化量に対して、治療群及び性別を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析を実施した結果、その最小二乗平均はプラセボ群で 0.49、アプレミラスト群で−10.45 であり、ITT 集団全体と同様の結果が得られた。

また、継続投与期では、アプレミラスト群の投与 12 週時点での BSAS スコアの低下（改善）は投与 64 週時点で維持されていた。一方、プラセボ群での BSAS スコアは、12 週時点でアプレミラストが投与開始された以降、アプレミラスト群と同様の低下（改善）が認められた（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.12.2）。

日本人集団でも ITT 集団全体と同様の結果が得られた（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 2.2.12.2.1）。

Table 22: 投与 12 週時点での BSAS 評価（ITT 集団）［BCT-002 試験］

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 N = 103	**アプレミラスト群 N = 104**	**プラセボ群 N = 20**	**アプレミラスト群 N = 19**
LOCF				
n[a]	103	104	20	19
ベースライン時の BSAS スコア				
平均値（SD）	44.30 (16.862)	42.75 (16.224)	38.63 (17.949)	37.87 (17.779)
中央値 （最小値, 最大値）	43.00 (9.0, 90.0)	41.00 (8.0, 81.5)	37.00 (9.0, 68.0)	37.00 (8.0, 77.0)
投与 12 週時点の BSAS スコア				
平均値（SD）	36.90 (18.642)	24.13 (16.272)	37.68 (21.488)	25.89 (19.542)
中央値 （最小値, 最大値）	35.50 (1.0, 86.0)	22.00 (0.0, 81.5)	37.75 (3.0, 77.0)	23.00 (0.0, 60.5)
投与 12 週時点のベースライン時からの変化量				
平均値（SD）	-7.40 (19.236)	-18.63 (16.093)	-0.95 (12.550)	-11.97 (18.926)
中央値 （最小値, 最大値）	-3.00 (-61.0, 35.5)	-18.75 (-53.5, 33.0)	-1.75 (-30.5, 29.5)	-12.50 (-53.5, 16.0)
共分散分析[b]				
最小二乗平均（SE）	-5.41 (1.776)	-17.35 (1.796)	0.49 (3.500)	-10.45 (3.625)
最小二乗平均の両側 95% CI	(-8.91, -1.91)	(-20.89, -13.81)	(-6.62, 7.59)	(-17.81, -3.09)
最小二乗平均の差 （アプレミラスト群−プラセボ群） （両側 95% CI）	-11.94 (-16.20, -7.67)		-10.94 (-20.85, -1.02)	
両側 p 値[c]	**< 0.0001**		0.0316	
MI				
n[a]	103	104	NA	NA
ベースライン時の BSAS スコア				
平均値（SD）	44.30 (16.862)	42.75 (16.224)	NA	NA
中央値 （最小値, 最大値）	43.00 (9.0, 90.0)	41.00 (8.0, 81.5)	NA	NA
投与 12 週時点のベースライン時からの変化量				
共分散分析 [b]				
最小二乗平均（SE）	-8.78 (1.969)	-19.78 (1.838)	NA	NA
最小二乗平均の両側 95% CI	(-12.68, -4.88)	(-23.40, -16.15)	NA	NA

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 N = 103	**アプレミラスト群 N = 104**	**プラセボ群 N = 20**	**アプレミラスト群 N = 19**
最小二乗平均の差（アプレミラスト群－プラセボ群）（両側 95% CI）	-10.99 (-15.57, -6.42)		NA	
両側 p 値	< 0.0001		NA	

BSAS = ベーチェット病活動性尺度; CI = 信頼区間; LOCF = last observation carried forward; MI = multiple imputation; NA = 該当なし; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差

[a] ベースライン値を有する患者

[b] 投与 12 週時点でのベースライン時からの BSAS の変化量に対して、治療群、性別、地域を因子（日本人集団では治療群、性別を因子）、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく。

[c] 太字の p 値は統計学的に有意であることを示す。

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.12.1, Table 2.2.12.1.1, 5.3.5.3.1 項 SCE Table 2.6.

4.6.3.2. ベーチェット病活動性スコア（最新のベーチェット病活動性フォーム）

ITT 集団での投与 12 週時点のベーチェット病活動性フォーム（BDCAF）を用いたベーチェット病の活動性評価の結果を Table 23 に示す。

ITT 集団全体で、投与 12 週時点での BDCAF を用いた 3 つの評価スコアのベースラインからの変化量に対して、治療群、性別、地域を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析を実施した結果、3 つの評価スコアすべてで有意水準は 0.05 未満となり、プラセボ群と比べてアプレミラスト群での改善効果が認められ、患者及び医師の評価による全体的なベーチェット病活動性での改善が示された。

BDCAI スコアの変化量の最小二乗平均はプラセボ群で−0.4、アプレミラスト群で−0.9（p = 0.0335）、患者による疾患活動性の評価スコアの変化量の最小二乗平均はプラセボ群で−0.7、アプレミラスト群で−1.7（p < 0.0001）、医師による疾患活動性の全般評価スコアの変化量の最小二乗平均はプラセボ群で−0.7、アプレミラスト群で−1.6（p < 0.0001）であり、いずれの評価スコアでもアプレミラスト群で統計学的に有意な改善が認められた。MI 法でも同様の結果が得られ、BDCAF の 3 つの評価スコアで、アプレミラスト群ではプラセボ群と比較して有意な改善効果が認められた。

日本人集団では、投与 12 週時点での BDCAF を用いた 3 つの評価スコアのベースラインからの変化量に対して、治療群、性別を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析を実施した結果、BDCAI スコアの変化量の最小二乗平均はプラセボ群で 0.0、アプレミラスト群で−0.8、患者による疾患活動性の評価スコアの変化量の最小二乗平均はプラセボ群で−0.2、アプレミラスト群で−1.4、医師による疾患活動性の全般評価スコアの変化量の最小二乗平均はプラセボ群で−0.3、アプレミラスト群で−1.5 であり、ITT 集団全体と同様の結果が得られた。

また、継続投与期では、アプレミラスト群の投与 12 週時点での BDCAF の 3 つの評価スコアの改善は投与 64 週時点で維持されていた。一方、プラセボ群での BDCAF の 3 つの評価スコアは、12 週時点でアプレミラストが投与開始された以降、アプレミラスト群と同様の改善が認められた（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.10.2）。

日本人集団でも ITT 集団全体と同様の結果が得られた（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 2.2.10.2.1）。

Table 23: 投与 12 週時点でのベーチェット病活動性フォーム（BDCAF）を用いたベーチェット病の活動性スコアの評価（ITT 集団）［BCT-002 試験］

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 N = 103	アプレミラスト群 N = 104	プラセボ群 N = 20	アプレミラスト群 N = 19
BDCAI スコア（LOCF）				
n[a]	102	104	20	19
ベースライン時				
平均値（SD）	3.6 (1.67)	3.7 (1.58)	3.6 (1.14)	3.3 (1.53)
中央値（最小値, 最大値）	4.0 (1, 9)	4.0 (1, 7)	4.0 (1, 5)	3.0 (1, 6)
投与 12 週時点				
平均値（SD）	3.1 (1.91)	2.6 (1.86)	3.5 (1.76)	2.5 (1.93)
中央値（最小値, 最大値）	3.0 (0, 9)	2.0 (0, 9)	3.5 (1, 6)	3.0 (0, 7)
投与 12 週時点のベースライン時からの変化量				
平均値（SD）	-0.5 (2.03)	-1.1 (1.83)	-0.1 (1.29)	-0.8 (1.87)
中央値（最小値, 最大値）	0.0 (-9, 4)	-1.0 (-5, 3)	0.0 (-3, 2)	-1.0 (-5, 2)
共分散分析[b]				
最小二乗平均（SE）	-0.4 (0.20)	-0.9 (0.20)	0.0 (0.37)	-0.8 (0.38)
最小二乗平均の両側 95% CI	(-0.8, -0.0)	(-1.3, -0.5)	(-0.7, 0.7)	(-1.5, 0.0)
最小二乗平均の差（アプレミラスト群－プラセボ群）（両側 95% CI）	-0.5 (-1.0, -0.0)		-0.8 (-1.8, 0.3)	
両側 p 値[c]	**0.0335**		0.1507	
BDCAI スコア（MI）				
n[a]	102	104	NA	NA
ベースライン時				
平均値（SD）	3.6 (1.67)	3.7 (1.58)	NA	NA
中央値（最小値, 最大値）	4.0 (1, 9)	4.0 (1, 7)	NA	NA
共分散分析 [b]				
最小二乗平均（SE）	-0.6 (0.20)	-1.1 (0.20)	NA	NA
最小二乗平均の両側 95% CI	(-1.0, -0.2)	(-1.5, -0.7)	NA	NA
最小二乗平均の差（アプレミラスト群－プラセボ群）（両側 95% CI）	-0.5 (-1.0, -0.0)		NA	
両側 p 値	0.0367		NA	
患者による疾患活動性の評価スコア（LOCF）				
n[a]	102	104	20	19
ベースライン時				
平均値（SD）	4.8 (1.33)	4.7 (1.39)	4.4 (1.64)	4.4 (1.42)
中央値（最小値, 最大値）	5.0 (1, 7)	5.0 (1, 7)	5.0 (1, 7)	5.0 (2, 7)
投与 12 週時点				
平均値（SD）	4.0 (1.65)	3.0 (1.55)	4.1 (1.67)	2.8 (1.87)
中央値（最小値, 最大値）	4.0 (1, 7)	3.0 (1, 7)	4.5 (1, 7)	2.0 (1, 6)
投与 12 週時点のベースライン時からの変化量				
平均値（SD）	-0.7 (1.74)	-1.7 (1.92)	-0.4 (1.63)	-1.6 (1.84)
中央値（最小値, 最大値）	-1.0 (-5, 5)	-2.0 (-6, 3)	0.0 (-4, 2)	-2.0 (-5, 2)
共分散分析 [b]				
最小二乗平均（SE）	-0.7 (0.18)	-1.7 (0.18)	-0.2 (0.36)	-1.4 (0.37)
最小二乗平均の両側 95% CI	(-1.0, -0.3)	(-2.0, -1.3)	(-1.0, 0.5)	(-2.2, -0.7)
最小二乗平均の差（アプレミラスト群－プラセボ群）（両側 95% CI）	-1.0 (-1.4, -0.6)		-1.2 (-2.2, -0.2)	
両側 p 値 [c]	**< 0.0001**		0.0210	
患者による疾患活動性の評価スコア（MI）				

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 N = 103	**アプレミラスト群 N = 104**	**プラセボ群 N = 20**	**アプレミラスト群 N = 19**
n[a]	102	104	NA	NA
ベースライン時				
平均値（SD）	4.8 (1.33)	4.7 (1.39)	NA	NA
中央値（最小値, 最大値）	5.0 (1, 7)	5.0 (1, 7)	NA	NA
共分散分析 [b]				
最小二乗平均（SE）	-1.2 (0.18)	-1.8 (0.18)	NA	NA
最小二乗平均の両側 95% CI	(-1.5, -0.8)	(-2.1, -1.4)	NA	NA
最小二乗平均の差（アプレミラスト群－プラセボ群）（両側 95% CI）	-0.6 (-1.0, -0.2)		NA	
両側 p 値	0.0077		NA	
医師による疾患活動性の全般評価スコア（LOCF）				
n[a]	102	104	20	19
ベースライン時				
平均値（SD）	4.5 (1.12)	4.5 (1.21)	4.4 (1.14)	4.6 (1.39)
中央値（最小値, 最大値）	4.0 (2, 7)	4.0 (1, 7)	4.0 (2, 7)	4.0 (2, 7)
投与 12 週時点				
平均値（SD）	3.7 (1.54)	2.7 (1.49)	4.1 (1.43)	2.9 (2.13)
中央値（最小値, 最大値）	4.0 (0, 7)	2.0 (1, 7)	4.5 (2, 6)	2.0 (1, 7)
投与 12 週時点のベースライン時からの変化量				
平均値（SD）	-0.8 (1.70)	-1.8 (1.56)	-0.4 (1.66)	-1.7 (1.77)
中央値（最小値, 最大値）	-1.0 (-4, 3)	-2.0 (-6, 2)	-0.5 (-3, 3)	-2.0 (-5, 2)
共分散分析 [b]				
最小二乗平均（SE）	-0.7 (0.17)	-1.6 (0.17)	-0.3 (0.37)	-1.5 (0.39)
最小二乗平均の両側 95% CI	(-1.0, -0.4)	(-2.0, -1.3)	(-1.0, 0.5)	(-2.3, -0.7)
最小二乗平均の差（アプレミラスト群－プラセボ群）（両側 95% CI）	-0.9 (-1.3, -0.5)		-1.2 (-2.3, -0.2)	
両側 p 値 [c]	**< 0.0001**		0.0248	
医師による疾患活動性の全般評価スコア（MI）				
n[a]	102	104	NA	NA
ベースライン時				
平均値（SD）	4.5 (1.12)	4.5 (1.21)	NA	NA
中央値（最小値, 最大値）	4.0 (2, 7)	4.0 (1, 7)	NA	NA
共分散分析 [b]				
最小二乗平均（SE）	-1.1 (0.17)	-1.7 (0.16)	NA	NA
最小二乗平均の両側 95% CI	(-1.4, -0.7)	(-2.0, -1.4)	NA	NA
最小二乗平均の差（アプレミラスト群－プラセボ群）（両側 95% CI）	-0.7 (-1.0, -0.3)		NA	
両側 p 値	0.0006		NA	

BDCAI = ベーチェット病活動性; CI = 信頼区間; LOCF = last observation carried forward; MI = multiple imputation; NA = 該当なし; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差

[a] ベースライン値を有する患者

[b] 投与 12 週時点でのベースライン時からのスコアの変化量に対して、治療群、性別、地域を因子（日本人集団では治療群、性別を因子）、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく。

[c] 太字の p 値は統計学的に有意であることを示す。

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.10.1, Table 2.2.10.1.1, 5.3.5.3.1 項 SCE Table 2.4.

4.6.4. QOL 評価

ベーチェット病による口腔潰瘍によって患者の QOL は著しく悪化する。ベーチェット病の BD QOL 質問票及び SF-36v2 による評価をベースライン及び投与 12 週時点で行い、ベーチェット病での全般的な健康状態及び身体的機能／精神的側面を評価した。患者報告による BD QOL 評価は BDCAF との相関性が認められており、医師が評価した改善効果が患者報告の QOL 評価と関連していることが示されている。

4.6.4.1. BD QOL スコア

ITT 集団での投与 12 週時点の BD QOL 評価の結果を Table 24 に示す。

ITT 集団全体で、BD QOL スコアの平均値は、ベースライン時のプラセボ群で 11.24、アプレミラスト群で 10.22 であり、投与 12 週時点のプラセボ群で 10.51、アプレミラスト群で 6.84 であった。測定時点間の BD QOL スコアの変化量に対して、治療群、性別、地域を因子、ベースライン時の BD QOL スコアを共変量とした共分散分析を実施した結果、その最小二乗平均はプラセボ群で−0.5、アプレミラスト群で−3.5 であり、アプレミラスト群での BD QOL はプラセボ群と比較して統計学的に有意に改善し（p = 0.0003）、アプレミラスト群での BD QOL の改善効果はプラセボ群の 7 倍であった。

MI 法での感度分析でも同様の結果が得られ、BD QOL スコアの変化量の最小二乗平均はプラセボ群（−1.2）と比べてアプレミラスト群（−4.3）で有意に大きかった（nominal p = 0.0008）。

日本人集団では、BD QOL スコアの平均値は、ベースライン時のプラセボ群で 6.65、アプレミラスト群で 5.68 であり、投与 12 週時点のプラセボ群で 7.10、アプレミラスト群で 4.42 であった。測定時点間の BD QOL スコアの変化量に対して、治療群、性別を因子、ベースライン時の BD QOL スコアを共変量とした共分散分析を実施した結果、その最小二乗平均はプラセボ群で 0.64、アプレミラスト群で−1.17 であった。

また、継続投与期では、アプレミラスト群の投与 12 週時点での BD QOL の改善効果は投与 64 週時点で維持されていた。一方、プラセボ群での BD QOL は、12 週時点でアプレミラストが投与開始された以降、アプレミラスト群と同様の改善が認められた（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.11.2）。

日本人集団でも ITT 集団全体と同様の結果が得られた（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 2.2.11.2.1）。

Table 24: 投与 12 週時点での BD QOL 評価（ITT 集団）［BCT-002 試験］

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 N = 103	**アプレミラスト群 N = 104**	**プラセボ群 N = 20**	**アプレミラスト群 N = 19**
LOCF				
n[a]	103	104	20	19
ベースライン時				
平均値（SD）	11.24 (8.157)	10.22 (8.245)	6.65 (5.254)	5.68 (6.566)
中央値（最小値, 最大値）	12.00 (0.0, 29.0)	8.00 (0.0, 28.0)	5.00 (0.0, 16.0)	4.00 (0.0, 25.0)
投与 12 週時点				
平均値（SD）	10.51 (8.966)	6.84 (7.152)	7.10 (7.283)	4.42 (5.511)
中央値（最小値, 最大値）	9.00 (0.0, 30.0)	4.00 (0.0, 28.0)	4.00 (0.0, 21.0)	3.00 (0.0, 21.0)
投与 12 週時点のベースライン時からの変化量				
平均値（SD）	-0.73 (5.981)	-3.38 (6.377)	0.45 (4.651)	-1.26 (2.725)
中央値（最小値, 最大値）	-1.00 (-18.0, 29.0)	-1.50 (-25.0, 14.0)	-0.50 (-6.0, 15.0)	0.00 (-9.0, 3.0)
共分散分析[b]				
最小二乗平均（SE）	-0.5 (0.66)	-3.5 (0.67)	0.64 (0.891)	-1.17 (0.919)
最小二乗平均の両側 95% CI	(-1.8, 0.8)	(-4.8, -2.2)	(-1.17, 2.44)	(-3.04, 0.69)
2 群間の差（アプレミラスト群－プラセボ群）				
最小二乗平均の差（両側 95% CI）	-3.0 (-4.5, -1.4)		-1.81 (-4.33, 0.72)	
両側 p 値[c]	**0.0003**		0.1549	
MI				
n[a]	103	104	NA	NA
ベースライン時				
平均値（SD）	11.24 (8.157)	10.22 (8.245)	NA	NA
中央値（最小値, 最大値）	12.00 (0.0, 29.0)	8.00 (0.0, 28.0)	NA	NA
投与 12 週時点のベースライン時からの変化量				
共分散分析 [b]				
最小二乗平均（SE）	-1.2 (0.78)	-4.3 (0.77)	NA	NA
最小二乗平均の両側 95% CI	(-2.7, 0.3)	(-5.8, -2.8)	NA	NA
2 群間の差（アプレミラスト群－プラセボ群）				
最小二乗平均の差（両側 95% CI）	-3.1 (-4.9, -1.3)		NA	
両側 p 値	0.0008		NA	

CI = 信頼区間; BD QOL = ベーチェット病関連 QOL; LOCF = last observation carried forward; MI = multiple imputation; NA = 該当なし; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差

[a] ベースライン値を有する患者

[b] 投与 12 週時点でのベースライン時からの BD QOL スコアの変化量に対して、治療群、性別、地域を因子（日本人集団では治療群及び性別）、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく。

[c] 太字の p 値は統計学的に有意であることを示す。

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.11.1, Table 2.2.11.1.1, 5.3.5.3.1 項 SCE Table 2.5.

