

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

東南アジア地域各国で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。直接経口抗凝固薬(DOAC)の有効性と安全性について、アジア地域と主に欧米諸国を含む非アジア地域で実施された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、血液凝固系機能を含む内在的要因が影響している可能性が考えられた。メトトレキサートのアジア地域と欧米地域で実施された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。抗精神病薬のアリピプラゾールの有効性におけるアジア地域内での違いを検討した結果、有効性の違いは試験を実施した国の違いよりも、試験実施施設のの違いによる影響を受けた可能性が考えられた。以上の研究成果から、アジア地域と欧米地域との有効性の違いは内的要因の影響が大きく、一方、アジア地域内での有効性の違いは、外的要因の影響が大きいことが示唆された。

A. 研究目的

東南アジア地域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。最終年度の令和4年度は、これまでに解析を行ってきた新規経口抗凝固薬(DOAC)の有効性と安全性の民族差に関する研究および関節リウマチ(RA)患者への第一選択薬であるメトトレキサート(MTX)の有効性における民族差に関する研究の仕上げを行うとともに、新たに統合失調症・双極性障害における躁状態の改善

薬であるアリピプラゾールの有効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に関する研究を実施した。

抗凝固薬のワルファリンは有効性と安全性において、欧米系民族とアジア系民族との間で違いが示唆されているが、最近開発されたた 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、公表されている臨床試験データを用いてアジア地域と欧米諸国を中心とする非アジア地域を比較することで、民族差(地域差)の有無を検討した。令和4年度は、特に臨床試験毎で異なる被験者の背景因子をメタ回帰分析の手法を用いて調整し、真の民族差(地域差)の

有無について詳細に検討した。

また、MTXは、広く世界各地でRA患者に第一選択薬として使用されているが、各地域での投与量に違いがあることが明らかになっており（令和3年度 中村亮介研究分担報告書）、MTXの有効性あるいは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の審査報告書に加えて文献等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。

一般に、抗精神病薬の有効性については、臨床試験毎のばらつきが比較的大きく、また、試験の実施地域(民族)による違いが報告されている例がある。そこで、本研究では、統合失調症・双極性障害における躁状態の改善を目的に使用されているアリピプラゾールに着目し、東アジア地域と東南アジア地域での有効性の地域差(民族差)について、公表されている国際共同治験のデータを用いて検討した。

最終的に、以上の3種の研究成果をもとにして、アジア地域と主に欧米諸国を中心とした非アジア地域との間で生じる民族差(地域差)とアジア地域内での民族差が生じる要因を比較して考察した。

B. 研究方法

B-1 新規経口抗凝固薬(DOAC)のメタ回帰分析

PubMed、EMBASE、医中誌 web 及び(独)医薬品医療機器総合機構(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、システマ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マティックレビュー

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網羅的に抽出した。MTXの有効性は米国リウマチ学会の複合指標であるACR20%改善率を指標とした。安全性に関する指標は感染症等の有害反応のデータを抽出し相対リスク比(RR)を算出した。

B-3 アリピプラゾールの有効性の民族差(地域差)に関する解析

日本、中国、インドネシア、マレーシア、フィリピン、台湾で実施された国際共同治験の臨床試験データを用いて解析を行った。

当国際共同試験は、双極 I 型障害の躁病あるいは混合性エピソードと診断された患者を対象としたプラセボ対象二重盲検比較試験として実施され、有効性の主要評価項目としては、気分障害の評価指標であるヤング躁病評価尺度(YMRS)が用いられていた。

(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)のメタ回帰分析による民族差(地域差)の検出

PMDA による DOAC の審査報告書および公表文献を網羅的に検索し、令和 3 年度の検索結果を精査したところ、1 試験が非該当と判断され、最終的には合計 11 試験を対象にして DOAC の有効性と安全性に関するデータおよび各試験での被験者の背景情報を収集した。その結果、これらの試験から合計で 60,400 名のデータを集積することができ、そのうち 7,118 人がアジア地域、53,282 人が非アジア地域のデータであった (Figure 1)。各地域で実施され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(VKA)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。

まず、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 Stroke/SEE の発症リスクは、ワルファリンで治療された患者よりも低かった (アジア地域での RR : 0.62、95%CI : 0.49–0.78、I2 = 0%；非アジア地域での RR : 0.83、95%CI : 0.75–0.92、I2 = 0%)。さらに、Stroke/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 = 0.02) (Figure 2(A))。

