

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 (2)

研究分担者 川合 眞一 東邦大学医学部 教授 (寄付講座)

研究要旨

東南アジア諸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、有効性や安全性において民族差が示唆されたメトトレキサート(MTX)を対象にして、PMDAの審査報告書等の臨床試験データを用いた医薬品の有効性における民族差に関するシステマティックレビュー研究を実施し、有効性における民族差について検討を行った。その結果、MTXの有効性についてアジア系が多い試験ではコケージアン系が多い試験より有効性が高い傾向が認められた。

川合 眞一 東邦大学医学部 教授 (寄付講座)

頭金 正博 名古屋市立大学大学院薬学研究科 教授

A. 研究目的

東南アジア諸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。研究対象地域としては、台湾及び東南アジア諸国で治験が活発化している国 (タイ、インドネシア、ベトナム、シンガポール等) を主な対象に、これらの地域で実施された臨床試験のデータを用いて、医薬品の有効性と安全性において東南アジア地域と日本との国・地域差をもたらさうる要因を明らかにすることとした。

具体的には、予備検討で有効性や安全性

において民族差が示唆されたメトトレキサート(MTX)を対象にして、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た医薬品の有効性における民族差に関するシステマティックレビュー研究を実施し、有効性における民族差について検討を行った。

B. 研究方法

医薬品医療機器総合機構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。

MTXを比較対照群として実施された疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) の第3相試験の試験結果を網羅的に収集し、試験実施地域と有効性の指標になるACR20, 50、

70 および被験者数等の情報を収集した。

(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

PMDA から公表されている審査報告書から表 1 に示す調査対象薬の臨床試験のうち組入基準と除外基準に該当する試験の情報を網羅的に収集した(表 2)。その結果、9 品目の疾患修飾抗リウマチ剤(トシリズマブ、アバタセプト、セルトリズマブ、ゴリムマブ、エタネルセプト、トファシチニブ、インフリキシマブ、サリルマブ、バリシチニブ)を対象にした 31 試験が該当した(表 2)。

31 試験の情報から実施国と被験者の民族割合に関する情報より、日本国内で実施された試験(6 試験)、全被験者のうちアジア民族が 15%~30.4%を占める試験(6 試験)および白人が全被験者のうち 75%以上を占め、かつアジア系民族は 5%以下の試験(12 試験)を選択し、それぞれ「日本試験」、「アジア系が多い試験」、「コケージアン系が多い試験」と分類した(表 4、5、6)。

次にそれぞれのグループでの MTX の投与量と有効性評価のための ACR20 および ACR50、ACR70 の観察期間を調べたところ、日本試験では 1 週間当たりの投与量は 6mg~8mg であった(1 試験だけ 6mg~16mg)。一方、アジア系が多い試験とコケージアン系が多い試験での MTX の投与量は 10mg~30mg とされている試験が多く、15mg~25mg としている試験も多かった。個別の試

験によって 1 週間あたりの投与量は異なるが、日本試験ではおおよそアジア系が多い試験とコケージアン系が多い試験での投与量の半分程度と考えられた。

また、有効性の指標として ACR20、50、70 の改善率のデータを各試験情報から抽出した。また、併せて有効性評価に用いた期間(投与期間)についても調査した。その結果、日本試験では、全ての試験で観察期間(投与期間)は 12 週としており、一部の試験(2 試験)で 24 週のデータもみられた。また、有効性の指標としては、ACR20 を全ての試験(6 試験)で測定しており、5 試験では ACR50 を測定し、ACR70 を測定している試験は 3 試験のみであった。一方、アジア系が多い試験では、12 週の観察期間(投与期間)と 24 週の観察期間(投与期間)はそれぞれ 4 試験ずつであった。また、全てのアジア系が多い試験で、ACR20、ACR50、ACR70 の改善率を測定していた。また、コケージアン系が多い試験は、24 週の観察期間(投与期間)としている試験が多く(8 試験)、12 週の観察期間(投与期間)をとっている試験は 4 試験のみであった。有効性指標については、ACR20、50、70 の改善率を測定している試験は最も多く(9 試験)、ACR20 のみを測定している試験は 3 試験のみであった。

日本試験、アジア系が多い試験、コケージアン系が多い試験のそれぞれのグループでの有効性の特徴を明らかにするために、観察期間(投与期間)が同じ条件のグループの同じ有効性指標を比較した。有効性指標は改善率で示されていることから、各グループの代表値は各試験での改善者数と被験者数をグループで総計して、グループでの改