4.6.4.2. SF-36v2 の身体的及び精神的側面サマリースコア

ITT 集団での投与 12 週時点の SF-36v2 の身体的及び精神的側面サマリースコア評価を Table 25 に示す。

BD QOL スコアの結果を支持する評価項目として、投与 12 週時点での身体的側面サマリースコアの変化量の最小二乗平均はプラセボ群（0.88）と比べてアプレミラスト群（3.07）で有意に大きく（nominal p = 0.0204）、投与 12 週時点で身体的側面サマリースコアが 2.5 点（臨床的に重要な変

化：MCID）以上改善した患者の割合はプラセボ群（41.7%）と比較してアプレミラスト群（51.0%）で高かった（LOCF 法）（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.22.1.2）。

投与 12 週時点での精神的側面サマリースコアの変化量の最小二乗平均はプラセボ群（−0.72）と比べてアプレミラスト群（4.62）で有意に大きく（nominal p < 0.0001）、投与 12 週時点で精神的側面サマリースコアが 2.5 点以上（MCID）改善した患者の割合はプラセボ群（35.0%）と比較してアプレミラスト群（58.7%）で高かった（LOCF 法）（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.22.1.2）。

日本人集団では、SF-36v2 の身体的側面サマリースコアの変化量の最小二乗平均はプラセボ群で −1.54、アプレミラスト群で 0.65、精神的側面サマリースコアの変化量の最小二乗平均はプラセボ群で 0.32、アプレミラスト群で 0.93 であった。

また、継続投与期では、アプレミラスト群の投与 12 週時点での身体的及び精神的側面サマリースコアの改善効果は投与 64 週時点で維持されていた。一方、プラセボ群では、12 週時点でアプレミラストが投与開始された以降、身体的側面サマリースコアはアプレミラスト群と同様の改善が認められたが、精神的側面サマリースコアは改善が認められなかった（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.22.1.1）。

日本人集団では、投与 64 週時点での SF-36v2 の身体的側面サマリースコアの平均値はプラセボ群で 46.83、アプレミラスト群で 49.13、精神的側面サマリースコアの平均値はプラセボ群で 50.78、アプレミラスト群で 50.33 であった（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 2.2.22.1.1.1）。

Table 25: 投与 12 週時点での SF-36v2 の身体的及び精神的側面サマリースコア評価（ITT 集団; LOCF）［BCT-002 試験］

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 N = 103	アプレミラスト群 N = 104	プラセボ群 N = 20	アプレミラスト群 N = 19
身体的側面サマリースコア				
n[a]	103	104	20	19
ベースライン時				
平均値（SD）	39.82 (10.064)	41.34 (9.381)	43.23 (9.064)	44.18 (8.144)
中央値 （最小値, 最大値）	39.84 (19.7, 58.8)	42.20 (16.3, 59.0)	42.08 (25.2, 54.2)	45.12 (24.3, 57.4)
投与 12 週時点				
平均値（SD）	41.51 (9.679)	44.75 (8.831)	42.38 (9.547)	45.52 (8.787)
中央値 （最小値, 最大値）	41.05 (20.3, 61.2)	45.36 (15.2, 58.2)	42.09 (25.5, 58.3)	47.30 (23.7, 57.3)
投与 12 週時点のベースライン時からの変化量				
平均値（SD）	1.69 (7.784)	3.40 (7.192)	-0.85 (5.798)	1.34 (5.317)
中央値 （最小値, 最大値）	0.39 (-15.1, 32.8)	2.67 (-14.4, 22.3)	-0.11 (-12.5, 8.2)	0.68 (-10.2, 14.4)
共分散分析[b]				
最小二乗平均（SE）	0.88 (0.768)	3.07 (0.781)	-1.54 (1.192)	0.65 (1.235)
最小二乗平均の両側 95% CI	(-0.64, 2.39)	(1.53, 4.61)	(-3.96, 0.88)	(-1.86, 3.15)
2 群間の差（アプレミラスト群−プラセボ群）				
最小二乗平均の差（両側 95% CI）	2.19 (0.34, 4.04)		2.18 (-1.20, 5.57)	
両側 p 値	0.0204		0.1987	
精神的側面サマリースコア				
n[a]	103	104	20	19
ベースライン時				
平均値（SD）	42.28 (11.767)	41.25 (12.724)	46.72 (8.947)	49.73 (9.474)

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 N = 103	アプレミラスト群 N = 104	プラセボ群 N = 20	アプレミラスト群 N = 19
中央値（最小値, 最大値）	42.12 (19.1, 62.1)	42.38 (9.5, 61.7)	47.98 (31.1, 61.4)	49.41 (25.6, 61.1)
投与 12 週時点				
平均値（SD）	41.56 (12.707)	46.09 (12.343)	47.18 (10.930)	50.72 (10.428)
中央値（最小値, 最大値）	42.71 (16.6, 62.1)	49.25 (9.5, 65.0)	50.02 (21.6, 62.1)	53.95 (19.1, 60.9)
投与 12 週時点のベースライン時からの変化量				
平均値（SD）	-0.72 (9.076)	4.85 (7.891)	0.47 (7.221)	0.99 (4.121)
中央値（最小値, 最大値）	0.00 (-31.2, 23.5)	3.56 (-13.3, 28.0)	1.14 (-15.3, 16.5)	0.60 (-6.5, 11.5)
共分散分析 [b]				
最小二乗平均（SE）	-0.72 (0.940)	4.62 (0.939)	0.32 (1.408)	0.93 (1.448)
最小二乗平均の両側 95% CI	(-2.58, 1.13)	(2.77, 6.47)	(-2.54, 3.17)	(-2.00, 3.87)
2 群間の差（アプレミラスト群－プラセボ群）				
最小二乗平均の差（両側 95% CI）	5.34 (3.12, 7.57)		0.62 (-3.38, 4.62)	
両側 p 値	<0.0001		0.7553	

CI = 信頼区間; LOCF = last observation carried forward; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差; SF-36v2 = Medical Outcome Study Short Form 36-Item Health Survey, Version 2

[a] ベースライン値を有する患者

[b] 投与 12 週時点でのベースライン時からの変化量に対して、治療群、性別、地域を因子（日本人集団では治療群及び性別）、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく。

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.22.3.1, Table 14.2.22.3.3, Table 2.2.22.3.1.1, Table 2.2.22.3.3.1.

4.6.4.3. SF-36v2 の身体機能スコア

ITT 集団での投与 12 週時点の SF-36v2 の身体機能スコア評価を Table 26 に示す。

ITT 集団全体で、SF-36v2 の身体機能スコアの変化量の最小二乗平均はプラセボ群で 0.04、アプレミラスト群で 2.90（nominal p = 0.0060）であり、アプレミラスト群で有意な改善が認められた。身体機能スコアが 2.5 点（MCID）以上改善した患者の割合はプラセボ群（29.1%）と比較してアプレミラスト群（39.4%）で高かった（LOCF 法）（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.22.2.2）

アプレミラスト群では、身体機能スコア以外のいずれの SF-36v2 スコア項目（役割の身体的制限、活力、一般的な健康認識、身体の痛み、社会的機能、役割の精神的制限、及びメンタルヘルス）でも 2.5 点以上（MCID）の改善効果が認められた患者の割合はプラセボ群と比べて高かった（各 SF-36v2 スコア項目での群間差の範囲：約 13%～25%）（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.22.2.2）。

日本人集団では、SF-36v2 の身体機能スコアの変化量の最小二乗平均はプラセボ群で−2.28、アプレミラスト群で 1.04 であった。

また、継続投与期では、アプレミラスト群の投与 12 週時点での SF-36v2 の身体機能スコアの改善は投与 64 週時点で維持されていた。一方、プラセボ群での SF-36v2 の身体機能スコアは、12 週時点でアプレミラストが投与開始された以降、アプレミラスト群と同様の改善が認められた（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.22.2.1）。

日本人集団でも ITT 集団全体と同様の結果が得られた（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 2.2.22.2.1.1）。

Table 26: 投与 12 週時点での SF-36v2 の身体機能スコア評価（ITT 集団; LOCF）［BCT-002 試験］

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 N = 103	アプレミラスト群 N = 104	プラセボ群 N = 20	アプレミラスト群 N = 19
身体機能スコア				
n[a]	103	104	20	19
ベースライン時				
平均値（SD）	42.57 (12.178)	43.43 (11.664)	49.14 (8.075)	47.84 (11.424)
中央値 （最小値, 最大値）	44.41 (14.9, 57.0)	46.51 (14.9, 57.0)	50.72 (27.6, 57.0)	50.72 (14.9, 57.0)
投与 12 週時点				
平均値（SD）	43.06 (11.386)	46.53 (10.522)	46.93 (9.402)	49.06 (10.536)
中央値 （最小値, 最大値）	46.51 (19.2, 57.0)	48.61 (14.9, 57.0)	48.61 (23.4, 57.0)	50.72 (14.9, 57.0)
投与 12 週時点のベースライン時からの変化量				
平均値（SD）	0.49 (8.812)	3.10 (7.742)	-2.21 (3.891)	1.22 (3.733)
中央値 （最小値, 最大値）	0.00 (-14.7, 33.7)	0.00 (-12.6, 25.3)	-2.10 (-10.5, 6.3)	0.00 (-4.2, 10.5)
共分散分析[b]				
最小二乗平均（SE）	0.04 (0.852)	2.90 (0.863)	-2.28 (0.884)	1.04 (0.920)
最小二乗平均の両側 95% CI	(-1.64, 1.72)	(1.20, 4.61)	(-4.07, -0.48)	(-0.83, 2.90)
2 群間の差（アプレミラスト群－プラセボ群）				
最小二乗平均の差（両側 95% CI）	2.86 (0.83, 4.89)		3.31 (0.80, 5.83)	
両側 p 値	0.0060		0.0113	

CI = 信頼区間; LOCF = last observation carried forward; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差; SF-36v2 = Medical Outcome Study Short Form 36-Item Health Survey, Version 2

[a] ベースライン値を有する患者

[b] 投与 12 週時点でのベースライン時からの変化量に対して、治療群、性別、地域を因子（日本人集団では治療群及び性別）、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく。

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.22.3.2, Table 2.2.22.3.2.1.

4.6.5. ベーチェット病の症状

その他の外陰部潰瘍、皮膚病変、関節炎、眼病変のベーチェット病の症状では、医師及び患者による評価が行われた。また、各評価時点でのベーチェット病の症状（皮膚病変、関節炎、消化管症状、ぶどう膜炎、中枢神経系、血管系）の新たな発現、再発又は悪化をベースライン時の活動性と比較して、これらのベーチェット病の症状の経時的な変化を評価した。

4.6.5.1. 外陰部潰瘍

第 3 相 BCT-002 試験は外陰部潰瘍を厳密に評価できるデザインではなかった。ベースライン時に外陰部潰瘍を有していた患者は少なく、患者全体の約 16%（34/207 名、各群 17 名）であった（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.1.6.1.1）。

4.6.5.1.1. 外陰部潰瘍の完全寛解割合

ITT 集団のベースライン時に外陰部潰瘍を有した患者を対象に、投与 12 週時点で外陰部潰瘍が完全寛解していた患者の割合を Table 27 に示す。

投与 12 週時点で外陰部潰瘍が完全寛解していた患者の割合は NRI 法（投与 12 週時点前に中止した患者、又は投与 12 週時点のデータがない患者は投与 12 週時点で非奏効とした）ではプラセボ群 41.2%（7 名）、アプレミラスト群 70.6%（12 名）であり、プラセボ群と比較してアプレミラスト群で良好な傾向が認められた（p = 0.1100）。LOCF 法ではプラセボ群とアプレミラスト群で同様の完全寛解割合であったが（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.8.2）、これはプラセボ群（8 名）では投与 12 週時点までに中止した患者数がアプレミラスト群（1 名）と比べて多かったことが原因として考えられる（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.8.5）。

日本人集団では、ベースライン時に外陰部潰瘍を有した患者はプラセボ群 2 名、アプレミラスト群 1 名であり、投与 12 週時点で外陰部潰瘍が完全寛解していた患者の割合はプラセボ群 0.0%（0 名）、アプレミラスト群 100.0%（1 名）であった。

Table 27: 投与 12 週時点での外陰部潰瘍の完全寛解割合（ITT 集団; NRI）［BCT-002 試験］

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 N = 17	アプレミラスト群 N = 17	プラセボ群 N = 2	アプレミラスト群 N = 1
完全寛解、n（%）[a]	7 (41.2)	12 (70.6)	0 (0.0)	1 (100.0)
未調整の群間差	29.4		100.0	
調整群間差（両側95% CI）[b]	28.4 (-3.6, 60.4)		NA (100.0, 100.0)*	
両側 p 値[c]	0.1100		0.3333*	

CI = 信頼区間; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; NA = 該当なし; NRI = non-responder imputation

[a] 投与 12 週時点で外陰部潰瘍が完全寛解していた患者

[b] 調整群間差：層別因子である性別の 2 つの層に CMH の重みづけをした群間差の加重平均。両側 95% CI は加重平均への正規近似に基づく。CMH 加重した群間差が算出されない場合の正規近似に基づく両側 95% CI を「*」と示す。

[c] 性別で調整した CMH 検定に基づく。Fisher 正確検定による両側 p 値を「*」と示す。

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.8.1, Table 2.2.8.1.1.

BCT-002 試験及び BCT-001 試験のいずれでも、ベースライン時に外陰部潰瘍を有する患者が少なかったことから、外陰部潰瘍に対するアプレミラストの効果をさらに検討するために 2 つの追加解析を行った。

1 つ目の解析では、BCT-002 試験と BCT-001 試験の結果を併合して投与 12 週時点での外陰部潰瘍の完全寛解割合を評価した。併合解析の結果、この 2 試験の ITT 集団全体で、投与 12 週時点で外陰部潰瘍が完全寛解していた患者の割合はプラセボ群（39.1%［9/23 名］）と比べてアプレミラスト群（77.8%［21/27 名］）で有意に高かった（nominal p = 0.0108; NRI）（2.7.3 項 Table 37）。

また、BCT-002 試験で、ITT 集団のベースライン時の外陰部潰瘍の有無を問わず、投与 12 週時点で外陰部潰瘍が認められなかった患者の割合を評価した。ITT 集団全体で、投与 12 週時点で外陰部潰瘍が認められなかった患者の割合はプラセボ群（71.3%［72/101 名］）と比べてアプレミラスト群（88.5%［92/104 名］）で有意に高かった（nominal p = 0.0020; NRI）（2.7.3 項 Table 38）。

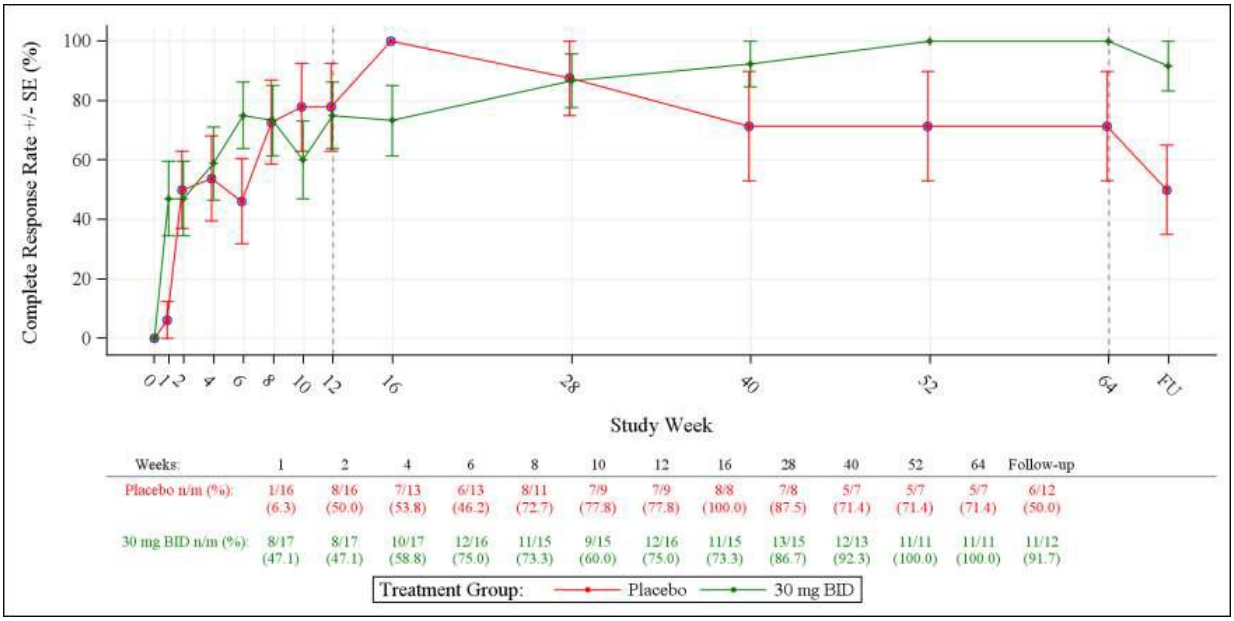
ベースライン時に外陰部潰瘍が認められなかった患者のうち、投与 12 週時点で新たな外陰部潰瘍が認められた患者はプラセボ群（7 名）と比較してアプレミラスト群（1 名）で少なかった。この結果からもアプレミラスト群での外陰部潰瘍に対する改善効果が支持された（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.8.5）。

ITT 集団全体でベースライン時に外陰部潰瘍を有した患者を対象に、外陰部潰瘍が完全寛解した患者の割合の経時的推移を Figure 17 に示す。

アプレミラスト群ではプラセボ対照期のアプレミラスト投与開始直後から外陰部潰瘍の完全寛解割合は増加し、その後は投与 64 週時点まで維持された。一方、プラセボ群での完全寛解割合は、12 週時点でアプレミラストが投与開始された以降、アプレミラスト群と同様の改善効果が認められた。

いずれの群でも患者数は、評価したすべての時点で少なく、解析手法の違いによって投与群間及び群内で完全寛解割合に大きな違いが認められた（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.8.3）。

Figure 17:外陰部潰瘍の完全寛解割合（±SE）の経時的推移（ITT 集団; 実測値）［BCT-002 試験］



30 mg BID = アプレミラスト群; FU = 追跡調査期; SE = 標準誤差
Placebo（プラセボ群）はプラセボ対照期にプラセボが投与され、継続投与期にアプレミラストが投与された患者。
追跡調査期の期間は、プラセボ対照期若しくは継続投与期を完了した、又は中止した後の 4 週間とした。
Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Figure 14.2.4.2.

