

博士論文

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

日本大学大学院薬学研究科臨床薬物動態学専攻

小野良介

本論文で使用される略語一覧

α -GI	α -glucosidase inhibitor
ATE	Average Treatment Effect
ATT	Average Treatment Effect on the Treated
DPP-4i	dipeptidyl peptidase-4 inhibitors
GLP-1Ra	glucagon like peptide-1 receptor agonist
HbA1c	hemoglobin A _{1c}
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
IPTW	Inverse Probability Treatment Weighting
MMRM	Mixed Model Repeated Measures
PSM	Propensity Score Matching
SGLT2i	sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor
SU	sulphonylurea
TZD	thiazolidinedione

緒言.....	1
第1章 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	3
第1節 序論.....	3
第2節 方法.....	4
第1項 試験デザインおよびデータ	4
第2項 解析対象集団	6
第3項 主要評価項目	7
第4項 起点日	8
第5項 人口統計学および疾患特性データ	8
第6項 薬剤.....	8
第7項 血糖降下作用.....	8
第3節 結果.....	9
第1項 解析対象集団.....	9
第2項 人口統計学および疾患特性データ	11
第3項 薬剤.....	16
第4項 血糖降下作用.....	20
第4節 考察.....	24
第5節 小括.....	26
第2章 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.....	27
第1節 序論.....	27
第2節 方法.....	28
第1項 解析対象集団.....	28
第2項 主要評価項目	28
第3項 Mixed Model Repeated Measures.....	30
第4項 傾向スコアによる未調整の解析	30
第5項 傾向スコアマッチング	30

第6項 逆確率重み付け法.....	31
第7項 感度分析（血糖降下作用に対するメトホルミンの持ち越し効果）	31
第3節 結果.....	33
第1項 傾向スコアによる未調整の解析.....	33
第2項 傾向スコアマッチング	39
第3項 逆確率重み付け法.....	44
第4項 感度分析（血糖降下作用に対するメトホルミンの持ち越し効果）	46
第4節 考察.....	53
第5節 小括.....	57
総括.....	58
学術雑誌掲載論文目録.....	59
謝辞.....	60
引用文献.....	61

緒言

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¹。世界で推定 4 億 5100 万人以上が糖尿病に罹患し²、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³。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³。ヘモグロビン A_{1c} (hemoglobin A_{1c}, HbA_{1c}) 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。厚生労働省が 2019 年に実施した国民健康・栄養調査によると、成人の約 15%が糖尿病 (HbA_{1c} が 6.5%以上または糖尿病治療中) に罹患していると報告され、さらに約 13%が糖尿病予備群 (6.0%≤HbA_{1c}<6.5%) である⁴。腎症、神経障害、網膜症、心血管疾患および脳卒中を含む 2 型糖尿病の微小血管および大血管合併症のそれぞれのリスクは、高血糖と強く関連している。HbA_{1c} が 1%減少するごとに、微小血管合併症のリスクが 37%減少し、糖尿病に関連する死亡リスクが 21%減少した⁵。

既存の薬物療法で十分な血糖コントロールが得られる患者がいる一方、依然として多くの患者が HbA_{1c} の目標値を達成できず、別の治療選択肢が求められている。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⁶、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^{7,8}。一方で、日本の糖尿病診療ガイドラインでは、第一選択薬を特に指定せず、患者特性や病態を考慮し、薬剤選択が医師の裁量に委ねられている⁹。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¹⁰。日本の糖尿病診療ガイドラインでは、第一選択薬の単独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⁹。DPP-4i とメトホルミンの併用療法による早期介入は、現在の標準治療であるメトホルミン単剤治療に比べて、より効果的かつ持続的な長期的ベネフィットをもたらす¹¹。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、メタアナリシスによる研究報告がある。メタアナリシス研究では、メトホルミンとの 2 剤併用療法は、メトホルミン単剤療法に比べ、いずれの薬剤クラ

スにおいても HbA1c の低下作用が高いことが報告されている^{12,13}。また、スルホニル尿素 (sulphonylurea, SU) 薬単剤療法とメトホルミンに SU 薬併用療法を比較した臨床試験においても、メトホルミンとの2剤併用療法は、SU 薬単剤療法よりも血糖降下作用が高いことが報告されている¹⁴。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^{15,16}。現在までに報告されているメタアナリシスでは、血糖降下作用に影響を与える因子等の個別患者背景データが解析に用いられていない。

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¹⁰。

そこで、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利用し薬剤クラスごとに包括的に検討した。

第1章 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

第1節 序論

近年、デジタル技術の発達に伴い、医薬品開発における医療ビッグデータの活用が拡がり、日常診療下での多様な医療情報が収集・集約されたデータベースの利用が可能となっている¹⁷。

臨床試験は、質の高い環境で管理された条件下で実施されるため、データの信頼性は高く、有効性および安全性を正確に評価可能となるが、適格性基準により対象を制限した集団で実施されている。一方で、リアルワールドデータは実臨床に基づき、広範な背景情報を有する多様な患者からデータを得ていることから、実臨床下における患者の状態あるいは治療効果が反映されている¹⁰。リアルワールドデータは前向きに収集される臨床試験とは異なり、他の目的で収集されたデータベースであり、二次利用において研究目的に利用されるため、データの質や収集されている情報に限界がある。

メディカル・データ・ビジョン株式会社 (MDV, Tokyo, Japan) は、2008年4月以降に蓄積された約400施設を対象に入院・外来患者データ約2980万件を有しており、日本の総人口の約22%をカバーしている¹⁰。このデータベースにはいくつかのメリットがあり、第一に、高齢者に関するデータが豊富に含まれている。第二に、医療の質の見直しのためにも収集されるため、レセプトデータと比較して信頼性が高い。第三に、データベースに含まれる患者の約20%と限られるが、一般的な臨床検査結果に関する情報を得ることができる。

本章では、実臨床における多様な背景情報を持つ、2型糖尿病患者を対象に、2型糖尿病治療薬に対する血糖降下作用を包括的に検討することを目的とした。

第2節 方法

第1項 試験デザインおよびデータ

本研究は、医療情報データベースを用いた後ろ向きコホート研究である。MDV 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購入した。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、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。単剤治療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。本研究デザインの概要を Figure 1 に示す。本研究は、日本大学薬学部臨床研究に関する倫理審査委員会の承認を得て行った (承認番号 20-012)。

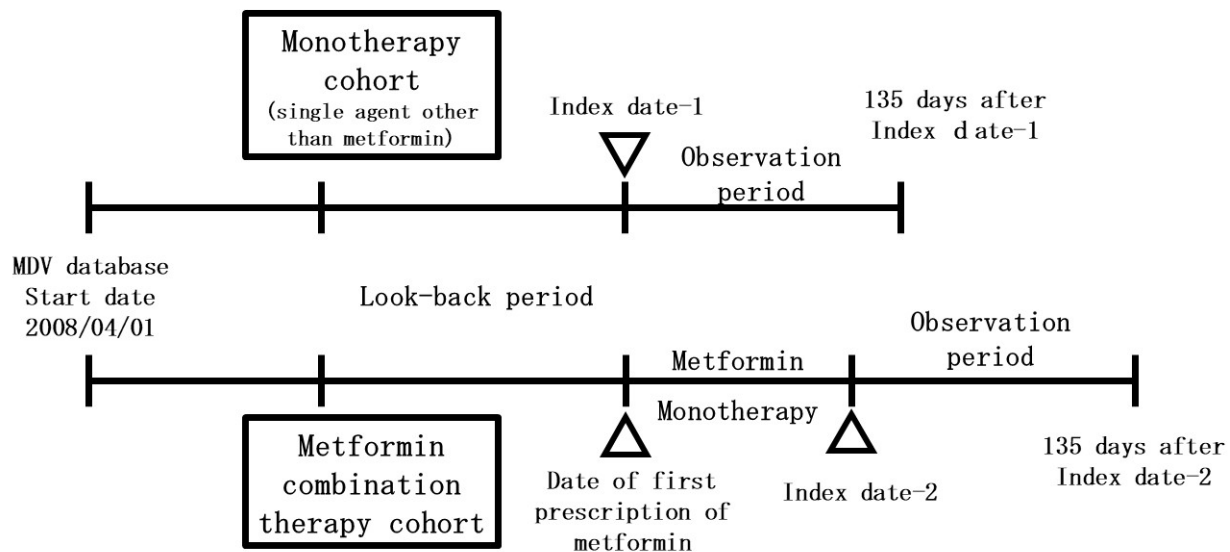


Figure 1 Schema of the study

Index date-1: The date of first prescription of non-insulin anti-hyperglycemic agent (NAA)

Index date-2: The date of first prescription of another NAA added to metformin

Look-back period: The period between the date of first prescription of other than NAA and the date of first prescription of NAA

第2項 解析対象集団

血糖降下薬（インスリンを除く）が処方された患者を抽出し、血糖降下薬の初回処方日を Index date-1 として設定した。先行研究に従い¹⁸、血糖降下薬の新規使用患者を対象とするため、且つ HbA1c への持ち越し効果の最小化を考慮し、Index date-1 以前の血糖降下薬以外の薬剤処方記録の期間（Look-back period）が 180 日間以上を有する患者を抽出した。次に、Index date-1 に処方された血糖降下薬が単剤である患者を抽出した。Index date-1 に処方された血糖降下薬がメトホルミン以外の薬剤の場合、単剤コホートと定義し各薬剤クラスに分類した。また、Index date-1 に処方された血糖降下薬がメトホルミンで、且つその後メトホルミンに加え、他の血糖降下薬が併用追加された患者をメトホルミン併用コホートと定義した。メトホルミン併用コホートについては、メトホルミンに加え他の薬剤クラスの血糖降下薬が併用追加された初回処方日を Index date-2 として設定した。HbA1c 検査値のベースラインからの変化量の評価時点として、本邦の経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドラインに HbA1c の評価期間として少なくとも 12 週間を設定していることから¹⁹、単剤コホートでは血糖降下薬の初回処方日から 4 か月間（Index date-1 後 135 日間）、またメトホルミン併用コホートでは血糖降下薬の併用開始処方日から 4 か月間（Index date-2 後 135 日間）を設定した。以下の適格性基準を満たす患者を本研究の解析対象集団とした。

両コホートにおける選択基準

1. 血糖降下薬（インスリンを除く）が処方された患者
2. Index date-1 以前の血糖降下薬以外の薬剤処方記録の期間（Look-back period）が 180 日間以上を有する患者
3. Index date-1 に処方された血糖降下薬が単剤である患者

単剤コホートにおける選択基準

1. Index date-1 に処方された血糖降下薬がメトホルミン以外の薬剤である患者
2. ベースライン（Index date-1 以前 90 日間以内）の HbA1c 検査値を保有する患者

3. 血糖降下薬の初回処方日から4か月以内（Index date-1 後135日間）にHbA1c検査値を保有する患者

単剤コホートにおける除外基準

1. 初回処方日から4か月以内（Index date-1 後135日間）に他の薬剤クラスの血糖降下薬が処方された患者

メトホルミン併用コホートにおける選択基準

1. Index date-1 に処方された血糖降下薬がメトホルミンである患者
2. メトホルミン初回処方日以降（Index date-1 以降）に、他の薬剤クラスの血糖降下薬が併用追加された患者
3. ベースライン（Index date-2 以前90日間以内）のHbA1cの検査値を保有する患者
4. 他の薬剤クラスの血糖降下薬の併用開始処方日から4か月以内（Index date-2 後135日間）にHbA1c検査値を保有する患者