安全性の比較では、アジア地域の大出血のリスクは、ワルファリン群よりも DOAC 群の方が低かった (RR:0.62, 95%CI:0.51–0.75, 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、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 = 0.004) (Figure 2(B))。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, 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、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、I2 = 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つ

た ($p = 0.36$) (Figure 2(B))。

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 (Stroke/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(A), (B))。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よりも高いことを示唆していた。

以上の 11 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、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 1)。有効性の主要評価項目である Stroke/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 2)。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。Stroke/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 ($p = 0.0021$)。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 3)。その結果、ワルファリン群に対する DOAC の Stroke/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 Stroke/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) ($p = 0.4426, 0.9207$)。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 ステマティックレビューによるメメトトレキサートの有効性と安全性における民族差(地域差)の検出

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 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 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 (Table 4)、6 試験がアジア地域で実施されたものであり (Table 5)、12 試験が欧米地域で実施された試験であった (Table 6)。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。

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。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。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。

Table 4 から Table 6 までの結果、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 4)。

C-3 アリピプラゾールの有効性の民族差 (地域差)に関する解析

双極 I 型障害の躁病あるいは混合性エピソードと診断された患者を対象にして、アジア地域でプラセボ対照二重盲検比較試験として実施された国際共同治験の結果を用いて、東アジア地域 (日本、中国、台湾) と東南アジア地域 (インドネシア、マレーシア、フィリピン) での有効性を YMRS の変化量を指標にして比較した。その結果、マレーシアを除いて、YRMS の変化量は実地国による違いは見られなかった (Table 7)。マレーシアで実施された試験の結果を確認すると、プラセボ群の YMRS 変化量が、他国での試験の変化量と比較して、著しく高い値になっていた。一方、本剤群での変化量は他国での試験のデータと大きな差はなかった。以上の結果から、マレーシアで観察された有効性指標が他国のデータと著しく高い結果は、プラセボ群の値の違いが影響していると考えられた。

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Stroke/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 (Stroke/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 3)。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Stroke/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、Stroke/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に着目した場合、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に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 (Figure 2(B))。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 (データは表示していない)。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、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 6mf/week~16 mg/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 10 mg/week 以上の用量が用いられており、最高用量も 12.5 mg/week あるいは 25 mg/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 (Figure 4)。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(Figure 4)。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。

抗精神病薬の有効性については、臨床試験の実施地域の影響を受けやすいことが報告されている。そこで、本研究では、アジア地域で実施されたアリピプラゾールの有効性を指標として、東アジア地域と東南アジア地域で比較した。その結果、両地域での有効性については、大きな違いが見られなかったものの、シンガポールで実施した試験の有効性のみが、他国のデータと比較して、著しい高値を示していた(Table 7)。高値を示した原因としては、有効性指標を本剤群とプラセボ群との差を有効性の指標としたため、プラセボ群での有効性の指標が他国より著しく低いためと考えられた。すなわち、アリピプラゾール自体の有効性の違いではなく、プラセボ群での指標の違いが原因と考えられる。抗精神病薬の有効性では、医療者の対応等でプラセボ群の値が変動することが知られており、今回の国際共同治験においても、実施地域の違いというより、試験施設違いが影響したものと思われ、今後の抗精神病薬の国際共同治験での留意点になると考えられた。

E. 結論

DOAC および MTX の有効性に関するア

ジア地域と欧米諸国を中心とする非アジア地域との間の民族差は、内的要因に起因する可能性が示唆された。一方、MTX とアリピプラゾールの有効性に関する東アジア地域と東南アジア地域での民族差(地域差)は、外的要因に起因する可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表 (令和2年度～4年度)

1. 論文発表

1. Ambe K., Akita A., Wei J., Yoshii Y., Onishi M., **Tohkin M.** Comparison of Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants and Warfarin between Patients in Asian and non-Asian Regions: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis *Clin Pharmacol. Ther* Mar 2, 2023. doi: 10.1002/cpt.2881