外陰部潰瘍数（平均値）の推移及び外陰部潰瘍疼痛スコアのベースラインからの変化も評価した。

- 外陰部潰瘍数（平均値）は投与 12 週時点までにプラセボ群とアプレミラスト群のいずれでも減少し、投与 12 週時点での外陰部潰瘍数（平均値）で明らかな群間差は認められなかった（2.7.3-2.1.10.5.1.1.2 項）。アプレミラスト群及び投与 12 週時点からアプレミラストが投与されたプラセボ群では外陰部潰瘍数は投与 64 週時点まで低値で推移した（実測値）。なお、長期にわたって外陰部潰瘍数が評価された患者数はいずれの群でも少なかった（投与 64 週時点でプラセボ群 7 名、アプレミラスト群 11 名）（2.7.3-2.1.10.5.1.2.2 項）。
- ベースライン時に外陰部潰瘍を有する患者での投与 12 週時点の VAS による外陰部潰瘍疼痛スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均）はプラセボ群で−24.5 mm、アプレミラスト群で−30.0 mm であり（p = 0.6182）、明らかな群間差は認められなかった

（2.7.3-2.1.10.5.1.1.3 項）。アプレミラスト群ではプラセボ対照期のアプレミラスト投与開始直後（投与 1 週後）からプラセボ群と比べて外陰部潰瘍疼痛が改善し（実測値）、その後は投与 64 週時点まで効果が維持された。一方、プラセボ群での外陰部潰瘍疼痛 VAS スコア（平均変化量）は 12 週時点でアプレミラストが投与開始された以降も明らかな改善はみられなかった。なお、いずれの群でも外陰部潰瘍疼痛 VAS スコアが評価された患者数は投与期間が延びるにつれて減少し、特に投与 12 週時点より後（プラセボ群 8 名以下、アプレミラスト群 15 名以下）で少なかった（2.7.3-2.1.10.5.1.2.3 項）。

- 日本人集団でも ITT 集団全体と同様の結果が得られた（2.7.3-2.1.10.5.1.1.3 項）。

4.6.5.2. 皮膚病変、圧痛関節及び腫脹関節

ベーチェット病に関連した皮膚病変の PGA スコアでは明らかな治療効果は認められなかった。プラセボ群とアプレミラスト群のいずれの群でもベースライン時の皮膚病変の重症度は非常に低く、PGA スコアには皮膚病変のベースラインからの変化量を検出できる感度はなかったと考えられた（2.7.3-2.1.10.5.2 項）。

圧痛関節数の変化量（減少）はプラセボ群と比べてアプレミラスト群で大きかった。ベースライン時の圧痛関節数に群間差はなかった。アプレミラスト群では、圧痛関節数のベースラインからの平均変化量で軽微な改善が認められ、投与 64 週時点まで維持された。一方、プラセボ群では、投与 12 週時点でアプレミラストが投与開始された以降に、軽微な改善が認められ、アプレミラスト群と同様に維持された（2.7.3-2.1.10.5.3 項）。

日本人集団では、投与 12 週以降に大きな変化は認められなかった（2.7.3-2.1.10.5.3 項）。

腫脹関節数では明らかな治療効果は認められなかった。ベースライン時に腫脹関節を有していた患者数は少なく、腫脹関節数の平均値はプラセボ群とアプレミラスト群で違いが認められた（2.7.3-2.1.10.5.3 項）。

日本人集団でも ITT 集団全体と同様の結果が得られた（2.7.3-2.1.10.5.3 項）。

4.6.5.3. ベーチェット病の症状の新たな発現又は悪化

ベーチェット病の症状の情報は、重篤な有害事象に該当する場合を除き、安全性情報としてではなく、有効性の結果として収集した。各評価時点でのベーチェット病の症状（皮膚病変、関節炎、消化管症状、ぶどう膜炎、中枢神経系、及び血管）の新たな発現、再発又は悪化が認められた患者数及びその割合をベースライン時の活動性と比較した。「悪化」はベースライン値からの悪化、又は既往歴のうちベースライン時に認められなかった症状の再発と定義した。

プラセボ対照期（投与 12 週時点まで）

ITT 集団全体で、投与 12 週時点までのすべての評価時点で、ベーチェット病の症状の新たな発現、再発又は悪化が認められた患者の割合はプラセボ群と比べてアプレミラスト群で低かった（Table 28）。

プラセボ対照期では、ベーチェット病の症状としてのぶどう膜炎の新たな発現、再発又は悪化がプラセボ群で 4 名に 5 件認められた（1 名では新たにぶどう膜炎が発現し、プラセボ対照期で悪化が認められた）。このうち 1 名は投与 6～7 週時点の規定外来院時にぶどう膜炎の再発が認められた（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Listing 16.2.6.6）。アプレミラスト群ではぶどう膜炎は認められなかった。

日本人集団でも投与 12 週時点でベーチェット病の症状の新たな発現、再発又は悪化が認められた患者の割合はプラセボ群（25.0%、5/20 名）と比べてアプレミラスト群（10.5%、2/19 名）で低かった（Table 29）。

Table 28: プラセボ対照期でのベーチェット病の症状の新たな発現又は悪化（ITT 集団; LOCF）［BCT-002 試験］

	患者数（%）						
	投与 1 週	投与 2 週	投与 4 週	投与 6 週	投与 8 週	投与 10 週	投与 12 週
プラセボ群（N = 103）	**n = 98**	**n = 102**	**n = 103**	**n = 103**	**n = 103**	**n = 103**	**n = 103**
ベーチェット病の症状の新たな発現又は悪化が認められた患者	35 (35.7)	33 (32.4)	38 (36.9)	33 (32.0)	28 (27.2)	31 (30.1)	36 (35.0)
皮膚病変	23 (23.5)	23 (22.5)	27 (26.2)	25 (24.3)	23 (22.3)	23 (22.3)	27 (26.2)
関節炎	9 (9.2)	9 (8.8)	7 (6.8)	8 (7.8)	10 (9.7)	8 (7.8)	9 (8.7)
消化管症状	6 (6.1)	3 (2.9)	5 (4.9)	1 (1.0)	4 (3.9)	5 (4.9)	6 (5.8)
ぶどう膜炎	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)
中枢神経系症状	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.9)	3 (2.9)	3 (2.9)	4 (3.9)	4 (3.9)
血管症状	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群（N = 104）	**n = 102**	**n = 104**	**n = 104**	**n = 104**	**n = 104**	**n = 104**	**n = 104**
ベーチェット病の症状の新たな発現又は悪化が認められた患者	21 (20.6)	29 (27.9)	27 (26.0)	24 (23.1)	25 (24.0)	21 (20.2)	28 (26.9)
皮膚病変	13 (12.7)	19 (18.3)	20 (19.2)	17 (16.3)	18 (17.3)	16 (15.4)	20 (19.2)
関節炎	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (1.9)	2 (1.9)	2 (1.9)	4 (3.8)
消化管症状	7 (6.9)	12 (11.5)	7 (6.7)	6 (5.8)	8 (7.7)	6 (5.8)	7 (6.7)
ぶどう膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中枢神経系症状	1 (1.0)	1 (1.0)	5 (4.8)	2 (1.9)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.9)
血管症状	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

LOCF = last observation carried forward
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.14.2.

Table 29: プラセボ対照期でのベーチェット病の症状の新たな発現又は悪化（ITT 集団、日本人; LOCF）［BCT-002 試験］

	患者数（%）						
	投与 1 週	投与 2 週	投与 4 週	投与 6 週	投与 8 週	投与 10 週	投与 12 週
プラセボ群（N = 20）	**n = 20**	**n = 20**	**n = 20**	**n = 20**	**n = 20**	**n = 20**	**n = 20**
ベーチェット病の症状の新たな発現又は悪化が認められた患者	6 (30.0)	7 (35.0)	5 (25.0)	3 (15.0)	2 (10.0)	3 (15.0)	5 (25.0)
皮膚病変	3 (15.0)	4 (20.0)	2 (10.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	3 (15.0)
関節炎	2 (10.0)	2 (10.0)	1 (5.0)	2 (10.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	1 (5.0)
消化管症状	1 (5.0)	1 (5.0)	2 (10.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	2 (10.0)	2 (10.0)
ぶどう膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中枢神経系症状	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管症状	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群（N = 19）	**n = 19**	**n = 19**	**n = 19**	**n = 19**	**n = 19**	**n = 19**	**n = 19**
ベーチェット病の症状の新たな発現又は悪化が認められた患者	1 (5.3)	4 (21.1)	1 (5.3)	1 (5.3)	2 (10.5)	1 (5.3)	2 (10.5)
皮膚病変	1 (5.3)	4 (21.1)	1 (5.3)	1 (5.3)	2 (10.5)	1 (5.3)	2 (10.5)
関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化管症状	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ぶどう膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中枢神経系症状	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管症状	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

LOCF = last observation carried forward
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 2.2.14.2.1.

継続投与期（投与 12～64 週）

アプレミラスト群（プラセボ対照期から継続してアプレミラストが投与された）では、ベーチェット病の症状の新たな発現、再発又は悪化が認められた患者の割合は投与 64 週時点まで全般的に維持された（Table 30）。投与 12 週時点でアプレミラストに切り替えられたプラセボ群では、投与 64 週時点までベーチェット病の症状の新たな発現、再発又は悪化が認められた患者の割合が投与 12 週時点と比べて全般的に減少した。

日本人集団でも ITT 集団全体と同様の結果が得られた（Table 31）。

投与 64 週時点までの継続投与期では、アプレミラスト群でぶどう膜炎の新たな発現、再発又は悪化は認められなかったが、プラセボ群では 1 名に前部ぶどう膜炎（虹彩毛様体炎）が認められた（Table 30、5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Listing 16.2.6.6.1）。当該患者の眼科検査では異常所見は認められなかった（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Section 11.4.1.3.3.3）。

Table 30: 継続投与期でのベーチェット病の症状の新たな発現又は悪化（ITT 集団; 実測値）［BCT-002 試験］

	患者数（%）				
	投与 16 週	**投与 28 週**	**投与 40 週**	**投与 52 週**	**投与 64 週**
プラセボ群（N = 103）	**n = 83**	**n = 78**	**n = 73**	**n = 70**	**n = 68**
ベーチェット病の症状の新たな発現又は悪化が認められた患者	21 (25.3)	22 (28.2)	16 (21.9)	12 (17.1)	17 (25.0)
皮膚病変	11 (13.3)	17 (21.8)	14 (19.2)	9 (12.9)	13 (19.1)
関節炎	3 (3.6)	2 (2.6)	3 (4.1)	5 (7.1)	3 (4.4)
消化管症状	10 (12.0)	5 (6.4)	2 (2.7)	2 (2.9)	1 (1.5)
ぶどう膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
中枢神経系症状	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.1)	0 (0.0)	1 (1.5)
血管症状	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群（N = 104）	**n = 95**	**n = 92**	**n = 85**	**n = 80**	**n = 76**
ベーチェット病の症状の新たな発現又は悪化が認められた患者	20 (21.1)	12 (13.0)	19 (22.4)	19 (23.8)	23 (30.3)
皮膚病変	14 (14.7)	8 (8.7)	14 (16.5)	17 (21.3)	19 (25.0)
関節炎	2 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.3)	4 (5.3)
消化管症状	4 (4.2)	6 (6.5)	5 (5.9)	2 (2.5)	1 (1.3)
ぶどう膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中枢神経系症状	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.3)	1 (1.3)
血管症状	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

プラセボ群の患者には投与 12 週時点以降はアプレミラストが投与された。
Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.2.14.2.

Table 31: 継続投与期でのベーチェット病の症状の新たな発現又は悪化（ITT 集団、日本人; 実測値）［BCT-002 試験］

	患者数（%）				
	投与 16 週	投与 28 週	投与 40 週	投与 52 週	投与 64 週
プラセボ群（N = 20）	**n = 16**	**n = 15**	**n = 14**	**n = 14**	**n = 14**
ベーチェット病の症状の新たな発現又は悪化が認められた患者	3 (18.8)	3 (20.0)	2 (14.3)	3 (21.4)	5 (35.7)
皮膚病変	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (7.1)	2 (14.3)	4 (28.6)
関節炎	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化管症状	2 (12.5)	2 (13.3)	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (7.1)
ぶどう膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中枢神経系症状	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管症状	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アプレミラスト群（N = 19）	**n = 17**	**n = 17**	**n = 15**	**n = 12**	**n = 12**
ベーチェット病の症状の新たな発現又は悪化が認められた患者	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (16.7)
皮膚病変	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (16.7)
関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化管症状	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ぶどう膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中枢神経系症状	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管症状	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

プラセボ群の患者には投与 12 週時点以降はアプレミラストが投与された。
Source: 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 2.2.14.2.1.

4.6.5.4. 眼科所見

ベースライン時の眼科検査の結果はプラセボ群とアプレミラスト群でいずれも正常であった（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.1.6.1.1）。

ベースライン時に活動性の前部又は後部のぶどう膜炎を有する患者はいなかった。

眼科検査の結果、アプレミラスト投与集団ではぶどう膜炎は認められなかった。プラセボ群では、治験薬投与後にぶどう膜炎が以下の 2 名に発現した（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Listing 16.2.6.8）。

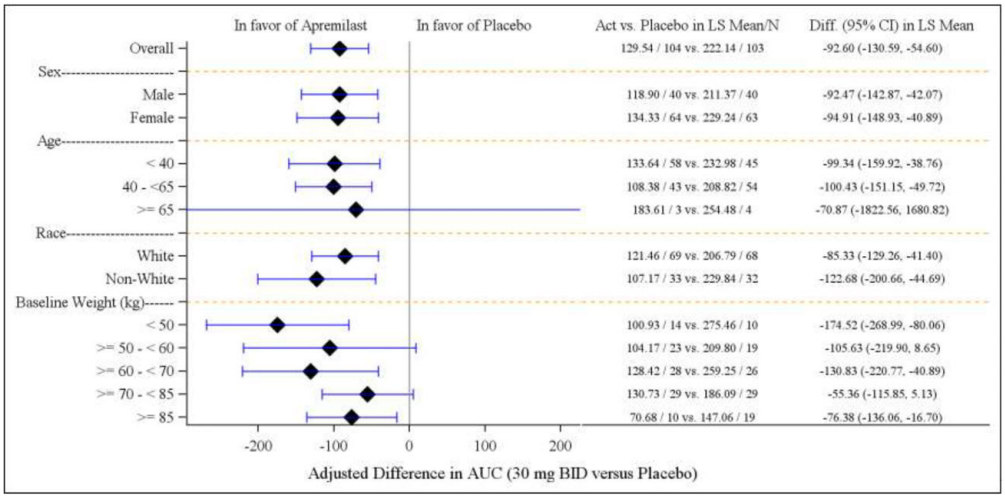
- 後部ぶどう膜炎の既往歴を有する患者が効果不十分により試験中止となった。試験中止時（投与 26 日目）に眼科検査を行ったところ、全ぶどう膜炎が確認された。ステロイド点眼薬及び低用量の全身用副腎皮質ステロイド薬で治療を行った。3 日後に規定外来院での眼科検査でも全ぶどう膜炎が認められた。その翌週及び経過観察時の眼科検査では全ぶどう膜炎は認められなかった。
- 前部ぶどう膜炎及び虹彩毛様体炎の既往歴を有する患者が投与 15 日目の規定外来院での眼科検査を受けた際、前部虹彩炎、虹彩毛様体炎、前部毛様体炎が認められた。ステロイド点眼薬で治療を行った。投与 50 日目の規定外来院での眼科検査ではぶどう膜炎は認められなかった。投与 12 週（85 日）時点の眼科検査では、前部虹彩炎、虹彩毛様体炎、前部毛様体炎が認められたが、当該時点では治療は行わなかった。患者は試験を完了したが、最終的な眼科検査は行われなかった。

