

令和 6 年 6 月 12 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06647

研究課題名（和文）ネットワークメタ解析手法を用いた新規抗リウマチ薬の有効性と安全性の比較

研究課題名（英文）Multiple Disease-Modifying Antirheumatic Drugs Combination Therapy with Methotrexate in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-Analysis of Efficacy and Safety

研究代表者

頭金 正博 (Tohkin, Masahiro)

名古屋市立大学・医薬学総合研究院（薬学）・教授

研究者番号：00270629

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：関節リウマチ治療において、生物学的製剤（bDMARDs）及び分子標的型合成抗リウマチ薬（tsDMARDs）は、メトトレキサート（MTX）との併用投与が推奨されている。そこで本研究では、複数の試験結果を基に間接的な薬剤間比較を可能とするネットワークメタアナリシスにより、12種類のb/tsDMARDs・MTX併用療法の有効性と安全性を比較することを目的とした。有効性については、インフリキシマブ、エタネルセプト、セルトリズマブとMTXの各併用療法において高い値を示した。感染症及び重篤な有害事象を指標にした安全性は、エタネルセプト、サリルマブ、アバタセプトとMTXの各併用療法において高い値を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

総合評価の結果、エタネルセプト+MTXの併用療法が各評価項目に共通して高い指標を示し、相対的な順位付けにおいて上位となった。このことから、エタネルセプトのMTX併用療法は有効性と安全性の両方の観点から有用性の高い治療法である可能性が示唆された。本研究の成果は、リウマチ治療の臨床現場での薬剤選択の重要な参考資料になると考えられる。今後は実臨床での治療成績等の、いわゆるリアルワールドデータを用いた解析の結果と本研究の成果の両方を考慮することで、より臨床現場に役立つ情報が提供できるものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：The combination therapies of biological disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) or targeted synthetic DMARDs (tsDMARDs) plus methotrexate (MTX) is recommended for the treatment of rheumatoid arthritis (RA). We employed to assess the efficacy and safety of combination therapy through network meta-analysis, with the aim of ranking the efficacy and safety of various b/tsDMARDs+MTX combination therapies. The primary efficacy outcome was the 50% improvement rate according to the American College of Rheumatology (ACR50) criteria. The primary safety outcome was the incidence of serious adverse events. Individually, Infliximab combined with MTX had the highest efficacy ranking, while Etanercept combined with MTX had the highest safety ranking. Cluster analysis of efficacy and safety revealed that the combination of Etanercept, an Fc-fusion protein targeting TNF- $\alpha$ , with MTX demonstrated both high efficacy and safety.

研究分野：レギュラトリーサイエンス

キーワード：システムティック・レビュー 疾患修飾性抗リウマチ薬 臨床試験 ネットワークメタ解析

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

関節リウマチ (RA) は自己免疫疾患の一つであり、関節の滑膜に炎症が起こり、痛みや腫れが生じる病気である。進行すると、関節の変形や機能障害をきたす他、貧血や微熱、全身倦怠感などを伴うこともあり、著しく生活の質 (QOL) を低下させる。世界の成人人口の約 0.5~1.0% が罹患し、日本の患者数は 70 万人以上と推定されている。患者は女性が多く、40~60 歳に好発すると言われている。

RA に対する薬物治療では、寛解状態を達成・維持することを目的とする。治療の基本は、発症早期から RA における免疫異常を改善する疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) を開始し、必要に応じて炎症や疼痛を軽減するステロイドや非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) を選択することである。DMARDs の中でもメトトレキサート (MTX) は RA 治療のアンカードラッグである。日本では 1999 年に承認され、RA 治療に用いられるようになった。

2003 年よりインフリキシマブなどの生物学的抗リウマチ薬 (bDMARDs) が登場し、RA の寛解導入が可能となった。また、2010 年代には新たな作用機序を有し、経口投与が可能なトファシニブなどの分子標的型合成抗リウマチ薬 (tsDMARDs) が登場し、RA 治療の選択肢が更に広がった。bDMARDs 及び tsDMARDs は従来型抗リウマチ薬 (csDMARDs) に対して不耐性または不十分な効能が認められた患者に勧められる治療であり、使用する場合は MTX と同時使用することが日本、米国、欧州の RA 診療ガイドラインにおいて推奨されている。しかし、bDMARDs 及び tsDMARDs の各薬剤間における有効性と安全性を直接比較する臨床試験は少なく、RA 診療ガイドラインでの薬物療法は「bDMARDs or tsDMARDs」というカテゴリーで推奨し、それらの使い分けについては言及していない。