2. 学会発表

- 吉井優花、大西真由、秋田彩佑、安部賀央里、頭金正博 既存の臨床試験データによる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の解析 第32回日本医療薬学会年会 9月23日-25日 高崎
- 大西真由、吉井優花、劉臨風、安部賀央里、頭金正博 臨床試験データを用いた生物学的製剤およびJAK阻害薬のメトトレキサート併用療法における有効性と安全性に関する研究 第43回日本臨床薬理学会学術総会 JPW2022

11月30日（水）～12月3日（土）横浜

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

Table 1 Results of the univariable meta-regression

Coefficients	All studies (univariable meta-regression)		
	Estimate	SE	<i>P</i> value
Stroke/SEE			
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
CHADS2	0.2179	0.1276	0.0876
History of VKA use	0.0257	0.0085	0.0026
History of ASA use	-0.0233	0.0159	0.1426
Follow-up duration	-0.0017	0.0032	0.5881
Major bleeding			
Weight	0.0223	0.0081	0.0058
Age	0.1602	0.0363	<0.0001
CLcr	0.0481	0.0178	0.0071
Male	-0.0324	0.0211	0.1250
CHADS2	0.1289	0.2027	0.5248
History of VKA use	0.0109	0.0045	0.0166
History of ASA use	-0.0058	0.0231	0.802
Follow-up duration	-0.0011	0.0041	0.7841
Gastrointestinal bleeding			
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
CHADS2	0.5263	0.6441	0.4138
History of VKA use	0.0198	0.014	0.1561
History of ASA use	-0.0947	0.0361	0.0087
Follow-up duration	0.004	0.0097	0.6823
Intracranial hemorrhage			
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	0.2706
CHADS2	0.391	0.1912	0.0408

History of VKA use	0.0119	0.01	0.2326
History of ASA use	0.0096	0.0322	0.7647
Follow-up duration	-0.0064	0.0057	0.2629

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

Table 2 . Estimate of each coefficient when accounted for study region

Coefficients	Estimate of other factors listed			Estimate of study region (Asian/non-Asian)		
	Estimate	SE	P value	Estimate	SE	P value
Stroke/SEE						
History of VKA use	0.0312	0.0069	<0.0001	-0.2942	0.2124	0.166
Major bleeding						
Weight	-0.0102	0.0556	0.8539	0.5938	1.0022	0.5535
Age	0.1320	0.0428	0.0021	0.1687	0.1311	0.1980
CLcr	-0.0144	0.0601	0.8105	0.566	0.5197	0.2761
History of VKA use	0.0079	0.0027	0.0036	0.3164	0.1242	0.0108
Gastrointestinal bleeding						
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
Intracranial hemorrhage						
CHADS2	0.3621	0.192	0.0593	0.4335	0.2705	0.9636

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

Table 3 . Results of the multivariable meta-regression: Effect of study region after adjusting other factors

Coefficients	All studies			
	Estimate	SE	<i>P</i> value	VIF
Stroke/SEE				
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
Major bleeding				
Age	0.0770	0.0677	0.2559	3.0463
History of VKA use	0.0040	0.0059	0.5034	4.9330
Warfarin	-0.0325	0.0699	0.6417	4.7486
Study region (Asian/non-Asian)	0.1626	0.2118	0.4426	3.0250
Gastrointestinal bleeding				
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 4 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)

Table 5 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)

Table 6 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

Table 6 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)

Table 7 アリピプラゾールの地域別(東アジア)の主要評価項目(YMRS)の変化量

	投与群	例数	変化量	プラセボ群との差
全体	プラセボ群	125	-6.0 ± 14.4	-6.1 (-9.4, -2.6)
	本剤群	122	-12.0 ± 12.9	
日本	プラセボ群	40	-8.0 ± 13.3	-7.9 (-13.4, -2.4)
	本剤群	39	-16.4 ± 11.5	
中国	プラセボ群	28	-2.9 ± 12.9	-4.2 (-11.4, 2.9)
	本剤群	28	-7.4 ± 13.4	
台湾	プラセボ群	18	-7.9 ± 15.7	-3.2 (-12.5, 6.1)
	本剤群	17	-10.4 ± 11.3	

