

厚生労働行政推進調査事業費補助金  
(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

データベースを用いた有効性の解析

研究代表者 頭金 正博 名古屋市立大学大学院薬学研究科 教授

研究要旨

東南アジア地域の各国を含む医薬品の国際共同治験を促進するために、医薬品の有効性や安全性における民族差の原因となる内的要因と外的要因を明らかにすることを目的とした。心房細動患者における新規経口抗凝固薬である直接経口抗凝固薬(DOAC)の有効性と安全性について、日本を含む東アジア地域や東南アジア地域でのワルファリンを対照として臨床試験データを比較した。その結果、ワルファリンと比較した時の DOAC の有効性には地域差が認められたが、安全性では地域差は認められなかった。また、メトトレキサート(MTX)の臨床試験データを用いて有効性の地域差を検討した。その結果、日本とアジア地域で見られた有効性の地域差は投与量によるものと考えられたが、アジア地域と欧米地域で見られた有効性の地域差は、投与量以外の要因による内的要因が関与していると考えられた。

研究協力者 川合眞一 東邦大学名誉教授

A. 研究目的

東南アジア地域の各国での医薬品開発のための国際共同治験を促進するために、医薬品の有効性や安全性における東南アジア地域と欧米地域や東アジア地域との民族差の原因となる内的要因と外的要因を、既存の臨床試験のデータを用いて明らかにすることを目的とした。

抗凝固薬のワルファリンは有効性と安全性において、欧米系人種と東アジア系人種との間で民族差が示唆されているが、最近開発された新規経口抗凝固薬(DOAC)の民族差の有無については明らかにされていない。そこで本研究では、DOACの有効性と安全性について、(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)の審査報告書、FDA や EMA の

CTD、臨床試験データベース、公表論文等の臨床試験データを用いてアジア地域と非アジア地域および東南アジア地域と東アジア地域を比較することで、民族差の有無を検討することを目的とした。

また、関節リウマチ(RA)患者への第一選択薬であるメトトレキサート(MTX)は、広く世界各地域で使用されているが、研究協力者の川合らは、MTXの代謝に関与するfolylpolyglutamate synthase (FPGS)の遺伝変異によって細胞内MTX濃度が影響をうけ、この変異型の頻度に民族差があることを報告している。これらの報告はMTXの有効性と安全性に地域差があることを示唆している。そこで、本研究では疾患修飾性抗リウマチ薬(bDMARDs)の開発を目的とした第III相臨床試験において比較対照群として設定されたMTX投与群でのデータをPMDAの

審査報告書から網羅的に収集し、試験の実施地域が MTX の有効性に与える影響を検討した。

## B. 研究方法

### B-1 新規経口抗凝固薬(DOAC)のシステムティックレビュー

PubMed、EMBASE、医中誌 web 及び PMDA が公表している申請資料概要と審査報告書を利用し、PRISMA ガイドラインに準拠して関連する臨床試験のデータを網羅的に収集し、システムティックレビューを実施した。

DOAC (ダビガトラン、リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバン) の臨床試験のうち、心房細動患者を対象としたワルファリン対照無作為化試験で、投与期間が 1 年以上の試験を選定した。有効性に関する評価項目は脳卒中 / 全身性塞栓症 (Stroke/SEE)、出血性脳卒中とし、安全性に関する評価項目は大出血、消化管出血とした。各評価項目について DOAC 対ワルファリンのリスク比 (RR) を算出し地域間の違いを調べた。また有効性と安全性の結果に有意に影響を与える患者背景因子を探索するため、評価項目ごとにメタ回帰分析を行った。

### B-2 メトトレキサートのシステムティックレビュー

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、MTX 治療効果が不十分な日本人 RA 患者を対象とした bDMARDs・MTX 介入の MTX 対照無作為化比較試験を抽出した。有効性に関する米国リウマチ学会の複

合指標である ACR20%改善率と安全性に関する指標となる感染症のデータを抽出し、発症率の相対リスク比を算出した。

### (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. 研究結果

### C-1 新規経口抗凝固薬(DOAC)の有効性と安全性における民族差

PMDA による DOAC の審査報告書を網羅的に検索し、204 試験がヒットした。そのうち 12 試験が選択基準を満たした。また、文献検索では、「NVAfF」、「DOAC」、「Warfarin」、「RCT」をキーワードとして 431 件の文献をヒットした。これらのうち、398 試験はタイトルと要約のレビューの後で除外され、33 試験は詳細な評価のために全文レビューを実施した。全文レビューの後、18 試験が選択基準を満たした。最後に、両方のデータソースからの重複を削除し、12 の試験が最終的な解析対象になった (Figure 1)。

12 試験のうち、10 試験がアジア地域で実施され、6 試験が非アジア地域で実施された臨床試験であった。また、4 試験がアジア地域と非アジア地域の両方の地域で実施された試験であった。これらの試験には合計 60,451 人の患者が参加し、そのうち 7,169 人がアジア地域から、53,282 人が非アジア地域からであった (Table 1)。アジア地域の試験では、3,581 人の患者が DOAC 投与を受け、3,588 人の患者がワルファリンで治

療されていた。非アジア地域の試験では、26,728人の患者がDOACで治療され、26,554人の患者がワルファリンで治療された。各地域での実施した試験での患者データを比較したところ、平均年齢、体重、CLcr、性別、CHADS2スコア、ワルファリンとアセチルサリチル酸(ASA)の使用履歴、フォローアップ期間に違いは見られなかった。一方、体重とCLcrはアジア以外の地域で高くなる傾向があり、男性の割合はアジア地域で高くなる傾向があった。