メトホルミン併用コホートにおける除外基準

1. 血糖降下薬の併用開始処方日から4か月以内（Index date-2 後135日間）に併用開始時とは異なる薬剤クラスの血糖降下薬が処方された患者

第3項 主要評価項目

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。

第4項 起点日

各コホートの起点日 Index date として、単剤コホートは Index date-1 を、メトホルミン併用コホートは Index date-2 を設定した。

第5項 人口統計学および疾患特性データ

各コホートの Index date 時点の人口統計学および疾患特性データを、コホートおよび薬剤クラスごとに要約した。

第6項 薬剤

各コホートの Index date 時点の処方薬剤および投与量を薬剤クラスごとに要約した。

第7項 血糖降下作用

各コホートの Index date から4か月間の HbA1c のベースラインからの変化量を、コホートおよび薬剤クラスごとにプロットした。また、各コホートの Index date から4か月後 (Index date 後 76-135 日) の HbA1c 検査値を有する患者を対象に、HbA1c の実測値を薬剤クラスごとに要約した。

第3節 結果

第1項 解析対象集団

本試験の適格性基準を満たした患者を特定し、単剤コホートで 13,359 例ならびにメトホルミン併用コホートで 1,064 例を本研究の対象とした。本研究の解析対象集団を Figure 2 に示す。

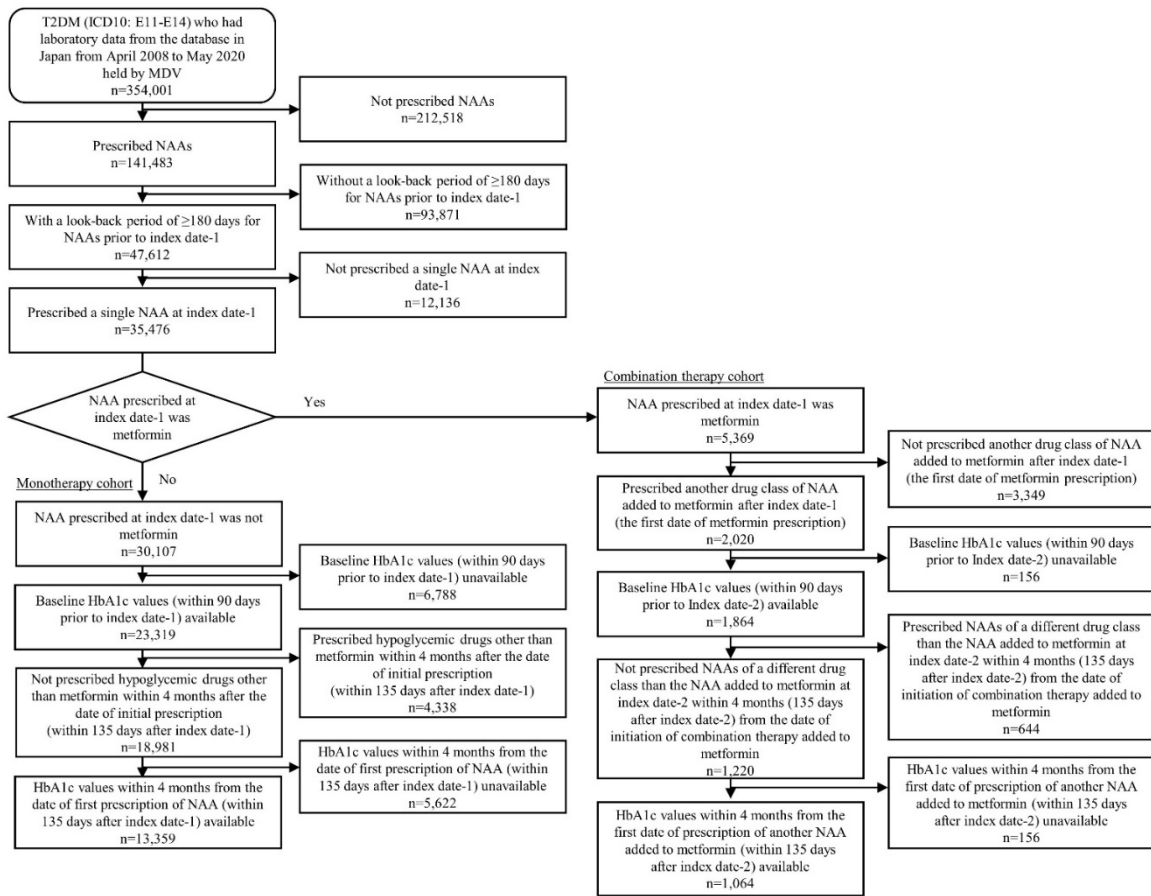


Figure 2 Flow chart describing the extraction of target patients of both cohorts for the analysis in this study

第2項 人口統計学および疾患特性データ

各コホートの Index date 時点の人口統計学および疾患特性データを、薬剤クラスごとにそれぞれ Table 1a および 1b に要約した。単剤コホートにて最も多く処方された薬剤クラスは DPP-4i であった。メトホルミン併用コホートにて最も多く処方された薬剤クラスは DPP-4i であり、次いで SGLT2i であった。単剤コホートのベースライン HbA1c 値は、GLP-1Ra が最も高かった。メトホルミン併用コホートの SU、TZD、 α -GI、Glinide および GLP-1Ra の薬剤クラスでは患者数が限定されていた。ベースライン HbA1c 値は、単剤コホートよりもメトホルミン併用コホートの方が高い傾向にあった。Index date 時点の年齢は、単剤コホートよりもメトホルミン併用コホートの方が低かった。疾患特性データについて、併存疾患の罹患率を両コホート間で比較すると、高血圧を除き、概ね単剤コホートよりもメトホルミン併用コホートの罹患率が低かった。乳酸アシドーシスはメトホルミン併用コホートでは認められず、単剤コホートでも 2 例のみであった。1 型糖尿病の罹患率も両コホートにおいて限定的であった。

また、メトホルミン併用コホートにおいて、メトホルミン初回処方日から他の薬剤クラスの薬剤が併用追加処方日の期間についてヒストグラムと共に Figure 3 に示す。メトホルミンに他の薬剤クラスの薬剤が併用追加されるまでの期間の中央値は 252 日間であった。

Table 1a Baseline demographics characteristics in each cohort

Cohort	Monotherapy cohort at Index date-1							
Drug class	DPP-4i	SU	TZD	α -GI	Glinide	SGLT2i	GLP-1 Ra	Total Mono
n	10,111	602	219	956	301	872	298	13,359
% Female	38.7	38.2	42.9	40.4	33.9	36.4	43.0	38.7
HbA1c (%)	7.4 (1.3)	7.7 (1.7)	7.3 (1.6)	7.2 (1.3)	7.3 (1.7)	7.6 (1.4)	8.8 (2.3)	7.5 (1.4)
HbA1c (mmol/mol)*	58 (15)	61 (18)	56 (18)	55 (15)	57 (19)	60 (15)	73 (25)	58 (15)
Age (years)	69.3 (11.8)	71.1 (11.4)	67.0 (12.7)	68.1 (12.8)	70.3 (11.6)	60.4 (13.7)	61.4 (15.2)	68.6 (12.3)
≤64	3,030 (30.0)	144 (23.9)	85 (38.8)	318 (33.3)	78 (25.9)	495 (56.8)	163 (54.7)	4,313 (32.3)
65-74	3,436 (34.0)	205 (34.1)	68 (31.1)	316 (33.1)	108 (35.9)	248 (28.4)	70 (23.5)	4,451 (33.3)
≥75	3,645 (36.0)	253 (42.0)	66 (30.1)	322 (33.7)	115 (38.2)	129 (14.8)	65 (21.8)	4,595 (34.4)
Cohort	Combination therapy added on metformin cohort at Index date-2							
Drug class	DPP-4i	SU	TZD	α -GI	Glinide	SGLT2i	GLP-1 Ra	Total Comb
n	688	51	32	28	16	220	29	1,064
% Female	41.1	29.4	53.1	28.6	37.5	35.9	72.4	40.3
HbA1c (%)	8.2 (1.6)	9.2 (1.8)	8.6 (1.9)	7.9 (1.6)	7.3 (1.0)	8.4 (1.9)	8.3 (1.9)	8.3 (1.7)
HbA1c (mmol/mol)*	66 (17)	77 (20)	70 (20)	63 (18)	56 (11)	69 (20)	68 (20)	67 (18)
Age (years)	60.6 (13.0)	59.4 (13.2)	56.7 (11.9)	55.6 (17.1)	61.1 (16.4)	51.9 (12.5)	48.5 (12.5)	58.2 (13.5)
≤64	381 (55.4)	30 (58.8)	21 (65.6)	18 (64.3)	8 (50.0)	178 (80.9)	26 (89.7)	662 (62.2)
65-74	226 (32.8)	14 (27.5)	11 (34.4)	7 (25.0)	3 (18.8)	39 (17.7)	3 (10.3)	303 (28.5)
≥75	81 (11.8)	7 (13.7)	0	3 (10.7)	5 (31.3)	3 (1.4)	0	99 (9.3)

Data are presented as mean (standard deviation), or n (%).

Abbreviations: *Mono* Monotherapy therapy, *Comb* Combination therapy

* International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) unit

Table 1b Baseline disease characteristics in each cohort

Cohort		Monotherapy cohort at Index date-1						
Drug class	DPP-4i	SU	TZD	α -GI	Glinid e	SGLT2i	GLP-1 Ra	Total Mono
n	10,111	602	219	956	301	872	298	13,359
Comorbidities (%)								
Hypertension	6770 (67.0)	395 (65.6)	151 (68.9)	595 (62.2)	198 (65.8)	580 (66.5)	176 (59.1)	8865 (66.4)
Ischaemic heart disease	2703 (26.7)	176 (29.2)	47 (21.5)	265 (27.7)	80 (26.6)	271 (31.1)	55 (18.5)	3597 (26.9)
Myocardial infarction	716 (7.1)	39 (6.5)	8 (3.7)	55 (5.8)	17 (5.6)	93 (10.7)	16 (5.4)	944 (7.1)
Heart failure	2327 (23.0)	113 (18.8)	27 (12.3)	172 (18.0)	82 (27.2)	244 (28.0)	60 (20.1)	3025 (22.6)
Stroke	2115 (20.9)	120 (19.9)	49 (22.4)	165 (17.3)	48 (15.9)	118 (13.5)	52 (17.4)	2667 (20.0)
Renal impairment	1916 (18.9)	59 (9.8)	30 (13.7)	194 (20.3)	73 (24.3)	107 (12.3)	81 (27.2)	2460 (18.4)
Diabetic foot	269 (2.7)	19 (3.2)	6 (2.7)	27 (2.8)	12 (4.0)	17 (1.9)	13 (4.4)	363 (2.7)
Hepatic impairment - Severe	530 (5.2)	42 (7.0)	14 (6.4)	49 (5.1)	15 (5.0)	21 (2.4)	10 (3.4)	681 (5.1)
Lactic acidosis	1 (0.0)	0	0	1 (0.1)	0	0	0	2 (0.0)
T1DM	96 (0.9)	6 (1.0)	1 (0.5)	80 (8.4)	5 (1.7)	61 (7.0)	3 (1.0)	252 (1.9)
Cohort		Combination therapy added on metformin cohort at Index date-2						
Drug class	DPP-4i	SU	TZD	α -GI	Glinid e	SGLT2i	GLP-1 Ra	Total Comb
n	688	51	32	28	16	220	29	1,064
Comorbidities (%)								
Hypertension	416 (60.5)	29 (56.9)	18 (56.3)	15 (53.6)	10 (62.5)	113 (51.4)	16 (55.2)	617 (58.0)
Ischaemic heart disease	121 (17.6)	9 (17.6)	2 (6.3)	6 (21.4)	1 (6.3)	25 (11.4)	1 (3.4)	165 (15.5)
Myocardial infarction	30 (4.4)	4 (7.8)	2 (6.3)	2 (7.1)	0	5 (2.3)	0	43 (4.0)
Heart failure	73 (10.6)	6 (11.8)	3 (9.4)	2 (7.1)	1 (6.3)	14 (6.4)	3 (10.3)	102 (9.6)
Stroke	111 (16.1)	7 (13.7)	4 (12.5)	5 (17.9)	3 (18.8)	14 (6.4)	7 (24.1)	151 (14.2)
Renal impairment	57 (8.3)	5 (9.8)	6 (18.8)	4 (14.3)	1 (6.3)	39 (17.7)	4 (13.8)	116 (10.9)
Diabetic foot	10 (1.5)	0	1 (3.1)	1 (3.6)	0	1 (0.5)	1 (3.4)	14 (1.3)

Hepatic impairment	21 (3.1)	2 (3.9)	3 (9.4)	1 (3.6)	1 (6.3)	2 (0.9)	2 (6.9)	32 (3.0)
- Severe								
Lactic acidosis	0	0	0	0	0	0	0	0
T1DM	5 (0.7)	1 (2.0)	0	1 (3.6)	0	4 (1.8)	1 (3.4)	12 (1.1)

Data are presented as n (%).

Abbreviations: *Mono* Monotherapy therapy, *Comb* Combination therapy

Distribution of duration from 1st Metformin to 2nd drug

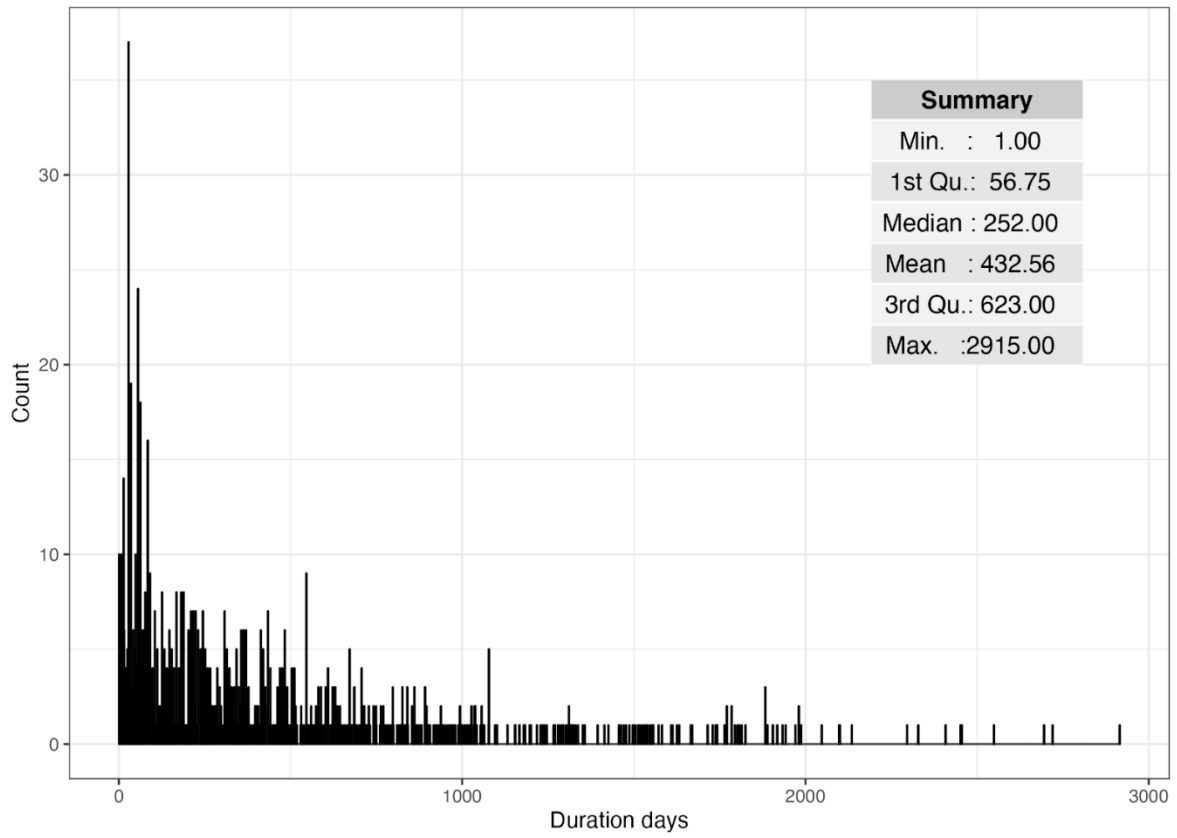


Figure 3 Distribution of duration from the date of first prescription of metformin to the date of second prescription of another drug

第3項 薬剤

薬剤クラス内の各薬剤および投与量を Table 2 に要約し、各薬剤および投与量を踏まえた処方割合をコホート間で比較した結果、特に大きな偏りは認められなかった。また、注射剤である GLP-1Ra の薬剤クラスの投与量は施設ごとに入カールールが異なるため、データベースからは投与量の識別は不能であった。

Table 2 Descriptive statistics for each drug and dose amount at index date in each cohort

Drug class	Drug name	Drug amount (mg)	Monotherapy cohort	Combination added on metformin cohort	Difference % of drug between cohorts
			n (% in Drug class)	n (% in Drug class)	
DPP-4i			N=10,111	N=688	
	Alogliptin	6.25	179 (1.8)	21 (3.1)	1.3
	Benzoate	12.5	345 (3.4)	38 (5.5)	2.1
		25	533 (5.3)	24 (3.5)	-1.8
	Anagliptin	100	78 (0.8)	9 (1.3)	0.5
	Linagliptin	5	2511 (24.8)	111 (16.1)	-8.7
	Omarigliptin	12.5	10 (0.1)	0	-0.1
		25	68 (0.7)	3 (0.4)	-0.2
	Saxagliptin hydrate	2.5	125 (1.2)	18 (2.6)	1.4
		5	160 (1.6)	26 (3.8)	2.2
	Sitagliptin phosphate hydrate	12.5	24 (0.2)	0	-0.2
		25	808 (8.0)	59 (8.6)	0.6
		50	2939 (29.1)	239 (34.7)	5.7
	Teneligliptin hydrobromide hydrate	100	26 (0.3)	8 (1.2)	0.9
		20	1156 (11.4)	46 (6.7)	-4.7
	Trelagliptin succinate	50	9 (0.1)	0	-0.1
		100	87 (0.9)	1 (0.1)	-0.7
	Vildagliptin	50	1053 (10.4)	85 (12.4)	1.9
SU			N=602	N=51	
	Glibenclamide	1.25	28 (4.7)	0	-4.7
		2.5	31 (5.1)	0	-5.1
	Gliclazide	20	32 (5.3)	9 (17.6)	12.3
		40	47 (7.8)	1 (2.0)	-5.8
	Glimepiride	0.5	94 (15.6)	16 (31.4)	15.8

		1	359 (59.6)	25 (49.0)	-10.6
		3	11 (1.8)	0	-1.8
TZD			N=602	N=51	
	Pioglitazone	15	190 (86.8)	24 (75.0)	-11.8
	hydrochloride	30	29 (13.2)	8 (25.0)	11.8
α -GI			N=956	N=28	
	Acarbose	50	60 (6.3)	3 (10.7)	4.4
		100	22 (2.3)	0	-2.3
	Miglitol	25	55 (5.8)	4 (14.3)	8.5
		50	217 (22.7)	5 (17.9)	-4.8
		75	18 (1.9)	0	-1.9
	Voglibose	0.2	377 (39.4)	8 (28.6)	-10.9
		0.3	207 (21.7)	8 (28.6)	6.9
Glinide			N=301	N=16	
	Mitiglinide	5	44 (14.6)	0	-14.6
	calcium hydrate	10	135 (44.9)	9 (56.3)	11.4
	Nateglinide	30	15 (5.0)	1 (6.3)	1.3
		90	28 (9.3)	0	-9.3
	Repaglinide	0.25	51 (16.9)	2 (12.5)	-4.4
		0.5	28 (9.3)	4 (25.0)	15.7
SGLT2i			N=872	N=220	
	Canagliflozin	100	117 (13.4)	41 (18.6)	5.2
	hydrate				
	Dapagliflozin	5	191 (21.9)	41 (18.6)	-3.3
	propylene	10	5 (0.6)	0	-0.6
	glycolate hydrate				
	Empagliflozin	10	307 (35.2)	75 (34.1)	-1.1
		25	4 (0.5)	1 (0.5)	0
	Ipragliflozin L-	25	30 (3.4)	12 (5.5)	2
	proline	50	88 (10.1)	21 (9.5)	-0.5
	Luseogliflozin	2.5	55 (6.3)	13 (5.9)	-0.4
	hydrate	5	1 (0.1)	1 (0.5)	0.3
	Tofogliflozin	20	74 (8.5)	15 (6.8)	-1.7
	hydrate				
GLP-1Ra			N=298	N=29	

Dulaglutide (genetical recombination)	NA	112 (37.6)	9 (31.0)	-6.5
Exenatide	NA	3 (1.0)	0	-1
Liraglutide (genetical recombination)	NA	174 (58.4)	20 (69.0)	10.6
Lixisenatide	NA	9 (3.0)	0	-3

第4項 血糖降下作用

HbA1c 推移の全体像を確認するために、初回処方血糖降下薬が単剤であった患者を対象に、HbA1c の個別値および平均値±標準偏差を、薬剤クラスごとに Figure 4 にプロットした。全ての薬剤クラスにおいて、HbA1c の実測値の平均値が血糖コントロールの治療目標である 7%付近であった。

解析対象集団を対象に、各コホートの Index date から4か月間（135日間）までのHbA1c のベースラインからの変化量の個別値および平均値±標準偏差を、薬剤クラスごとに Figure 5 にプロットした。両コホートにおいて、血糖降下薬処方開始日あるいはメトホルミンに併用処方開始後、HbA1c 値は経時的に減少し、3-4 か月後に安定した。単剤コホートでは、特に GLP-1Ra に顕著な血糖降下作用が認められた。HbA1c のベースラインからの変化量の推移を薬剤クラスごとに両コホート間で比較すると、メトホルミン併用コホートの HbA1c の変化量は、単剤コホートの HbA1c の変化量と比べ概ね同程度であった。

また、各コホートの Index date から4か月後（Index date 後 76-135日）の HbA1c 検査値を有する患者を対象に、HbA1c 検査値を Table 3 に要約した。

