厚生労働行政推進調査事業費（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業）
分 担 研 究 報 告 書

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

抗リウマチ薬に関する臨床試験デザイン調査

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．安全性指標として感染症，とくに帯状疱疹の発症リスクを解析した結果，JAK 阻害薬で帯状疱疹発症率が高いことが示された．この傾向は日本および韓国で顕著であり，これらの地域差には外因性要因の関与が示唆された．したがって国際共同治験では用量や投与期間の違いに加え，地域差を適切に補正する試験計画や統計解析手法を事前に検討することが重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

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,特に帯状疱疹について民族差・地域差に着目した.

C. 結果

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.

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.

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. また,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. そこで,JAK 阻害薬の臨床試験を調査したところ,アジア人を対象とした臨床試験では、非アジア人と比較して帯状疱疹の発症率が高い傾向が確認された。この傾向はアジアの中でも日本、韓国で顕著であった. JAK 阻害薬の傾向としては, ウパダシチニブ, トファシチニブ, バリシチニブ, ペフィシチニブと比較してフィルゴチニブでは帯状疱疹の発症率がアジア, 非アジアともに比較的低い傾向であった [1,2].

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%が用いられており, 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. 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, 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も JAK 阻害薬では帯状疱疹の発症率が高いことが確認されており, 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 [3]. 本研究でも, 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. JAK 阻害薬の臨床試験結果における薬剤間比較では, フィルゴチニブにおける帯状疱疹発症率は他の薬剤に比べアジア・非アジアのいずれにおいても低い傾向だった. フィルゴチニブの臨床試験プロトコルを確認した結果, ワクチン接種や抗ウイルス薬投与など, 帯状疱疹に対する特別な予防措置は他の JAK 阻害薬と同様に設定されていなかった. また, 併用薬についても経口プレドニゾロン 10 mg/日相当以下に制限されており, 薬剤間で大きな条件差は認められなかった. したがって, フィルゴチニブの帯状疱疹発症率が比較的低い背景には, 薬理作用の違い, 特に JAK1 選択性の高さにより JAK2/3 への影響が抑制され, 細胞性免疫低下リスクが相対的に小さいことが可能性として考えられた. 一方で民族差・地域差として, アジア人で帯状疱疹発症率が高い傾向については, 薬剤特性のみでは説明できず, 外因性要因の影響が想定される. 具体的には, 医療習慣, 疾患の定義や診断精度, 標準治療薬の投与量・用法, 食事・環境要因など, 多岐にわたる因子が臨床試験結果に影響を及ぼす可能性がある.

これらを踏まえると, 民族差や外因性要因が安全性評価に影響する可能性を考慮し, 臨床試験の計画段階において以下の点を事前に明確化することが重要である. すなわち安全性に関連する組み入れ基準の設定, 層別化因子として地域・民族の適切な組み込み, 地域別解析の事前計画, さらには外因性要因の影響を評価可能とするデータ収集方法の設計である. また, アジア人では JAK 阻害薬投与時の帯状疱疹発症率が高い傾向がみられたが, その解釈には MTX 併用量の地域差や, JAK 阻害薬の有効性の違いも検討すべきである. 以上より, 本ケースのように国際共同治験を進める際には, 外因性要因による地域差についても事前に十分な検討を行うことが重要だと考えられる.

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, 安全性指標において国内試験とそれ以外の地域で差異が認められたことから, 医療慣行の違いや疾患定義の相違といった外因性要因が影響している可能性が示唆された. これらの知見から, 国際共同治験を推進するためには,外因性要因に起因する地域差についても着目することが重要であると考えられた. 事前に影響を及ぼし得る要因を想定し, その影響を評価・補正するための統計解析手法や, それらを踏まえた試験計画を組み込む必要性が示唆された.

F. 参考文献

1) Winthrop KL. *et al*., Integrated safety analysis of filgotinib in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis receiving

treatment over a median of 1.6 years. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(2):184-192.
2) Ishiguro N. *et al*., Integrated safety analysis of filgotinib treatment for rheumatoid arthritis in patients from Japan over a median of 1.5 years. *Mod Rheumatol*. 2023;33(1):64-72.
3) Redeker I. *et al.*, Risk of herpes zoster (shingles) in patients with rheumatoid arthritis under biologic, targeted synthetic and conventional synthetic DMARD treatment: data from the German RABBIT register. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(1):41-47.

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

該当なし

I. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし