

分担研究課題:臨床試験デザイン調査

研究分担者:安部 賀央里 名古屋市立大学大学院データサイエンス研究科 准教授

研究要旨:本研究ではアジア地域で実施された医薬品開発のための臨床試験の試験デザインおよび臨床試験で用いられた対照薬を調査し、東南アジア地域や南アジア地域での国際共同治験推進のための規制環境及び臨床試験環境に関する提言と留意点文書作成を行うことを目的とした。疾患修飾性新規抗リウマチ薬の開発のための臨床試験の検討から、国際共同治験として実施されている試験では、主な試験デザインは日本、アジア及び欧米地域を含めたグローバルで統一されているものの、投与量や投与期間に関しては、国内試験のみがアジア地域を含めた他地域と異なっていた。したがって国際共同治験から民族差を検討する場合は、用量や投与期間の違いを考慮することが重要だと考えられた。また、安全性の指標において国内試験とそれ以外の地域で差がみられ、医療制度の違いが要因の1つとして示唆された。以上から、国際共同治験の推進には外因性要因による地域差に着目することが重要であり、補正手法の開発が必要であると考えられた。

A. 研究目的

本研究班は、医薬品規制調和国際会議(ICH)加盟国(地域)が少なく、また臨床試験に関する知見も非常に少ない東南アジア地域や南アジア地域での国際共同治験推進のための規制環境及び臨床試験環境に関する提言と留意点文書作成を行うことを目的としている。当研究分担報告書では、研究班全体の目的を達成するために、アジア地域で実施された医薬品開発のための臨床試験の試験デザインおよび臨床試験で用いられた対照薬を調査し、東南アジア地域で実施された臨床試験の課題を抽出することとした。具体的には新規抗リウマチ薬の開発のために実施されたアジア地域での臨床試験の試験デザインおよび当該臨床試験で用いられた対照薬(群)等について調査を行い、これらの地域で医薬品開発のための臨床試験を実施する際の課題を抽出することを目的とした。

B. 研究方法

疾患修飾性新規抗リウマチ薬の調査

2020年10月までに公表された(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)の申請資料概要及び審査報告書、PubMed、EMBASE、CENTRAL、医中誌webより、関節リウマチ(RA)患者を対象とした疾患修飾性抗リウマチ薬(disease modifying anti-rheumatic drugs:DMARDs)を対象とした。具体的には、合成抗リウマチ薬(sDMARD)のうち、従来型に分類されるcsDMARDsとしてメトトレキサート(MTX)、及び分子標的薬(tsDMARDs)のJAK阻害薬、また、生物学的製剤(bDMARDs)を対象にシステマティックレビューを行った。新規抗リウマチ薬である生物学的製剤(bDMARDs)および分子標的薬(tsDMARDs)の開発のための介入試験を網羅的に抽出した。抽出した各試験に関する情報から試験デザインおよび対照薬について調査した。有効性評価項目は米国リウマチ学会

が作成した関節リウマチの活動性評価基準である ACR(American College of Rheumatology; ACR) の 20%改善率および ACR50%改善率を指標とした。安全性評価項目においては、抗リウマチ薬で懸念されている感染症発症率に着目した。

(倫理面への配慮)

本研究は公表された臨床試験データを用いた 2 次解析になるので、ヒトを対象にした医学系研究に関する倫理指針等の対象には該当しない。

C. 結果

疾患修飾性新規抗リウマチ薬の調査

PMDA が公表している申請資料概要及び審査報告書, PubMed, Embase, 医中誌 web から, 疾患修飾性新規抗リウマチ薬 (bDMARDs および tsDMARDs) に関する臨床試験の報告を抽出したところ, 1,952 件の報告がヒットした。

bDMARDs は, TNF 阻害薬のアダリムマブ, インフリキシマブ, エタネルセプト, ゴリムマブ, セルトリズマブ ペゴルの 5 剤が該当した。同じく bDMARDs の IL-6 阻害薬は, サリルマブ, トシリズマブの 2 剤が該当した。T 細胞選択的共刺激調節薬はアバタセプトが該当した。tsDMARDs としては, JAK 阻害薬のウパダシチニブ, トファシチニブ, バリシチニブ, ペフィシチニブの 4 剤の開発を目的とする臨床試験が該当した。対象をランダム化比較試験とし, 対照群に MTX が含まれている試験を抽出したところ, 79 試験が解析対象となった。実施地域(実施国)および用いられている臨床試験のデザインの詳細と対照群として採用されている医薬品を調査した。