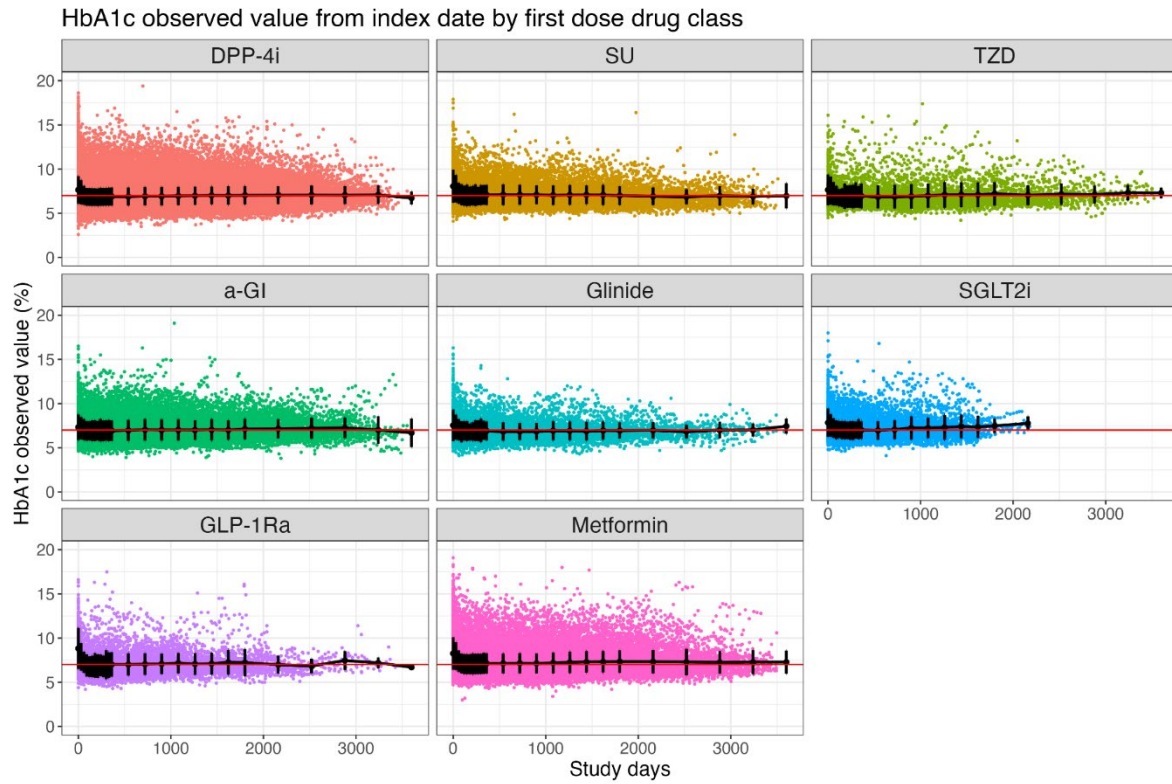
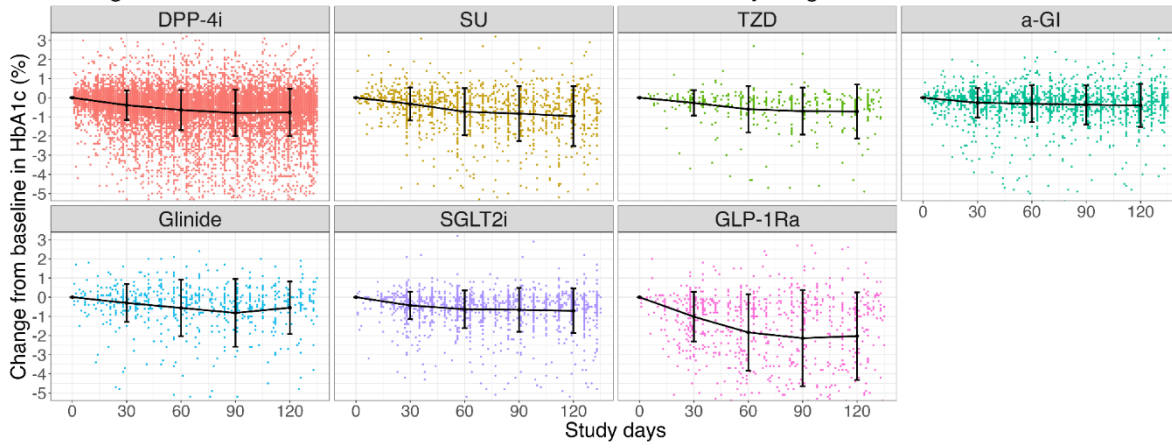


Figure 4 Plot of HbA1c observed value from index date by first drug class
 The red line represents the value of 7% in HbA1c.

(a)

Change from baseline in HbA1c from index date-1 to 4 months by drug class



(b)

Change from baseline in HbA1c from index date-2 to 4 months by drug class

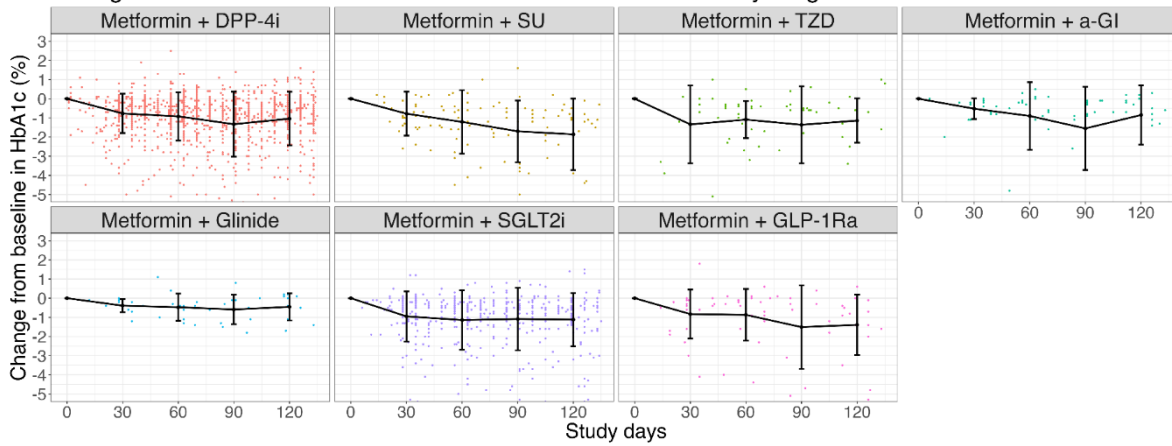


Figure 5 Plot of change from baseline HbA1c for monotherapy cohort (a) and combination therapy cohort (b)

Table 3 Descriptive summary of observed HbA1c value and change from baseline in HbA1c at 4 months with analysis population who had HbA1c value at 4 months (Days from 76 to 135)

Cohort	Monotherapy cohort at Index date-1							
Drug class	DPP-4i	SU	TZD	α -GI	Glinide	SGLT2i	GLP-1 Ra	Total Mono
n	7,856	424	156	747	236	676	251	10,346
HbA1c (%)	6.7 (0.9)	6.9 (1.1)	6.7 (1.0)	6.8 (1.1)	6.6 (0.9)	7.0 (1.0)	6.7 (1.1)	6.8 (0.9)
HbA1c (mmol/mol)*	50 (9)	52 (12)	50 (11)	51 (12)	49 (10)	52 (11)	50 (12)	50 (10)
Cohort	Combination therapy added on metformin cohort at Index date-2							
Drug class	DPP-4i	SU	TZD	α -GI	Glinide	SGLT2i	GLP-1 Ra	Total Comb
n	554	41	25	23	14	173	21	851
HbA1c (%)	7.1 (1.0)	7.4 (1.4)	6.9 (0.9)	7.0 (0.9)	6.8 (0.8)	7.2 (1.0)	6.9 (1.1)	7.1 (1.0)
HbA1c (mmol/mol)*	54 (11)	57 (15)	52 (10)	52 (10)	50 (9)	56 (11)	52 (12)	54 (11)

Data are presented as mean (standard deviation).

Abbreviations: *Mono* Monotherapy therapy, *Comb* Combination therapy

* IFCC unit

第4節 考察

医療情報データベースを用い、血糖降下薬（インスリンを除く）が処方された患者を対象に、単剤治療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。

各コホートの Index date 時点の人口統計学および疾患特性データにおいて、単剤コホートのベースライン HbA1c 値は GLP-1Ra が最も高かったことから、血糖コントロールが著しく不良な患者においては、初回の血糖降下薬から GLP-1Ra が処方されていることが示唆された。また、ベースライン HbA1c 値は、単剤コホートよりもメトホルミン併用コホートの方が高い傾向にあったことから、血糖コントロールが不良な集団が他のクラスの薬剤との併用に移行していることが示唆された。単剤コホートに比べメトホルミン併用コホートの年齢が低かった要因として、メトホルミンは高齢者では慎重に投与することが勧告されていることが一因と考えられた⁹。

併存疾患の罹患率を両コホート間で比較すると、高血圧を除き、概ね単剤コホートよりもメトホルミン併用コホートの罹患率が低かったことは、メトホルミンの禁忌（心血管系の障害、重度の肝機能障害、重度の腎機能障害、1型糖尿病、乳酸アシドーシスの既往など）が反映されていると考えられる。

MDV データベースは投与された薬剤と適応症との直接的な紐付けはされていない。本研究で用いたすべての血糖降下薬のうち、SGLT2i は2型糖尿病以外の他の適応症を有している。例えば、ダパグリフロジンは、慢性心不全（国内承認日：2020年11月27日）、慢性腎臓病（国内承認日：2022年8月25日）および1型糖尿病（国内承認日：2019年3月26日）の適応症を有する。エンパグリフロジンは、慢性心不全（国内承認日：2021年11月25日）の適応症を有する。また、イプラグリフロジンは、1型糖尿病（国内承認日：2018年12月21日）の適応症を有する。本研究に用いた MDV データベースの対象期間が、2008年4月から2020年5月であることを考慮すると、ダパグリフロジンが慢性心不全あるいは慢性腎臓病の治療として、またエンパグリフロジンが慢性心不全の治療として、本研究の観察期間中には処方されていない。ダパグリフロジンおよびイプラグリフロジンが1型糖尿病の適応症の承認を、本研究の観察期間中に取得しているが、両コホートにおいて1

型糖尿病の罹患率は限定的であることから、血糖降下作用に与える影響は最小限であると考えられる。

各コホートの Index date から 4 か月間（135 日間）までの HbA1c のベースラインからの変化量は、両コホートにおいて、血糖降下薬処方開始日あるいはメトホルミンに併用処方開始後、HbA1c 値は経時的に減少し、3-4 か月後に安定した。本邦の経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドラインに HbA1c の評価期間として少なくとも 12 週間を設定しており¹⁹、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 の推移を観察することができた。HbA1c のベースラインからの変化量の推移を薬剤クラスごとに両コホート間で比較すると、メトホルミン併用コホートの HbA1c の変化量は単剤コホートの HbA1c の変化量と比べ視覚的に概ね同程度であったが、メトホルミン併用コホートの方が単剤コホートに比べてバラつきが大きい傾向であった。

また、各コホートの Index date から 4 か月後（Index date 後 76-135 日）の HbA1c 検査値を有する患者を対象とした、HbA1c の実測値は、単剤コホートでは、全ての薬剤クラスにおいて HbA1c の実測値の平均値が血糖コントロールの治療目標である 7%未満を達成しており、メトホルミン併用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。

第5節 小括

医療情報データベースを用い、血糖降下薬の単剤治療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、各治療における人口統計学、疾患特性データおよび処方薬剤割合の比較ならびに血糖降下作用を評価した。

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 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 の実測値の平均値は、両コホートにおいて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。

第2章 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

第1節 序論

臨床研究ではランダム化比較試験によって得られた結果は、無作為割付けを行うことにより、アウトカムに影響を及ぼす因子は、未測定因子も含め、群間で均一になるため、群間比較を行う上で比較可能性が担保されている。一方で、ランダム化比較試験ではなく観察研究の場合、無作為割付け以外のメカニズムに基づいて治療を選択するため、群間比較としての比較可能性が担保されておらず、バイアスが混在した結果となる。観察研究の場合、比較可能性を担保することを目的とした傾向スコアを利用した解析が実施されている^{20,21}。