全地域での臨床試験のデータを使用すると、DOACを投与された患者のワルファリンを投与された患者に対する脳卒中/SEEのRRは1.00未満であった(RR: 0.78、95%CI: 0.70-0.87、I2 = 14%)。この結果は、DOACで治療された患者の脳卒中/SEEの発症リスクがワルファリンで治療された患者の発症リスクよりも低いことを示唆している。続いて、アジアと非アジアの両方の地域での試験データを分析したところ、両方の地域で、DOACで治療された患者の脳卒中/SEEの発症リスクは、ワルファリンで治療された患者の発症リスクよりも低かった(RR: 0.62、95%CI: 0.49-0.78、およびアジア地域のI2 = 0%; RR: 0.83、95%CI: 0.75-0.92、およびI2 = 0% (非アジア地域の場合)。さらに、脳卒中/SEEの場合、ワルファリンに対するDOACの優位性は、非アジア地域よりもアジア地域で有意に大きかった(P = 0.03) (Figure 2)。同様に、地域に関係なく、DOACで治療された患者の出血性脳卒中のリスクはワルファリンで治療された患者のリスクよりも低かった(RR: 0.50、95%CI: 0.40-0.62、およびI2 =

0%)。具体的には、DOACで治療された患者の出血性脳卒中のリスクは、アジア地域(RR: 0.32、95%CI: 0.20-0.52 およびI2 = 0%)と非アジア地域(RR: 0.55、95%CI: 0.42-0.72、およびI2 = 23%)であった。さらに、出血性脳卒中の場合、ワルファリンに対するDOACの優位性は、非アジア地域よりもアジア地域で有意に大きく(P = 0.04)、脳卒中/SEEと同じであった(Figure 2)。

安全性の比較では、DOAC群の大出血の発症リスクは地域に関係なくワルファリン群よりも低かった(RR: 0.78、95%CI: 0.67-0.91、およびI2 = 67%)。アジア地域では、大出血のリスクは、ワルファリン群よりもDOAC群の方が低かった(RR: 0.59、95%CI: 0.48-0.73、およびI2 = 0%)。ただし、アジア以外の地域では、DOACグループとワルファリングループの間で大出血のリスクに有意差は認められなかった(RR: 0.90、95%CI: 0.76-1.05、およびI2 = 76%)。全体として、大出血の場合、ワルファリンに対するDOACの優位性は、非アジア地域よりもアジア地域で有意に大きかった(P = 0.002) (Figure 2B)。逆に、地域に関係なく、DOAC群とワルファリン群の間で消化管出血のリスクに差は認められなかった(RR: 1.25、95%CI: 0.91-1.71、およびI2 = 53%)。アジア地域では、DOACで治療された患者の消化管出血のリスクはワルファリンで治療された患者のリスクと同じであった(RR: 1.02、95%CI: 0.51-2.01、およびI2 = 34%)。ただし、アジア以外の地域では、ワルファリンで治療された患者の方がDOACで治療された患者よりも消化管出血のリスクが低かった(RR: 1.43、95%

CI: 1.08-1.90、および I<sup>2</sup> = 70%)。全体として、消化管出血については、アジア人と非アジア人および地域の間には差は認められなかった (P = 0.36) (図 2B)。

一方、ワルファリン群のみでアジア地域の有効性と安全性を非アジア地域と比較したところ、アジア地域から非アジア地域への RR は、有効性 (脳卒中/SEE の発症) と安全性 (大出血の発症) の両方の点で 1.00 を超えて有意に高かった (Figure 3)。これらの結果は、アジア地域のワルファリンの有効性は非アジア地域のそれよりも低い、アジア地域のワルファリンの安全性のリスクは非アジア地域のそれよりも高いことを示唆している。

以上の 12 試験の系統的レビューとメタアナリシスから、アジア地域と非アジア地域の間で、DOAC とワルファリンの有効性と安全性において有意差が示唆された。一方、Table 1 は、患者の背景のいくつかのパラメーターがアジア地域と非アジア地域で異なることを示しているため、メタ回帰分析を実施して、DOAC 治療を受けた患者の地域差が真の地域差 (民族差) であるかどうかを検討した。最初に、地域の違いに関係なく DOAC 治療を受けた患者の有効性と安全性のエンドポイントと患者の背景要因 (8 種類の患者背景要因: 平均年齢、体重、CLcr、性別、および CHADS2 スコア、VKA および ASA の使用履歴、およびフォローアップ期間) の関係を単変量メタ回帰から検討した (Table 2)。有効性の主要評価項目である脳卒中/SEE では、VKA 使用の履歴のみが、地域に関係なくエンドポイントと有意に相関していた (P = 0.0026)。出血性脳卒中では、有意な要因はなかった。主要な安全性評

価項目である大出血では、平均年齢、体重、CLcr、および VKA の使用歴が、地域に関係なくエンドポイントと有意に相関していた。副次的な安全性の評価項目である消化管出血では、平均年齢、体重、および ASA の使用歴が、地域に関係なくエンドポイントと有意に相関していた。

続いて、単変量メタ回帰で有意差を示した要因を用いて多変数メタ回帰分析し、調査地域 (アジア地域/非アジア地域) を考慮した場合でも、有効性と安全性の結果に相関する要因を検索した (Table 3)。ワルファリングループでのイベント発生率は、地域差があるため、説明変数として強制的に投入した。脳卒中/SEE では、地域に関係なく VKA の使用履歴が統計的に有意な関連性を示した (P < 0.0001)。大出血では、地域に関係なく平均年齢がエンドポイントと有意に相関していた (P = 0.0022)。消化管出血では、地域に関係なく平均年齢とワルファリン群のイベント発生率が統計的に有意な関連性を示した (P = 0.0055, 0.0193)。

最後に、VKA の使用歴、平均年齢、ワルファリン群のイベント発生率などの要因を調整した上で、研究地域 (アジア地域/非アジア地域) の有効性と安全性への影響を評価するため、多変量メタ回帰分析も実施した (Table 4)。その結果、ワルファリン群に対する DOAC の脳卒中/SEE のリスク比が研究地域 (アジア地域/非アジア地域) によって有意に影響を受けることが示された (P = 0.0423)。すなわち、ワルファリンに対する DOAC のリスクは 0.296 であり、患者の背景のバイアスを調整した後においても、アジア地域試験に参加した被験者の方が非アジア地域試験に参加した被験者よりも脳

