

論文審査の結果の要旨

氏名：小野良介

博士の専攻分野の名称：博士（薬学）

論文題名：医療情報データベースを利用した糖尿病治療薬の血糖降下作用に関する臨床薬理学的研究

審査委員：(主査) 教授 辻 泰弘

(副査) 教授 大場延浩 教授 西圭史

世界的な2型糖尿病の罹患率上昇は、過体重および肥満人口の増加がその原因のほとんどを占めている。世界で推定4億5100万人以上が糖尿病に罹患し、成人の約11人に1人が糖尿病に罹患し、その90%が2型糖尿病である。近年、2型糖尿病の患者はアジアで多く、世界的な蔓延の中心的な地域であり、中国とインドがその2大国となっている。ヘモグロビンA1c (hemoglobin A1c, HbA1c) は、ヘモグロビンにグルコースが非酵素的に結合した糖化蛋白質である糖化ヘモグロビンの1つである。過去1-2か月の平均的血糖値を反映し、血糖コントロール状態を判別できるため、糖尿病診断の重要な指標となっている。欧米諸国の2型糖尿病治療ガイドラインでは、2023年以前は第一選択薬としてメトホルミンが推奨されてきたが、2023年には、併存疾患や治療目標など患者特性を考慮して薬剤選択をすべきであると改変された。日本の糖尿病診療ガイドラインでは、第一選択薬の単剤投与によっても血糖コントロール目標値に達しない場合は、作用機序の異なる血糖降下薬の併用を提案している。日本で最も普及している2型糖尿病治療薬はDPP-4阻害薬 (dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, DPP-4i) であり、メトホルミンがそれに続く。しかし、メトホルミンに作用機序が異なる血糖降下薬を併用追加した際の血糖降下作用は、メトホルミン以外の血糖降下薬の単剤療法と比較してどの程度の血糖降下作用を示すのか、直接比較する臨床試験での質の高いエビデンスが少ない。近年、電子カルテや行政請求データベースの普及に伴い、リアルワールドデータからの分析結果は、医療の意思決定においてますます重要となってきた。リアルワールドデータベース研究は、長期的な血糖コントロール、微小血管疾患や大血管疾患の発症、死亡率など、臨床経過や転帰に対する現在の診療の影響を理解するための強力なツールとして認識されている。本学位論文は、メトホルミンに作用機序が異なる血糖降下薬を併用追加した際の血糖降下作用が、メトホルミン以外の血糖降下薬の単剤療法と比較して、拮抗、相加もしくは相乗作用を示すのか、という仮説のもと、メトホルミンが作用機序の異なる血糖降下薬の有効性に与える相互作用の程度を、医療情報データベースから個別患者データを利用し薬剤クラスごとに包括的に検討したものである。

1. 医療情報データベースを用いた2型糖尿病治療薬に対する血糖降下作用

メディカル・データ・ビジョン株式会社 (MDV, Tokyo, Japan) が保有する2008年4月から2020年5月までの日本の医療機関のデータベースから、2型糖尿病患者 (ICD10: E11-E14) かつ臨床検査値を保有する患者データを利用した。作用機序が異なる血糖降下薬 (インスリンを除く) を、メトホルミン (metformin)、DPP-4i、スルホニル尿素薬 (sulphonylurea, SU)、チアゾリジン薬 (thiazolidinedione, TZD)、 α -グルコシダーゼ阻害薬 (α -glucosidase inhibitor, α -GI)、グリニド薬 (Glinide)、SGLT2阻害薬 (sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, SGLT2i)、GLP-1受容体阻害薬 (glucagon like peptide-1 receptor agonist, GLP-1Ra) の8つの薬剤クラスとして分類した。単剤療法が実施された単剤コホート、メトホルミン治療後に作用機序が異なる血糖降下薬を併用追加したメトホルミン併用コホートの2つのコホートを設定し、単剤療法とメトホルミン併用療法の治療効果としてHbA1c検査値を評価した。両コホート間でベースラインデータを比較すると、ベースラインHbA1c値、年齢、併存疾患の罹患率等に偏りがあり、両治療群において患者背景が異なることが明らかとなった。各コホートの起点日 (Index date) から4か月間 (135日間) までのHbA1c値は経時的に減少し、3-4か月後に安定し、医療情報データベースのデータからでも、臨床的に妥当なHbA1cの推移を確認することができた。また、Index dateから4か月後のHbA1cの実測値は、両コホートにおいてもほとんどの薬剤クラスにおいて概ね7%未満を達成していたことが明らか