Table 7 アリピプラゾールの地域別(東南アジア)の主要評価項目(YMRS)の変化量

	投与群	例数	変化量	プラセボ群との差
全体	プラセボ群	125	-6.0 ± 14.4	-6.1 (-9.4 , -2.6)
	本剤群	122	-12.0 ± 12.9	
インドネシア	プラセボ群	8	6.3 ± 14.5	-19.6 (-36.0, -3.2)
	本剤群	7	-13.3 ± 13.3	
マレーシア	プラセボ群	13	-14.0 ± 10.9	3.5 (-5.7, 12.7)
	本剤群	12	-10.0 ± 11.7	
フィリピン	プラセボ群	18	-4.1 ± 16.6	-7.6 (-18.3, 3.0)
	本剤群	19	-12.5 ± 15.6	

Figure 1

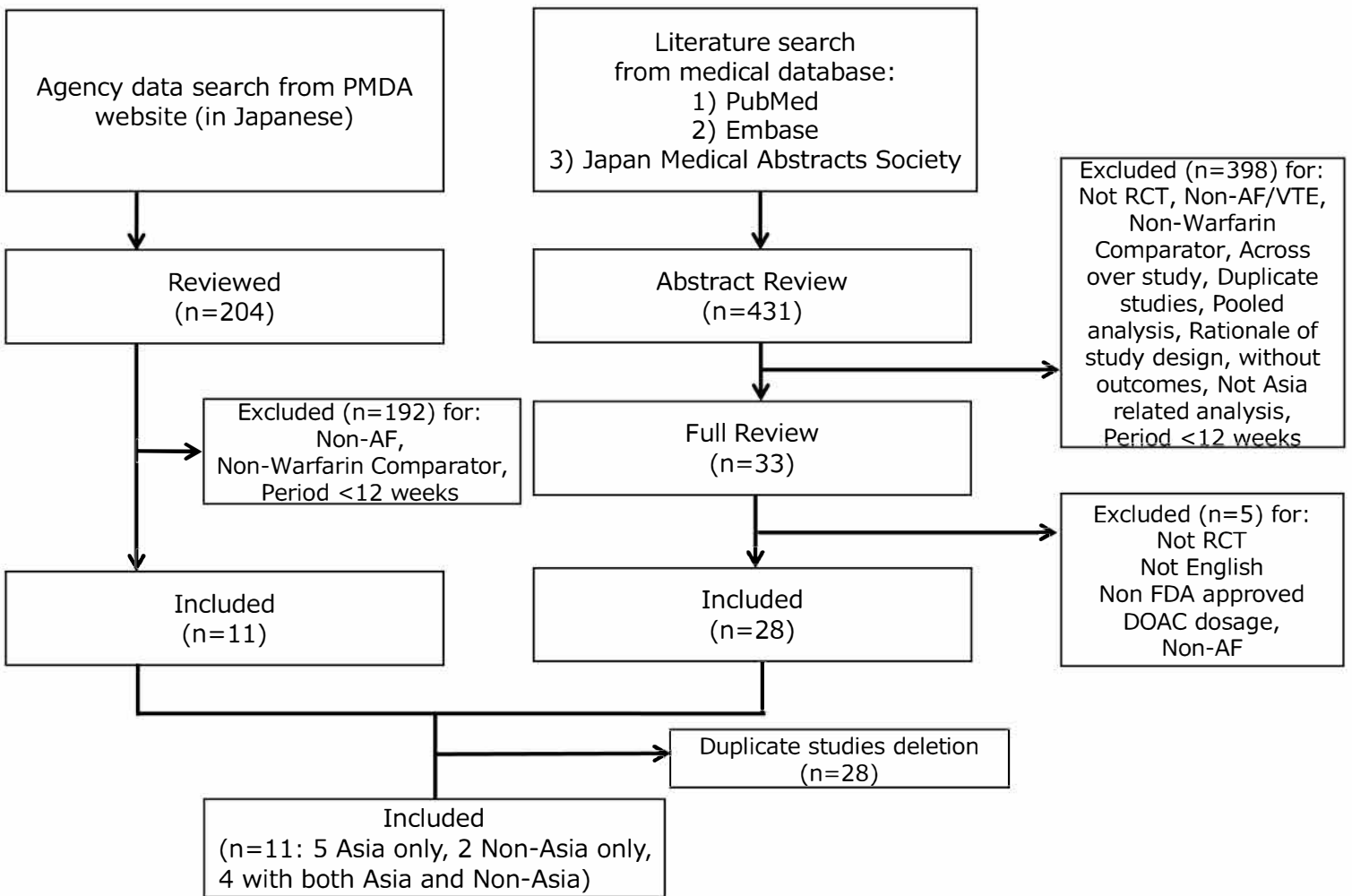


Figure 2

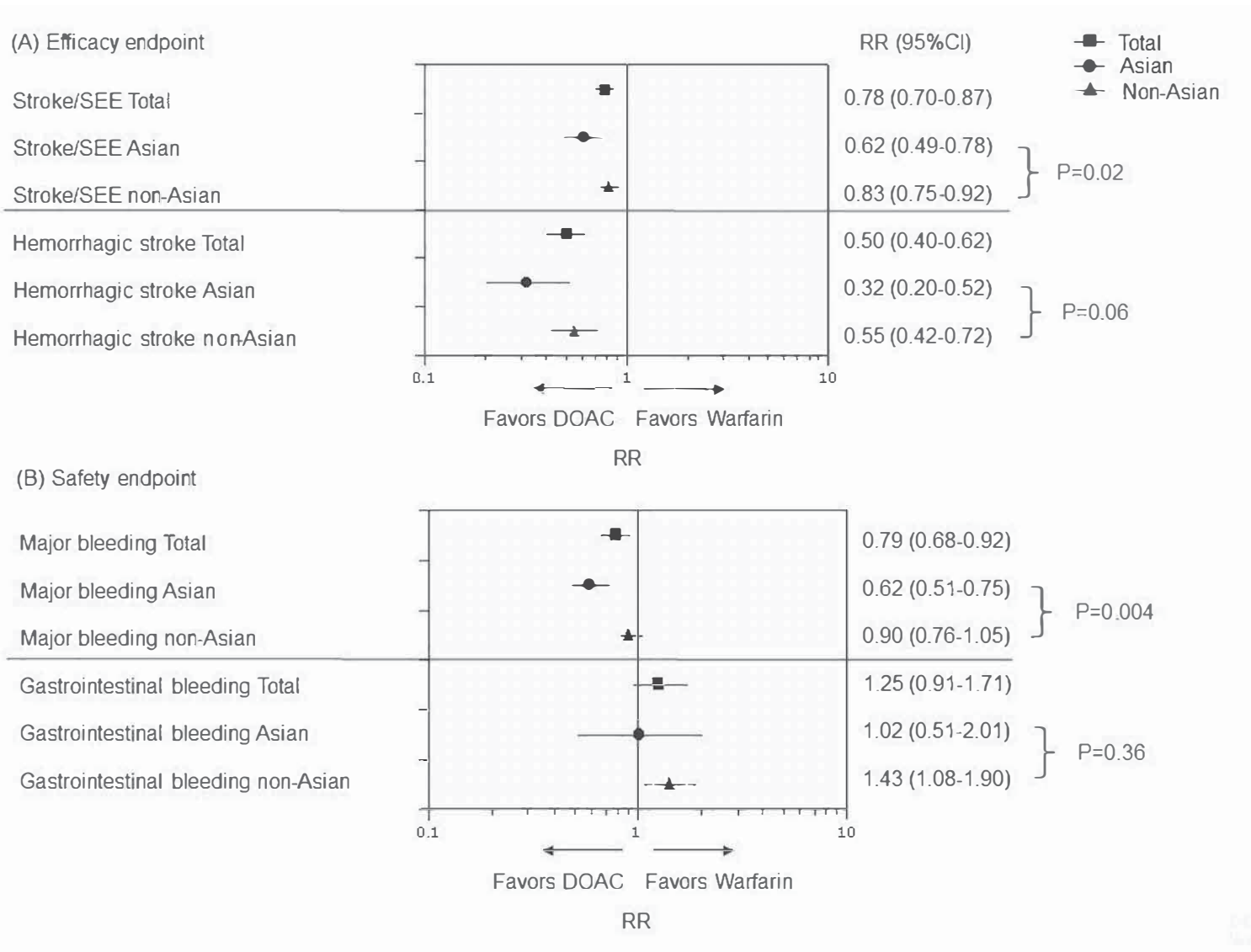
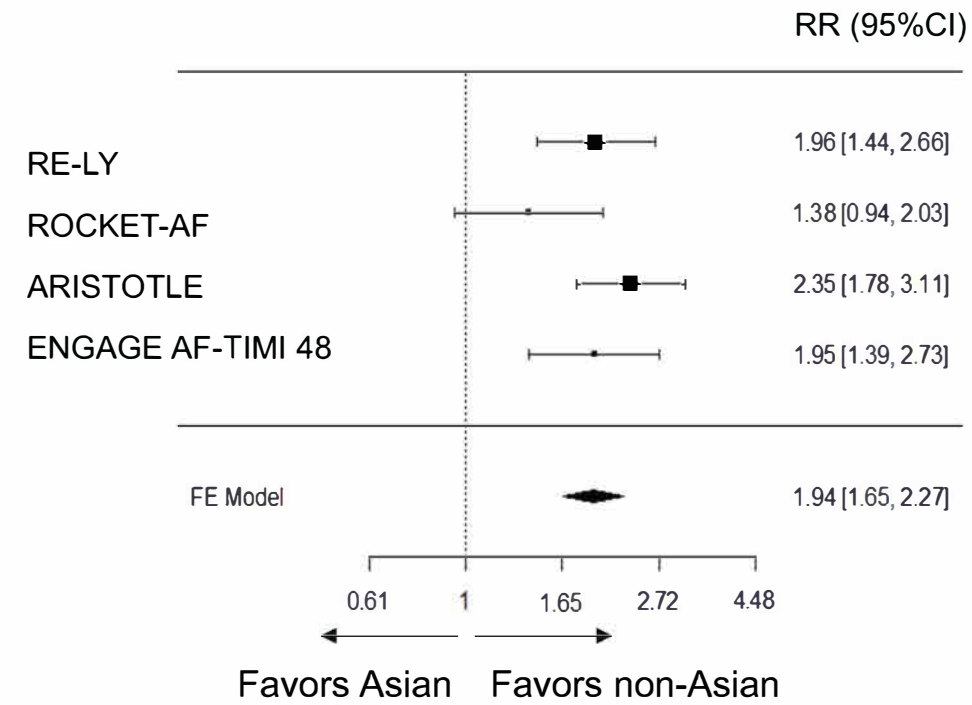
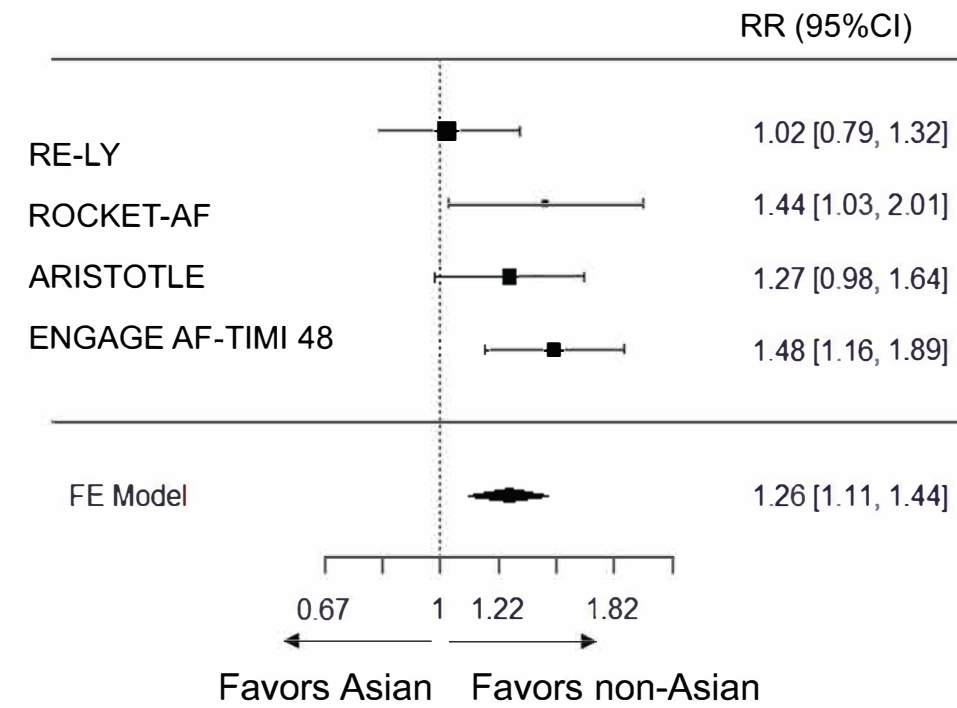