卒中/SEEの発症リスクが低いことが示された。一方、安全性の結果からは、大出血、および胃腸出血は、有意な地域的影響を示さなかった（アジア地域と非アジア地域）（ $P=0.5502, 0.9207$ ）。多変数分析では、多重共線性を回避するために、すべての分散拡大係数（VIF）を確認した。具体的には、説明変数のすべてのVIFが10以下であったことから、各説明変数に多重共線性がないことが示された。

## C-2 メトトレキサートの有効性における民族差

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、MTXに関する臨床試験の報告を抽出したところ、1,578件の報告がヒットした。それらの報告の内容を精査し、MTX治療効果が不十分な日本人RA患者を対象とした、bDMARDs・MTX介入のMTX対照無作為化比較試験に該当する試験はTable 5に示す24試験であった。そのうち、6試験が日本の国内で実施された試験であり、6試験がアジア地域で実施されたものであり、12試験が欧米地域で実施された試験であった。

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に沿った6 mg/weekから16 mg/weekとなっていた。また、有効性についての観察期間（投与期間）は全ての試験で12週となっており、一部の試験で12週に加えて24週までの観察期間も設定していた。試験毎の被験者数については、28名～88名となっていた。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。有効性の観察期間（投与期間）については、12週としているのは3試験のみで、その他の試験では24週あるいは12週と24週としてした。試験毎の被験者数については、30名～361名となっており、日本国内試験と比べて、被験者数のばらつきが大きかった。アジア地域で実施された臨床試験は6試験であり、用量は試験毎に大きく異なるものの、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。観察期間（投与期間）は12週と24週（併用している試験が2試験）としている試験がそれぞれ2試験ずつであった。

有効性の指標については全ての試験で採用されているACR(American College of Rheumatology; ACR)の20%および50%改善率を用いた。この指標を用いて、観察期間（投与期間）が12週での有効性を日本国内試験とアジア地域で比較しFigure 4にACR20（20%改善率）とACR50（50%改善率）の95%の信頼区間を示した。その結果、いずれの指標でも日本国内試験での有効性はアジア地域の試験での有効性より低く、日本国内で実施されたMTXの臨床試験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、観察期間（投与期間）が24週での有効性をアジア地域で実施された試験と欧米地域で実施された試験を比較したところ、ACR20においては、顕著な差では

ないものの、欧米地区で実施された試験での有効性はアジア地域で実施された試験での有効性より低い結果となった。また、ACR50を指標としたとき、欧米地区で実施した試験での有効性はアジア地域で実施された試験の有効性より明らかに低い結果となった (Figure 5)。

#### D. 考察

DOACに関する研究では、メタアナリシスとメタ回帰分析の手法を用いて、NVAF患者におけるDOACとワルファリンの有効性と安全性における地域(民族)の違いを検討した。

ワルファリンと比較して、DOACの有効性エンドポイントとしての脳卒中/SEEおよび出血性脳卒中のリスクの低下は、非アジア地域よりもアジア地域で強かった (Figure 2)。さらに、メタ回帰分析は、有効性エンドポイント(脳卒中/SEE)におけるワルファリンに対するDOACのRRが研究実施地域によって有意に影響を受けることを示唆している (Table 5)。アジア人は非アジア人よりも脳卒中が多く、心筋梗塞が少ないことが示されている (Steg et al., 2007)。また、本研究と同様に (Figure 3)、Lipらはワルファリン投与群での脳卒中/SEEが非アジア人患者よりもアジア人患者で高い発生率であることを報告している (Lip et al., 2015)。Lipらによって分析された各臨床試験において、アジア人と非アジア人の患者の平均CHADS2スコアに有意差は認められなかった。したがって、脳卒中を発症するリスクはほぼ同じであると考えられる。一方、ワルファリン群のアジア人の治療範囲 (TTR) の時間は、世界平均の

TTRおよびPT-INRよりも短く、制御が不十分であった可能性がある (Wallentin et al., 2010)。ワルファリン投与群での制御が不十分なTTRおよびPT-INRが、アジア系人種での脳梗塞の発生率を高めた可能性が考えられる。これらの知見は、脳卒中/SEEにおいて、ワルファリンに対するDOACのRRの地域的(民族的)な違いに影響を与えた可能性が考えられる。

安全性のエンドポイントとして大出血があるため、ワルファリンと比較した時のDOACのリスクの低下は、非アジア地域と比較してアジア地域でより著しい可能性がある。ただし、メタ回帰分析で、薬の有効性と安全性に影響を与える患者の背景要因を調整した場合、大出血はアジア地域と非アジア地域の間地域差を示さなかった。アジア人はワルファリンに非常に敏感で出血しやすいと報告されているため (Shen et al., 2007; Hori et al., 2013)、ワルファリンに対する感受性の違いはアジア地域におけるDOACの優位性に関連していた可能性がある。実際、ワルファリンについてもアジア地域で出血を引き起こす傾向があった (図3B)。一方、DOACだけでは、大出血に明確な地域差は見られなかった (データは示していません)。これらは、メタ回帰分析では地域差が見られなかったものの、メタアナリシスにおいて、ワルファリンの使用よりもDOACの使用によりアジア地域では非アジア地域よりも高いリスク低減を示した理由を説明している可能性がある。一方、アジアと非アジアの両方の地域で、胃腸出血のリスクはワルファリンの使用により低下する傾向が見られた。ワルファリンとDOACの抗凝固作用は両方とも消化管で発