近年、複数の臨床試験結果を統合し、3 種類以上の治療法を比較するための手法として、ネットワークメタアナリシス (NMA) が注目されている。これは、2 種類の治療法の比較に限定されていた従来のメタアナリシスとは異なり、治療間の直接比較と間接比較を組み合わせることで、ネットワーク内に含まれたすべての治療法の比較を可能とする手法である。過去に直接比較試験を実施していない治療法の比較や、治療法の順位付けを可能にする点で、特に強みがある。その有用性から様々な疾患領域で NMA の適用事例が報告されており、その結果を治療ガイドラインの策定や医療政策決定のための情報として活用することが考えられている。DMARDs に関しても、NMA を用いた研究がこれまでに複数報告されているが、MTX 併用時の bDMARDs、tsDMARDs の有効性と安全性に着目したものは少なく、また多くが 2010 年代に実施された研究であることから、対象薬剤が開発時期の早いものに絞られていた。したがって、現在利用可能な bDMARDs 及び tsDMARDs を対象とし、b/tsDMARDs+MTX 治療間の有効性・安全性を評価することは、治療選択に関するエビデンス構築の上で大変有用である。

## 2. 研究の目的

本研究では複数の臨床試験データを用いたネットワークメタアナリシスにより、12 種類の b/tsDMARDs+MTX 併用療法の有効性と安全性を比較することを目的とした。

## 3. 研究の方法

文献データベースである PubMed、Embase、医中誌 Web、CENTRAL 及び(独)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、関連する臨床試験デー

タの網羅的探索を実施した。8種類の bDMARDs (アダリムマブ、アバタセプト、インフリキシマブ、エタネルセプト、ゴリムマブ、サリルマブ、セルトリズマブペゴル、トシリズマブ) 及び4種類の tsDMARDs (ウバダシチニブ、トファシチニブ、バリシチニブ、ペフィシチニブ) を試験薬として2020年10月までに実施された臨床試験のうち、RA患者を対象とした b/tsDMARDs・MTX 介入の MTX 対照無作為化比較試験を抽出した。有効性に関する評価項目は、米国リウマチ学会 (ACR) が作成した複合指標であり、抗リウマチ薬の有効性評価に汎用される ACR20 改善率、ACR50 改善率とした。安全性に関する評価項目は、RA 治療の際に注目される重篤な有害事象発症頻度、感染症発症頻度とした。評価項目ごとに頻度論的 NMA モデルを適用し、頻度論的手法において治療のランク付けに使用される P-score を算出して、各治療法の比較評価を行った。

#### 4. 研究成果

選択基準に合致したのは79試験であり、うち8試験は b/tsDMARDs 同士を直接比較した試験であった。(図1)

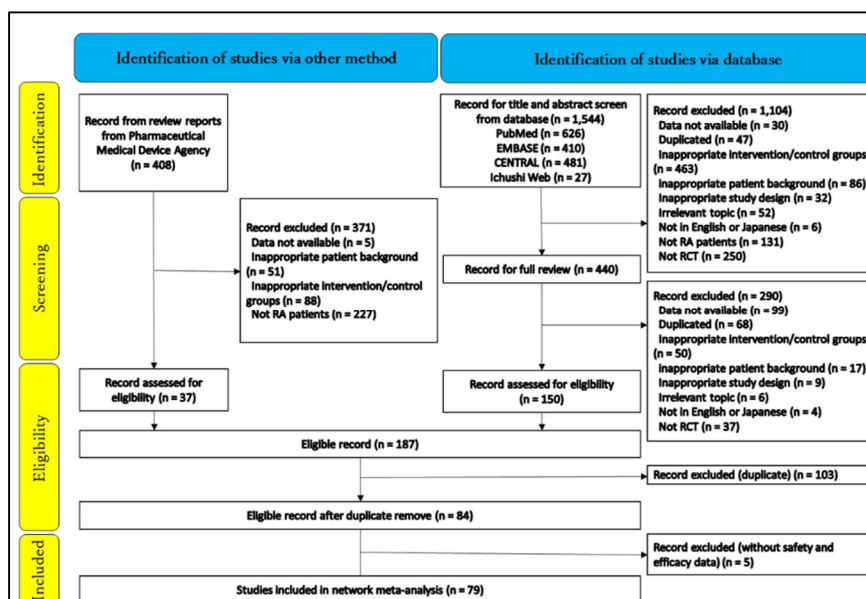


図 1

有効性指標の ACR20 改善率及び ACR50 改善率の P-score は、bDMARDs のうち腫瘍壊死因子 (TNF) 阻害薬に分類されるインフリキシマブ、エタネルセプト、セルトリズマブペゴルと MTX の各併用療法において高い値を示した。(表1)