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、メトホルミン単剤療法に比べ、いずれの薬剤クラスにおいてもHbA1cの血糖降下作用が高いことが報告されているが、どの程度の血糖降下作用を示すのか、質の高いエビデンスが少ない。従って、どの方法が最善かについてエビデンスはなく、併用療法に関するガイドラインは確立されていない^{12,13,15,16}。

そこで、本章で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。

第2節 方法

第1項 解析対象集団

第1章の第2項に定義した適格性基準を満たす患者を本研究の解析対象集団とした。

第2項 主要評価項目

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²²、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±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 (Figure 6)。

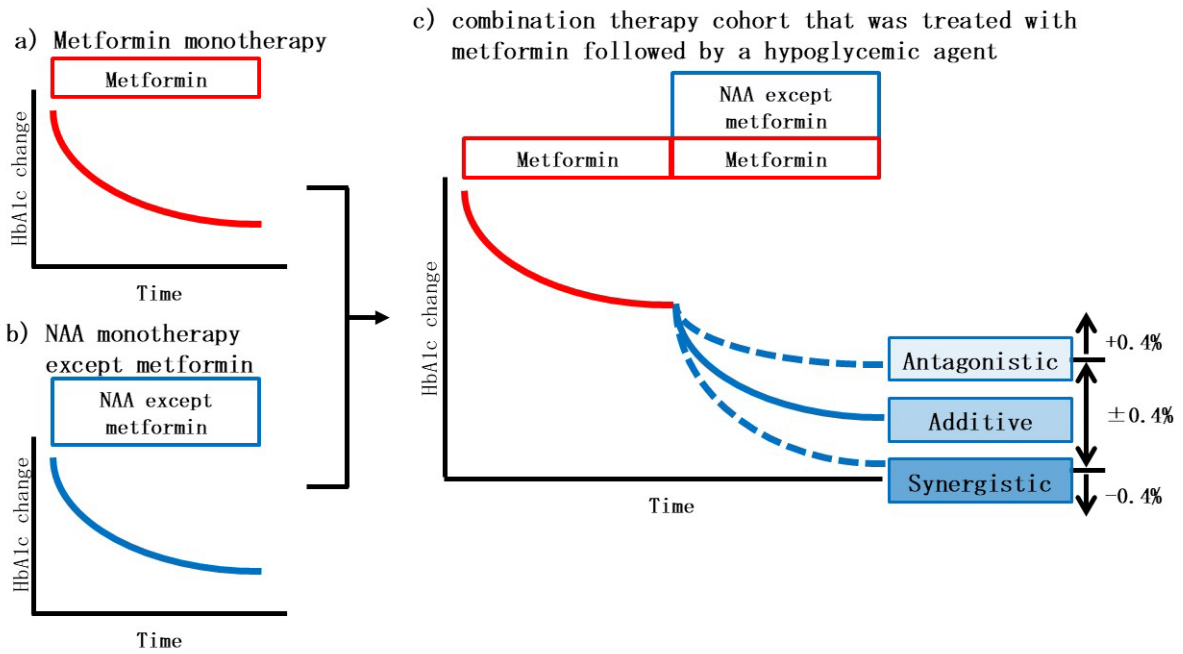


Figure 6 Diagram of the interaction for the efficacy of metformin with hypoglycemic agents that have different mechanisms of action

NAA: non-insulin anti-hyperglycemic agent

第3項 Mixed Model Repeated Measures

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 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。1か月 (Index date 後1-45日)、2か月 (Index date 後45-75日) および4か月 (Index date 後76-135日) 時点でのベースラインからの変化量について MMRM を当てはめた。同一時点内に、同一患者が複数のHbA1c検査値を有する場合は、当該時点内で最も遅い検査日のHbA1c検査値を採用した。モデルには、固定効果としてコホート、時点、コホートと時点の交互作用、HbA1c ベースライン値、年齢区分 (≤ 64 歳、65-74 歳、 ≥ 75 歳)、性別、薬剤および投与量を含め、4か月時点までの期間を通した患者内相関には1次の自己回帰モデル (AR[1]) の相関構造を用いた。欠測メカニズムにはMissing at Randomを仮定し、測定されたデータのみを用いてMMRMによる解析を行った。

解析対象集団を対象とした解析 (以下、Unadjusted analysis) に加え、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2つの解析も併せて実施した。

第4項 傾向スコアによる未調整の解析

傾向スコアで未調整の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 (第3項参照) を用いて解析 (Unadjusted analysis) した。

第5項 傾向スコアマッチング

傾向スコアマッチング (Propensity Score matching analysis, PSM) は、傾向スコアの最も一般的な適用方法の一つである。PSMでは、両コホートの傾向スコアが近い患者がマッチングされる。傾向スコアを用いたマッチングにより、介入群の平均因果効果 (Average Treatment Effect on the Treated, ATT) を推定することができる。

アルゴリズムとして1:1非復元マッチング (傾向スコアのロジット変換値の標準偏差 $\times 0.2$ のキャリパー値を伴う最近傍法) を選択した。傾向スコアモデルの共変量として、

HbA1c ベースライン値、年齢区分 (≤64 歳、65-74 歳、≥75 歳)、性別、薬剤および投与量、合併症プロファイル (高血圧、虚血性心疾患、心筋梗塞、心不全、脳卒中、腎機能障害、糖尿病性足病変)¹⁸、メトホルミンの禁忌 (腎機能障害、重度の肝機能障害²³、心不全、心筋梗塞、1 型糖尿病) ならびに各薬剤の 2 型糖尿病を除くその他の適応症 (1 型糖尿病) を用いた。本研究の観察期間中に 1 型糖尿病の適応症の承認を取得したダパグリフロジンおよびイプラグリフロジンの 1 型糖尿病の罹患率は限定的であり、血糖降下作用に与える影響は最小限であると考えられる。しかし、影響は完全に排除できないため、1 型糖尿病の罹患有無を傾向スコア算出の共変量に含めた。乳酸アシドーシスの既往はメトホルミンの禁忌であるが、メトホルミン併用コホートで認められた患者がいなかったため共変量には含めなかった。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 (第 3 項参照) を用いて解析した。

第 6 項 逆確率重み付け法

逆確率重み付け法 (Inverse Probability Treatment Weighting analysis, IPTW) に基づく全集団の平均因果効果 (Average Treatment Effect, ATE) は、傾向スコアの逆数で重み付けした重み付き平均の差として表される。

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 (第 3 項参照) を用いて解析した。重みの推定には、PSM で推定した傾向スコア (第 5 項参照) の逆数を用いた。

本解析には、Python version 3.8.5 with Anaconda 3 version 4.9.2 (Anaconda, Inc.)、R version 3.5.1 および SAS version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA) を用いた。

第 7 項 感度分析 (血糖降下作用に対するメトホルミンの持ち越し効果)

メトホルミン併用コホートについて、メトホルミンの初回処方日 (Index date-1) からメトホルミン以外の血糖降下薬の併用処方日 (Index date-2) の期間が短過ぎると、併用追加した他の血糖降下薬の血糖降下作用に対して、メトホルミンによる持ち越し効果が生じる可能性がある。持ち越し効果を最小化するために、メトホルミンの血糖降下作用が安定する期間として 90 日間を設定した。

メトホルミン併用コホートについて、メトホルミンの初回処方日（Index date-1）からメトホルミン以外の血糖降下薬の併用処方日（Index date-2）の間が90日間以上の患者をサブセットとした。サブセットを対象に、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（第3項参照）を用いて解析した。

第3節 結果

第1項 傾向スコアによる未調整の解析

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のMMRM解析により、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、いずれの薬剤クラス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 (Figure 7)。また、MMRMでのパラメータの推定結果をTable 4に示した。

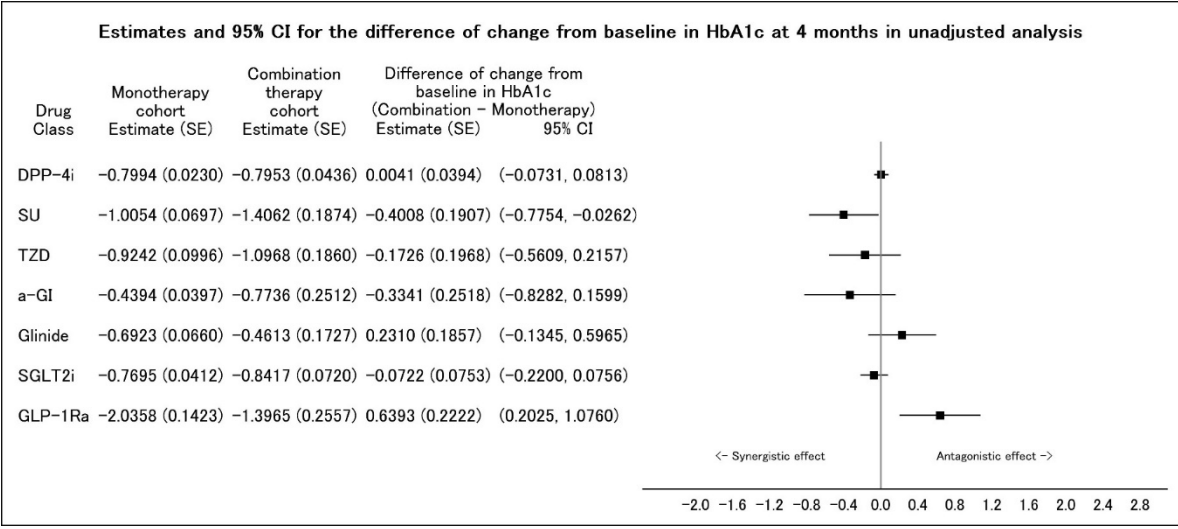


Figure 7 Plot of MMRM for difference of change from baseline HbA1c at four months between cohorts with unadjusted analysis

Table 4 Summary of parameter estimates in MMRM with unadjusted analysis

Drug class	Effect	Estimate (SE)	
DPP-4i	Intercept	3.0930 (0.0703)	
	Treatment		
	Combination	0.0041 (0.0394)	
	Monotherapy	0	
	Baseline value of HbA1c	-0.5142 (0.0095)	
	Sex		
	Male	-0.0216 (0.0124)	
	Female	0	
	Age		
	≤64	-0.0391 (0.0157)	
	65-74	-0.0388 (0.0137)	
	≥75	0	
	Drug Label		
	Alogliptin Benzoate 12.5 mg	0.0188 (0.0372)	
	Alogliptin Benzoate 25 mg	0.0071 (0.0307)	
	Alogliptin Benzoate 6.25 mg	-0.0057 (0.0447)	
	Anagliptin 100 mg	-0.0424 (0.0721)	
	Linagliptin 5 mg	0.0013 (0.0229)	
	Omarigliptin 12.5 mg	0.0111 (0.2001)	
	Omarigliptin 25 mg	0.0689 (0.0876)	
	Saxagliptin hydrate 2.5 mg	0.0296 (0.0538)	
	Saxagliptin hydrate 5 mg	0.1198 (0.0460)	
	Sitagliptin phosphate hydrate 12.5 mg	0.3416 (0.1698)	
	Sitagliptin phosphate hydrate 25 mg	0.0923 (0.0271)	
	Sitagliptin phosphate hydrate 50 mg	0.0083 (0.0223)	
	Sitagliptin phosphate hydrate 100 mg	-0.0733 (0.1510)	
	Teneligliptin hydrobromide hydrate 20 mg	-0.0010 (0.0261)	
	Trelagliptin succinate 50 mg	0.0145 (0.1569)	
	Trelagliptin succinate 100 mg	0.0207 (0.0539)	
	Vildagliptin 50 mg	0	
	SU	Intercept	2.5940 (0.3319)
		Treatment	
Combination		-0.4008 (0.1907)	
Monotherapy		0	
Baseline value of HbA1c		-0.4705 (0.0338)	
Sex			
Male		0.0385 (0.0684)	
Female		0	
Age			
≤64		0.1512 (0.0847)	