Figure 3

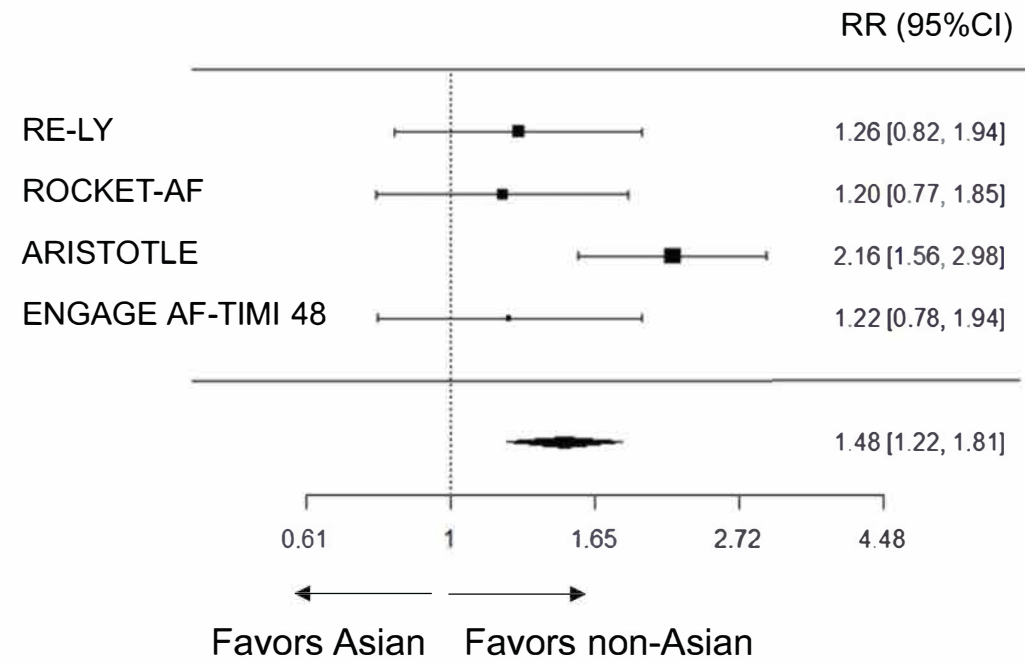
(A) Efficacy endpoint of warfarin only (stroke/SEE)



(B) Safety endpoint of warfarin only (major bleeding)



(C) Efficacy endpoint of DOACs only (stroke/SEE)



(D) Safety endpoint of DOACs only (major bleeding)