試験実施地域を調査したところ, アジア地域で実施された試験は 13 試験で, アジア以外の地域で実施された試験は 23 試験であった。アジア地域で実施された試験はいずれも国際共同治験として実施された試験であった。その他の 43 試験については, 臨床試験の実施地域に関する情報

は得られなかったため, 解析対象から除いた。また, 全ての試験では, 試験薬とメトトレキサート (MTX) を併用した群を試験薬群としていた。また, 対照群としては, MTX 単剤を用いている臨床試験が 71 試験あった。bDMARDs あるいは tsDMARDs と MTX を併用した群同士を比較した試験が 4 試験, MTX 群の他に対照群として bDMARDs+MTX 群を有するマルチアーム試験が 4 試験あった。また, 有効性の主要評価項目, 観察期間等の基本的な試験デザインについて調査した。その結果, 全ての試験で ACR20% および 50% 改善率が有効性の主要評価項目として用いられていた。観察期間(投与期間)については, 国内試験ではほとんどの試験で 12 週間が用いられており, 日本以外のアジア地域では, 12 週間と 24 週間の両方が用いられていた。一方, 欧米地域で実施された試験は 24 週間を観察期間としている試験がほとんどで, 観察期間に地域差がみられた。

国内で実施された臨床試験で採用された MTX の 1 週間あたりの投与量は日本の添付文書の用法及び用量(承認された用法・用量)に沿った 6 mg/week から 16 mg/week となっていた。アジア地域で実施された臨床試験は 6 試験であり, 用量は試験毎に異なるものの, 下限値を設定している全ての試験で 10 mg/week 以上であった。また, 最高用量については, 上限値を設定している試験(5 試験)では, 12.5 mg/week から 25 mg/week であった。欧米地域で実施された臨床試験(12 試験)での MTX の 1 週間あたりの投与量は 2 試験を除いて 10 mg/week 以上であり, 最高用量は 25 mg/week あるいは 30 mg/week としている試験が大半であった。

MTX の有効性の比較では, 観察期間(投与期間)が 12 週での有効性を国内試験とアジア地域で実施された試験の結果を比較した結果, 日本国内で実施された MTX の有効性は他のアジア地域で実施された臨床試験での有効性より低い

ことが明らかになった。

また、bDMARDsあるいはtsDMARDsとMTXを併用した群とMTX単剤群を比較した臨床試験について、アジア地域と非アジア地域間で有効性を比較したところ、MTX単剤群に対する相対リスク比では、bDMARDsでは地域差のみられる医薬品はなかった。一方で、tsDMARDsは、ペフィチニブとトファシチニブでは、アジア地域での有効性が、非アジア地域と比較して高い傾向がみられた。

安全性評価項目においては、抗リウマチ薬で懸念されている感染症発症率に着目した。特に、帯状疱疹についてはtsDMARDsの方がbDMARDsに比べて発症リスクが高い傾向が見られた。予備的な調査では、対照群をMTXに限定せず、他のcsDMARDsやプラセボに拡大すると、日本人は非日本人と比較してJAK阻害薬の帯状疱疹の発症率が高い傾向が確認された。

D. 考察

RA患者を対象にした疾患修飾性新規抗リウマチ薬(bDMARDsおよびtsDMARDs)の開発のための臨床試験の試験デザインや有効性および安全性における地域(民族)の違いを検討した。その結果、bDMARDsおよびtsDMARDsともに、開発のために実施される検証試験(第III相試験)はbDMARDsあるいはtsDMARDsとMTXとの併用群を試験薬群とし、一方、対照群としてMTX単剤使用群あるいは他のbDMARDsあるいはtsDMARDsとMTXの併用群としていた。この点において各地で実施された臨床試験デザインに大きな差異は認められなかった。また、有効性の主要評価項目については、ACR20%あるいはACR50%が用いられ、大きな違いは無かった。一方で、投与期間に関しては、国内試験では12週間を採用している試験が多く、欧米地域では24週間としている試験が多かった。また、併用及び対照薬として用いられているMTXの用量については、欧米地域と日本以