	65-74	-0.0588 (0.0713)
	≥75	0
	Drug Label	
	Glibenclamide 1.25 mg	0.2944 (0.3166)
	Glibenclamide 2.5 mg	0.1243 (0.2732)
	Gliclazide 20 mg	-0.1297 (0.2721)
	Gliclazide 40 mg	0.0230 (0.2769)
	Glimepiride 0.5 mg	0.1943 (0.2645)
	Glimepiride 1 mg	0.1100 (0.2566)
	Glimepiride 3 mg	0
TZD	Intercept	2.7264 (0.3645)
	Treatment	
	Combination	-0.1726 (0.1968)
	Monotherapy	0
	Baseline value of HbA1c	-0.5066 (0.0506)
	Sex	
	Male	0.1255 (0.0777)
	Female	0
	Age	
	≤64	0.2048 (0.0915)
	65-74	-0.0173 (0.0888)
	≥75	0
	Drug Label	
	Pioglitazone hydrochloride 15 mg	0.1541 (0.1420)
	Pioglitazone hydrochloride 30 mg	0
α-GI	Intercept	2.5395 (0.2752)
	Treatment	
	Combination	-0.3341 (0.2518)
	Monotherapy	0
	Baseline value of HbA1c	-0.4063 (0.0398)
	Sex	
	Male	-0.0582 (0.0447)
	Female	0
	Age	
	≤64	-0.0108 (0.0502)
	65-74	-0.0649 (0.0483)
	≥75	0
	Drug Label	
	Acarbose 100 mg	-0.1132 (0.1385)
	Acarbose 50 mg	-0.1051 (0.0728)
	Miglitol 25 mg	0.2160 (0.1032)
	Miglitol 50 mg	0.2103 (0.0726)
	Miglitol 75 mg	0.1310 (0.1492)

	Voglibose 0.2 mg	-0.0170 (0.0596)
	Voglibose 0.3 mg	0
Glinide	Intercept	3.4965 (0.3131)
	Treatment	
	Combination	0.2310 (0.1857)
	Monotherapy	0
	Baseline value of HbA1c	-0.5747 (0.0372)
	Sex	
	Male	0.0085 (0.0815)
	Female	0
	Age	
	≤64	0.0098 (0.1052)
	65-74	-0.0130 (0.0895)
	≥75	0
	Drug Label	
	Mitiglinide calcium hydrate 5 mg	0.1665 (0.2030)
	Mitiglinide calcium hydrate 10 mg	-0.0378 (0.1735)
	Nateglinide 30 mg	0.3063 (0.2087)
	Nateglinide 90 mg	0.0283 (0.2179)
	Repaglinide 0.25 mg	-0.1297 (0.1955)
	Repaglinide 0.5 mg	0
SGLT2i	Intercept	2.9751 (0.2269)
	Treatment	
	Combination	-0.0722 (0.0753)
	Monotherapy	0
	Baseline value of HbA1c	-0.5124 (0.0297)
	Sex	
	Male	-0.0833 (0.0416)
	Female	0
	Age	
	≤64	-0.0089 (0.0502)
	65-74	0.0324 (0.0531)
	≥75	0
	Drug Label	
	Canagliflozin hydrate 100 mg	0.1745 (0.0867)
	Dapagliflozin propylene glycolate hydrate 5 mg	0.4478 (0.0889)
	Dapagliflozin propylene glycolate hydrate 10 mg	0.0116 (0.1475)
	Empagliflozin 10 mg	0.2492 (0.0858)
	Empagliflozin 25 mg	0.3293 (0.1055)
	Ipragliflozin L-proline 25 mg	0.5301 (0.1086)
	Ipragliflozin L-proline 50 mg	0.5037 (0.1188)
	Luseogliflozin hydrate 2.5 mg	0.3083 (0.0961)
	Luseogliflozin hydrate 5 mg	0.5784 (0.1637)
	Tofogliflozin hydrate 20 mg	0

GLP-1Ra	Intercept	4.7407 (0.4081)
	Treatment	
	Combination	0.6393 (0.2222)
	Monotherapy	0
	Baseline value of HbA1c	-0.6733 (0.0251)
	Sex	
	Male	-0.0576 (0.1038)
	Female	0
	Age	
	≤64	-0.2302 (0.1442)
	65-74	-0.1950 (0.1550)
	≥75	0
	Drug Label	
	Dulaglutide (genetical recombination)	-0.6696 (0.3830)
	Exenatide	-0.9650 (0.4875)
	Liraglutide (genetical recombination)	-0.7528 (0.3797)
	Lixisenatid	0

第2項 傾向スコアマッチング

傾向スコアで未調整の解析対象集団（Unadjusted 集団）および傾向スコアによりマッチングした患者集団（PSM 集団）を対象に、人口統計学および疾患特性データの偏りを Table 5 に評価した。ただし、SAS の出力機能の制限上、出力可能な変数について表示した。一般的に standardized difference が ± 0.1 以内だと比較対象集団間の背景情報の均衡が適切であると評価される²⁴。Unadjusted 集団だと両コホート間でベースラインデータの均衡は取れていないが、PSM 集団だとベースラインデータの均衡において改善が認められた。特に、DPP-4i および SGLT2i については、全てのベースラインデータにおいて standardized difference が ± 0.1 以内であった。

PSM 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の MMRM 解析により、両コホート間の差について評価した結果、GLP-1Ra を除き、いずれの薬剤クラス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 (Figure 6)。

Table 5 Baseline characteristics in each cohort after propensity score matching

Drug class	Variables	Unadjusted			PSM			
		Mono	Comb	Standardized Difference	Mono	Comb	Standardized Difference	
DPP-4i	n	10111	688		687	687		
	PS	0.06119	0.11803	0.78374	0.11701	0.11717	0.00224	
	Logit PS	-3.10664	-2.25431	0.93561	-2.25957	-2.25886	0.00077	
	HbA1c (%)	7.44971	8.16105	0.49178	8.11863	8.14512	0.01832	
	% Male	0.61329	0.58866	-0.05031	0.5968	0.58806	-0.01784	
	Comorbidities (Non-morbidity rate%)							
	Hypertension	0.33043	0.39535	0.13532	0.41048	0.39592	-0.03034	
	Ischaemic heart disease	0.73267	0.82413	0.22156	0.84716	0.82387	-0.05642	
	Myocardial infarction	0.92919	0.9564	0.11736	0.96798	0.95633	-0.05023	
	Heart failure	0.76985	0.8939	0.33634	0.90247	0.89374	-0.02368	
	Stroke	0.79082	0.83866	0.12337	0.84862	0.83843	-0.02628	
	Renal impairment	0.8105	0.91715	0.31478	0.92431	0.91703	-0.02148	
	Diabetic foot	0.9734	0.98547	0.08511	0.98108	0.98544	0.03079	
	Hepatic impairment - Severe	0.94758	0.96948	0.10998	0.97089	0.96943	-0.00731	
	T1DM	0.99051	0.99273	0.02443	0.99418	0.99272	-0.01597	
	SU	n	602	51		50	50	
PS		0.07794	0.22016	1.11128	0.20691	0.21166	0.03709	
Logit PS		-2.98448	-1.51952	1.36034	-1.58177	-1.56188	0.01847	
HbA1c (%)		7.74934	9.17451	0.81617	9.454	9.08	-0.21418	
% Male		0.61794	0.70588	0.18671	0.68	0.7	0.04246	
Comorbidities (Non-morbidity rate%)								
Hypertension		0.34385	0.43137	0.18036	0.48	0.42	-0.12365	
Ischaemic heart disease		0.70764	0.82353	0.27615	0.82	0.82	0	
Myocardial infarction		0.93522	0.92157	-0.05295	0.9	0.92	0.0776	
Heart failure		0.81229	0.88235	0.19572	0.82	0.88	0.16761	
Stroke		0.80066	0.86275	0.16651	0.92	0.86	-0.16093	
Renal impairment		0.90199	0.90196	-0.00011	0.92	0.9	-0.06726	
Diabetic foot		0.96844	1.0000	NC	1.0000	1.0000	NC	
Hepatic impairment - Severe		0.93023	0.96078	0.1349	0.96	0.96	0	
T1DM		0.99003	0.98039	-0.07994	0.98	0.98	0	
TZD		n	219	32		31	31	
	PS	0.12284	0.2831	1.24266	0.26991	0.27749	0.05879	
	Logit PS	-2.84531	-1.00149	1.31195	-1.06431	-1.02825	0.02566	
	HbA1c (%)	7.30091	8.56875	0.72973	8.3	8.61613	0.18196	
	% Male	0.57078	0.46875	-0.20529	0.45161	0.48387	0.06491	

		Comorbidities (Non-morbidity rate%)						
		Hypertension	0.3105	0.4375	0.26476	0.51613	0.41935	-0.20175
		Ischaemic heart disease	0.78539	0.9375	0.45136	0.96774	0.93548	-0.09572
		Myocardial infarction	0.96347	0.9375	-0.11993	0.96774	0.93548	-0.14896
		Heart failure	0.87671	0.90625	0.09507	0.93548	0.90323	-0.10383
		Stroke	0.77626	0.875	0.26248	0.87097	0.90323	0.08575
		Renal impairment	0.86301	0.8125	-0.13734	0.83871	0.80645	-0.0877
		Diabetic foot	0.9726	0.96875	-0.02284	0.96774	0.96774	0
		Hepatic impairment	0.93607	0.90625	-0.11084	0.80645	0.90323	0.35966
		- Severe						
		T1DM	0.99543	1.0000	NC	0.96774	1.0000	NC
α -GI	n		956	28		28	28	0.01152
	PS		0.03572	0.08033	0.96914	0.0798	0.08033	0.00384
	Logit PS		-3.74645	-2.64815	1.23549	-2.65157	-2.64815	0.55155
	HbA1c (%)		7.20879	7.91786	0.47404	7.09286	7.91786	-0.15146
	% Male		0.59623	0.71429	0.25032	0.78571	0.71429	0.01152
		Comorbidities (Non-morbidity rate%)						
		Hypertension	0.37762	0.46429	0.17623	0.28571	0.46429	0.36309
		Ischaemic heart disease	0.7228	0.78571	0.14652	0.71429	0.78571	0.16635
		Myocardial infarction	0.94247	0.92857	-0.05661	0.92857	0.92857	0
		Heart failure	0.82008	0.92857	0.33176	0.92857	0.92857	0
		Stroke	0.82741	0.82143	-0.01571	0.64286	0.82143	0.46937
		Renal impairment	0.79707	0.85714	0.15936	0.75	0.85714	0.28423
		Diabetic foot	0.97176	0.96429	-0.04248	0.92857	0.96429	0.20303
		Hepatic impairment	0.94874	0.96429	0.07626	1.0000	0.96429	-0.17524
		- Severe						
		T1DM	0.91632	0.96429	0.2035	0.96429	0.96429	0
Glinide	n		301	16		15	15	
	PS		0.06917	0.16506	1.24646	0.15307	0.15254	-0.00687
	Logit PS		-3.09416	-1.76407	1.38935	-1.83706	-1.84123	-0.00435
	HbA1c (%)		7.32658	7.3125	-0.00994	7.52	7.3	-0.15538
	% Male		0.66113	0.625	-0.07547	0.8	0.66667	-0.2785
		Comorbidities (Non-morbidity rate%)						
		Hypertension	0.34219	0.3750	0.06845	0.26667	0.4	0.27818
		Ischaemic heart disease	0.73422	0.9375	0.57072	0.93333	0.93333	0
		Myocardial infarction	0.94352	1.0000	NC	1.0000	1.0000	NC
		Heart failure	0.72757	0.9375	0.58584	0.93333	0.93333	0
		Stroke	0.84053	0.8125	-0.07408	0.93333	0.8	-0.35236
		Renal impairment	0.75748	0.9375	0.51721	0.93333	0.93333	0
		Diabetic foot	0.96013	1.0000	NC	1.0000	1.0000	NC

