



2018年3月8日

報道関係各位

セルジーン株式会社

本資料は、米国セルジーン社が2018年2月17日（米国時間）に発表したプレスリリースを日本語で要約し、皆さまのご参考としてお知らせするものです。本資料の正式言語は英語であり、その内容については原文が優先されます。原文につきましては、www.celgene.com をご参照ください。

オテズラ[®]（一般名：アプレミラスト）、口腔潰瘍を伴う活動性ベーチェット病患者さんを対象とした第3相試験において有意な改善を示す

- ・RELIEF[™]試験でアプレミラスト 30 mg 1日2回（BID）投与群はプラセボ群と比較して、12週間を通じて口腔潰瘍を統計的に有意に減少させた
- ・口腔潰瘍による痛み、総合疾患活動性およびQOLなど重要な副次評価項目を有意に改善
- ・RELIEF[™]試験データは2018年米国皮膚科学会（AAD）年次総会で発表
- ・米国および日本で申請を今年後半に予定

セルジーン社（本社：米国ニュージャージー州）は、現地時間の2018年2月17日、口腔潰瘍を伴う活動性ベーチェット病患者さんを対象としたオテズラ[®]の第3相試験、RELIEF[™]試験データを2018年米国皮膚科学会（AAD）年次総会のレイトブレイキング口頭演題として発表しました。

アプレミラスト 30 mg BID 投与群は、プラセボ群と比較して、12週間を通じて口腔潰瘍を統計的に有意に減少させました。オテズラ[®]はセルジーン社が開発した選択的経口ホスホジエステラーゼ 4（PDE4）阻害剤です。

ベーチェット病は稀な疾患で慢性、多臓器性の炎症性症候群です。口腔潰瘍はベーチェット病で最もよく見られる症状で、日常生活に支障をきたす恐れがあるほか、QOLに多大な影響を及ぼします。RELIEF[™]試験の主要目的は少なくとも1つ以上の外用薬または全身治療薬による前治療歴がある活動性ベーチェット病患者さんの再発性口腔潰瘍に対するアプレミラストの有効性の評価でした。

トルコのイスタンブール大学ジェラパシャ・メディカルスクール准教授 Gulen Hatemi, MD は次のように述べています。「痛みを伴い、QOLに悪影響を及ぼす可能性がある口腔潰瘍を減少させることは、ベーチェット病患者さんの治療における重要な目標です。RELIEF[™]試験においてアプレミラストは口腔潰瘍

とそれに伴う痛みを軽減し、疾患活動性を改善したという結果が得られました。これらの結果は、アプレミラストが他の治療法がほとんどない口腔潰瘍を伴う活動性ベーチェット病患者さんに対する治療選択肢の一つとなる可能性を示唆しています。」

RELIEF™ 試験では、207 人の患者さんをアプレミラスト 30 mg BID 投与群又はプラセボ群に無作為に割り付けしました。主要評価項目である 12 週間における口腔潰瘍数の曲線下面積 (AUC) を、アプレミラスト 30 mg BID 投与群はプラセボ群に比べて統計的に有意に減少させました (129.5 vs. 222.1、 $P<0.0001$)。AUC は口腔潰瘍数の経時的な変化を評価するもので、寛解と再発を繰り返す口腔潰瘍の臨床的特徴を反映しています。また、口腔潰瘍による痛み ($P<0.0001$)、疾患活動性 (ベーチェット病活動性尺度: $P<0.0001$)、最新のベーチェット病活動性スコア: $P=0.0335$) および QOL ($P=0.0003$) など複数の副次評価項目でも、アプレミラスト 30 mg BID 投与群においてより統計学的に有意な改善を示しました。

RELIEF™ 試験中に最も高頻度に認められた有害事象 (AEs) は、下痢 (アプレミラスト群 41.3%、プラセボ群 19.4%)、悪心 (アプレミラスト群 19.2%、プラセボ群 10.7%)、頭痛 (アプレミラスト群 14.4%、プラセボ群 9.7%) および上気道感染症 (アプレミラスト群 11.5%、プラセボ群 4.9%) でした。この安全性プロファイルはアプレミラストに関する既知の安全性プロファイルと一致していました。

セルジーン社は、口腔潰瘍を伴う活動性ベーチェット病の治療薬としてアプレミラスト 30 mg BID を今年後半に米国および日本で、また、2019 年に EU で申請を予定しています。

セルジーン社の炎症免疫性疾患事業部プレジデント Terrie Curran は次のように述べています。「ベーチェット病を対象とした第 3 相試験での良好な結果は様々な炎症関連疾患に対するオテズラ® 30 mg のユニークなプロファイルを反映しています。オテズラ® 30 mg は、患者さんと医師にとって臨床的に意義のある新しい治療選択肢になるとともに、特に活動性ベーチェット病の口腔潰瘍の治療に対して承認される初めての薬剤となる可能性があります。」

アプレミラストはいずれの国においてもベーチェット病の治療薬としては承認されていません。

RELIEF™ 試験について

RELIEF™ 試験は 1 つ以上の外用薬または全身治療薬による前治療歴がある活動性ベーチェット病患者さん 207 名を対象としてアプレミラスト 30 mg BID を評価した第 3 相ランダム化二重盲検プラセボ対照試験です。52 週間にわたる本試験は 10 カ国 63 施設で実施されました。主要評価項目は 12 週間を通じた口腔潰瘍数の曲線下面積 (AUC) でした。副次評価項目は、口腔潰瘍による痛み、ベーチェット病活動性尺度、最新のベーチェット病活動性スコアおよびベーチェット病の QOL スコアの 12 週時点でのベースラインからの変化量でした。

ベーチェット病について

ベーチェット病は、根本的な原因は不明ですが、免疫系の異常および血管の炎症と関連しています。ベーチェット病の特徴は、繰り返し起こる口腔潰瘍や陰部潰瘍、皮膚病変、ぶどう膜炎、関節炎、血管炎、中枢神経症状や消化管症状です。ベーチェット病の有病率は、中東、アジアおよび日本で高くなっています。米国では国立衛生研究所（NIH）により希少または「オーファン」疾患に分類されています。現在、米国ではベーチェット病の治療薬として承認されているものはありません。

オテズラ®について

オテズラ®は cAMP に特異的な経口 PDE4 阻害剤です。オテズラ®は、PDE4 を阻害することにより細胞内 cAMP 濃度を上昇させ、間接的に炎症性メディエーターの産生を調節すると考えられていますが、患者さんにおいて臨床的な薬理効果を発現する詳しい作用機序については明らかになっていません。

なお、日本では、オテズラ®は、局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬を効能・効果として 2016 年 12 月 19 日に製造販売承認を取得しました。