外のアジア地区で実施された試験は、国内試験よりも明らかに高用量が用いられていた。したがって臨床試験の主要なデザイン(対照群や有効性主要評価項目)は大きな差異はないと考えられたが、MTXの投与量については、各地域での承認用量に準拠して設定されていることから、地域的な差異が生じたものと考えられた。そのため、有効性の主要評価項目の値にも地域差(日本試験の有効性は低い)が生じた可能性があり、国際共同治験に日本で実施する試験を組み込む際の課題点と考えられた。一方、日本を除くアジア地域での多くの臨床試験では、欧米地域と同じ用量が用いられ、有効性等の程度を欧米地域と直接比較する点では有利であると考えられた。同じ投与量では、アジア地域の方が欧米地域より有効性が高い傾向がみられ、有効性に関する内因性の民族的要因が影響している可能性が考えられた。以上の点を踏まえると、アジア地域で実施された国際共同治験においても各試験のMTXの用量を考慮して民族差の有無を検討することが重要であると考えられた。また、投与期間については、全体の有効性評価の解釈を複雑にすることから、統一した期間設定が望ましいと考えられた。

安全性評価項目ではいずれの試験でも感染症に着目されており大きな違いは無かった。感染症の中でも帯状疱疹に着目すると、tsDMARDsであるJAK阻害薬はbDMARDsより発症率が高かった。これまでの臨床試験等からJAK阻害薬では帯状疱疹の発症率が高く、bDMARDsとは作用機序が異なることが要因の1つとされている。また、アジア人、特に日本や韓国で帯状疱疹の発症が多いことが知られている。本研究でも、予備的な調査として、対照群をMTXに限定せず、他のcsDMARDsやプラセボに拡大すると、日本人は非日本人と比較してJAK阻害薬の帯状疱疹の発症率が高い傾向が確認された。ただし、アジア地域の試験数が少なく、さらに中国、韓国は含まれているものの、東南アジア地域や南アジア地域の情報は含まれ

ていなかった。帯状疱疹の人種差(地域差)の原因は明らかではないが、医療制度による帯状疱疹診断の感度の違いや、帯状疱疹ワクチンの接種状況などの外的要因が示唆されている。

E. 結論

リウマチ患者を対象にした疾患修飾性新規抗リウマチ薬の開発のための臨床試験の検討から、国際共同治験として実施されている試験では、主な試験デザインは日本、東南アジア及び欧米地域を含めたグローバルで統一されているものの、投与量や投与期間に関しては、国内試験のみがアジア地域を含めた他地域と異なっており、国際共同治験から民族差を検討する場合は、用量や投与期間の違いを考慮することが重要と考えられた。また、安全性の指標において国内試験とそれ以外の地域で差がみられ、医療制度の違いが要因の1つとして示唆された。以上から、国際共同治験の推進には外因性要因による地域差に着目することが重要であり、補正手法の開発が必要であると考えられた。

F. 参考文献

- 1) Chee, D. H. Korean clinical trials: its current status, future prospects, and enabling environment. *Transl Clin Pharmacol* 27, 115-118 (2019). doi: 10.12793/tcp.2019.27.4.115
- 2) Terada, M. et al. A new era of the Asian clinical research network: a report from the ATLAS international symposium. *Jpn J Clin Oncol* 53, 619-628 (2023). doi: 10.1093/jjco/hyad033
- 3) Takeda, Y. et al. ARCAD-Asia initiative: leveraging yesterday's data for tomorrow. *ESMO Gastrointestinal Oncology* 2, 100007 (2023). doi: 10.1016/j.esmogo.2023.08.006

G. 健康危険情報
なし

G. 研究発表
学会発表

- 1) Linfeng LIU, Kaori AMBE, Mayu ONISHI, Yuka YOSHII, Toshiaki MAKINO, Masahiro TOHKIN: Comparison of Multiple Disease-Modifying Antirheumatic Drugs Combination Therapies with Methotrexate in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-Analysis of Efficacy and Safety. The 9th Nagoya / Gifu / Shenyang / Nanjing Symposium of Pharmaceutical Sciences 2024 Nagoya (2024.9.16, Nagoya)

論文発表

- 1) Liu L, Ambe K, Onishi M, Yoshii Y, Makino T, Tohkin M. Comparison of the Efficacy and Safety of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs Combination Therapies: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Clin Transl Sci*. 2025; 18(3): e70156. doi: 10.1111/cts.70156.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他