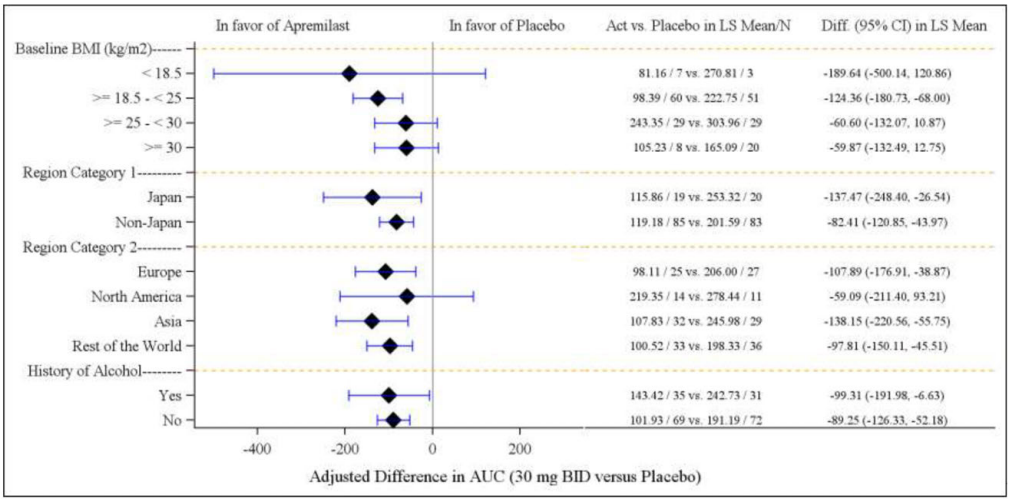
4.6.6. 有効性のサブグループ解析

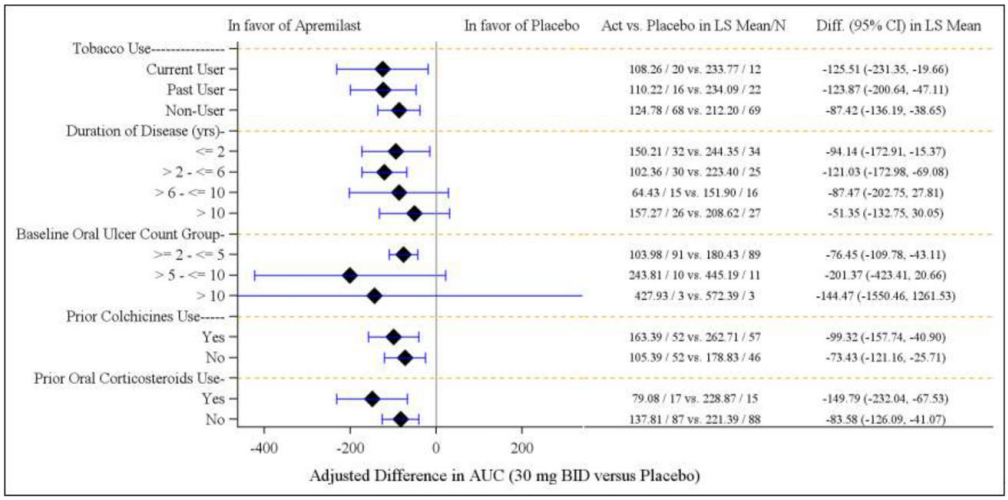
BCT-002 試験の有効性の主要評価項目である投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の AUC_{W12} に対し、患者背景（性別、人種、年齢、地域、ベースライン時の体重カテゴリー、ベースライン時の BMI カテゴリー、飲酒歴、喫煙歴）、ベーチェット病の疾患特性（罹病期間及びベースライン時の口腔潰瘍数カテゴリー等）、ベーチェット病に対する過去の治療歴（colchicine 及び経口副腎皮質ステロイド）によるサブグループ解析を行った。その結果を Figure 18 に示す。

検討したすべてのサブグループで、アプレミラスト群での口腔潰瘍数の AUC_{W12} に対する治療効果はプラセボ群と比較して良好であることが確認された。患者背景、ベースライン時の疾患特性（罹病期間やベースライン時の口腔潰瘍数等）、地域、colchicine 及び副腎皮質ステロイドの前治療歴でプラセボ群と比べてアプレミラスト群で良好な治療効果が認められた。

Figure 18: 口腔潰瘍数の時間曲線下面積（AUC_{W12}）に対するサブグループ解析（ITT 集団; MI）［BCT-002 試験］







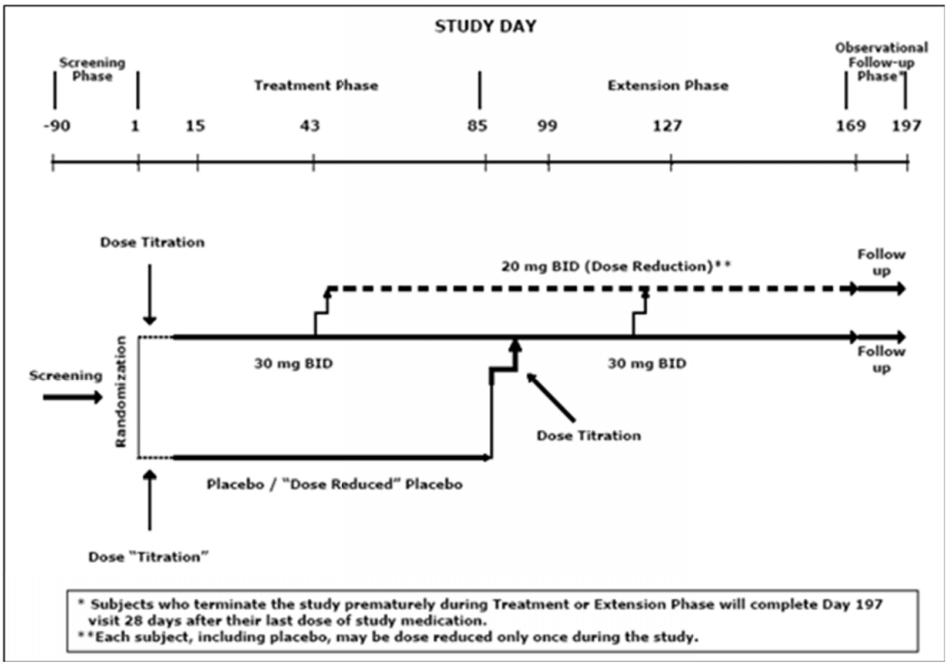
AUC = 口腔潰瘍数の時間曲線下面積; BID = 1 日 2 回投与; BMI = 体格指数; CI = 信頼区間; LS mean = 最小二乗平均; MI = multiple imputation
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Figure 14.2.1.2.

4.7. BCT-001 試験

4.7.1. 試験デザイン

BCT-001 試験は、ベースライン時に 2 個以上の口腔潰瘍を有するベーチェット病患者を対象とした海外第 2 相試験であり、多施設共同ランダム化プラセボ対照二重盲検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。本試験は、スクリーニング期（割付前 3 ヵ月間）、プラセボ対照期（プラセボ対照、12 週間）、継続投与期（盲検下、12 週間）及び追跡調査期（4 週間）の 4 期で構成された（Figure 19）。

Figure 19:BCT-001 試験のデザインの概要



20 mg BID = アプレミラスト群; 30 mg BID = アプレミラスト群

BCT-001 試験の対象である口腔潰瘍を有するベーチェット病患者は、ISG 基準に基づいてベーチェット病と診断され、スクリーニング前 28 日間に活動性潰瘍（口腔又は外陰部）が認められ、ランダム割付時に口腔潰瘍を 2 個以上有する患者とした（2.7.3-2.2.2 項）。

スクリーニング期に適格と判定された患者はプラセボ対照期に移行し、以下のアプレミラスト群又はプラセボ群に 1：1 でランダムに割付けられ、治験薬が 12 週間投与された。また、ランダム化の際には、性別で層別割付した。

- アプレミラスト群：アプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回 12 週間経口投与
- プラセボ群：プラセボを 1 日 2 回 12 週間経口投与

なお、アプレミラストの消化管に対する潜在的副作用（主に軽度～中等度の悪心）を軽減し、忍容性を高めるため、最初の 1 週間は用量を漸増することとし、投与 1～2 日目は 10 mg、3～4 日目は 20 mg、5～7 日目は 30 mg、その後は投与 12 週時点まで 30 mg のアプレミラスト（又はプラセボ）をそれぞれ 1 日 2 回投与した。用量漸増後（8 日目以降）、治験薬に対する忍容性が不良であった場合には、治験担当医師が治験依頼者と協議の上、アプレミラスト 20 mg（又はプラセボ）の 1 日 2 回投与に減量できることとした。また、各患者は試験期間中（すべての期を含む）に 1 回のみ減量可能とした。

プラセボ対照期を完了したアプレミラスト群及びプラセボ群の患者は継続投与期に移行し、プラセボ対照期での盲検性は維持されたまま、すべての患者にアプレミラスト 30 mg が 1 日 2 回 12 週間投与された。

治験薬の投与を終了した患者（何らかの理由で治験薬の投与を中止した患者を含む）はすべて、追跡調査期に移行し、治験薬最終投与 28 日後まで追跡調査した。

本試験では 2012 年 5 月[redacted]日に最後の患者の最終観察が終了しており、最終解析が実施されている。

なお、併用治療の規定として、副腎皮質ステロイド（外用）、免疫抑制剤、生物学的製剤の使用は不可とした。低用量の prednisone（10 mg/日相当以下）の使用は可とした。

4.7.2. 有効性の結果の概括

BCT-001 試験では、計 111 名がプラセボ対照期でランダム割付けされ、その内訳はプラセボ群 56 名、アプレミラスト群 55 名であった。投与 12 週時点での口腔潰瘍数の最小二乗平均はプラセボ群で 2.0、アプレミラスト群で 0.4 であり、アプレミラスト群で統計学的に有意に少なかった（$p < 0.0001$）。投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の AUC_{W12} の最小二乗平均はプラセボ群で 157.82（132.26～183.37）、アプレミラスト群で 67.74（41.44～94.04）であり、アプレミラスト群で有意に小さく（nominal $p < 0.0001$）、プラセボ群と比較してアプレミラスト群では AUC が 57%減少した。アプレミラスト群ではアプレミラスト投与 2 週後（初回の評価時点）で口腔潰瘍数の減少が認められ、投与 24 週時点まで効果が維持された。また、VAS による口腔潰瘍疼痛スコアの推移は、プラセボ群、アプレミラスト群ともに口腔潰瘍数の推移と同様であった。投与 12 週時点でのアプレミラスト群（−44.7）での口腔潰瘍疼痛 VAS スコアのベースラインからの変化量（低下）はプラセボ群（−16.0）の 2 倍を超えていた（nominal $p < 0.0001$）。投与 12 週時点で、プラセボ群と比べてアプレミラスト群でベーチェット病の活動性及び BD QOL の有意な改善が認められた（nominal $p < 0.0412$：BSAS、BDCAF、BD QOL スコア、SF-36v2 の身体的側面及び身体機能スコア）。ベースライン時に外陰部潰瘍を有していた患者は少なかった。投与 85 日目（投与 12 週時点）で完全寛解を示した患者の割合はプラセボ群（3/6 名、50.0%）と比べてアプレミラスト群（10/10 名、100.0%）で高かった。

4.8. 有効性の結論

本一変申請のピボタル試験である国際共同第 3 相 BCT-002 試験の結果、ベーチェット病による口腔潰瘍に対するアプレミラストの有効性が示された。また、第 2 相 BCT-001 試験の 111 名の患者から得られたデータは、ベーチェット病による口腔潰瘍に対するアプレミラストの有効性を支持するものであった。BCT-002 試験のアプレミラスト投与期間は最長 64 週間であった。今回、アプレミラストの早急かつ持続的な治療効果を説明するべく、BCT-002 試験の有効性データを提示している。また、当該治療効果を支持するデータとして、BCT-001 試験の 24 週間の有効性データも含めた。

BCT-002 試験での 12 週間のプラセボ対照期での有効性は、日本人を含む ITT 集団 207 名（プラセボ群 103 名、アプレミラスト群 104 名）を対象に解析した。このうち、12 週間を完了した患者はプラセボ群 83 名（80.6%）、アプレミラスト群 96 名（92.3%）であった。プラセボ対照期を完了した 179 名中、178 名が継続投与期に移行し、178 名中 143 名（80.3%）が継続投与期を完了した。ランダム割付けされた 207 名中 138 名（66.7%）が試験を完了した（プラセボ対照期、継続投与期、及び追跡調査期を完了した）。

ベースライン時の患者背景、ベーチェット病の疾患特性、ベーチェット病の症状の既往、ベーチェット病に対する前治療薬は、プラセボ群とアプレミラスト群との間で同様であり、ベーチェット病の一般的な患者集団を代表するものであった。ベースライン時にすべての患者は口腔潰瘍を有しており、口腔潰瘍数の平均値は 4.1 個で、ほとんどの患者（87.0%）での口腔潰瘍数は 2～5 個であった。口腔潰瘍疼痛、疾患活動性、患者の QOL の平均値から判断して、疾患の活動性は中等度であった。主な患者の地域は疫学上のベーチェット病の患者分布と同様であった。

BCT-002 試験では、ベーチェット病による口腔潰瘍に対するアプレミラストの治療ベネフィットが示された。有効性の主要評価項目が達成され、投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の AUC_{W12} がプラセボ群と比べてアプレミラスト群で統計学的に有意に低下した。口腔潰瘍数の AUC_{W12} の最小二乗平

均はプラセボ群で 222.14、アプレミラスト群で 129.54 であり、プラセボ群と比べてアプレミラスト群で 42%減少した。また、アプレミラスト群では、口腔潰瘍数（平均値）の有意（nominally significant）かつ意義のある減少がすべての評価時点で認められ、早ければアプレミラスト投与開始 1 週後から減少し、その効果は投与 12 週時点まで持続した。BCT-001 試験でもアプレミラスト群で投与 12 週時点での口腔潰瘍数の統計学的に有意な減少が認められ、ベーチェット病による口腔潰瘍に対するアプレミラストの有効性のエビデンスを支持する結果が得られた。

BCT-002 試験では、アプレミラストの有効性の評価として、主要評価項目である口腔潰瘍数の AUC_{W12} に対して複数のサブグループ解析を実施した。その結果、プラセボ群と比較して、アプレミラスト群での口腔潰瘍数の AUC_{W12} に対する良好な治療効果は、ベースライン時の患者背景、疾患特性、地域、colchicine 及び副腎皮質ステロイドの前投与歴等の検討を行ったいずれのサブグループでも認められた。重要なことは、地域によらずアプレミラストの良好な治療効果が認められたことである。

プラセボ対照期での複数の副次評価項目でもベーチェット病による口腔潰瘍に対するアプレミラストの治療効果が認められた。アプレミラストの治療効果は主観的及び客観的なエビデンスに基づいて確認されており、（1）投与 12 週時点の口腔潰瘍疼痛、（2）投与 12 週時点での口腔潰瘍の完全寛解割合、（3）投与 6 週時点までに完全寛解を示し、かつ 6 週以上効果が持続した患者の割合、（4）口腔潰瘍の完全寛解までの期間、（5）完全寛解後に口腔潰瘍が再発しなかった患者の割合、（6）完全寛解後の口腔潰瘍の再発までの期間、（7）口腔潰瘍の完全寛解後に再発した口腔潰瘍数、等の項目に対して、アプレミラスト群で統計学的に有意な改善効果が認められた。

投与 12 週時点での口腔潰瘍疼痛の VAS スコアは、プラセボ群と比べて、アプレミラスト群で統計学的に有意に減少し（ベースラインからの変化量の最小二乗平均はプラセボ群で−15.9 mm、アプレミラスト群で−40.7 mm、$p < 0.0001$）、アプレミラスト群での減少量はプラセボ群の 2.5 倍を超えた。この口腔潰瘍疼痛スコアの有意な減少は口腔潰瘍数の減少と連動しており、アプレミラスト群での口腔潰瘍疼痛の減少はすべての評価時点で認められ、早ければアプレミラスト投与開始 1 週後から減少し、その効果は投与 12 週時点まで持続した。BCT-001 試験でも、口腔潰瘍疼痛スコアの減少が投与 12 週時点まで認められ、ベーチェット病による口腔潰瘍を有する患者でのアプレミラストの有効性のエビデンスを支持する結果が得られた。

口腔潰瘍及び口腔潰瘍疼痛に対する臨床的に意義のある改善効果は、投与 12 週時点で口腔潰瘍が完全寛解していた患者の割合がプラセボ群と比べてアプレミラスト群で統計学的に有意に高かったことからも支持された（プラセボ群 22.3%、アプレミラスト群 52.9%、$p < 0.0001$）。また、口腔潰瘍の完全寛解までの期間の中央値もプラセボ群と比べてアプレミラスト群で統計学的に有意に短く（$p < 0.0001$）、ハザード比は 2.400 であった。加えて、プラセボ対照期で投与 6 週時点までに口腔潰瘍が完全寛解し、かつその効果が 6 週以上持続した患者の割合もプラセボ群と比べてアプレミラスト群で統計学的に有意に高かった（プラセボ群 4.9%、アプレミラスト群 29.8%、$p < 0.0001$）。

その他、完全寛解後の投与 12 週時点までに口腔潰瘍が再発しなかった患者の割合や完全寛解後の再発までの期間でも、プラセボ群と比べてアプレミラスト群で口腔潰瘍の改善効果（nominally significant）が認められた。また、完全寛解後の投与 12 週時点までに再発した口腔潰瘍数も、プラセボ群と比べてアプレミラスト群で少なく（nominally significant）、この結果からも全身療法の対象となる成人患者でのベーチェット病による口腔潰瘍に対するアプレミラストのベネフィットが示された。

アプレミラスト群での口腔潰瘍の改善効果は投与 64 週時点（BCT-002 試験）又は投与 24 週時点（BCT-001 試験）まで持続した。また、プラセボ群の患者には投与 12 週時点でアプレミラスト投与が開始されたが、その後アプレミラスト群と同様の口腔潰瘍に対する改善効果が認められた。

口腔潰瘍に対するアプレミラストの改善効果は、投与 12 週時点の BSAS 及び BDCAF（BDCAI、患者による評価、医師による評価）を用いたベーチェット病の疾患活動性の評価で、アプレミラスト群ではプラセボ群と比べて統計学的に有意に改善したことからも支持された。BSAS 及び BDCAF は口腔潰瘍の他、外陰部潰瘍、皮膚、関節、消化管、眼、中枢神経系、血管系等の病変を評価できるバリデートされた評価法である。

患者報告の結果から、患者の健康関連 QOL や BD QOL に対するアプレミラストの改善効果も示された。投与 12 週時点での BD QOL の平均スコアでアプレミラスト群はプラセボ群と比べて統計学的に有意に改善した。また、SF-36v2 の身体機能スコア、身体的側面サマリースコア、精神的側面サマリースコアでもプラセボ群と比べてアプレミラスト群で有意（nominally significant）な改善が認められた。これは、ベーチェット病患者に対し、アプレミラストが重要かつ臨床的に意義のあるベネフィットを有することの強いエビデンスである。このように BDCAF、BSAS、BD QOL のデータから、アプレミラストがベーチェット病の活動性及び QOL を全体的に改善することが確認された。BCT-001 試験でも BSAS、BDCAF、BD QOL、SF-36v2 の身体機能スコア及び身体的側面サマリースコアが評価され、ベーチェット病による口腔潰瘍を有する患者に対してアプレミラストの有効性を支持するエビデンスが得られた。

