

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

臨床試験デザイン調査

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、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、東南アジア地域で実施された臨床試験の課題を抽出することとした。その結果、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、抗精神病薬の治験で用いられた対照群（プラセボ群）でアジア地域内においても有効性指標に差がみられ、国際共同治験の推進にはこのような外因性要因による地域差を補正する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および新規向精神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

B-1 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新規抗リウマチ薬の生物学的製剤（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。また、抗リウマチ薬としての有効性は米国リウマチ学会の複合指標である ACR(American College of Rheumatology; ACR)の 20%改善率および ACR50%改善率を指標とした。

## B-2 新規向精神薬の調査

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て、アジア地域で実施されたアリピプラゾールの臨床試験の情報を ClinicalTrials.gov より網羅的に抽出し、抽出した各臨床試験の試験デザインおよび対照群に関する情報を収集した。また、各試験での有効性の評価指標としては、気分障害の評価指標であるヤング躁病評価尺度(YMRS)を用いた。

(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 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(図 1)。bDMARDs としては、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 5 剤が該当した。また、同じく bDMARDs の IL-6 阻害薬としては、サリルマブ、トシリズマブの 2 剤が該当した。その他に bDMARDs としては、T 細胞選択的共刺激調節薬のアバタセプトの開発を目的とした臨床試験が抽出された。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。そこで、これら 79 試験の実施地域(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べた。まず、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) と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 試験あり、また、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週間の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図2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、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。一方、観察期間(投与期間)が24週でのMTX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、欧米地域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

(図3)。また、ACR50を指標としたとき、欧米地域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(図3)。

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。また、tsDMARDsでは、ペフィシ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。

## C-2 新規向精神薬の調査

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、アジア地域で実施されたアリピプラゾールの臨床試験の情報をClinicalTrials.govのデータベースから網羅的に抽出し、各試験の実施地域、試験デザインおよび対照薬に関する情報を収集した。その結果、日本、中国、台湾、インドネシア、マレーシア、フィリピンの臨床試験データを入手することができた。また、全ての試験は国際共同治験のプロセボ対照二重盲検比較試験として実施されており、用法・用量は24mg(認容性に依じて12mgも可)、投与期間は3週間、有効性の主要評価項目は、YMRS(Young Mania Rating Scale)が用いられていた。症例数に関しては、日本(プラセボ群;40名、本剤群;39名)と中国(プラセボ群;28名、本剤群;28名)が多く、その他の国(地域)では、これら2カ国より少数であった。有効性に関しては、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（表1，2）。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

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、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、いずれの試験でも米国リウマチ学会が設定している複合指標であるACR20%あるいはACR50%が用いられており、この点でも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、24週間としている試験は少数であったが、欧米地域では24週間としている試験が多く、12週間の試験は少数であった。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、日本国内で実施された試験では6mf/week～16 mg/weekとなっているのに対して、欧米地域と日本以外の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、国内試験より明らかに高用量が用いられていた。以上の様に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、いずれの試験も国際共同治験の一部として実施されていることから大きな差異はないと考えられた。一方、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ており、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。一方、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。また、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。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、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。これらの差異が生じた正確な理由は不明であるが、各地域での臨床試験の開始時期が影響した可能性も考えられる。この点についても、12週と24週の有効性指標が似た傾向を示しているとはいえ、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。

抗精神病薬のアリピプラゾールの臨床試験については、全ての試験は国際共同治験として実施されていることから、プラセボ対照二重盲検比較試験として実施されており、用法・用量や投与期間、有効性の主要評価項目も一致していた。そのため、国際共同治験から得られた有効性指標の解釈は容易であると考えられた。一方、被験者数が少数にとどまる国がアジア地域では多く、有効性を統計学的に検定することが困難であった。また、プラセボ群の有効性指標に関して、国による相違がみられ、これが本剤の有効性の解釈を難しくしている一因であると考えられた。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の課題と考えられる。

#### E. 結論

RA 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、抗精神病薬のプラセボ群でアジア地域内においても有効性指標に差がみられ、国際共同治験の推進にはこのような外因性要因による地域差を補正する手法の開発が必要であると考えられた。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表（令和5年度）

##### 1. 論文発表

- 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* 2023 Jun; 113(6): 1240 - 1250. doi: 10.1002/cpt.2881.

##### 2. 学会発表

- 大西 真由、劉 臨風、吉井 優花、安部 賀央里、頭金 正博 新規抗リウマチ薬の有効性と安全性に関する研究 ―ネットワークメタ解析手法を用いた検討 第7回日本臨床薬理学会東

海・北陸地方会 2023年6月4日

オンライン

- Yukihiro Shibata, Masahiro Tohkin  
Influence in the polymorphism (G3751A) of ABCB1 gene on the pharmacokinetics of simvastatin acid  
日本薬物動態学会第38回年会／第23回シトクロムP450国際会議国際合同大会 2023年9月25～29日 静岡
- 大西真由、劉臨風、吉井優花、安部賀央里、頭金正博 ネットワークメタアナリシスによる新規抗リウマチ薬の有効性と安全性の比較検討 第33回日本医療薬学会年会 2023年11月3～5日 仙台 優秀演題賞
- Linfeng Liu, Mayu Onishi, Yuka Yoshii, Kaori Ambe, Masahiro Tohkin Comparison of the efficacy and safety of various anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis: Network Meta-Analysis 第44回日本臨床薬理学会学術総会 2023年12月14～16日 神戸 優秀発表賞