善率を算出して示した。その結果、日本試験とアジア系が多い試験での有効性を 12 週の観察期間（投与期間）での ACR20 で比較すると、各試験の ACR20 の値はアジア系が多い試験で高く、また代表値も日本試験が 22.2%であるのに対してアジア系が多い試験では 38.9%と高い結果であった。また、アジア系が多い試験とコケージアン系が多い試験を、24 週の観察期間（投与期間）での ACR50 で比較すると、各試験の ACR50 の値はアジア系が多い試験で高く、また代表値もコケージアン系が多い試験が 7.7%であるのに対してアジア系が多い試験では 16.1%と高い結果であった。

D. 考察

MTXは関節リウマチの第一選択薬であり、広く世界各地域で使用されているが、これまでの報告で有効性と安全性に地域差が示唆されている。川合らは、細胞内MTX濃度が、folylpolyglutamate synthase (FPGS)の遺伝変異によって影響をうけ、この変異型の頻度に民族差があることを報告している。そこで、本研究ではDMARDsの開発を目的とした第3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の公表している申請資料概要から網羅的に収集し、試験の実施地域の有効性に与える影響を検討した。申請資料概要には、臨床試験を実施した国名や被験者集団の民族の構成比等の情報は記載されているが、被験者ごとのデータは得ることはできず、被験者集団としてのデータしか収集できない。そのため、日本で実施された試験は日本人を対象にして実施されたと推測し、当研究では「日本試験」とした。また、被験者集

団の民族の構成比を確認し、アジア民族の構成比が15%以上になる試験を「アジア系が多い試験」とした。さらに、白人が全被験者のうち75%以上を占め、かつアジア系民族は5%以下の試験を「コケージアン系が多い試験」とした。以上の条件に合致しない試験は、有効性の地域差の検討から除いた。その結果、観察期間（投与期間）と有効性指標がほぼ同じ条件で比較をすると、アジア系が多い試験では日本試験より有効性が高かった。1週間あたりの投与量を両グループで比較すると、アジア系が多い試験では日本試験の約2倍となっており、有効性の違いに投与量の違いが影響している可能性が考えられた。また、アジア系が多い試験とコケージアン系が多い試験を比較すると投与量に大きな違いは見られないが、アジア系が多い試験でより高い有効性が認められた。この結果はアジア系民族でMTXの有効性が高いことを示唆している。日本人とアジア系民族では投与量が大きく異なるために、有効性の直接の比較ができなかったが、今後は投与量の有効性に与える影響を補正する統計学的手法を用いて検討したい。

E. 結論

MTXの有効性についてアジア系が多い試験ではコケージアン系が多い試験より有効性が高かった。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表
該当なし

2. 学会発表
該当なし

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

4. 実用新案登録
該当なし

3. その他

表 1 臨床試験の組入基準と除外基準

	Inclusion	Exclusion
Study design	Randomized clinical trial (RCT)	Pooled analysis of multiple RCT, Pre-clinical study, rationale of study design without results
Participants	Rheumatoid arthritis, RA	Healthy volunteers, non-RA
Intervention	Methotrexate combination therapy with other DMARs	Non-biologics, biologics monotherapy, DMARs
Comparators	Methotrexate monotherapy	Placebo, no-comparator