口腔潰瘍はベーチェット病の最もよくみられる症状であるが、その他の症状も患者の QOL に影響し、重篤な後遺症となることがある。そのため、BCT-002 試験では口腔潰瘍以外のベーチェット病の複数の症状も評価した。これらの症状を評価することで、口腔潰瘍に対するアプレミラストの長期投与がその他のベーチェット病の症状にもたらす効果も評価できると考えられた。その結果、全体としてプラセボ投与と比較してアプレミラスト投与によって症状が改善する傾向、又は新たな症状の発現や悪化、再発は認められないという傾向が示された。なお、アプレミラスト投与時にベーチェット病の再燃（ベーチェット病フレア）が一部の患者で認められたが、主要臓器病変の新たな発症又は悪化はみられなかった。

また、BCT-002 試験では、外陰部潰瘍、皮膚病変、関節炎に対する有効性を明確に評価するデザインではなかったが、全体的な結果からアプレミラストが外陰部潰瘍に対して良好な治療効果を有する傾向が示された。ただし、外陰部潰瘍を有する患者数が少なかったため、確定的な結論を導き出すことはできない。一方、皮膚病変を評価する PGA では明らかな治療効果は認められなかった。ベースライン時のスコア化された皮膚病変の程度が低かったため、評価対象であった皮膚病変の 3 つのカテゴリーの変化を PGA では検出できなかった。また、圧痛関節数はプラセボ群よりもアプレミラスト群で大幅に減少したが、腫脹関節数では明らかな治療効果は認められなかった。ベースライン時に活動性の腫脹関節を有する患者数が少なく、治療群間でも差がみられた。さらに、患者報告による現在のベーチェット病の症状では、ぶどう膜炎、関節炎、皮膚病変、血管症状、胃腸症状、中枢神経系症状を評価した。口腔潰瘍又は外陰部潰瘍以外のベーチェット病の症状の新たな発現や再発又は悪化が認められた患者の割合は、投与 12 週時点までのすべての評価時点でプラセボ群よりもアプレミラスト群で低かった。全体としてアプレミラスト群でブドウ膜炎や血管炎（胃腸管血管炎を含む）が悪化する徴候は認められなかった。プラセボ対照期では、ブドウ膜炎はアプレミラスト群では認められず、プラセボ群では新たな発現、再発又は悪化が 4 名に 5 件認められた。眼科検査では、ベースライン後の評価時点でプラセボ群の 2 名にぶどう膜炎が認められた。

アプレミラストを 1 年以上投与されたアプレミラスト群の患者では、投与 12 週時点で認められた口腔潰瘍に関する複数の評価項目（口腔潰瘍数、口腔潰瘍疼痛、口腔潰瘍が完全寛解した患者の割合、口腔潰瘍の臨床的奏効を示した患者の割合）の改善、ベーチェット病の活動性、及び QOL の評価の改善が、投与 64 週時点まで維持された。プラセボ群では、投与 12 週時点でアプレミラストが投与開始された以降、同様の効果が認められ、投与 64 週時点まで維持された。アプレミラストの投与終了 4 週間後には、いずれの群でも口腔潰瘍の評価項目の悪化が認められた。

BCT-002 試験には日本人患者 39 名が含まれており、当該日本人集団でも主要評価項目である口腔潰瘍数の AUC_{W12} をはじめ、口腔潰瘍の完全寛解、口腔潰瘍疼痛、ベーチェット病の疾患活動性や QOL の評価項目に対し、その有効性は全体集団の結果と同様に良好であった。

以上、ベーチェット病患者にアプレミラストの 30 mg を 1 日 2 回経口投与したとき、ベーチェット病の最もよくみられる症状である口腔潰瘍を有し、全身療法の対象となる成人患者に対する様々な評価項目で改善効果が認められ、ベーチェット病の疾患活動性や QOL に対しても改善効果が得られており、これらの結果からベーチェット病による口腔潰瘍の治療薬としてアプレミラストが有効であることの強いエビデンスが示された。したがって、アプレミラストはベーチェット病による口腔潰瘍を有する全身療法の対象となる成人患者にとって新たな治療薬になりうると考える。

5. 安全性の概括評価

ベーチェット病患者に対するアプレミラストの安全性を評価した臨床試験は、国際共同第 3 相 BCT-002 試験及び海外第 2 相 BCT-001 試験の 2 試験であり、BCT-002 試験には日本からも参加した。したがって、本一変申請では当該 2 試験を安全性評価対象試験としてアプレミラストの安全性を評価している。

本項では、本申請のピボタル試験である BCT-002 試験の結果を主に記述し、BCT-001 の結果は 2.5-5.6 項に簡潔に記載する。

5.1. 安全性解析対象集団及び安全性の評価方法

BCT-002 試験では、安全性の評価として、有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、重篤な有害事象、死亡、特に注目すべき有害事象、臨床検査値、バイタルサイン等を検討した。BCT-002 試験では 12 週間のプラセボ対照期とそれに続く 52 週間の継続投与期を設定した。

- プラセボ対照期では、「プラセボ群又はアプレミラスト群にランダム割付けされ、治験薬が 1 回以上投与された患者」を安全性解析対象集団とした。プラセボ対照期は、治験薬投与開始日から投与 12 週時点までの期間を示す。
- アプレミラスト投与期間では、「プラセボ群又はアプレミラスト群にランダム割付けされた患者のうち、プラセボ対照期又は継続投与期にアプレミラストが 1 回以上投与された患者」をアプレミラスト投与集団と定義した。アプレミラスト投与期間は、プラセボ群では、投与 12 週時点から試験終了まで、アプレミラスト群では、治験薬投与開始日から試験終了までを示す。

BCT-002 試験の解析では、有害事象のコーディングに MedDRA の version 20.0 の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）を用いた。また、器官別又は症候群別の有害事象として、MedDRA の標準検索式（SMQ）及び申請者が作成した検索式（Sponsor Created Queries、SCQ）を用いた評価も実施した。器官別又は症候群別の解析では有害事象のコーディングに MedDRA version 20.0 を用いた。

5.2. 全般的な曝露状況

プラセボ対照期

BCT-002 試験のプラセボ対照期での治験薬の曝露状況を Table 32 に示す。

BCT-002 試験のプラセボ対照期では、プラセボ群 103 名、アプレミラスト群 104 名にそれぞれ治験薬が投与され、これらをプラセボ対照期の安全性解析対象集団とした。このうち日本人患者は、プラセボ群 20 名、アプレミラスト群 19 名であった。

プラセボ対照期での治験薬投与期間の平均値は、安全性解析対象集団全体のプラセボ群で 10.69 週、アプレミラスト群で 11.55 週であり、日本人集団のプラセボ群で 10.29 週、アプレミラスト群で 11.02 週であった。

安全性解析対象集団全体で治験薬が 12 週以上投与された患者の割合はプラセボ群（71 名、68.9%）と比べてアプレミラスト群（81 名、77.9%）で高かった（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.1.11.1）。

Table 32: プラセボ対照期での治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）［BCT-002 試験］

		全体集団		日本人集団	
		プラセボ群 N = 103	アプレミラスト群 N = 104	プラセボ群 N = 20	アプレミラスト群 N = 19
治験薬投与期間（人年）	n	103	104	20	19
	合計	21.1	23.0	3.9	4.0
	平均値（SD）	0.20 (0.065)	0.22 (0.045)	0.20 (0.070)	0.21 (0.059)
	中央値	0.23	0.23	0.23	0.23
	最小値, 最大値	0.00, 0.27	0.01, 0.28	0.02, 0.24	0.01, 0.24
治験薬投与期間（週）	n	103	104	20	19
	平均値（SD）	10.69 (3.400)	11.55 (2.351)	10.29 (3.640)	11.02 (3.065)
	中央値	12.00	12.00	12.00	12.00
	最小値, 最大値	0.1, 14.3	0.4, 14.9	1.1, 12.3	0.4, 12.3
治験薬投与期間の分布、n（%）	≥ 1 日	103 (100.0)	104 (100.0)	20 (100.0)	19 (100.0)
	< 2 週	5 (4.9)	3 (2.9)	1 (5.0)	1 (5.3)
	≥ 2～< 6 週	10 (9.7)	3 (2.9)	2 (10.0)	1 (5.3)
	≥ 6～< 10 週	4 (3.9)	1 (1.0)	1 (5.0)	0 (0.0)
	≥ 10～< 12 週	13 (12.6)	16 (15.4)	4 (20.0)	3 (15.8)
	≥ 12 週	71 (68.9)	81 (77.9)	12 (60.0)	14 (73.7)

SD = 標準偏差; 治験薬投与期間 = 治験薬の投与開始日からプラセボ対照期での最終投与日までの期間
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.1.11.1, Table 2.1.11.1.1.

アプレミラスト投与期間

BCT-002 試験のプラセボ対照期又は継続投与期でアプレミラストが投与された患者 187 名（プラセボ群 83 名、アプレミラスト群 104 名）をアプレミラスト投与集団とした。このうち日本人患者は 35 名（プラセボ群 16 名、アプレミラスト群 19 名）であった。

アプレミラスト投与期間の平均値は、アプレミラスト投与集団全体で 50.14 週であり、当初の割付群別ではプラセボ群で 45.65 週、アプレミラスト群で 53.73 週であった（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.1.11.2）。全体で 146 名にアプレミラストが 48 週以上投与されており、124 名には 52 週以上投与された。

日本人集団でのアプレミラスト投与期間の平均値は 48.13 週であり、当初の割付群別ではプラセボ群で 46.88 週、アプレミラスト群で 49.20 週であった（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 2.1.11.2.1）。日本人集団の全体で 26 名にアプレミラストが 48 週以上投与されており、24 名には 52 週以上投与された。

5.3. 有害事象

5.3.1. 有害事象の概要

プラセボ対照期

BCT-002 試験のプラセボ対照期での有害事象の発現状況の概要を Table 33 に示す。

プラセボ対照期での有害事象の発現状況はプラセボ群とアプレミラスト群で全般的に同様であった。プラセボ対照期の安全性解析対象集団全体での有害事象の発現割合はプラセボ群で 71.8%（74/103 名）、アプレミラスト群で 78.8%（82/104 名）であった。重度の有害事象、重篤な有害事象、治験

薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群とアプレミラスト群で同様であった。また、死亡に至った有害事象はいずれの群でも認められなかった。

一方、日本人集団での有害事象の発現割合はプラセボ群で 75.0%（15/20 名）、アプレミラスト群で 73.7%（14/19 名）であった。また、重篤な有害事象がアプレミラスト群で 1 名（5.3%）に発現した他は、重度の有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象は、いずれの群でも認められなかった。

Table 33:プラセボ対照期での有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）［BCT-002 試験］

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 N = 103 n (%)	アプレミラスト群 N = 104 n (%)	プラセボ群 N = 20 n (%)	アプレミラスト群 N = 19 n (%)
有害事象	74 (71.8)	82 (78.8)	15 (75.0)	14 (73.7)
治験薬との関連性が否定できない有害事象	37 (35.9)	60 (57.7)	8 (40.0)	11 (57.9)
重度の有害事象	6 (5.8)	6 (5.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	4 (3.9)	3 (2.9)	0 (0.0)	1 (5.3)
治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の休薬に至った有害事象	6 (5.8)	9 (8.7)	3 (15.0)	2 (10.5)
治験薬の投与中止に至った有害事象	5 (4.9)	3 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.1.1, Table 2.3.1.1.1.

アプレミラスト投与期間

アプレミラスト投与期間のアプレミラスト投与集団全体（187 名）での有害事象の発現割合は 85.6%（160 名）、重度の有害事象の発現割合は 11.2%（21 名）、重篤な有害事象の発現割合は 9.1%（17 名）、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 8.0%（15 名）であり、死亡に至った有害事象は認められなかった。アプレミラストの曝露期間で調整した有害事象の 100 人年あたりの発現率（EAIR/100 人年）を、プラセボ対照期のアプレミラスト群とアプレミラスト投与期間のアプレミラスト投与集団全体で比較した結果、有害事象（プラセボ対照期のアプレミラスト群：1039.6、アプレミラスト投与期間のアプレミラスト投与集団全体：384.8）、治験薬との関連性が否定できない有害事象（それぞれ 515.9、96.7）、重度の有害事象（それぞれ 27.0、12.4）、重篤な有害事象（それぞれ 13.2、9.8）、治験薬の休薬に至った有害事象（それぞれ 41.6、16.7）、治験薬の投与中止に至った有害事象（それぞれ 13.0、8.4）のいずれもプラセボ対照期のアプレミラスト群と比べてアプレミラスト投与期間のアプレミラスト投与集団で上昇することはなく、アプレミラストの投与期間が長くなることで発現率が上昇するエビデンスは認められなかった（2.7.4 項 Table 23）。

一方、日本人集団全体（35 名）での有害事象の発現割合は 97.1%（34 名）、重度の有害事象の発現割合は 8.6%（3 名）、重篤な有害事象の発現割合は 11.4%（4 名）、治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合は 11.4%（4 名）、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 11.4%（4 名）であり、死亡に至った有害事象は認められなかった（2.7.4 項 Table 24）。

5.3.2. 比較的よくみられた有害事象

プラセボ対照期

比較的よくみられた有害事象（いずれかの群で PT の発現割合 5%以上）の発現状況を Table 34 に示す。また、日本人集団で比較的よくみられた有害事象（いずれかの群で PT の発現患者数 2 名以上）の発現状況を Table 35 に示す。BCT-002 試験のプラセボ対照期の安全性解析対象集団全体で SOC 別の主な有害事象は、「胃腸障害」、「感染症および寄生虫症」、「神経系障害」、「筋骨格系および結合組織障害」であった。プラセボ群と比べてアプレミラスト群で発現割合が 5%以上高かった SOC 別の有害事象は「胃腸障害」及び「感染症および寄生虫症」であった。

安全性解析対象集団全体での PT 別での主な有害事象（いずれかの群で発現割合 5%以上）は「下痢」、「悪心」、「頭痛」、「上気道感染」、「上腹部痛」、「嘔吐」、「背部痛」、「ウイルス性上気道感染」、「関節痛」であった。全体で発現割合が高かった有害事象は、プラセボ群と比べてアプレミラスト群で発現割合が高かった。アプレミラスト群の PT 別の主な有害事象（発現割合 10%以上）は「下痢」（43 名、41.3%）、「悪心」（20 名、19.2%）、「頭痛」（15 名、14.4%）、「上気道感染」（12 名、11.5%）であった。このうち、プラセボ群に比べて発現割合が 10%以上高かった有害事象は「下痢」であった。

BCT-002 試験の治験実施計画書では、特に注目すべき有害事象として、1 日に 2 回以上の水様便／液状便を「治験実施計画書で規定した下痢」と規定している。プラセボ対照期に、プラセボ群の 17.5%（18/103 名）及びアプレミラスト群の 31.7%（33/104 名）に「治験実施計画書で規定した下痢」が発現した（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.3.1.1）。「治験実施計画書で規定した下痢」の多くはプラセボ群（52.0%）、アプレミラスト群（58.3%）のいずれでも治験薬投与開始後 30 日以内に発現した。アプレミラスト群で投与開始後 30 日以内に発現した「治験実施計画書で規定した下痢」の多くは投与開始後 3 日以内に発現した（22.9%）（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.3.4.1）。持続期間は 30 日間以下（プラセボ群 80.0%、アプレミラスト群 70.8%）であることが多く、アプレミラスト群ではそのほとんど（24/34 件）は 15 日間以内であった。アプレミラスト群で発現した「治験実施計画書で規定した下痢」の多くは発現後 23 日以内に回復した（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.3.3.1）。

日本人集団では、アプレミラスト群（19 名）の PT 別の主な有害事象（発現患者数 2 名以上）は「下痢」（9 名、47.4%）、「ウイルス性上気道感染」、「悪心」（各 4 名、21.1%）、「頭痛」（3 名、15.8%）、「背部痛」（2 名、10.5%）であった。

Table 34: プラセボ対照期で比較的よくみられた有害事象の発現状況（安全性解析対象集団、いずれかの群で基本語の発現割合 5%以上）［BCT-002 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	プラセボ群 N = 103 n (%)	アプレミラスト群 N = 104 n (%)
有害事象	**74 (71.8)**	**82 (78.8)**
感染症および寄生虫症	**26 (25.2)**	**33 (31.7)**
上気道感染	5 (4.9)	12 (11.5)
ウイルス性上気道感染	5 (4.9)	7 (6.7)
神経系障害	**19 (18.4)**	**24 (23.1)**
頭痛	11 (10.7)	15 (14.4)
胃腸障害	**41 (39.8)**	**58 (55.8)**
下痢	21 (20.4)	43 (41.3)
悪心	11 (10.7)	20 (19.2)
上腹部痛	2 (1.9)	9 (8.7)
嘔吐	2 (1.9)	9 (8.7)
筋骨格系および結合組織障害	**15 (14.6)**	**17 (16.3)**
背部痛	6 (5.8)	8 (7.7)
関節痛	3 (2.9)	6 (5.8)

有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の SOC 及び PT を用いて表示。
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.2.1.

Table 35: プラセボ対照期で比較的よくみられた有害事象の発現状況（日本人集団、いずれかの群で基本語の発現患者数 2 名以上）［BCT-002 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	プラセボ群 N = 20 n (%)	アプレミラスト群 N = 19 n (%)
有害事象	**15 (75.0)**	**14 (73.7)**
感染症および寄生虫症	**7 (35.0)**	**8 (42.1)**
ウイルス性上気道感染	3 (15.0)	4 (21.1)
咽頭炎	2 (10.0)	0 (0.0)
神経系障害	**6 (30.0)**	**5 (26.3)**
頭痛	2 (10.0)	3 (15.8)
胃腸障害	**10 (50.0)**	**11 (57.9)**
下痢	7 (35.0)	9 (47.4)
悪心	0 (0.0)	4 (21.1)
便秘	2 (10.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**1 (5.0)**	**2 (10.5)**
背部痛	0 (0.0)	2 (10.5)

有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の SOC 及び PT を用いて表示。
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 2.3.1.2.1.