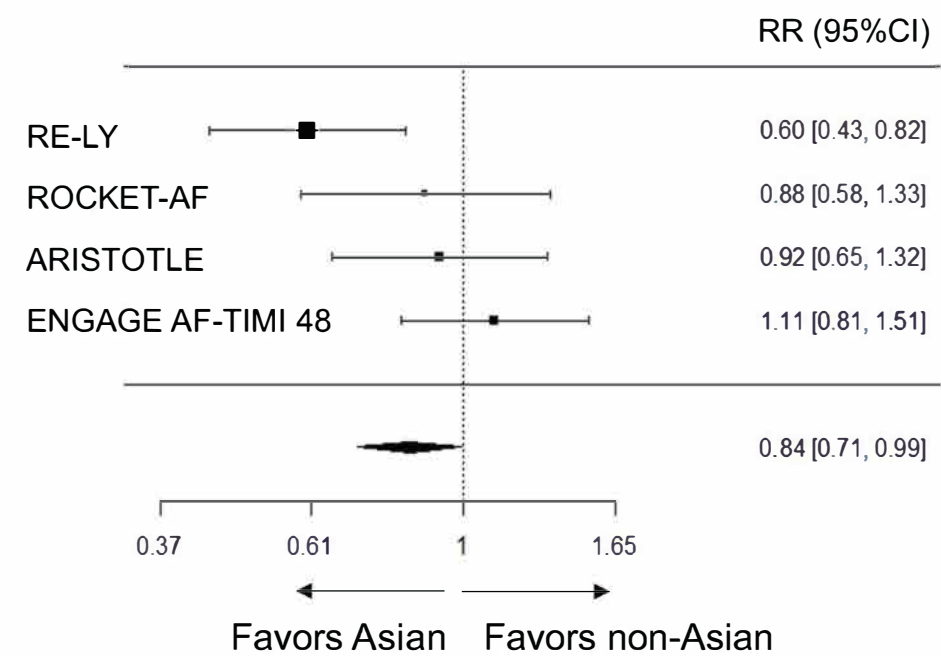


Figure 4 有効性指標(12週) 日本 vs アジア

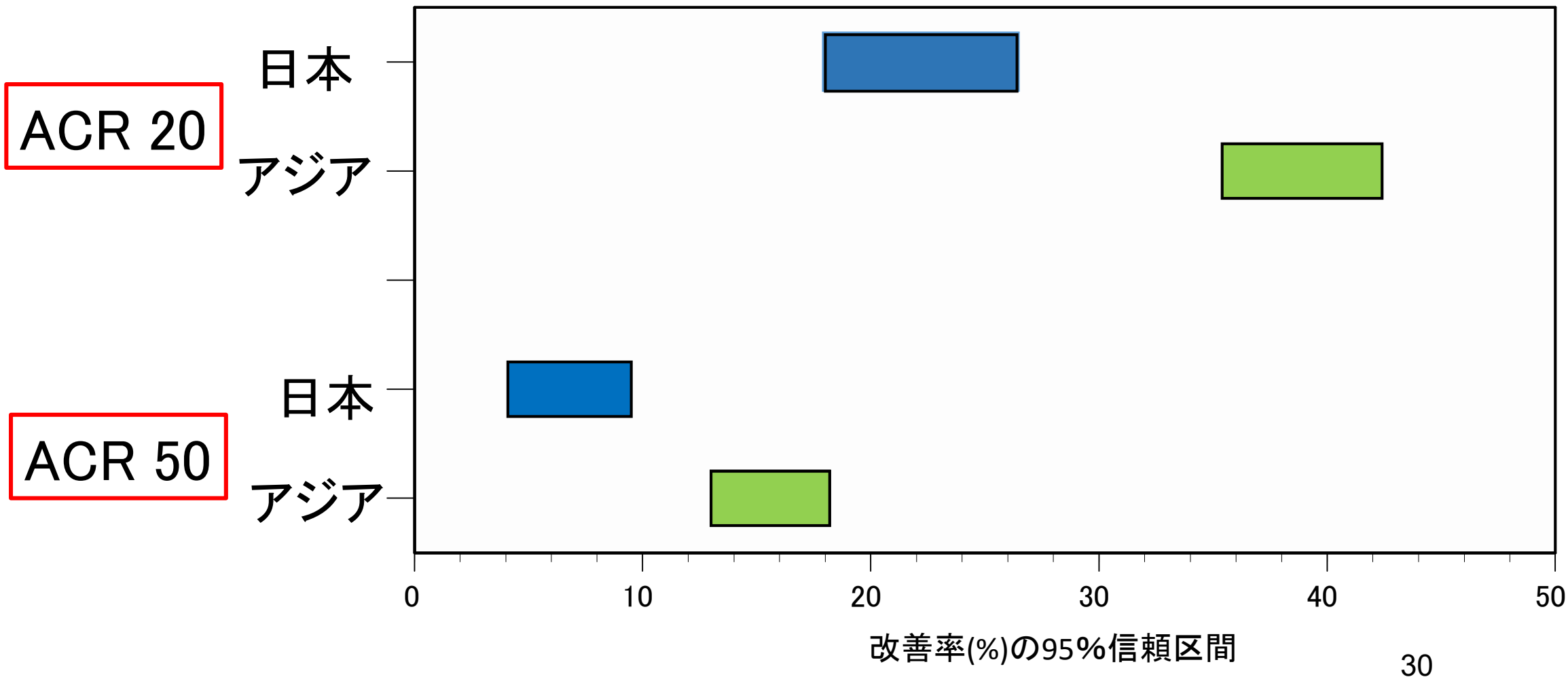


Figure 4 有効性指標(24週) アジア vs 欧米