	Hepatic impairment - Severe T1DM	0.95017	0.9375	-0.05503	0.93333	0.93333	0
	T1DM	0.98339	1.0000	NC	1.0000	1.0000	NC
SGLT2i	n	872	220		216	216	
	PS	0.17667	0.32664	1.01868	0.31535	0.31966	0.02928
	Logit PS	-1.95365	-0.83726	1.03805	-0.88834	-0.87016	0.0169
	HbA1c (%)	7.59495	8.44591	0.52293	8.26435	8.33241	0.04182
	% Male	0.63647	0.64091	0.00925	0.63426	0.63889	0.00964
	Comorbidities (Non-morbidity rate%)						
	Hypertension	0.33486	0.48636	0.31168	0.44444	0.49074	0.09524
	Ischaemic heart disease	0.68922	0.88636	0.49682	0.88426	0.88426	0
	Myocardial infarction	0.89335	0.97727	0.34626	0.98611	0.97685	-0.0382
	Heart failure	0.72018	0.93636	0.5983	0.93056	0.93519	0.01281
	Stroke	0.86468	0.93636	0.24124	0.91204	0.93519	0.0779
	Renal impairment	0.87729	0.82273	-0.15327	0.81481	0.82407	0.02601
	Diabetic foot	0.9805	0.99545	0.13751	0.99537	0.99537	0
	Hepatic impairment - Severe T1DM	0.97592	0.99091	0.11758	0.99537	0.99074	-0.03631
	T1DM	0.93005	0.98182	0.25428	0.99537	0.98148	-0.06821
GLP-1Ra	n	298	29		24	24	
	PS	0.08975	0.26168	1.2104	0.20186	0.20649	0.03261
	Logit PS	-3.07014	-1.25907	1.35668	-1.56247	-1.54381	0.01397
	HbA1c (%)	8.79832	8.34828	-0.21457	8.72083	8.4	-0.15296
	% Male	0.57047	0.27586	-0.62471	0.20833	0.33333	0.26506
	Comorbidities (Non-morbidity rate%)						
	Hypertension	0.4094	0.44828	0.07862	0.375	0.5	0.25277
	Ischaemic heart disease	0.81544	0.96552	0.49508	0.875	0.95833	0.2749
	Myocardial infarction	0.94631	1.0000	NC	0.95833	1.0000	NC
	Heart failure	0.79866	0.89655	0.27494	0.83333	0.91667	0.23405
	Stroke	0.8255	0.75862	-0.16537	0.83333	0.91667	0.20604
	Renal impairment	0.72819	0.86207	0.33637	0.875	0.83333	-0.10469
	Diabetic foot	0.95638	0.96552	0.0472	1.0000	0.95833	-0.21514
	Hepatic impairment - Severe T1DM	0.96644	0.93103	-0.16108	0.875	0.95833	0.3791
	T1DM	0.98993	0.96552	-0.16601	1.0000	0.95833	-0.28331

Abbreviations: *NC* Not calculated

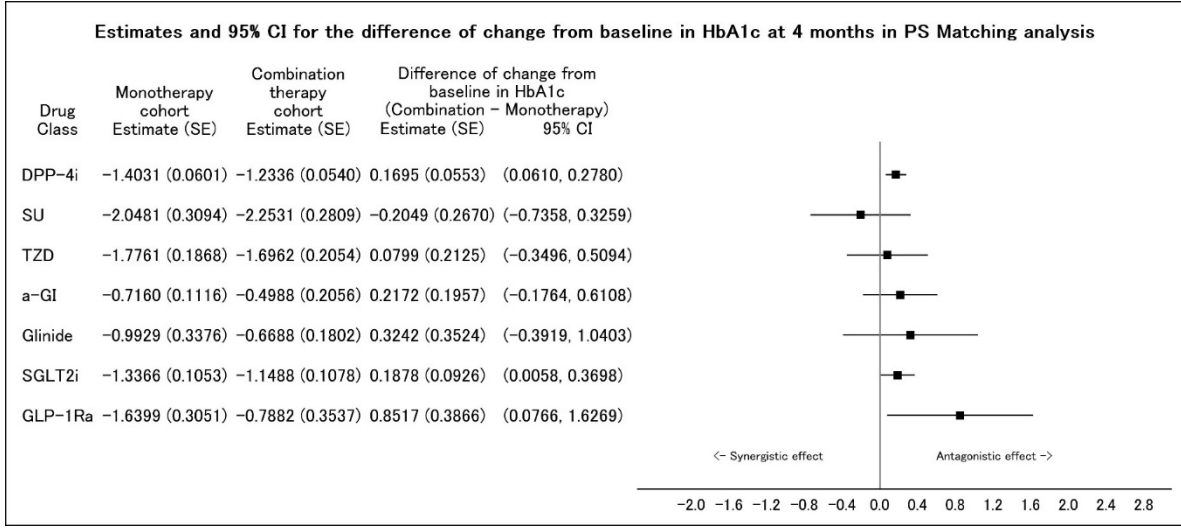


Figure 6 Plot of MMRM for difference of change from baseline HbA1c at four months between cohorts with PSM-adjusted analysis

第3項 逆確率重み付け法

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 解析により、両コホート間の差について評価した結果、GLP-1Ra を除き、いずれの薬剤クラス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 (Figure 7)。

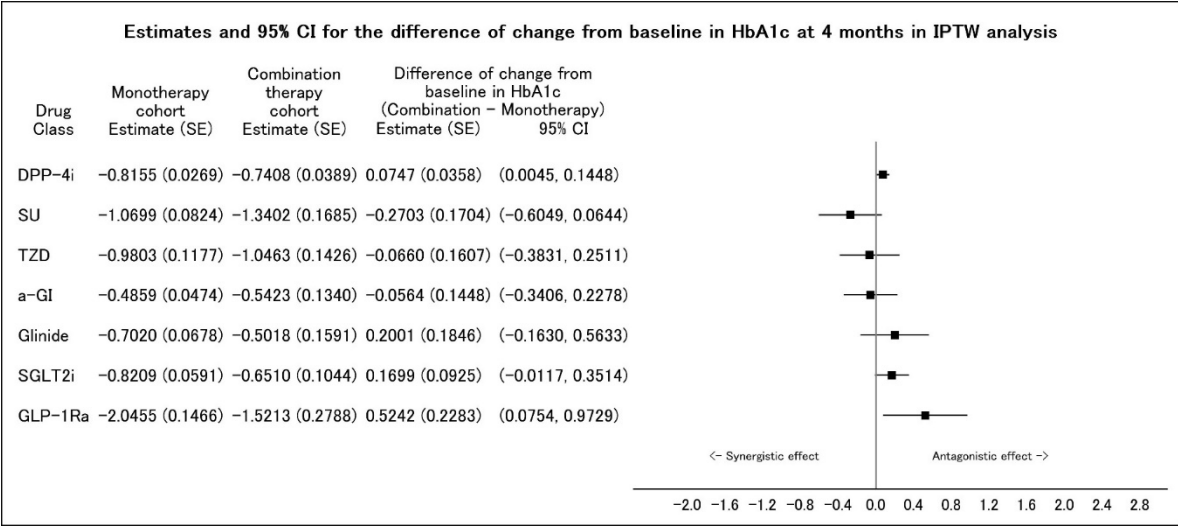


Figure 7 Plot of MMRM for difference of change from baseline HbA1c at four months between cohorts with IPTW-adjusted analysis

第4項 感度分析（血糖降下作用に対するメトホルミンの持ち越し効果）

メトホルミン併用コホートについて、メトホルミンの初回処方日（Index date-1）からメトホルミン以外の血糖降下薬の併用処方日（Index date-2）の間が90日間以上の患者をサブセットとした。

サブセットを対象に、各コホートの Index date 時点の人口統計学および疾患特性データを、薬剤クラスごとにそれぞれ Table 6a および Table 6b に要約した。メトホルミンの初回処方日（Index date-1）からメトホルミン以外の血糖降下薬の併用処方日（Index date-2）の間が90日間以上の条件を設定したことにより、メトホルミン併用コホートの例数はさらに少なくなった。

メトホルミン併用コホートの Index date から4か月間（135日間）までのHbA1cのベースラインからの変化量の個別値および平均値±標準偏差を、薬剤クラスごとにプロットした（Figure 8）。

サブセットを対象にMMRMを用いて、Unadjusted、PSM および IPTW による解析を実施した（Figure 8、Figure 9 および Figure 10）。解析対象集団に比べサブセットでは、HbA1c 検査値のベースラインからの変化量の両コホート間の差の95%信頼区間が広がった。サブセットの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は、解析対象集団に比べて低い傾向であった。

Table 6a Baseline demographics characteristics in each cohort: Sensitivity analysis for ≥ 90 days between index date-1 and index date-2 in combination therapy cohort

Cohort	Combination therapy added on metformin cohort at Index date-2							Total
Drug class	DPP-4i	SU	TZD	α -GI	Glinide	SGLT2i	GLP-1 Ra	Comb
n	478	23	18	15	9	165	17	725
% Female	42.5	30.4	50.0	13.3	44.4	37.0	70.6	41.1
HbA1c (%)	7.9 (1.2)	8.5 (1.5)	7.9 (1.0)	7.3 (0.9)	7.4 (1.2)	8.0 (1.3)	8.0 (1.6)	7.9 (1.2)
HbA1c (mmol/mol)	63 (13)	69 (16)	63 (10)	57 (10)	57 (13)	64 (14)	64 (17)	63 (14)
Age (years)	60.6 (13.0)	59.0 (14.4)	56.1 (10.7)	52.5 (19.0)	59.2 (18.3)	51.7 (12.1)	50.2 (9.8)	58.0 (13.5)
≤64	269 (56.3)	13 (56.5)	13 (72.2)	12 (80.0)	4 (44.4)	137 (83.0)	16 (94.1)	464 (64.0)
65-74	148 (31.0)	7 (30.4)	5 (27.8)	2 (13.3)	3 (33.3)	27 (16.4)	1 (5.9)	193 (26.6)
≥75	61 (12.8)	3 (13.0)	0	1 (6.7)	2 (22.2)	1 (0.6)	0	68 (9.4)

Data are presented as mean (standard deviation), or n (%).