表2 調査対象となった臨床試験の一覧

薬剤名	試験名	実施国	人種割合	MTX用量	週	ACR20改善率 (%)	ACR50	ACR70	総被験者数
トシリズマブ	LRO301	Austria, Belgium, The Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Hungary, The Netherlands, Norway, Poland, Sweden, Switzerland and United Kingdom		MTXは、10、10.5、15、17.5、20、22.5及び25 mgの7用量を準備し、投与開始時に4週間毎のrun-in期間に使用した用量及び割り付けられた投与群をもとに、IVRSにより指定された薬剤番号が処方された。MTXは毎週同一用量に服用することとした。	10	40.8	28.6	16.3	49
					24				
アバタセプト	IM101-100	米国、ヨーロッパ (ベルギー、フランス、ドイツ、アイルランド、オランダ、英国)、カナダ、オーストラリア、アルゼンチン、南アメリカ	白人87%、黒人3%、その他10%	1~180日目は一定の用量でMTX (10~30 mg/週) を併用投与した。181~360日目はMTX (30 mg/週以下) の用量調節を行った。	10				119
					24	35.3	11.8	1.7	
	IM101-102	米国、欧州 (オーストラリア、ベルギー、フランス、ドイツ、アイルランド、イタリア、ポーランド、ポルトガル、ロシア、スペイン、スウェーデン、スイス、イギリス)、カナダ、オーストラリア、アルゼンチン、ブラジル、メキシコ、ペルー、南アメリカ、台湾、トルコ	白人88.1%、黒人1.8%、アメリカンディア/アラスカ先住民0.5%、アジア人4.6%、その他5.0%	メトトレキサートはすべての患者が併用し、10~20 mg/週以上、又は毒性がある場合には10 mg/週以下で投与した。	10				214
IM101-043	米国、ヨーロッパ (ポーランド、スペイン、スウェーデン、ロシア、デン	白人76.4%、黒人8.2%、アジア人1.8%、その他13.6%	すべての被験者にメトトレキサートで一定の用量 (最小量15 mg/週) で投与した	10				110	
セルトリズマブ	CDP870-014	欧州、米国	アジア人0.8%、白人98.3%、その他0.9%	治験登録前に投与されていた両用量のMTX投与を継続 (15~25mg、毒性が見られた場合は10mgまで減量可能)。	10				119
					24	22.9	5.9	0	
	CDP870-027	欧州、米国、その他の国・地域	白人89.9%、黒人1.0%、ヒスパニック系/ラチン系アメリカ人8.0%、その他1.0%	治験登録前に投与されていた両用量のMTX投与を継続 (最小用量10mg/週)	10				199
					24	13.6	7.6	3	
	CDP870-050	欧州、米国、その他の国・地域	白人99.2%、ヒスパニック系0.8%	治験登録前に投与されていた両用量のMTX投与を継続 (最小用量10mg/週)	10				127
	CDP870-077	フランス、米国、カナダ	白人85.5%、黒人7.2%、アメリカンディア/アラスカ先住民1.4%、ハワイ先住	治験登録前に投与されていた両用量のMTX投与を継続 (10mg~25mg)	10	92.8	86.5	24.6	69
CDP870-041	日本		治験登録前に投与されていた両用量のMTX投与を継続 (6mg~8mg)	10	28.6	7.8	0	77	
CDP870-041	日本			24	24.7	16.9	1.3		
ゴリムマブ	CO524T02	米国、カナダ、ベルギー、英国、ドイツ、オーストラリア	白人80.0%、黒人5.7%、アジア人3.6%、その他5.7%	一定用量のMTX (10 mg/週以上) を併用した	10				35
					24				
	CO524T05	アジア (インド、マレーシア、フィリピン、シンガポール、韓国、台湾、タイ)、ヨーロッパ (オーストラリア、ベルギー、ハンガリー、ポーランド、ロシア、スペイン、ラトヴィア、イギリス)、オーストラリア、ニュージーランド、南米 (アルゼンチン、チリ)、北米 (カナダ、アメリカ)	白人71.3%、黒人3.8%、アジア人15.6%、その他9.4%	経口治験薬 (MTX) は10 mg/週から開始し、第8週までに20 mg/週に増量後は同一用量を維持することとした。	10				160
					24	49.4	29.4	13.6	
CO524T06	アルゼンチン、オーストラリア、カナダ、チリ、ドイツ、ハンガリー、メキ	白人75.9%、黒人1.5%、アジア人16.8%、その他8.8%	MTXの投与量はスクリーニング前が投与されていた一定用量 (15 mg ~ 25 mg/週)	10	33.1	9.8	3.8	133	
JNS012-JPN-03	日本		治験登録前に投与されていた両用量のMTX投与を継続 (6mg~8mg)	10	27.8	13.5	5.3		
JNS012-JPN-03	日本			24	27.3	9.1	2.3	88	
エタネルセプト	16.0014	?	白人83%、黒人7%、ラチンアメリカ系7%、その他3%	MTXの投与量はスクリーニング前が投与されていた一定用量 (15 mg ~ 25 mg/週) から開始し、4週後に効果不十分の場合は15mgまで増量、さらに効果不	10	39	0	0	30
					24	27	3	0	
308-EU	?		黒人1.4%、その他0.5%、白人98.1%	7.5mg/週から開始し、4週後に効果不十分の場合は15mgまで増量、さらに効果不	10				159
トファシチニブ	A3921032	オーストラリア、オーストラリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、フランス	白人84.8%、黒人6.8%、アジア人6.1%、その他2.3%	選択基準に適合する範囲内の用量	10		24.43		131
					24				
	A3921044	米国、カナダ、コロンビア、メキシコ、ブラジル、日本、韓国、台湾	白人4.8%、黒人1.3%、アジア人18%、その他2.7%	選択基準に適合する範囲内の用量	10				156
					24				
	A3921064	米国、オーストラリア、カナダ、チリ、コスタリカ、ドミニカ、韓国、メ	白人89.4%、黒人2.8%、アジア人18.5%、その他9.3%	組み入れ基準に定めた投与量及び投与頻度 (組み入れ基準MTXの基礎療法を受け	10				108
A3921025	米国、アルゼンチン、ブラジル、チリ、メキシコ、トルコ、欧州	白人84.1%、黒人4.3%、その他11.6%	7.5~25mg/週、15mg/週未満の固定用量は忍容性不良または高用量での毒性が認	10	34.78			69	
A3921039	日本		6mg/週以上	10		14.3		28	
CO168T15/17	米国	白人71.4%、ヒスパニック28.6%	10mg/週	10		14.3		7	
CO168T22	米国、カナダ、欧州	白人88.6%、黒人6.8%、アジア人0%、その他4.6%	スクリーニング前4週間以内に投与されている劑型 (経口または経静注) で、投	10				88	
CO168T41	北アメリカ、欧州、オーストラリア、アルゼンチン、ニュージーランド	白人78.0%、黒人2.0%、アジア人1.7%、その他18.2%	MTX25mg/週以下。	10		28.5		361	
CO168T29	北アメリカ、欧州、イスラエル	白人78.0%、黒人2.0%、アジア人1.7%、その他18.2%	7.5mg/週で開始し1~2週間あたり2.5mgずつ増量し、4週までに15mg/週、8週までに20mg/週と徐々に増量し、その後必要に応じて20mg/週で一定用量。	10				274	
TA-850-P3-01	日本		登録時から14週目まで6mg/週以上の一定量。ただし、投与開始日から必要に応	10	25.8	9.3		47	
サリマブ	EFC11072	(EU) [チエコ共和国、エストニア、フィンランド、ハンガリー、リトアニ		各国で承認された投与方法に準拠する。	10	46.2	15.4	1.9	52
					24				
EFC14059	日本		6~16 mg/週	10	6.2	1.2		81	
14V-MC-JADA	クロアチア、チエコ共和国、ハンガリー、インド、メキシコ、ポーランド	American Indian or Alaska Native 7%, Asian 18%, Black or African	試験期間を通じて安定している必要があるが、安全上の理由で減量することは可	10	41	10	0	98	
14V-MC-JADV	アルゼンチン、ベルギー、カナダ、中国、クロアチア、チエコ共和国、ブラ	American Indian or Alaska Native 5.3%, Asian 20.4%, Black or	試験期間を通じて安定している必要があるが、安全上の理由で減量することは可	10	40.2	16.8	4.7	488	
14V-MC-JAD2	アルゼンチン、オーストラリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、ドイツ、グ	American Indian or Alaska Native 5.2%, Asian 26.6%, Black or	10mg/週で開始し、4週ごとに5mg増量し、最高20mg/週とした (2回目の4週間には	10	36.7	19.3	6		
14V-JE-JADN	日本		試験期間を通じて安定している必要があるが、安全上の理由で減量することは可	10	61.9	43.3	21.4	210	
14V-JE-JADN	日本			10	30.6	8	0	49	
アダリムマブ	該当試験なし								