表 1

P-score による治療法の順位付けの結果 (有効性評価項目)

治療法	ACR20%改善率		ACR50%改善率	
	P-score	順位	P-score	順位
アダリムマブ+MTX	0.339	12	0.312	11
インフリキシマブ+MTX	0.669	2	0.758	2
エタネルセプト+MTX	0.598	6	0.777	1
ゴリムマブ+MTX	0.436	9	0.450	9

セルトリズマブ ペゴル+MTX	0.702	1	0.645	4
サリルマブ+MTX	0.644	3	0.598	6
トシリズマブ+MTX	0.352	11	0.128	12
アバタセプト+MTX	0.386	10	0.420	10
ウパダシチニブ+MTX	0.624	5	0.619	5
トファシチニブ+MTX	0.638	4	0.686	3
バリシチニブ+MTX	0.559	7	0.536	8
ペフィシチニブ+MTX	0.547	8	0.547	7
MTX	0.006	13	0.024	13

安全性について、重篤な有害事象ではエタネルセプト、サリルマブ、アバタセプトと MTX の各併用療法が、感染症ではエタネルセプト、ゴリムマブ、アバタセプトと MTX の各併用療法が高い P-score を示した。(表 2) 安全性の評価項目で共通して高い P-score を示したのはエタネルセプト、アバタセプトと MTX の各併用療法であった。この理由として、エタネルセプトとアバタセプトは他の bDMARDs とは異なりリコンビナント融合蛋白製剤であり、抗薬物抗体の産生が少ないことが寄与した可能性が考えられる。

表 2

P-score による治療法の順位付けの結果 (安全性評価項目)

治療法	感染症		重篤と判断された有害事象	
	P-score	順位	P-score	順位
アダリムマブ+MTX	0.586	5	0.402	8
インフリキシマブ+MTX	0.497	8	0.627	5
エタネルセプト+MTX	0.835	2	0.892	1
ゴリムマブ+MTX	0.794	3	0.307	10
セルトリズマブ ペゴル+MTX	0.098	13	0.276	12
サリルマブ+MTX	0.516	7	0.829	2
トシリズマブ+MTX	0.257	10	0.372	9
アバタセプト+MTX	0.647	4	0.662	4
ウパダシチニブ+MTX	0.200	12	0.299	11
トファシチニブ+MTX	0.225	11	0.180	13
バリシチニブ+MTX	0.384	9	0.407	7
ペフィシチニブ+MTX	0.570	6	0.582	6
MTX	0.892	1	0.663	3

以上の結果より、有効性と安全性の評価項目で共通して高い P-score を示したのはエタネルセプトと MTX の併用療法であり、有用性の高い治療法である可能性が示唆された。本研究の結果は、今後の RA 治療における薬剤選択の際の参考情報になることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Ambe K., Akita A., Wei J., Yoshii Y., Onishi M., Tohkin M.	4. 巻 n/a
2. 論文標題 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	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Clin Pharmacol. Ther	6. 最初と最後の頁 n/a
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/cpt.2881	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 吉井優花、大西真由、秋田彩佑、安部賀央里、頭金正博
2. 発表標題 臨床試験データを用いた疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）の安全性の研究
3. 学会等名 第6回日本臨床薬理学会 東海・北陸地方会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉井優花、大西真由、秋田彩佑、安部賀央里、頭金正博
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第32回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大西真由、吉井優花、劉臨風、安部賀央里、頭金正博
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第43回日本臨床薬理学会学術総会 JPW2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 秋田彩佑、魏捷、安部賀央里、頭金正博
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第31回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 島田裕脩、頭金正博
2. 発表標題 FAERSを用いたMTXの投与経路ごとの副作用プロファイルの比較
3. 学会等名 第42回臨床薬理学会学術年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------