アプレミラスト投与期間

アプレミラスト投与集団全体（187 名）での SOC 別の主な有害事象（発現割合 20%以上）は「胃腸障害」（108 名、57.8%）、「感染症および寄生虫症」（88 名、47.1%）、「神経系障害」（55 名、29.4%）、「筋骨格系および結合組織障害」（54 名、28.9%）であり、プラセボ対照期と同様であった（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.2.2）。

プラセボ対照期のアプレミラスト群とアプレミラスト投与期間のアプレミラスト投与集団全体での EAIR/100 人年を比較した結果、アプレミラストの投与期間が長くなることで、いずれかの群で発現割合が 5%以上であった SOC の発現率が上昇するエビデンスは認められなかった。

アプレミラスト投与集団全体（187 名）での PT 別の主な有害事象（発現割合 10%以上）は「下痢」（74 名、39.6%）、「頭痛」（38 名、20.3%）、「悪心」（36 名、19.3%）、「上気道感染」（26 名、13.9%）、「上腹部痛」（20 名、10.7%）、「ウイルス性上気道感染」（20 名、10.7%）であった。

アプレミラスト投与期間で発現割合が高かった有害事象（いずれかの群で発現割合 5%以上）は、プラセボ対照期で発現した事象に加え、「不眠症」及び「腹痛」であった（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.4.1.2）。アプレミラスト投与期間で発現割合が高かったこれらの有害事象の EAIR/100 人年は、「不眠症」を除き、アプレミラスト投与期間のいずれの群もプラセボ対照期のアプレミラスト群に比べて低く、アプレミラストの投与期間が長くなることで発現率が上昇するエビデンスは認められなかった。

「不眠症」の発現割合及び EAIR/100 人年はプラセボ対照期のアプレミラスト群、アプレミラスト投与期間のいずれの群でも低かった。「不眠症」の発現割合はアプレミラスト投与期間のプラセボ群で最も高かった（2.7.4 項 Table 31）。重篤又は重度な「不眠症」、治験薬の投与中止に至った「不眠症」は認められなかった（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.2.1.2、

Table 14.3.1.6.2.1、Table 14.3.1.6.2.2、Table 14.3.1.6.2.3、Table 14.3.2.8.2）。「不眠症」を発現した患者数が少なく、投与期間別の比較は困難であったが、安全性上の懸念は認められなかった。

アプレミラスト投与期間で、重篤又は重度な「腹痛」は認められなかった（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.2.1.2、Table 14.3.1.6.2.1、Table 14.3.1.6.2.2、Table 14.3.1.6.2.3）。治験薬の投与中止に至った「腹痛」、「上腹部痛」が各 1 名で発現した（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.2.8.2）。

日本人集団（35 名）では、PT 別の主な有害事象（発現患者数 4 名以上）は「下痢」（18 名、51.4%）、「ウイルス性上気道感染」（12 名、34.3%）、「頭痛」（8 名、22.9%）、「悪心」（7 名、20.0%）、「発熱」（5 名、14.3%）、「関節痛」、「背部痛」、「上腹部痛」（各 4 名、11.4%）であった（2.7.4 項 Table 32）。

5.3.3. 重症度別での有害事象

プラセボ対照期

BCT-002 試験のプラセボ対照期での重症度別の有害事象の発現状況の概要を Table 36 に示す。日本人集団では重度の有害事象は認められなかった。

プラセボ対照期に発現した有害事象の重症度は大半が軽度又は中等度であり、重度の有害事象はプラセボ群（103 名）で 6 名（5.8%）、アプレミラスト群（104 名）で 6 名（5.8%）に発現した。

安全性解析対象集団全体での PT 別の重度の有害事象として、アプレミラスト群で「悪心」が 3 名（2.9%）、「頭痛」が 2 名（1.9%）に発現した他は各 1 名に発現した。プラセボ群で 2 名以上に発現した重度の有害事象は認められなかった（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.6.1.1, Table 14.3.1.6.1.2）。

Table 36: プラセボ対照期での重症度別の有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）［BCT-002 試験］

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 N = 103 n (%)	アプレミラスト群 N = 104 n (%)	プラセボ群 N = 20 n (%)	アプレミラスト群 N = 19 n (%)
軽度	45 (43.7)	42 (40.4)	12 (60.0)	8 (42.1)
中等度	23 (22.3)	34 (32.7)	3 (15.0)	6 (31.6)
重度	6 (5.8)	6 (5.8)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.6.1.1, Table 14.3.1.6.1.2, Table 2.3.1.6.1.1.1, Table 2.3.1.6.1.2.1.

アプレミラスト投与期間

アプレミラスト投与期間に発現した有害事象の重症度は、プラセボ対照期と同様に大半が軽度又は中等度であった。プラセボ対照期のアプレミラスト群とアプレミラスト投与期間のアプレミラスト投与集団全体での EAIR/100 人年を比較した結果、アプレミラストの投与期間が長くなることで重度の有害事象の発現率が上昇するエビデンスは認められなかった（重度の有害事象の EAIR/100 人：プラセボ対照期のアプレミラスト群 27.0、アプレミラスト投与期間の投与集団全体 12.4）。いずれの重症度でもアプレミラスト投与期間のアプレミラスト投与集団全体の方がプラセボ対照期のアプレ

ミラスト群に比べて EAIR/100 人年が低く、投与期間が長くなることで有害事象の発現が増加することはなかったという全体での発現状況と一致していた（2.7.4 項 Table 41）。

アプレミラスト投与集団全体（187 名）で重度の有害事象は 21 名（11.2%）に発現した。アプレミラスト投与期間に 2 名以上で発現した PT 別の重度の有害事象は、「悪心」（4 名）、「下痢」（3 名）、「頭痛」（2 名）であった（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.6.2.3）。プラセボ対照期のアプレミラスト群とアプレミラスト投与期間のアプレミラスト投与集団全体での EAIR/100 人年を比較した結果、重度の「悪心」（プラセボ対照期のアプレミラスト群：13.3、アプレミラスト投与期間のアプレミラスト投与集団全体：2.3）、重度の「頭痛」（それぞれ 8.7、1.1）のいずれも、アプレミラストの投与期間が長くなることで発現率は上昇しなかった。重度の「下痢」の EAIR/100 人年はプラセボ対照期のアプレミラスト群で 0.0、アプレミラスト投与期間のアプレミラスト投与集団全体で 1.7 であった。一方、プラセボ対照期のプラセボ群では 4.7 であった（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.6.1.1、5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.6.1.2、Table 14.3.1.6.2.3）。

日本人集団（35 名）で重度の有害事象は 3 名（8.6%）に発現し、PT 別の重度の有害事象として「リンパ節結核」、「乳癌」、「子宮内膜癌」が各 1 名（2.9%）に発現した（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 2.3.1.6.2.3.1）。

5.3.4. 有害事象の発現時期別解析

プラセボ対照期

有害事象の多くはアプレミラストの投与開始後 4 週間以内に発現した。「悪心」、「下痢」、「上腹部痛」の事象の多くは治験薬投与開始後 1 週間以内に発現し、その発現患者数は時間経過とともに低下した（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.5.1.1, Table 14.3.1.5.1.2）。

プラセボ対照期で発現割合の高かった有害事象の多くは治験薬投与開始後 30 日以内に発現した（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.9.1.1）。全体的に「上腹部痛」、「上気道感染」、「ウイルス性上気道感染」は持続期間が 8～15 日間であった（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.9.2.1）。「背部痛」、「下痢」、「頭痛」、「嘔吐」の持続期間は主に 3 日間以内であった。「悪心」の持続期間は 3 日間以内が 10 名、4～7 日間が 10 名であり、「関節痛」の持続期間は 4～7 日間が 3 名、8～15 日間が 3 名であった。

アプレミラスト投与期間

発現割合が高かった有害事象の発現時期及び持続期間はプラセボ対照期とアプレミラスト投与期間で同様であった。BCT-002 試験のアプレミラスト投与期間のアプレミラスト投与集団全体では、新たな有害事象はアプレミラストの投与開始後> 16～≤ 28 週に最も多く発現した（43.5%）（2.7.4 項 Table 51, 5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.5.2.1, Table 14.3.1.5.2.2, Table 14.3.1.5.2.3）。「下痢」、「悪心」、「頭痛」、「上腹部痛」の多くはアプレミラスト投与期間の 1 週目に発現した（投与 1 週間目での発現割合はそれぞれ 17.6%、6.4%、5.9%、3.2%）。

アプレミラスト投与期間で発現割合が高かった有害事象はアプレミラスト投与開始後 30 日以内に多く発現した（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.9.1.2）。発現割合が高かった有害事象の多く（「嘔吐」、「悪心」、「頭痛」、「下痢」、「上腹部痛」、「背部痛」、「上気道感染」、「腹痛」）では、持続期間は主に 7 日間以内であった（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.9.2.2）。「ウイルス性上気道感染」、「関節痛」の持続期間は 8～15 日間が多かった。

5.3.5. 死亡

BCT-002 試験では、死亡は認められなかった（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Listing 16.2.7.5）。

5.3.6. その他の重篤な有害事象

プラセボ対照期

BCT-002 試験のプラセボ対照期の安全性解析対象集団全体でのすべての重篤な有害事象の発現状況を Table 37 に示す。また、日本人集団でのすべての重篤な有害事象の発現状況を Table 38 に示す。

プラセボ対照期での重篤な有害事象の発現割合は低く、アプレミラスト群とプラセボ群で同様であった。プラセボ対照期の安全性解析対象集団全体では、重篤な有害事象はプラセボ群で 4 名（3.9%）、アプレミラスト群で 3 名（2.9%）に発現した。2 名以上に発現した重篤な有害事象は認められなかった。

日本人集団では、PT 別の重篤な有害事象として、アプレミラスト群で「片頭痛」が 1 名（5.3%）に認められた（治験薬との関連なし）。

Table 37:プラセボ対照期での重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［BCT-002 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	プラセボ群 N = 103 n (%)	アプレミラスト群 N = 104 n (%)
重篤な有害事象	**4 (3.9)**	**3 (2.9)**
感染症および寄生虫症	**2 (1.9)**	**0 (0.0)**
感染性下痢	1 (1.0)	0 (0.0)
性器感染	1 (1.0)	0 (0.0)
真菌性性器感染	1 (1.0)	0 (0.0)
神経系障害	**0 (0.0)**	**1 (1.0)**
片頭痛	0 (0.0)	1 (1.0)
血管障害	**0 (0.0)**	**1 (1.0)**
ベーチェット症候群	0 (0.0)	1 (1.0)
胃腸障害	**1 (1.0)**	**0 (0.0)**
口腔内潰瘍形成	1 (1.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	**3 (2.9)**	**0 (0.0)**
急性熱性好中球性皮膚症	1 (1.0)	0 (0.0)
多形紅斑	1 (1.0)	0 (0.0)
皮膚病変	1 (1.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	**0 (0.0)**	**1 (1.0)**
軟部組織損傷	0 (0.0)	1 (1.0)

有害事象名は MedDRA/J の version 20.0 の SOC 及び PT を用いて表示
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.2.1.1.

Table 38: プラセボ対照期での重篤な有害事象の発現状況（日本人集団）［BCT-002 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	プラセボ群 N = 20 n (%)	アプレミラスト群 N = 19 n (%)
重篤な有害事象	**0 (0.0)**	**1 (5.3)**
神経系障害	**0 (0.0)**	**1 (5.3)**
片頭痛	0 (0.0)	1 (5.3)

有害事象名は MedDRA/J の version 20.0 の SOC 及び PT を用いて表示
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 2.3.2.1.1.

アプレミラスト投与期間

アプレミラスト投与期間のアプレミラスト投与集団全体（187 名）では重篤な有害事象が 17 名（9.1%）に発現した（プラセボ群 7/83 名［8.4%］、アプレミラスト群 10/104 名［9.6%］）（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.2.3.1.2）。アプレミラスト投与期間で 2 名以上に発現した重篤な有害事象は「虫垂炎」、「ベーチェット症候群」（各 2 名）であった。アプレミラスト投与集団のプラセボ対照期及びアプレミラスト投与期間での重篤な有害事象の EAIR/100 人年はそれぞれ 13.2 及び 9.8 であり、アプレミラストの投与期間が長くなることで重篤な有害事象の発現率が上昇することはなかった（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.2.3.1.1, Table 14.3.2.3.1.2）。アプレミラスト群では重篤な有害事象として、「筋炎」と「動脈血栓症」、「交通事故」と「脛骨骨折」、「片頭痛」と「関節脱臼」がそれぞれ同一の患者で報告された（2.7.4 項 Table 56）。

日本人集団（35 名）では、PT 別の重篤な有害事象として「リンパ節結核」、「乳癌」、「子宮内膜癌」、「片頭痛」、「関節脱臼」が各 1 名に発現した（「片頭痛」と「関節脱臼」は同一患者）。このうち「リンパ節結核」及び「子宮内膜癌」は治験薬との関連性が否定されなかった（2.7.4 項 Table 56、5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 2.3.2.5.2）。

5.3.7. 治験薬の投与中止に至った有害事象

プラセボ対照期

BCT-002 試験のプラセボ対照期の安全性解析対象集団全体での治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象の発現状況を Table 39 に示す。なお、日本人集団では、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 2.3.2.8.1）。

プラセボ対照期の安全性解析対象集団全体では、PT 別の治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で 5 名（4.9%）、アプレミラスト群で 3 名（2.9%）に発現し、いずれの群でも発現割合は低く、同様であった。両群ともに 2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

Table 39: プラセボ対照期での治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［BCT-002 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	プラセボ群 N = 103 n (%)	アプレミラスト群 N = 104 n (%)
治験薬の投与中止に至った有害事象	**5 (4.9)**	**3 (2.9)**
神経系障害	**1 (1.0)**	**1 (1.0)**
頭痛	1 (1.0)	1 (1.0)
嗜眠	1 (1.0)	0 (0.0)
血管障害	**0 (0.0)**	**1 (1.0)**
ベーチェット症候群	0 (0.0)	1 (1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (1.0)**	**0 (0.0)**
咳嗽	1 (1.0)	0 (0.0)
胃腸障害	**2 (1.9)**	**2 (1.9)**
上腹部痛	0 (0.0)	1 (1.0)
悪心	0 (0.0)	1 (1.0)
嘔吐	0 (0.0)	1 (1.0)
下痢	1 (1.0)	0 (0.0)
口腔内潰瘍形成	1 (1.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	**3 (2.9)**	**0 (0.0)**
急性熱性好中球性皮膚症	1 (1.0)	0 (0.0)
天疱瘡	1 (1.0)	0 (0.0)
皮膚病変	1 (1.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**1 (1.0)**	**0 (0.0)**
筋骨格系胸痛	1 (1.0)	0 (0.0)

有害事象名は MedDRA/J version 20.0 の SOC 及び PT を用いて表示。
Source: 5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.2.8.1.

アプレミラスト投与期間

アプレミラスト投与集団全体で治験薬の投与中止に至った有害事象は 15 名（8.0%）に発現した（プラセボ群 3 名［3.6%］、アプレミラスト群 12 名［11.5%］）（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.2.10.1.2）。PT 別の治験薬の投与中止に至った有害事象として「悪心」がアプレミラスト群の 2 名に発現したが、その他の事象はいずれの群でも 2 名以上の発現は認められなかった。アプレミラスト投与集団のプラセボ対照期及びアプレミラスト投与期間での治験薬の投与中止に至った有害事象の EAIR/100 人年はそれぞれ 13.0 及び 8.4 であり、アプレミラストの投与期間が長くなることで治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は上昇しなかった（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.2.10.1.2, Table 14.3.2.10.1.1）。

日本人集団では、PT 別の治験薬の投与中止に至った有害事象として「非定型マイコバクテリア感染」、「乳癌」、「リンパ節結核」、「強膜炎」が各 1 名（2.9%）に発現した（2.7.4 項 Table 62）。

5.3.8. 器官別又は症候群別の有害事象

アプレミラストの作用機序（PDE4 阻害）、非臨床試験のデータ、潜在的なクラスエフェクト、ベーチェット病の既知の合併症に基づき、器官別又は症候群別の有害事象の解析を行った。器官別又は症候群別の有害事象の解析には SMQ 又は SCQ を用いた。器官別又は症候群別の有害事象として「SMQ うつ病（自殺及び自傷を除く）」、「SMQ 胃腸出血」、「SCQ 過敏症」、「SCQ 重要な心臓関連有害事象及び潜在的で重要な心臓関連有害事象（SCQ 頻脈性不整脈を含む）」、「SCQ 悪性腫瘍」、「SCQ 日和見感染」、「SCQ 重篤な下痢、悪心及び嘔吐」、「SMQ 自殺／自傷」、

「SCQ ウイルス性上気道感染」、「SCQ ぶどう膜炎」、「SMQ 血管炎及び血管障害」を評価した。その他、体重変動も本項で評価した。

プラセボ対照期の器官別又は症候群別の有害事象の発現割合は、プラセボ群とアプレミラスト群でいずれも低く、概ね同様であった。一方、「SCQ ウイルス性上気道感染」はプラセボ群の 14.6%、アプレミラスト群の 26.9%に認められ、プラセボ群と比べてアプレミラスト群での発現割合が高かった（5.3.5.3.2 項 SCS Table 5.2.3.1）。

プラセボ対照期では、重篤な器官別又は症候群別の有害事象又は治験薬の投与中止に至った器官別又は症候群別の有害事象の発現割合は低く、重篤な「ベーチェット症候群」がアプレミラスト群で 1 名（1.0%）（5.3.5.3.2 項 SCS Table 5.2.4.1）、治験薬の投与中止に至った「ベーチェット症候群」がアプレミラスト群で 1 名（1.0%）（5.3.5.3.2 項 SCS Table 5.2.5.1）に発現したのみであった。プラセボ群では重篤又は治験薬の投与中止に至った器官別又は症候群別の有害事象は認められなかった

アプレミラスト投与期間での器官別又は症候群別の有害事象の発現状況は、プラセボ対照期と同様で（5.3.5.3.3 項 SCS Table 5.2.3.2）、各器官別又は症候群別の有害事象の EAIR/100 人年はプラセボ対照期と比べて低下したか、同様であった。「SMQ 胃腸出血」及び「SCQ 悪性腫瘍」はプラセボ対照期では認められず、アプレミラスト投与期間で発現したため、「SMQ 胃腸出血」及び「SCQ 悪性腫瘍」の EAIR/100 人年は上昇したが、全般的にアプレミラストの投与期間が長くなることで器官別又は症候群別の有害事象の発現率が上昇するエビデンスは認められなかった。