揮されるが、DOACでは消化管出血のリスクが高いと考えられており（Ruff et al.、2014）、また、ワルファリンと比較して、DOACは生物学的利用能が低いことが報告されている。特に、ダビガトランのバイオアベイラビリティは6.5%にすぎない。そのため、DOACの場合、薬が消化管に溜まりやすくなっており、消化管出血が起こりやすくなったと考えられる（ダビガトラン インタビューフォーム）。さらに、DOACは胃腸出血の原因の1つである胃腸粘膜の治癒を阻害する。具体的には、消化管粘膜の炎症は、DOACによって誘発され消化管出血を引き起こす可能性がある。

MTXに関する研究では、メタアナリシスの手法を用いて、RA患者におけるMTXの有効性における地域（民族）の違いを検討した。

新規bDMARDsの開発のために各地域で実施された第III相試験で対照群として用いられたMTXでの有効性の指標を用いて、日本国内で実施された試験結果、欧米地域で実施された試験結果、およびアジア地域で実施された試験結果を比較した。その結果、各地域で用いられたMTXの用量に違いが見られて、日本国内で実施された試験では日本の添付文書に記載された用量に準拠した6mg/week~16mg/weekとなっているのに対して、欧米地区とアジア地区で実施された試験では全ての試験で10mg/week以上の用量が用いられており、最高用量も12.5mg/weekあるいは25mg/weekとなっており、日本国内試験より明らかに高用量が用いられていた。また、有効性についての観察期間については、日本国内試験では12週となっている試験が多

いのに対して、欧米地域で実施された試験では24週が多く、またアジア地域で実施された試験では12週と24週としている試験が多かった。有効性の指標として用いたACR改善率は観察期間の影響を受けると考えられたことから、各地域での比較を観察期間が同じ試験間で行った。観察期間が12週の試験は観察期間が日本国内試験とアジア地域での試験のみであったことから、日本とアジアでの有効性を比較したところ、アジアで実施された試験での有効性は日本国内で実施された試験での有効性より有意に高かった。これは主にアジア地域での試験で高用量が用いられていることに起因していると考えられた。また、24週の試験ではアジア地域での試験と欧米地域での試験での有効性を比較した。その結果、ACR20%を指標としたときは両地域で明確な差は見られなかったが、ACR50%を指標としたときは、アジア地域での試験で高い有効性が認められた。アジア地域と欧米地域でのMTXの投与量はほぼ同じであることや、アジア地域と欧米地域での添付文書で規定されている投与量に違いがないことから、アジア地域と欧米地域での有効性の違いは投与量の違いに起因するとは考えにくく、薬物動態や代謝酵素の違い、あるいはMTXの薬効発現の標的因子の感受性の違いによる可能性等が考えられた。

## E. 結論

DOACに関する研究では、NVAFの患者において、DOACは、ワルファリンと比較したときの有効性（脳卒中/SEE）は、患者の背景を調整した後でも地域差が認められた。この研究の結果は、特にアジアの患

者において、DOACが抗凝固療法の新しい選択肢としての利点を持っていることを示唆している。

MTXに関する研究では、日本試験とアジア試験での有効性の違いは投与量の違いに起因すると考えられたが、アジア試験と欧米試験で見られた有効性の違いはMTXの有効性に関する応答性が異なるためと考えられた。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Sai, K., Nakatani, E., Iwama, Y., Hiraoka, S., **Tohkin, M.**, Uyama, Y., Saito, Y. Efficacy comparison for a schizophrenia and a dysuria drug among East Asian populations: A retrospective analysis using multi-regional clinical trial data *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* 2021 May;55(3):523-538. doi: 10.1007/s43441-020-00246-9.
2. Sato, T., Cheng, C.-L., Park, H.-W., Kao Yang, Y.-H., Min-Suk Yang, M.-S., Fujita, M., Kumagai, Y., **Tohkin, M.**, Saito, Y., Sai, K. Real World Evidence of Population Differences in Allopurinol-related Severe Cutaneous Adverse Reactions in East Asians: A Population-based Cohort Study *Clin Transl Sci.* 2021 May; 14(3): 1002 - 1014. doi: 10.1111/cts.12964.
3. Asano K., Aoi Y., Kamada S., Uyama Y., **Tohkin M.** Points to consider for

implementation of the ICH E17 guideline: learning from past multi-regional clinical trials (MRCTs) in Japan. *Clin Pharmacol Ther.* 2021 Jun;109(6):1555-1563. doi: 10.1002/cpt.2121.

4. Ri, M., Iida, S., Maruyama, D., Sakabe, A., Kamei, R., Nakashima, T., **Tohkin, M.**, Osaga, S., Tobinai, K., Fukuhara, N., Miyazaki, K., Tsukamoto, N., Tsujimura, H., Yoshimitsu, M., Miyamoto, K., Tsukasaki, K., Nagai, H. HLA genotyping in Japanese patients with multiple myeloma receiving bortezomib: An exploratory biomarker study of JCOG1105 (JCOG1105A1). *Cancer Sci.* 2021 Dec;112(12):5011-5019. doi.org/10.1111/cas.15158
- ##### 2. 学会発表
- 吉井優花、秋田彩佑、安部賀央里、頭金正博 臨床試験データを用いた疾患修飾性抗リウマチ薬とメトトレキサート併用時の有効性と安全性に関する研究 医療薬学フォーラム 2021/第29回クリニカルファーマシーシンポジウム 7月24日～25日 那覇(オンライン)
  - 秋田彩佑、魏捷、安部賀央里、頭金正博 既存の臨床試験データを用いた直接経口抗凝固薬の有効性と安全性に関する民族差の検討 第31回日本医療薬学会年会 10月9日～10日 熊本(オンライン) **Young Investigator Award受賞**
  - 島田裕脩、頭金正博 FAERSを用いたMTXの投与経路ごとの副作用プロフ