となった。

2. 医療情報データベースを用いた2型糖尿病治療薬に対するメトホルミンの併用効果

メトホルミンに作用機序が異なる血糖降下薬を併用追加した際の血糖降下作用が、メトホルミン以外の血糖降下薬の単剤治療と比較して、拮抗、相加もしくは相乗作用を示すのか、メトホルミンが作用機序の異なる血糖降下薬の有効性に与える相互作用の程度を、医療情報データベースから個別患者データを用い、傾向スコアを利用し薬剤クラスごとに包括的に検討した。単剤コホートについては、メトホルミン以外の血糖降下薬の初回処方日 (Index date-1) から4か月間 (Index date-1 後 135 日間) の HbA1c 検査値のベースラインからの変化量、またメトホルミン併用コホートについては、併用開始日 (Index date-2) から4か月間 (Index date-2 後 135 日間) の HbA1c 検査値のベースラインからの変化量を、主要評価項目とした。糖尿病領域における HbA1c の変化量に関する非劣勢マージンとして 0.4% は一般的に受け入れられている数値であることから、0.4% を臨床的に意義のある差と定義した。また、単剤コホートに対してメトホルミン併用コホートの HbA1c 検査値のベースラインからの変化量が $\pm 0.4\%$ 以内を相加作用、 $+0.4\%$ 超を拮抗作用、 -0.4% 未満を相乗作用と定義した。主要評価項目の解析として、Index date から4か月後までの HbA1c 検査値のベースラインからの変化量について Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) を用いて、薬剤クラスごとに両コホート間の差について評価した。両コホートの適格性を満たした集団を解析対象集団とし、上記の MMRM 解析 (以下、Unadjusted analysis) を実施した。当該解析に加え、交絡バイアスを制御しコホート間の比較可能性を担保するため、複数の交絡因子の情報を一つの値に集約した指標である傾向スコアを利用した、傾向スコアマッチング (PSM) によりマッチングした集団ならびに逆確率重み付け法 (IPTW) に基づく集団を対象とした、2つの解析も併せて実施した。解析対象集団を対象に、Index date から4か月後までの HbA1c 検査値のベースラインからの変化量について MMRM を用いて実施し、両コホート間の差について評価した結果、SU および GLP-1Ra を除き両コホート間で臨床的に意義のある差は認められなかった。マッチングした患者を対象に、Index date から4か月後までの HbA1c 検査値のベースラインからの変化量について MMRM を用いて実施し、両コホート間の差について評価した結果、GLP-1Ra を除き両コホート間で臨床的に意義のある差は認められなかった。解析対象集団を対象として、IPTW を用い、Index date から4か月後までの HbA1c 検査値のベースラインからの変化量についての MMRM を用いて実施し、両コホート間の差について評価した結果、GLP-1Ra を除き両コホート間で臨床的に意義のある差は認められなかった。メトホルミンの持ち越し効果を評価した感度分析においても、DPP-4i および SGLT2i においては、いずれの解析においても、両コホート間で臨床的に意義のある差は認められなかった。このことから、メトホルミンに DPP-4i および SGLT2i を併用した場合、HbA1c の低下効果は、単剤療法に対して相加作用の関係であることが示唆された。

本研究は、傾向スコアを用い、コホート間の比較可能性を担保した解析を実施し、メトホルミンに DPP-4i および SGLT2i を併用した場合、HbA1c の低下効果は、単剤療法に対して相加作用の関係であることを明らかにした。以上より、メトホルミンに DPP-4i および SGLT2i を併用する場合、血糖降下作用の程度を明確にし、DPP-4i および SGLT2i の適正使用に寄与できると考える。

よって本論文は、博士 (薬学) の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

令和6年1月12日