BCT-002試験では、「SCQ重篤な下痢、悪心及び嘔吐」、「SMQ自殺／自傷」、「SCQ重要な心臓関連有害事象」、「SCQぶどう膜炎」は認められなかった（5.3.5.3.2項SCS Table 5.2.3.1, 5.3.5.3.3項SCS Table 5.2.3.2）。また、「SMQうつ病」、「SMQ胃腸出血」、「SCQ過敏症」、「SCQ悪性腫瘍」、「SCQ潜在的で重要な心臓関連有害事象（SCQ頻脈性不整脈を含む）」、「SMQ血管炎及び血管障害」を発現した患者は少なかった。プラセボ対照期で、これらの事象の発現割合はプラセボ群とアプレミラスト群のいずれでも低く、同様であった（5.3.5.3.2項SCS Table 5.2.3.1, 5.3.5.3.3項SCS Table 5.2.3.2）。アプレミラスト投与期間で、「SCQ悪性腫瘍」は2名に発現し、その内容は「乳癌」（アプレミラスト群1名）、「子宮内膜癌」（プラセボ群1名）であった（5.3.5.1.1-2項CC-10004-BCT-002治験総括報告書Table 14.3.1.2.2）。

BCT-002 試験のプラセボ対照期では、「SMQ 血管炎及び血管障害」はプラセボ群（103 名）では認められず、アプレミラスト群（104 名）の 1 名（1.0%）に発現した。「SMQ 血管炎及び血管障害」に含まれる PT は「ベーチェット症候群」のみであった。BCT-002 試験では、原疾患であるベーチェット病の悪化（症状を含む）は重篤な有害事象の定義に該当しない限り有害事象として収集しないこととされていた。ベーチェット病の症状の新たな発現、再発又は悪化は 2.7.3-2.1.10.5.4 項で示す。アプレミラスト投与期間では重篤な「ベーチェット症候群」が 2 名に発現した。2 名ともアプレミラストの投与は中止され、治療が行われた後に回復した。

EAIR/100 人年から判断して、アプレミラストの投与期間が長くなることで「SCQ 日和見感染」、「SCQ ウイルス性上気道感染」の発現率が上昇するエビデンスは認められなかった。アプレミラスト投与期間で、既往歴として小児期の結核の可能性があり、結核の家族歴を有するアプレミラスト群の日本人女性患者で「リンパ節結核」が発現し、アプレミラストは投与中止された。また、別のアプレミラスト群の日本人女性患者で「非定型マイコバクテリア感染」が発現し、アプレミラストの投与は中止された。

ほとんどの患者での体重変動はベースライン時の BMI によらず、ベースラインから 5 kg 以内かつ 5%以内であった。体重減少による明らかな臨床症状は認められなかった。

器官別又は症候群別の有害事象の解析結果から、アプレミラストの既知の安全性プロファイルと比べて新たな知見は得られなかった。

5.4. 臨床検査及びバイタルサイン

5.4.1. 臨床検査値

プラセボ対照期及びアプレミラスト投与期間で、血液学的検査（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.4.2.1.1, Table 14.3.4.2.1.2）、血液生化学的検査（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.4.3.1.1, Table 14.3.4.3.1.2）で、臨床的に重要なベースラインからの変化（平均値）は認められなかった。

プラセボ対照期及びアプレミラスト投与期間で、血液学的検査（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.4.1.1.1, Table 14.3.4.1.1.2）及び血液生化学的検査（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.4.1.1.1, Table 14.3.4.1.1.2）の異常値はほとんど認められず、各検査項目で 2 名以下であり、臨床的な意味は認められなかった。発現した異常は一過性で回復し、治験薬の中止には至らなかった。

5.4.2. バイタルサイン

プラセボ対照期及びアプレミラスト投与期間のすべての測定時点で、プラセボ群とアプレミラスト群のいずれの患者でも、バイタルサインの評価項目（収縮期／拡張期血圧、脈拍数、体温、呼吸数）で臨床的に重要なベースラインからの変化（平均値）は認められなかった（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.5.6.1, Table 14.3.5.6.2）。

また、プラセボ対照期及びアプレミラスト投与期間で、臨床的に意味のあるバイタルサインの顕著な異常値は認められなかった（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.5.5.1, Table 14.3.5.5.2）。

5.5. 特別な状況下における安全性

BCT-002 試験の有害事象の発現割合に対し、年齢別、性別、人種別、地域別、前治療薬又は併用薬の有無別のサブグループ解析を実施した。

ベースライン時の年齢が 65 歳以上であった患者は少なかったことから（プラセボ群 4 名、アプレミラスト群 3 名）、当該年齢層での十分な評価は困難と考えられた。

いずれの群でも有害事象の発現割合は男性に比べて女性で高かったが、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は男性と女性で大きな差は認められなかった。

プラセボ対照期で、プラセボ群及びアプレミラスト群で発現した有害事象の発現割合は、白人と白人以外で同様であった（5.3.5.1.1-1 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.3.3.1）。白人以外の患者数が少なかったことから、十分な評価は困難と考えられた。

プラセボ対照期及びアプレミラスト投与期間で、プラセボ群及びアプレミラスト群のいずれの群でも有害事象の発現割合は北米、アジア、その他の地域と比べて欧州で低い傾向がみられた。各地域での登録患者数が少なかったことから、十分な評価は困難と考えられた（5.3.5.1.1-2 項 CC-10004-BCT-002 治験総括報告書 Table 14.3.1.3.4.2, Table 14.3.1.3.5.2.1, Table 14.3.1.3.5.2.2, Table 14.3.1.3.5.2.3）。

全般的に、前治療薬又は併用薬の有無別のサブグループ解析でプラセボ群とアプレミラスト群に大きな違いは認められなかった。

5.6. BCT-001 試験

BCT-001 試験は、海外第 2 相試験であり、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、プラセボ対照期（12 週間）、継続投与期（盲検下、12 週間）での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。プラセボ対照期では、プラセボ群 56 名、アプレミラスト群 55 名にそれぞれ治験薬が投与され、治験薬投与期間の平均値はプラセボ群で 10.65 週、アプレミラスト群で 11.43 週であった。プラセボ対照期（12 週間）の完了後の継続投与期では、プラセボ対照期にプラセボ群であった患者にはアプレミラストが投与開始され、アプレミラスト群の患者にはプラセボ対照期と同じ用量でアプレミラストが投与継続された。アプレミラスト投与期間の平均値は、当初の割付群別ではプラセボ群で 12.10 週、アプレミラスト群で 22.00 週であった。

アプレミラストはベーチェット病患者で良好な忍容性を示した。胃腸障害（悪心、下痢、嘔吐）はプラセボ群と比べてアプレミラスト群で発現割合が高かった。ほとんどの有害事象の重症度は軽度～中等度であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低く、治験薬の投与中止に至った有害事象のほとんどはベーチェット病フレアであった。BCT-001 試験で発現した有害事象の種類は全般的にアプレミラストの既知の安全性の範囲であり、本試験で認められた安全性プロファイルは BCT-002 試験と同様で、アプレミラストの既知のプロファイルと同様であった（2.7.4 項）。

5.7. 市販後データ（定期的安全性最新報告）

[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で、アプレミラストは欧州連合での承認を含め世界[redacted]ヵ国で承認されている。当該時点までにアプレミラストが投与された累積人数は、尋常性乾癬及び関節症性乾癬の臨床試験を含め国内外で[redacted]名と推定される。これには市販後での[redacted]名、Celgene が治験依頼者である臨床試験での[redacted]名、医師主導試験での[redacted]名が含まれる。

アプレミラストの市販後での安全性プロファイルは、尋常性乾癬及び関節症性乾癬の臨床試験でのプロファイルと同様である。市販後に多く認められている有害事象は、胃腸障害（下痢、悪心、嘔吐、腹部不快感）及び神経系障害（頭痛）である。アプレミラストでの注目すべき有害事象の報告頻度はアプレミラストの発売以降変わっておらず、有害事象の発現頻度やその内容に関する新たな安全性の懸念は特定されていない。

また、CCDS には重度の下痢、悪心、嘔吐に関する注意喚起も含まれており、アプレミラストの投与患者で重度の下痢、悪心、嘔吐の発現リスクが増大する可能性がある。ただし、死亡に至った下痢、悪心、嘔吐は認められておらず、市販後の報告では下痢、悪心又は嘔吐を認めた患者のうち入院に至った患者は 1%未満であった。これらの事象のほとんどは投与開始後数週間以内に発現し、アプレミラストの投与中止又は減量によって回復している。

5.8. 安全性の結論

BCT-002 試験の 12 週間のプラセボ対照期での有害事象の発現割合はプラセボ群とアプレミラスト群で同様であった（プラセボ群 71.8%、アプレミラスト群 78.8%）。また、重篤な有害事象（プラセボ群 3.9%、アプレミラスト群 2.9%）、重度の有害事象（プラセボ群 5.8%、アプレミラスト群 5.8%）、治験薬の投与中止に至った有害事象（プラセボ群 4.9%、アプレミラスト群 2.9%）の発現割合はいずれも低く、両群間で大きな差は認められなかった。

アプレミラスト投与期間でのアプレミラスト投与集団全体での有害事象、重度の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の休薬に至った有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の EAIR/100 人年は、プラセボ対照期のアプレミラスト群と比べて上昇することはなかった。また、有害事象の種類はプ

ラセボ対照期とアプレミラスト投与期間で同様であった。主な有害事象の EAIR/100 人年から判断して、アプレミラストの投与期間が長くなることでこれらの有害事象の発現率は上昇しなかった。

BCT-002 試験のプラセボ投与期で発現割合が高かった有害事象（いずれかの群で発現割合 5%以上）は「下痢」、「悪心」、「頭痛」、「上気道感染」、「上腹部痛」、「嘔吐」、「背部痛」、「ウイルス性上気道感染」、「関節痛」であった。全体で多くみられた有害事象（発現割合＞5%）の発現割合は、プラセボ群と比べてアプレミラスト群で高かった。胃腸障害は主にアプレミラスト投与後 1 週間以内に発現し、通常 15 日以内に回復した。ほとんどの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。

BCT-002 試験のアプレミラスト投与期間で発現割合が高かった有害事象（いずれかの群で発現割合 5%以上）は、プラセボ対照期で発現した事象に加え、「不眠症」及び「腹痛」であった。EAIR/100 人年から判断して、アプレミラストの投与期間が長くなることで、これらの主な有害事象の発現率が大きく上昇することはなかった。これらの主な有害事象の EAIR/100 人年は、「不眠症」を除き、プラセボ対照期のアプレミラスト群に比べてアプレミラスト投与期間のいずれの群でも低く、投与期間が長くなることとこれらの有害事象の増加との関連は認められなかった。投与 12 週時点でプラセボからアプレミラストに切り替えられた患者では、プラセボ対照期と同様に、胃腸障害は主にアプレミラスト投与開始後 1 週間以内に発現し、通常 15 日以内に回復した。アプレミラスト投与期間に発現したほとんどの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。

BCT-002 試験で死亡は認められていない。BCT-002 試験のプラセボ対照期での重篤な有害事象の発現は少なく、各群 4 名以下［プラセボ群 4 名（3.9%）、アプレミラスト群 3 名（2.9%）］であった。アプレミラスト投与期間中の重篤な有害事象の発現は全体で 17 名（9.1%）であった。2 名以上に発現した重篤な有害事象は「虫垂炎」、「ベーチェット症候群」のみであった。重篤な有害事象として「下痢」、「悪心」、「嘔吐」や精神障害の事象はプラセボ対照期、アプレミラスト投与期間のいずれでも認められなかった。

器官別又は症候群別の有害事象の解析には SMQ 又は SCQ を用いた。器官別又は症候群別の有害事象として「SMQ うつ病（自殺及び自傷を除く）」、「SMQ 胃腸出血」、「SCQ 過敏症」、「SCQ 重要な心臓関連有害事象及び潜在的で重要な心臓関連有害事象（SCQ 頻脈性不整脈を含む）」、「SCQ 悪性腫瘍」、「SCQ 日和見感染」、「SCQ 重篤な下痢、悪心及び嘔吐」、「SMQ 自殺／自傷」、「SCQ ウイルス性上気道感染」、「SCQ ぶどう膜炎」、「SMQ 血管炎及び血管障害」を評価した。その他、体重変動も評価した。BCT-002 試験で得られた結論は以下のとおりである。

- 「SCQ 重篤な下痢、悪心及び嘔吐」、「SMQ 自殺／自傷」、「SCQ 重要な心臓関連有害事象」、「SCQ ぶどう膜炎」は発現しなかった。
- 「SMQ うつ病」、「SMQ 胃腸出血」、「SCQ 過敏症」、「SCQ 潜在的で重要な心臓関連有害事象や頻脈性不整脈」、「SMQ 血管炎及び血管障害」を発現した患者数は少なかった。プラセボ対照期でのこれらの有害事象の発現割合はプラセボ群とアプレミラスト群で同様であった。
- アプレミラスト投与期間で、「SCQ 悪性腫瘍」が 2 名（「子宮内膜癌」及び「乳癌」）に発現したが、いずれもアプレミラスト投与期間が短かったことから（それぞれ約 3 ヵ月及び 5 ヵ月）、アプレミラストと関連している可能性は低い。
- EAIR/100 人年から判断して、アプレミラストの投与期間が長くなることで「SCQ 日和見感染」や「SCQ ウイルス性上気道感染」の発現率が上昇することはなかった。マイコバクテリア感染が 2 件発現したが、1 名は確定診断されず、もう 1 名は結核の家族歴と小児期に結核疑いの既往歴を有する患者であった。

- ほとんどの患者での体重変動はベースライン時の BMI にかかわらずベースラインから 5 kg 以内かつベースライン時の体重の 5%以内であった。体重減少による明らかな臨床症状は認められなかった。

器官別又は症候群別の有害事象の解析の結果、既知のアプレミラストの安全性プロファイルと比較して、新たな知見は認められなかった。

全体的に、有害事象の発現状況に年齢、性別や人種（白人と白人以外）による違いは認められなかった。

その他、臨床検査値、バイタルサイン、心電図で臨床的に重要な変化は認められなかった。認められた臨床検査値の異常は一過性であり、全般的に治験薬の休薬や投与中止には至らず、定期的なモニタリングは必要とされなかった。Hy's Law の基準に該当する肝機能異常値も認められなかった。

BCT-002 試験の日本人集団では、有害事象、重度の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現傾向は全体集団と類似しており、日本人特有の安全性上の問題は認められなかった。

BCT-002 試験での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（臨床試験で 7000 名を超える患者、及び市販後で 250,000 名を超える患者）と同様であり、新たな安全性上の大きな問題は認められなかった。また、第 2 相 BCT-001 試験で認められた安全性プロファイルは BCT-002 試験と同様であり、かつアプレミラストの既知の安全性プロファイルとも一致していた。

以上、既承認の適応症である尋常性乾癬及び関節症性乾癬の患者に加え、アプレミラストが投与された約 300 名のベーチェット病患者（24 週間以上投与された 205 名、52 週間以上投与された 124 名、64 週間以上投与された 51 名を含む）から得られている安全性データを評価した結果、ベーチェット病による口腔潰瘍を有し、全身療法の対象となる成人患者でのアプレミラストの安全性プロファイルは許容可能であることが示された。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1. 治療の背景

6.1.1. 疾患又は症状

ベーチェット病は、口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍（口腔潰瘍）、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性炎症性疾患であり、「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。国内でのベーチェット病での症状としては、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%）、消化管病変（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 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）を繰り返す。長期的には大きな後遺症が残るまではいかず、例えば発症後 20 年を経過すると症状の発現が鎮静化し、軽症の口腔潰瘍のみが残存するということもあるが、その間、活動期には強い痛みを伴うことで患者の QOL は著しく低下し、また、症状が落ち着いた時期でも定期的に医療機関を受診することが重要とされている。

6.1.2. 現行の治療

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、症状の再発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、このような皮膚粘膜症状に対して、副腎皮質ステロイド剤の他に colchicine が広く使用されている。しかし、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、副作用として消化管症状（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をはじめとした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 つとなっている。

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、アプレミラストは口腔潰瘍を有するベーチェット病患者（日本人を含む）を対象とした国際共同第 3 相 BCT-002 試験で良好な有効性及び安全性を示した。また、当該 BCT-002 試験の結果は海外第 2 相 BCT-001 試験の結果からも支持された。したがって、これらのことを踏まえ、BCT-002 試験成績に基づいてアプレミラストのベネフィットとリスクを以下に示す。

6.2. ベネフィット

ピボタル試験である第 3 相 BCT-002 試験、及び第 2 相 BCT-001 試験で、口腔潰瘍を有する活動性ベーチェット病患者 318 名（日本人 39 名を含む）の有効性データから、ベーチェット病による口腔潰瘍に対するアプレミラストの有効性が実証された。BCT-002 試験の患者集団にはベーチェット病に対する局所療法又は全身療法の治療歴があるにもかかわらず活動性口腔潰瘍を有する患者が含まれ、また、活動性の主要臓器病変はなく、ベーチェット病の ISG 基準を満たした患者を対象とした。ベースライン時の患者背景及び疾患特性は、ベーチェット病の治療として非生物製剤の投与対象となる口腔潰瘍を伴うベーチェット病患者集団を代表するものであった。

アプレミラストの投与により、ベーチェット病の主要かつ持続的な臨床的症状である口腔潰瘍に対し、医師及び患者報告の複数の評価で臨床的に意義のある改善が認められた。BCT-002 試験の主要評価項目である口腔潰瘍数の AUC_{W12} は、プラセボ群と比較してアプレミラスト群で統計学的に有意に低く、主要評価項目が達成された。また、投与 12 週時点までの各評価時点で口腔潰瘍数の有意な減少が認められ、これは各評価時点での疼痛の有意な減少及び高い完全寛解割合の結果からも裏付けられた。口腔潰瘍に対するベネフィットは、ベーチェット病のその他の症状を評価した疾患活動性の改善、及び医師・患者の報告による疾患活動性や不快レベルといった全体的な評価においても併せて示された。口腔潰瘍及び疾患活動性の評価に基づく改善は、患者報告の BD QOL に臨床的に意義のある改善をもたらし、この QOL 評価には疾患による患者の活動の制限やこれらの制限に対する患者の感情的な反応が含まれた。これらの良好な治療ベネフィットは、身体的及び精神的側面のほか、身体機能スコアを含む健康関連 QOL の大幅な改善によっても裏付けられた。

主要評価項目である口腔潰瘍数の AUC_{W12} は、プラセボ群と比較してアプレミラスト群で統計学的に有意に低かった。ベーチェット病による口腔潰瘍が再発と寛解を繰り返すという疾患特性を考慮し、12 週間のプラセボ対照期の各評価時点（8 回）で口腔潰瘍数を評価する AUC を主要評価項目とした。

第 3 相 BCT-002 試験では、アプレミラストの有効性の評価として、主要評価項目である口腔潰瘍数の AUC_{W12} に対して複数のサブグループ解析を実施した。その結果、アプレミラスト群でのプラセボ群と比較した口腔潰瘍数 AUC_{W12} に対する良好な治療効果は、ベースライン時の患者背景、疾患特性、地域、colchicine 及び副腎皮質ステロイドの前投与歴を含む評価したいずれのサブグループでも認められた。

口腔潰瘍は再発と寛解を繰り返す経過をたどるため、BCT-002 試験では試験期間中に口腔潰瘍数を頻回に評価した。口腔潰瘍数に加えて、口腔潰瘍に伴う疼痛も各評価時点で患者によって評価された。口腔潰瘍数の最小二乗平均は、投与 12 週時点までの各評価時点で早ければ 1 週後から、アプレミラスト群でプラセボ群よりも有意に低かった。同時に、口腔潰瘍に伴う疼痛も投与 12 週時点までの各評価時点で早ければ 1 週後から、ベースラインと比較して有意かつ臨床的に意義のある減少を示した。投与 12 週時点で、口腔潰瘍数の最小二乗平均は相対的に 48%減少し（1.06 vs 2.04、p =

0.0003）、疼痛 VAS スコアは相対的に 61%減少（−40.7 mm vs −15.9 mm、p < 0.0001）した。各評価時点で口腔潰瘍数と疼痛の両方が減少したことは、医師評価のアウトカムと患者報告のアウトカムの両方が改善したことを意味していることから、臨床的に意義のあるベネフィットであった。

同様に、完全寛解を示した患者の割合は、投与 12 週時点までの各評価時点でプラセボ群と比較してアプレミラスト群で高かった。投与 12 週時点で完全寛解を示した患者の割合は、プラセボ群と比較してアプレミラスト群で統計学的に有意に高かった（52.9% vs 22.3%、p < 0.0001）。重要な点として、プラセボ対照期の投与 6 週時点までに完全寛解に達した患者のうち、少なくとも残りの 6 週間の各評価時点で完全寛解を持続していた患者の割合もプラセボ群と比較してアプレミラスト群で統計学的に有意に高かった。

口腔潰瘍数及び口腔潰瘍に伴う疼痛での改善は、ベーチェット病のその他の症状（外陰部潰瘍、皮膚病変、眼病変、血管病変、消化管及び中枢神経系病変等）を評価した患者報告及び医師報告による疾患活動性評価での統計学的有意かつ臨床的に意義のある改善とも関連した。投与 12 週時点では、BSAS 及び BDCAF の 3 つの評価スコアに対して、プラセボ群と比較してアプレミラスト群で統計学的に有意な改善が認められた。

口腔潰瘍数、疼痛、疾患活動性が総合的に改善したことによって、ベーチェット病による患者活動の制限やこれらの制限に対する感情的な反応などの患者の生活に及ぼす影響を評価した患者報告の BD QOL に対しても、統計学的有意かつ臨床的に意義のある改善をもたらした。投与 12 週時点で、BD QOL はプラセボ群と比較してアプレミラスト群で統計学的に有意な改善が認められた。BD QOL の改善は、SF-36v2 の身体的及び精神的側面サマリースコア、並びに身体機能スコアでの有意（nominally significant）な改善によって裏付けられた。さらに、すべての身体的及び精神的側面サマリースコアで少なくとも 2.5 点（MCID）の改善を示した患者の割合は、プラセボ群と比較してアプレミラスト群で約 10%～27%多かった。

口腔潰瘍はベーチェット病の最もよくみられる症状であるが、その他の症状も患者の QOL に影響し、重篤な後遺症となることがある。そのため、BCT-002 試験では口腔潰瘍以外のベーチェット病の複数の症状も評価した。これらの症状を評価することで、口腔潰瘍に対するアプレミラストの長期投与がその他のベーチェット病の症状にもたらす効果も評価できると考えられた。その結果、全体としてプラセボ投与と比較してアプレミラスト投与によって症状が改善する傾向、又は新たな症状の発現や悪化、再発は認められないという傾向が示された。なお、アプレミラスト投与時にベーチェット病の再燃（ベーチェット病フレア）が一部の患者で認められたが、主要臓器病変の新たな発症又は悪化はみられなかった。

また、BCT-002 試験では、外陰部潰瘍、皮膚病変、関節炎に対する有効性を明確に評価するデザインではなかったが、全体的な結果からアプレミラストが外陰部潰瘍に対して良好な治療効果を有する傾向が示された。ただし、外陰部潰瘍を有する患者数が少なかったため、確定的な結論を導き出すことはできない。一方、皮膚病変を評価する PGA では明らかな治療効果は認められなかった。ベースライン時のスコア化された皮膚病変の程度が低かったため、評価対象であった皮膚病変の 3 つのカテゴリーの変化を PGA では検出できなかった。また、圧痛関節数はプラセボ群よりもアプレミラスト群で大幅に減少したが、腫脹関節数では明らかな治療効果は認められなかった。ベースライン時に活動性の腫脹関節を有する患者数が少なく、治療群間でも差がみられた。さらに、患者報告による現在の活動性ベーチェット病の症状では、ぶどう膜炎、関節炎、皮膚病変、血管系症状、消化管系症状、中枢神経系症状を評価した。口腔潰瘍又は外陰部潰瘍以外のベーチェット病の症状の新たな発現や再発又は悪化が認められた患者の割合は、投与 12 週時点までのすべての評価時点でプラセボ群よりもアプレミラスト群で低かった。全体としてアプレミラスト群でぶどう膜炎や血管炎（胃腸管血管炎を含む）が悪化する徴候は認められなかった。プラセボ対照期では、ぶどう膜炎はアプレミラスト群では認められず、プラセボ群では新たな発現、再発又は悪化が 4 名に 5 件認められた。眼科検査では、ベースライン後の評価時点でプラセボ群の 2 名にぶどう膜炎が認められた。

これらのアプレミラストの治療効果は、第 2 相 BCT-001 試験でも示され、アプレミラストは口腔潰瘍数を減少させ、口腔潰瘍に伴う疼痛及び全体的な疾患活動性を抑制し、口腔潰瘍を有するベーチェット病患者の QOL の改善に有効であった。

プラセボ対照期で認められたアプレミラストのベネフィットは、BCT-002 試験では投与 64 週時点まで、BCT-001 試験では投与 24 週時点まで持続した。BCT-002 試験では、ベーチェット病の再燃（ベーチェット病フレア）を除き、投与 64 週時点までにぶどう膜炎、血管炎、主要臓器病変が悪化するエビデンスは認められなかった。

アプレミラストを 1 年以上投与されたアプレミラスト群の患者では、投与 12 週時点で認められた口腔潰瘍に関する複数の評価項目（口腔潰瘍数、口腔潰瘍疼痛、口腔潰瘍が完全寛解した患者の割合、口腔潰瘍の臨床的奏効を示した患者の割合）の改善、ベーチェット病の活動性、及び QOL の評価の改善が、投与 64 週時点まで維持された。プラセボ群では、投与 12 週時点でアプレミラストが投与開始された以降、同様の効果が認められ、投与 64 週時点まで維持された。アプレミラストの投与終了 4 週間後には、いずれの群でも口腔潰瘍の評価項目の悪化が認められた。

BCT-002 試験には日本人患者 39 名が含まれており、当該日本人集団でも主要評価項目である口腔潰瘍数の AUC_{W12} をはじめ、口腔潰瘍の完全寛解、口腔潰瘍の疼痛、ベーチェット病の疾患活動性や QOL の評価項目に対し、その有効性は全体集団の結果と同様に良好であった。

以上、第 3 相 BCT-002 試験の結果は第 2 相 BCT-001 試験でも裏付けられており、全身療法の対象となる成人患者でのベーチェット病による口腔潰瘍の治療としてアプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与の有効性が実証された。複数の評価項目でアプレミラストによって口腔潰瘍が有意に減少し、患者及び医師報告による疾患活動性が改善し、結果として患者報告の QOL が改善した。また、この治療効果は最終投与 64 週時点まで維持され、全体としてアプレミラストによる臨床的に意義のあるベネフィットが示されたと考えられた。

6.3. リスク

アプレミラストの安全性はこれまでに十分明らかになっている。ベーチェット病患者 318 名（日本人 39 名を含む）を対象とした臨床試験でのアプレミラストの安全性プロファイルは、これまでのアプレミラストの第 1、2、3 相試験の約 7000 名（尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者を対象とした第 3 相ピボタル試験に登録された約 3000 名を含む）からのデータによって裏付けられている。加えて、アプレミラストは市販後に 25 万名以上の患者で使用されており、全体の安全性プロファイルは臨床開発時に観察されたものと同様である。

BCT-002 試験でアプレミラストの安全性プロファイルは既承認の尋常性乾癬及び関節症性乾癬の効能又は効果で明らかとなっているプロファイルと一致していた。過去の報告と比べて、BCT-002 試験のアプレミラスト群での有害事象の発現頻度は高かったが、プラセボ群でも同様に発現頻度が高く、有害事象のタイプや治療群間の違いは既承認時と同程度であった。BCT-002 試験で新たな安全性の問題は特定されなかった。

BCT-002 試験には日本人集団 39 名が含まれ、有害事象の発現傾向は全体集団と類似しており、日本人特有の安全性上の問題は認められなかった。

ベーチェット病患者でのアプレミラストの安全性プロファイルを特定する上で、安全性のデータ量及びその解析内容は十分であった。

6.4. リスク管理

アプレミラストの医薬品リスク管理計画書では、通常のリスク最小化活動として、添付文書及び患者向け医薬品ガイドによる情報提供及び注意喚起を行っており、追加のリスク最小化活動として医療関係者向け資材の作成と提供を実施している。ベーチェット病を対象とした臨床試験では、これまでのリスク最小化活動を超えるリスク管理を必要とする重大な安全性の懸念は認められなかった。

6.5. ベネフィット／リスクの概括

ベーチェット病は、口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍（口腔潰瘍）、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性炎症性疾患であり、「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。ベーチェット病の予後は、患者の 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。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。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り、患者の QOL は著しく低下する。

ベーチェット病に対する現在の治療法として、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、症状の再発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、このような皮膚粘膜症状に対して、副腎皮質ステロイド剤の他に colchicine が使用されている。しかし、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、副作用として消化管症状（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をはじめとした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 つとなっている。

第 3 相 BCT-002 試験では、ベーチェット病による口腔潰瘍に対するアプレミラストの有効性が実証された。アプレミラストは主要評価項目である口腔潰瘍数の AUC_{W12} を統計学的に有意に改善した。また、アプレミラストは（1）投与 12 週時点までのすべての評価時点での口腔潰瘍数、（2）投与 12 週時点までのすべての評価時点での疼痛評価、（3）投与 12 週時点までのすべての評価時点での完全寛解割合、（4）プラセボ対照期で投与 6 週時点までに完全寛解し、その後 6 週以上完全寛解を維持した患者の割合といった評価項目でも臨床的に意義のある改善を示した。

アプレミラストによって口腔潰瘍が改善した結果、口腔潰瘍が患者の生活に及ぼす影響を評価した患者報告の BD QOL も改善した。また、ベーチェット病のその他の症状を評価した疾患活動性に対しても臨床的に意義のある改善がみられた。ベーチェット病患者に対するこれらの良好なアプレミラストの治療効果は、ベースライン時の患者背景や口腔潰瘍数などの疾患特性にかかわらず認めら

れた。さらに、アプレミラストはベーチェット病患者でみられるその他の症状を悪化させることもなく、プラセボ対照期でのアプレミラストの治療効果は最終投与 64 週時点まで維持され、全体としてアプレミラストによる臨床的に意義のあるベネフィットが示されたと考えられた。

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、アプレミラストが最長 64 週間投与された 318 名を対象に評価された。安全性のデータ量と解析内容はベーチェット病患者に対するアプレミラストの安全性プロファイルを特徴付ける上で十分であり、そのプロファイルは既知のアプレミラストの安全性プロファイルと一致していた。アプレミラストの安全性プロファイルは、1 年以上の長期の曝露でも許容可能であり、全般的に忍容性は良好であった。最も高頻度で発現した副作用は胃腸障害であり、具体的には下痢と悪心が多かった。これらの事象のほとんどの重症度は軽度又は中等度であり、中止に至ったケースは少なかった。また、これらの事象の多くは対症療法を必要とせず、アプレミラストを休薬することなく回復した。胃腸障害の有害事象は主にアプレミラスト投与開始後 1 週間以内に発現し、通常 15 日以内に回復した。

ベーチェット病患者に対するアプレミラストの投与において、新たな重大な安全性の懸念は認められなかった。

また、BCT-002 試験には日本人患者が含まれており、日本人集団での有効性及び安全性は全体集団と同様であった。

以上、ベーチェット病による口腔潰瘍に対して、現在国内で承認されている高いエビデンスを有する治療法は存在しておらず、高いアンメット・メディカルニーズが存在している。このような医療実態の中、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て有用な治療選択肢であることが示された。アプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回投与で認められた良好なベネフィット／リスクプロファイルは「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」の効能又は効果での申請を支持するものであった。

7. 参考文献

稲葉 裕．ベーチェット病全国疫学調査－患者数の 推計．厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服 研究事業）研究報告書．ベーチェット病に関する調査研究　平成 16 年度総括・分担研究報告書. 2005a;89- 90.

稲葉裕．ベーチェット病全国疫学調査－臨床疫学像．厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研 究事業）研究報告書．ベーチェット病に関する調査研究　平成 16 年度総括・分担研究報告書. 2005b; 91-4.

難病情報センター 公益財団法人難病医学研究財団 Available from: http://www.nanbyou.or.jp/entry/330

廣畑俊成 編．ベーチェット病．文光堂; 2016

Alpsoy E, Zouboulis CC, Ehrlich GE. Mucocutaneous lesions of Behçet's disease. Yonsei Med J. 2007;48(4):573-85.

Balabanova M, Calamia KT, Perniciaro C, O'Duffy JD. A study of the cutaneous manifestations of Behçet's disease in patients from the United States. J Am Acad Dermatol. 1999;41(4):540-5.

Davatchi F, Shahram F, Akbarian M, Gharibdoost F, Nadji A, Chams C, et al. Accuracy of existing diagnosis criteria for Behcet's disease. Wechsler B, Godeau P, editors. Excerpta Medica International Congress Series. 1993;1037: 225-8.

Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, et al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. J Pain. 2008;9(2):105-21.

Evereklioglu C, Er H, Türköz Y, Cekmen M. Serum levels of TNF-alpha, 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.

Forbess C, Swearingen C, Yazici Y. Behçet's syndrome activity score (BSAS): a new disease activity assessment tool, composed of patient-derived measures only, is strongly correlated with the Behçet's disease current activity form (BDCAF). Presented at the Annual European Congress of Rheumatology, Paris, 11-14 Jun 2008; Abstract D 14.

Frassanito MA, Dammacco R, Cafforio P, Dammacco F. Th1 polarization of the immune response in Behçet's disease: a putative pathogenetic role of interleukin-12. 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. Relationship with disease activity. Scand J Rheumatol. 2002;31(4):205-10.

Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A, et al; EULAR Expert Committee. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. Ann Rheum Dis. 2008;67(12):1656–62.

Hatemi G, Christensen R, Bang D, Bodaghi B, Celik AF, Fortune F, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. Ann Rheum Dis. 2018;77(6):808-18.

Hirohata S. Is the long-term use of systemic corticosteroids beneficial in the management of Behçet's syndrome? Nat Clin Pract Rheumatol. 2006;2(7):358-9.

Ideguchi H, Suda A, Takeno M, Ueda A, Ohno S, Ishigatsubo Y. Behçet disease: evolution of clinical manifestations. Medicine. 2011;90(2):125-32.

International Study Group for Behçet's Disease (ISG). Criteria for diagnosis of Behçet's disease. Lancet. 1990;335(8697):1078-80.

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, 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.

Kokturk A. Clinical and pathological manifestations with differential diagnosis in Behçet's disease. Patholog Res Int. 2012; Article ID 690390.

Kontogiannis V, Powell RJ. Behçet's disease. Postgrad Med J. 2000;76(900):629-37.

Lee ES, Bang D, Lee S. Dermatologic manifestation of Behçet's disease. Yonsei Med J. 1997;38(6):380-9.

Meguro A, Inoko H, Ota M, Katsuyama Y, Oka A, Okada E, et al. Genetics of Behçet disease inside and outside the MHC. Ann Rheum Dis. 2010;69(4):747-54.

Mendes D, Correia M, Barbedo M, Vaio T, Mota M, Gonçalves O, et al. Behçet's disease-a contemporary review. J Autoimmun. 2009;32(3-4):178-88.

Mizuki N, Meguro A, Ota M, Ohno S, Shiota T, Kawagoe T, et al. Genome-wide association studies identify IL23R-IL12RB2 and IL10 as Behçet's disease susceptibility loci. Nat Genet. 2010;42(8):703-6.

Ohno S, Ohguchi M, Hirose S, Matsuda H, Wakisaka A, Aizawa M. Close Association of HLA-Bw51 with Behçet's disease. Arch Ophthalmol. 1982;100(9):1455-8.

Remmers EF, Cosan F, Kirino Y, Ombrello MJ, Abaci N, Satorius C, et al. Genome-wide association study identifies variants in the MHC class I, IL10, and IL23R/IL12RB2 regions associated with Behçet's disease. Nat Genet. 2010;42(8):698-702.

Shimizu J, Takai K, Fujiwara N, Arimitsu N, Ueda Y, Wakisaka S, et al. Excessive CD4+ T cells co-expressing 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.

Takeuchi M, Mizuki N, Meguro A, Ombrello MJ, Kirino Y, Satorius C, et al. Dense genotyping of immune-related loci implicates host responses to microbial exposure in Behçet's disease susceptibility. Nat Genet. 2017;49(3):438-43.

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 Behçet's disease; soluble TNFR-75 as a biological marker of disease activity. J Rheumatol. 1997;24(1):128-32.

Zeidan MJ, Saadoun D, Garrido M, Klatzmann D, Six A, Cacoub P. Behçet's disease physiopathology: a contemporary review. Auto Immun Highlights. 2016;7(1):4.