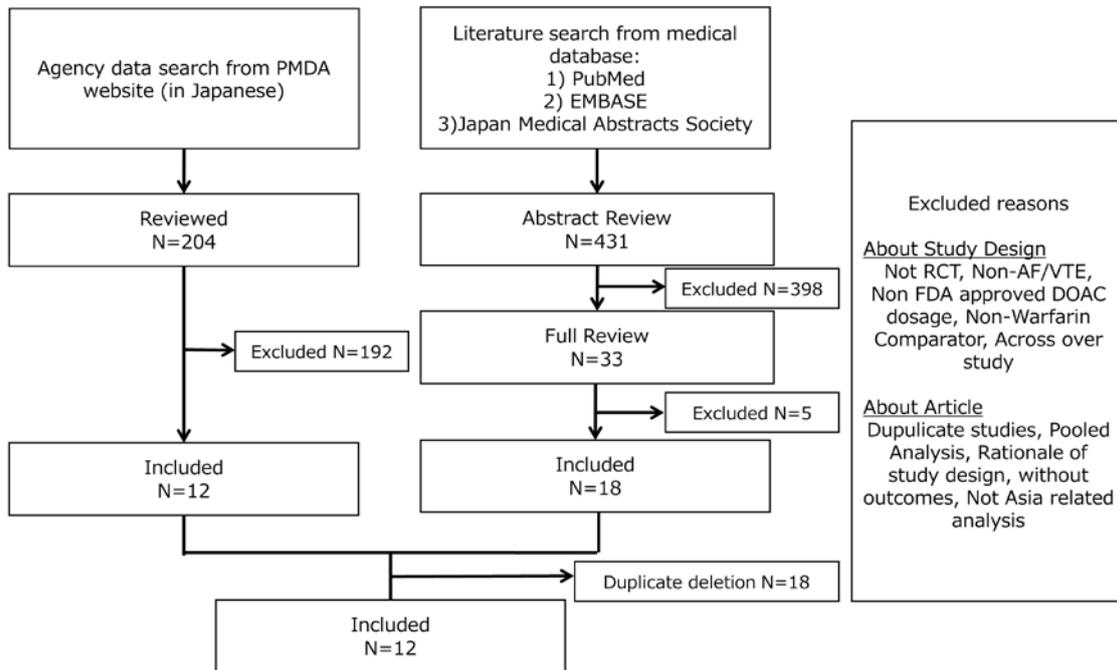
アイルの比較 第42回臨床薬理学会学  
術年会 12月9日～11日 仙台

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

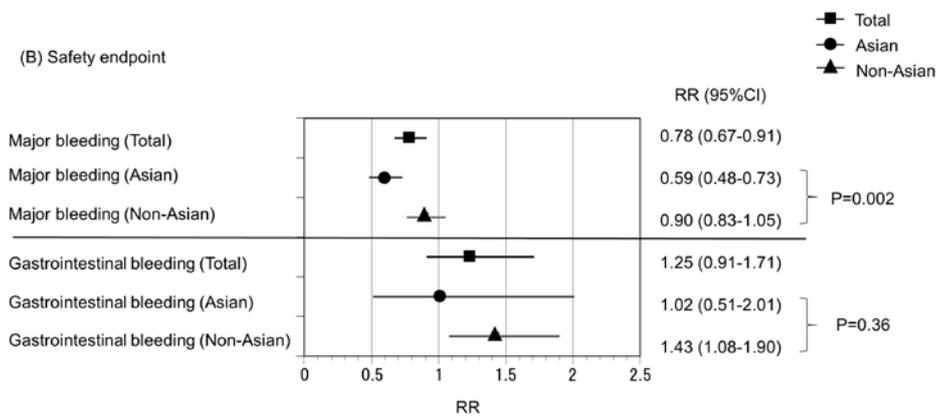
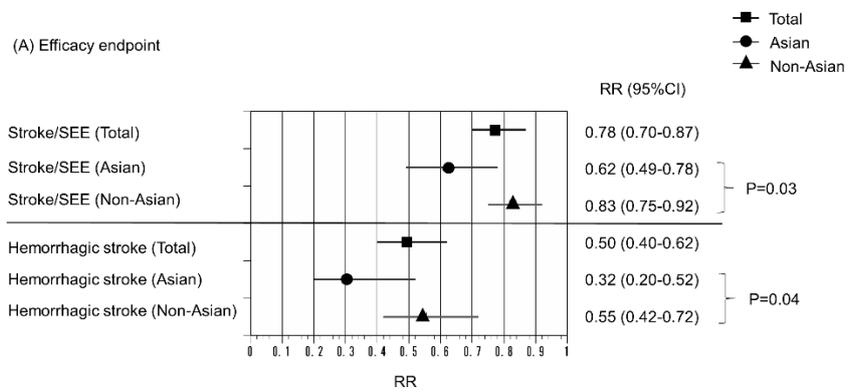
1. 特許取得  
該当なし

2. 実用新案登録  
該当なし

3. その他  
該当無し

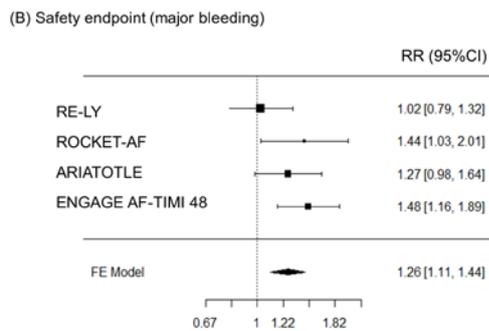
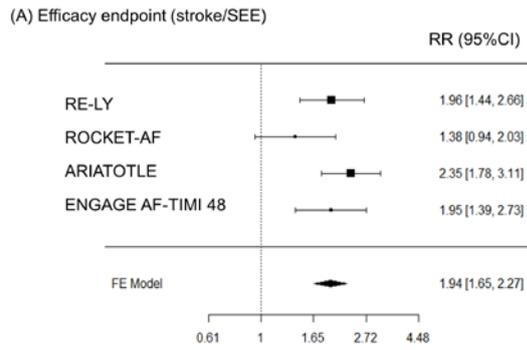


**Figure 1** Flowchart of the study selection process. Two reviewers independently screened and reviewed literature and reviewed, according to the inclusion and exclusion criteria.