表 3 日本試験

試験記号	投与量 (mg)	投与期間	ACR20	ACR50	ACR70
CDP870-041	6 - 8	12	28.6	7.8	0
JNS012-JPN-03	6 - 8	12	27.3	9.1	2.3
A3921039	6-	12	14.3		
TA-650-P3-01	6-	12	25.6	9.3	
EFC14059	6-16	12	6.2	1.2	
14V-JE-JADN		12	30.6	8	0

代表値 22.2 6.8

表 4 アジア系が多い試験

試験記号	投与量 (mg)	投与期間	ACR20	ACR50	ACR70
CO524T02	10 mg/週以上	12	37.1	37.1	8.6
CO524T05	10-20				
CO524T06	15 mg ~ 25 mg/週	12	33.1	9.8	3.8
14V-MC-JADA	15mg/週未満	12	41	10	2
14V-MC-JADV	15mg/週未満	12	40.2	16.8	4.7
14V-MC-JADZ	10-20, 7.5-12.5				

代表値 38.9 15.6

投与期間	ACR20	ACR50	ACR70
24	49.4	29.4	15.6
24	27.8	13.5	5.3
24	36.7	19.3	8
24	61.9	43.3	21.4

29.8 16.1

表 5 コケージアン系が多い試験

試験記号	投与量 (mg)	投与期間	ACR20	ACR50	ACR70
LRO301	10-25	12	40.8	28.6	16.3
IM101-100	10~30				
IM101-102	10~30				
IM101-043	15 mg 以上				
CDP870-014	15~25mg				
CDP870-027	10mg 以上				
CDP870-050	10mg 以上				
CDP870-077	10mg~25mg	12	92.8	56.5	24.6
16.0014	15 mg ~ 25 mg	12	33	0	0
A3921025	7.5~25mg	12	34.78		
CO168T15/17	10mg	12	14.3		
CO168T41	25mg/週以下				

代表値

投与期間	ACR20	ACR50	ACR70
24	35.3	11.8	1.7
24	39.7	16.8	6.5
24	41.8	20	9.1
24	22.9	5.9	2
24	13.6	7.6	3
24	8.7	3.1	0.8
24	27	3	0
24	25.5		

26.5 7.7