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

## 方法・結果 臨床試験の抽出

- 抽出対象試験** (検索期間: ~2020年10月)  
 関節リウマチ患者を対象としたランダム化比較試験
  - b/tsDMARDs+MTX 対 MTX単剤
  - b/tsDMARDs+MTX 対 b/tsDMARDs+MTX

bDMARDs	
TNF阻害薬	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
IL-6阻害薬	サリルマブ、トシリズマブ
T細胞選択的共刺激調節薬	アバタセプト
tsDMARDs	
JAK阻害薬	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

**データベース (n=1,952)**  
 PubMed (n=626)    CENTRAL (n=481)  
 Embase (n=410)    医中誌Web (n=27)  
 審査報告書/申請資料概要 (n=408)

**除外 (n=1,873)**  
 ランダム化比較試験でない  
 関節リウマチ患者対象でない  
 b/tsDMARDs単剤    等

**採用 (n=79)**

図 1

## 有効性指標(12週) 日本 vs アジア

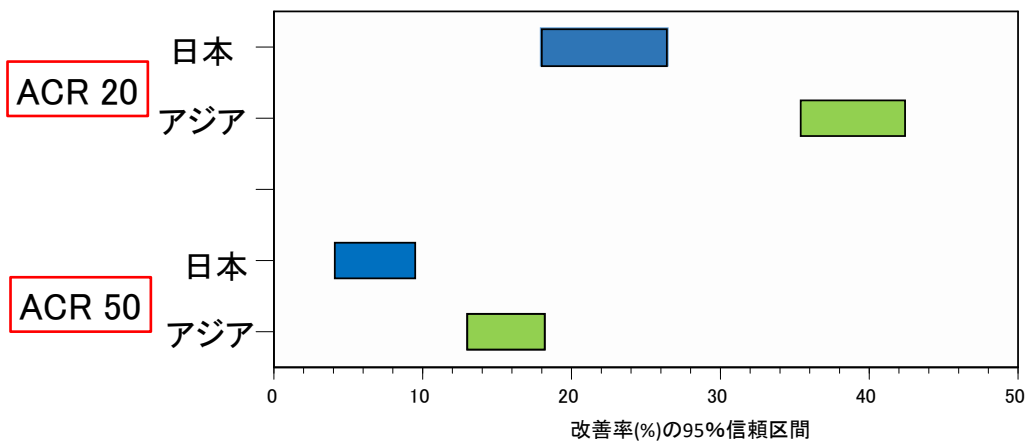


図 2

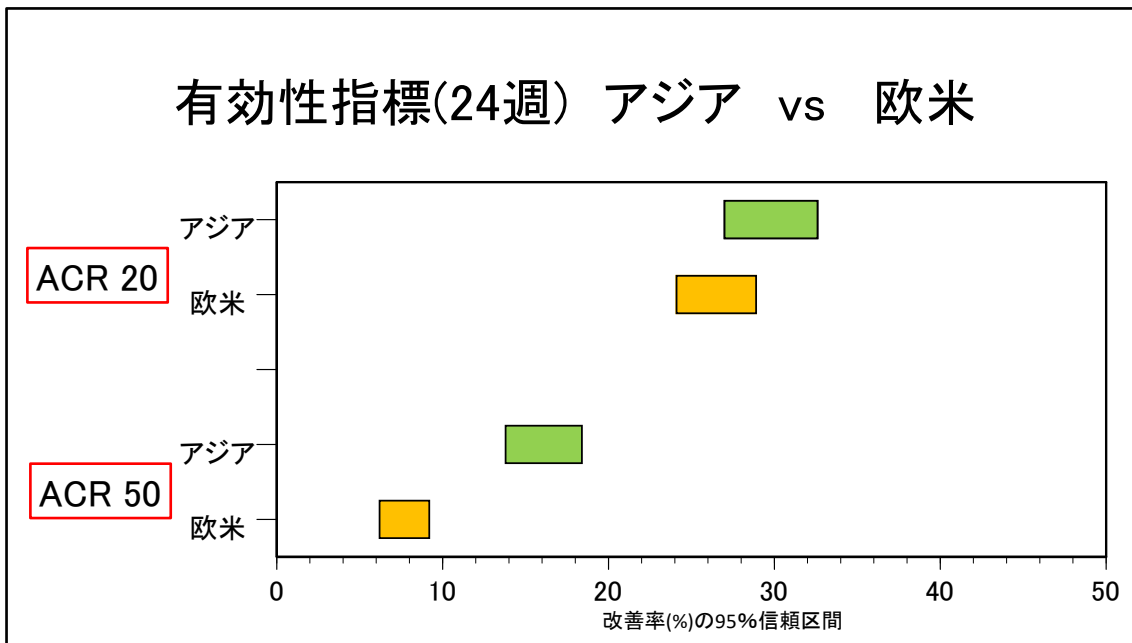


図 3

表 1

### 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	



表 2

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	