**Figure 2. Forest plot of the efficacy and safety of DOACs against warfarin in Asian and non-Asian regions.**

CI: confidence interval; DOACs: direct oral anticoagulants; RR: risk ratio; SEE: systemic embolic events



**Figure 3. Comparison of efficacy and safety of warfarin alone in Asian and non-Asian regions.** In the (A) efficacy (stroke/SEE) and (B) safety (major bleeding) endpoints, the RR and 95% CI of Asian against non-Asian regions were calculated for the warfarin group only.

CI: confidence interval; RR: risk ratio; SEE: systemic embolic events

## 有効性指標(12週) 日本 vs アジア

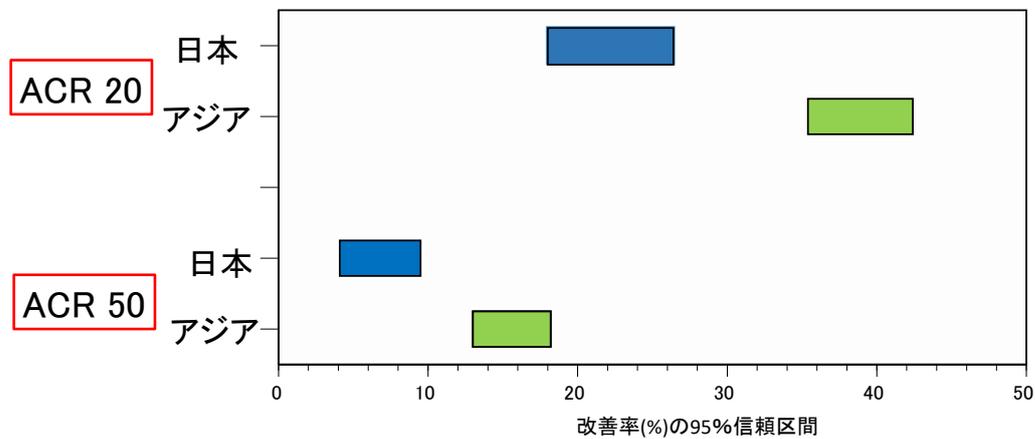


Figure 4 Comparison of efficacy of MTX between Japan and Asian region at 12 weeks study.

## 有効性指標(24週) アジア vs 欧米

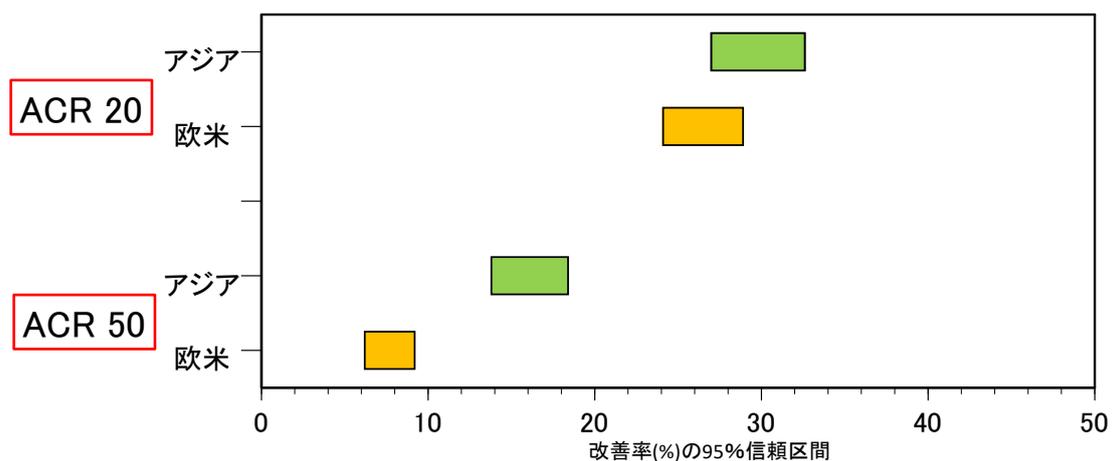


Figure 5 Comparison of efficacy of MTX between Asian region and European and American region at 24 weeks study.

**Table 1. Characteristics of included studies**

No	Study ID	Trail	Randomized (N) (DOACs/Warfarin)	Age (years) (SD)	Weight (kg) (SD)	CLcr (mL/min)(SD)	Male (%)	CHADS2 score (SD)	History of VKA use (%)	History of ASA use (%)	Follow- up duration (week)
Asia											
1	Hori et al., 2013	RE-LY	933/926	68 (9.8)	66.3 (12.8)	65.3 (22.1)	63.8	2.2 (1.1)	36.5	47.1	104
2	Wong et al., 2014	ROCKET AF	468/464	69.6 (DOACs) 69.7 (Warfarin)	67.3 (DOACs) 66.4 (Warfarin)	64 (DOACs) 66.1 (Warfarin)	ND (DOACs) ND (Warfarin)	3.2 (DOACs) 3.2 (Warfarin)	48.5 (DOACs) 49.6 (Warfarin)	37 (DOACs) 39.4 (Warfarin)	79
3	Goto et al., 2014	ARISTOTLE	988/1005	69 (DOACs) 69 (Warfarin)	66 (DOACs) 67 (Warfarin)	ND (DOACs) ND (Warfarin)	63.8 (DOACs) 66.3 (Warfarin)	2.1 (1.2) (DOACs) 2.1 (1.2) (Warfarin)	ND (DOACs) ND (Warfarin)	32.7 (DOACs) 31 (Warfarin)	94
4	Yamashita et al., 2016	ENGAGE AF-TIMI 48	646/644	70.1 (8.7)	67 (12.6)	ND	72.0	2.9 (1.0)	27.9	ND	130
5	Mao et al., 2014	Rivaroxaban	177/176	75 (DOACs) 75 (Warfarin)	ND (DOACs) ND (Warfarin)	66 (DOACs) 66 (Warfarin)	61 (DOACs) 62.5 (Warfarin)	3.39 (0.96) (DOACs) 3.41 (0.95) (Warfarin)	62.7 (DOACs) 63.6 (Warfarin)	35.6 (DOACs) 34.7 (Warfarin)	ND
6	Chung et al., 2011	DU-176b-C-J226	80/76	65.9 (7.7) (DOACs) 64.5 (9.5) (Warfarin)	71.5 (12.1) (DOACs) 68.1 (12.1) (Warfarin)	ND (DOACs) ND (Warfarin)	68.8 (DOACs) 62.7 (Warfarin)	1.9 (1.03) (DOACs) 1.8 (1.1) (Warfarin)	50 (DOACs) 54.7 (Warfarin)	41.3 (DOACs) 34.7 (Warfarin)	12
7	Yamashita et al., 2012	DU-176b-C-J225	132/134	68.4 (8.2) (DOACs) 68.8 (8.2) (Warfarin)	66 (12.0) (DOACs) 64.9 (9.8) (Warfarin)	ND (DOACs) ND (Warfarin)	81.7 (DOACs) 82.9 (Warfarin)	2.1 (DOACs) 2.2 (Warfarin)	85 (DOACs) 86 (Warfarin)	29 (DOACs) 23 (Warfarin)	12
8	Ogawa et al., 2011	CV185067	74/74	70 (8.1) (DOACs) 71.7 (7.0) (Warfarin)	65 (10.3) (DOACs) 64.7 (10.0) (Warfarin)	ND (DOACs) ND (Warfarin)	82.4 (DOACs) 81.1 (Warfarin)	2.1 (DOACs) 1.9 (Warfarin)	87.3 (DOACs) 84 (Warfarin)	28.2 (DOACs) 25.3 (Warfarin)	12
9	Dabigatran review report, 2011	1160.49	59/62	68.3 (9.1) (DOACs) 67.4 (8.8) (Warfarin)	68.8 (12.9) (DOACs) 68.2 (10.7) (Warfarin)	75.6 (25.2) (DOACs) 82.1 (22.8) (Warfarin)	91.4 (DOACs) 91.9 (Warfarin)	ND (DOACs) ND (Warfarin)	ND (DOACs) ND (Warfarin)	ND (DOACs) ND (Warfarin)	12
10	Rivaroxaban review report, 2012	11866	24/27	67.4 (7.2) (DOACs) 68.7 (8.4) (Warfarin)	67 (7.3) (DOACs) 65.9 (11.0) (Warfarin)	ND (DOACs) ND (Warfarin)	87.5 (DOACs) 74.1 (Warfarin)	ND (DOACs) ND (Warfarin)	ND (DOACs) ND (Warfarin)	ND (DOACs) ND (Warfarin)	4

Non-Asia											
11	Hori et al., 2013	RE-LY	5143/5096	72.1 (8.3)	85.6 (19.2)	74.2 (28.1)	63.5	2.1 (1.1)	52.0	38.1	104
12	Wong et al., 2014	ROCKET AF	6663/6669	71.3 (DOACs)	83.1 (DOACs)	73.6 (DOACs)	ND (DOACs)	3.5 (DOACs)	63.3 (DOACs)	36.2 (DOACs)	79
				71.3 (Warfarin)	82.7 (Warfarin)	73 (Warfarin)	ND (Warfarin)	3.5 (Warfarin)	63.4 (Warfarin)	36.5 (Warfarin)	
13	Goto et al., 2014	ARISTOTLE	8132/8076	70 (DOACs)	84 (DOACs)	ND (DOACs)	64.6 (DOACs)	2.1 (1.1) (DOACs)	ND (DOACs)	31.2 (DOACs)	94
				70 (Warfarin)	84 (Warfarin)	ND (Warfarin)	64.8 (Warfarin)	2.1 (1.1) (Warfarin)	ND (Warfarin)	30.5 (Warfarin)	
14	Yamashita et al., 2016	ENGAGE AF-TIMI 48	6389/6392	70.7 (9.5)	85.6 (20.0)	ND	60.9	2.8 (1.0)	29.4	ND	130
15	Weitz et al., 2010	DU-176b-PRT018	235/251	64.9 (8.8) (DOACs)	87.8 (17.9) (DOACs)	86.3 (27.5) (DOACs)	66.2 (DOACs)	ND (DOACs)	33.8 (DOACs)	52.1 (DOACs)	12
				66 (8.5) (Warfarin)	88 (18.6) (Warfarin)	85.3 (31.7) (Warfarin)	60.4 (Warfarin)	ND (Warfarin)	35.2 (Warfarin)	52.8 (Warfarin)	
16	Ezekowitz et al., 2007	PETRO	166/70	70.2 (8.1) (DOACs)	89.4 (17.0) (DOACs)	72.4 (18.9) (DOACs)	81.3 (DOACs)	ND (DOACs)	100 (DOACs)	ND (DOACs)	12
				69 (8.3) (Warfarin)	92 (21.1) (Warfarin)	73.8 (17.9) (Warfarin)	84.3 (Warfarin)	ND (Warfarin)	100 (Warfarin)	ND (Warfarin)	

ASA: acetylsalicylic acid; CHADS2: [congestive heart failure, hypertension, age ≥75 years, diabetes mellitus, stroke or transient ischemic attack \(double weight\)](#); CLcr: creatinine clearance; ND: not determined; VKA: vitamin K antagonist

**Table 2. Results of the univariable meta-regression**

Coefficients	All studies (univariable meta-regression)		
	Estimate	SE	<i>P</i> value
<b>Stroke/SEE</b>			
Weight	-0.001	0.019	0.9598
Age	0.401	0.1002	0.6888
CLcr	0.0325	0.0272	0.2323
Male	-0.0065	0.0386	0.8662
History of VKA use	0.0257	0.0085	0.0026
History of ASA use	-0.0233	0.0159	0.1426
Warfarin	-0.0604	0.0475	0.204
<b>Hemorrhagic stroke</b>			
Weight	0.0221	0.0142	0.12
Age	0.0773	0.0935	0.408
CLcr	0.066	0.0503	0.1897
Male	-0.0394	0.0357	0.1017
History of VKA use	0.0119	0.01	0.2326
History of ASA use	0.0096	0.0322	0.7647
Warfarin	-0.2313	0.1023	0.0238
<b>Major bleeding</b>			
Weight	0.0222	0.0081	0.006
Age	0.1596	0.0363	<0.0001
CLcr	0.0481	0.0178	0.0071
Male	-0.0307	0.0207	0.1389
History of VKA use	0.0109	0.0045	0.0166
History of ASA use	-0.0058	0.0231	0.802
Warfarin	-0.0499	0.0491	0.3099
<b>Gastrointestinal bleeding</b>			
Weight	0.0314	0.015	0.0364
Age	0.2338	0.0686	0.0007
CLcr	-0.0016	0.226	0.9942
Male	-0.035	0.0477	0.4627
History of VKA use	0.0198	0.014	0.1561
History of ASA use	-0.0947	0.0361	0.0087
Warfarin	-0.528	0.3223	0.1014

ASA: acetylsalicylic acid; CLcr: creatinine clearance; VKA: vitamin K antagonist; SE: Standard error; SEE: systemic embolic events

**Table 3. Estimate of each coefficient when accounted for study region**

Coefficients	Estimate of other factors listed			Estimate of study region: non-Asia		
	Estimate	SE	P value	Estimate	SE	P value
<b>Stroke/SEE</b>						
History of VKA use	0.0312	0.0069	<0.0001	-0.2942	0.2124	0.166
Warfarin	0.0813	0.07	0.2453	0.495	0.2167	0.0223
<b>Major bleeding</b>						
Weight	-0.0104	0.0556	0.852	0.5937	1.0017	0.5534
Age	0.1315	0.0428	0.0022	0.1674	0.1311	0.2015
CLcr	-0.0144	0.0601	0.8105	0.566	0.5197	0.2761
History of VKA use	0.0078	0.3362	0.4514	0.4058	0.3362	0.2275
Warfarin	-0.0051	0.0466	0.9133	0.3479	0.163	0.0328
<b>Gastrointestinal bleeding</b>						
Weight	-0.0731	0.4243	0.8632	1.9812	8.0301	0.8051
Age	0.2393	0.0861	0.0055	-0.0319	0.2999	0.9152
History of ASA use	-0.0701	0.1083	0.5174	0.1659	1.3541	0.9025
Warfarin	-0.447	0.191	0.0193	0.4864	0.2389	0.0417

ASA: acetylsalicylic acid; CLcr: creatinine clearance; VKA: vitamin K antagonist; SE: Standard error; SEE: systemic embolic events

**Table 4. Results of the multivariable meta-regression: Effect of study region after adjusting other factors**

Coefficients	All studies			
	Estimate	SE	<i>P</i> value	VIF
<b>Stroke/SEE</b>				
History of VKA use	-0.0016	0.0051	0.7605	1.927
Warfarin	0.1311	0.1218	0.2818	4.7529
Study region (Asian/non-Asian)	0.704	0.3467	0.0423	4.8818
<b>Major bleeding</b>				
Age	0.1463	0.0445	0.001	1.4936
Warfarin	-0.0325	0.0352	0.3555	1.3903
Study region (Asian/non-Asian)	0.0911	0.1524	0.5502	1.8463
<b>Gastrointestinal bleeding</b>				
Age	0.2441	0.163	0.1343	5.6488
Warfarin	0.0125	0.3615	0.9724	3.5842
Study region (Asian/non-Asian)	-0.0424	0.4264	0.9207	3.1888

SE: Standard error; SEE: systemic embolic events; VIF: Variance Inflation Factor; VKA: vitamin K antagonist

Table 5 Methotrexate clinical studies each region

## 日本での臨床試験

試験番号	投与量 (mg/week)	投与期間(週)	被験者数
CDP870-041	6 - 8	12, 24	77
JNS012-JPN-03	6 - 8	12	88
A3921039	6-	12	28
TA-650-P3-01	6-	12	47
EFC14059	6-16	12, 24	81
14V-JE-JADN	6 - 8	12	49

(6-16)

## 欧米地域での臨床試験(1)

試験番号	投与量 (mg/week)	投与期間(週)	被験者数
LRO301	10-25	12	
IM101-100	10~30	24	119
IM101-102	10~30	24	214
IM101-043	15 ~	24	110
CDP870-014	15~25	24	119
CDP870-027	10~	24	199

## 欧米地域での臨床試験(2)

試験番号	投与量 (mg/week)	投与期間 (週)	被験者数
CDP870-050	10～	24	127
CDP870-077	10～25	12	
16.0014	15 ~ 25	12, 24	30
A3921025	7.5~25	12	
CO168T15/17	10	12	
CO168T41	～25	24	361

(7.5-25)

## アジアでの臨床試験

試験番号	投与量(mg/week)	投与期 間(週)	被験者数
CO524T02	10 ~	12	35
CO524T05	10-20	24	160
CO524T06	15 ~ 25	12, 24	133
14V-MC-JADA	～15	12	98
14V-MC-JADV	～15	12, 24	488
14V-MC-JADZ	10-20, 7.5-12.5	24	210

(10-25)