Table 6b Baseline disease characteristics in each cohort: Sensitivity analysis for ≥ 90 days between index date-1 and index date-2 in combination therapy cohort

Cohort	Combination therapy added on metformin cohort at Index date-2							
	DPP-4i	SU	TZD	α -GI	Glinide	SGLT2i	GLP-1 Ra	Total Comb
n	478	23	18	15	9	165	17	725
Comorbidities (%)								
Hypertension	301 (63.0)	13 (56.5)	11 (61.1)	10 (66.7)	5 (55.6)	84 (50.9)	11 (64.7)	435 (60.0)
Ischaemic heart disease	82 (17.2)	2 (8.7)	2 (11.1)	4 (26.7)	1 (11.1)	19 (11.5)	1 (5.9)	111 (15.3)
Myocardial infarction	16 (3.3)	1 (4.3)	2 (11.1)	0	0	4 (2.4)	0	23 (3.2)
Heart failure	49 (10.3)	1 (4.3)	3 (16.7)	1 (6.7)	1 (11.1)	10 (6.1)	1 (5.9)	66 (9.1)
Stroke	83 (17.4)	2 (8.7)	2 (11.1)	2 (13.3)	2 (22.2)	11 (6.7)	5 (29.4)	107 (14.8)
Renal impairment	38 (7.9)	4 (17.4)	3 (16.7)	2 (13.3)	1 (11.1)	30 (18.2)	3 (17.6)	81 (11.2)
Diabetic foot	6 (1.3)	0	1 (5.6)	1 (6.7)	0	1 (0.6)	1 (5.9)	10 (1.4)
Hepatic impairment - Severe	12 (2.5)	1 (4.3)	3 (16.7)	0	1 (11.1)	1 (0.6)	1 (5.9)	19 (2.6)
Lactic acidosis	0	0	0	0	0	0	0	0
T1DM	3 (0.6)	0	0	0	0	4 (2.4)	1 (5.9)	8 (1.1)

Data are presented as n (%).

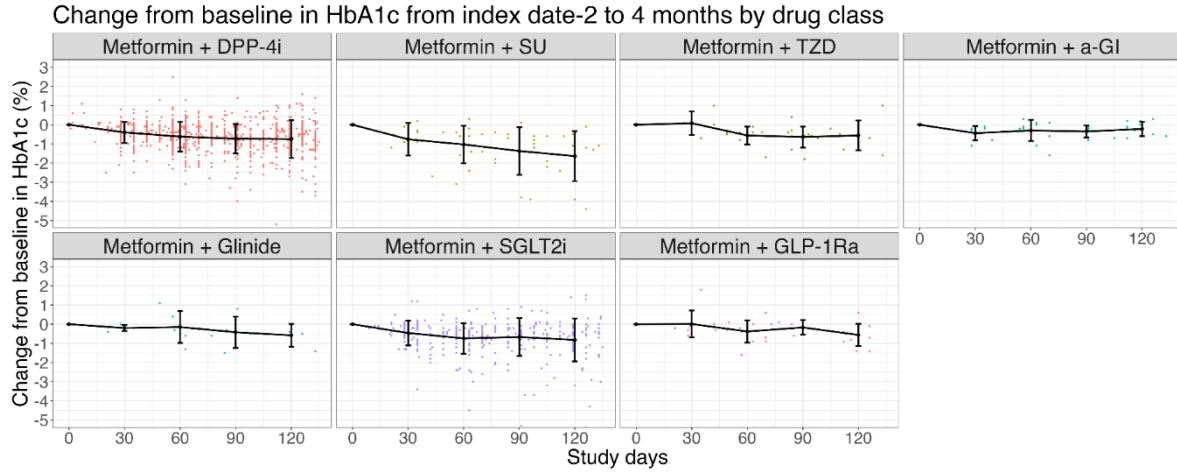


Figure 8 Plot of change from baseline HbA1c for combination therapy cohort:
Sensitivity analysis for patients with ≥ 90 days between index date-1 and index date-2 in combination therapy cohort

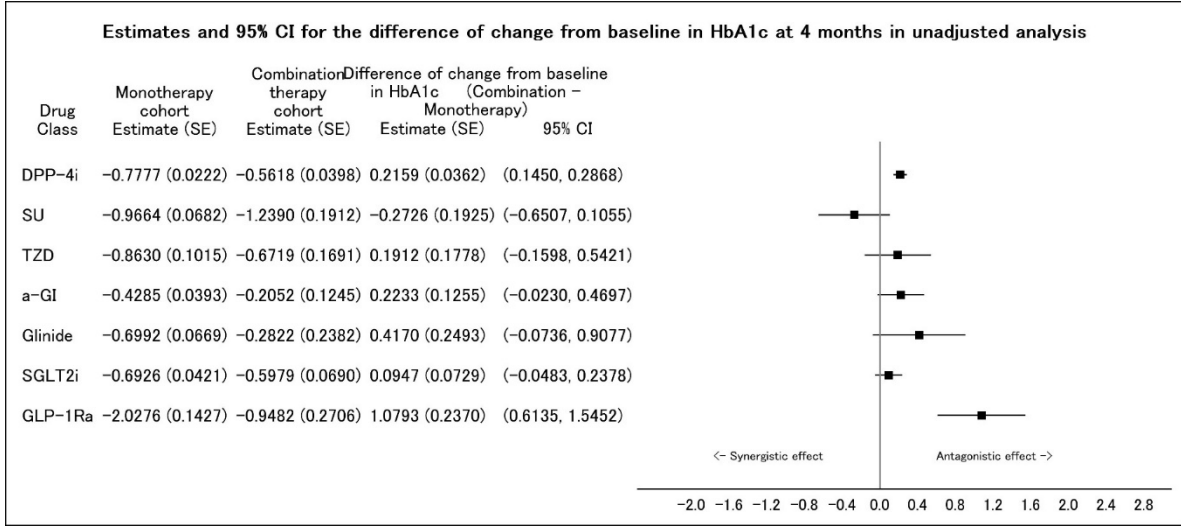


Figure 9 Plot of MMRM for difference of change from baseline in HbA1c at 4 months between cohorts with unadjusted analysis: Sensitivity analysis for patients with ≥ 90 days between index date-1 and index date-2 in combination therapy cohort

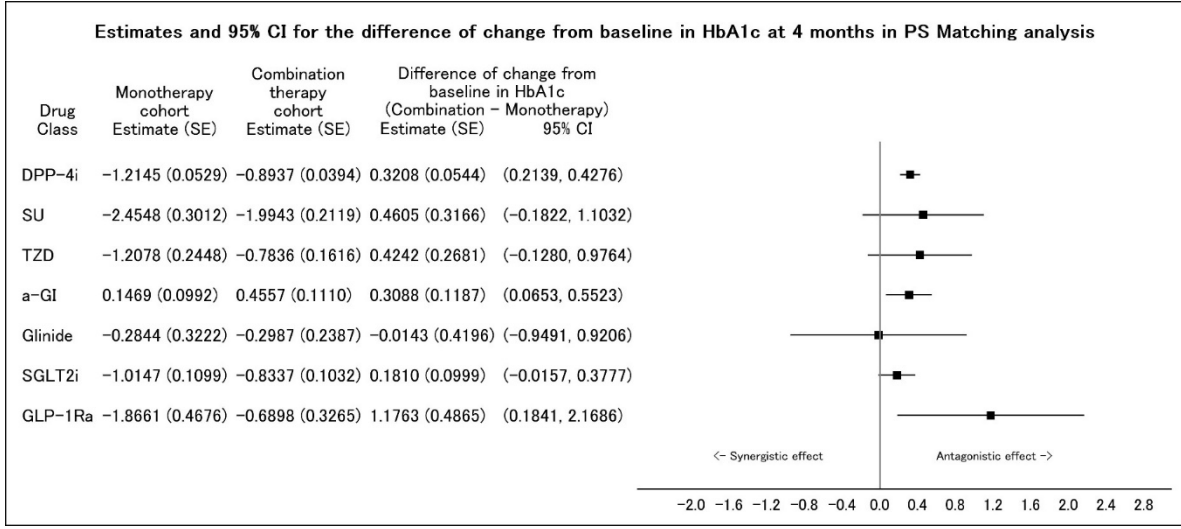


Figure 10 Plot of MMRM for difference of change from baseline in HbA1c at 4 months between cohorts with PSM-adjusted analysis: Sensitivity analysis for patients with ≥ 90 days between index date-1 and index date-2 in combination therapy cohort

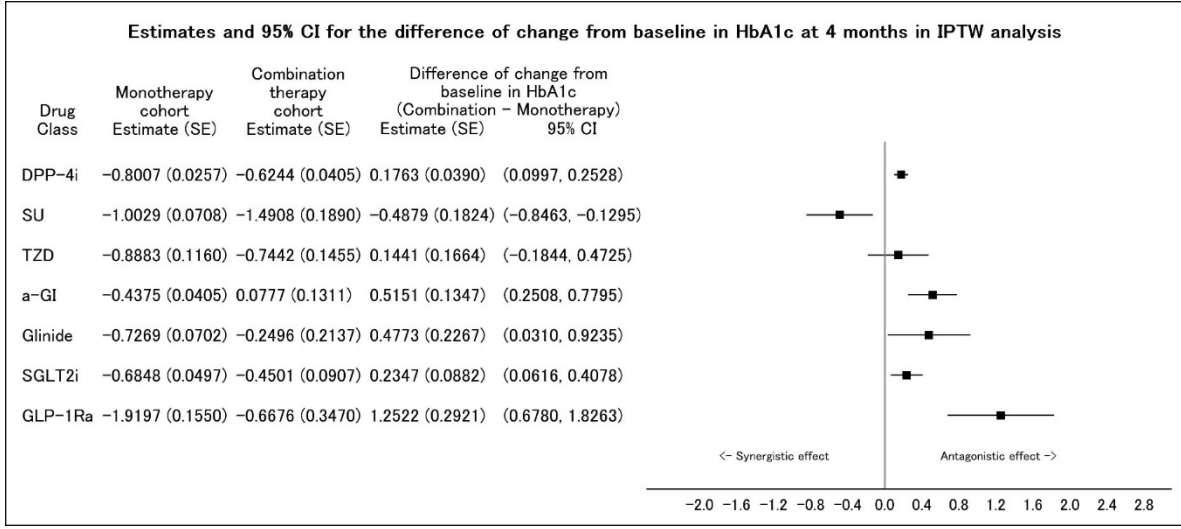


Figure 11 Plot of MMRM for difference of change from baseline in HbA1c at 4 months between cohorts with IPTW-adjusted analysis: Sensitivity analysis for patients with ≥ 90 days between index date-1 and index date-2 in combination therapy cohort

第4節 考察

DPP-4i および SGLT2i の日本での処方割合の高さにより²⁵、両コホートにおいて DPP-4i および SGLT2i は十分な解析対象患者数であったと考えられる。一方で、SU、TZD、 α -GI、Glinide および GLP-1Ra においては、メトホルミン併用コホートの解析対象例数が少な過ぎるため、血糖降下作用の解釈には限界がある。また、調査期間中 GLP-1Ra については皮下注射用製剤のみの販売なので、解析対象症例数が限定的であったと考えられる。

薬剤クラス内にて、各薬剤および投与量を踏まえた処方割合をコホート間で比較した結果、特に大きな偏りは認められなかったことから、メトホルミン併用コホートにおいても他のクラスの薬剤の処方方法は、単剤コホートと比べ大きな違いはなかった。よって、両コホート間の薬剤の処方方法の差異は、単剤コホートならびにメトホルミン併用コホートの HbA1c の変化量に大きな影響はないと考えられた。

体重に関しては、体重減少によって 2 型糖尿病の基礎代謝異常が回復し、血糖コントロールが改善することが知られている。2 年間の追跡調査のランダム化比較試験では、ほとんどの 2 型糖尿病患者において、体重が 15%減少することにより、糖尿病の寛解（すなわち、HbA1c < 6.5% [<48 mmol/mol] と定義）を達成した。しかしながら、6-12 か月間の体重減少平均値はわずか（1.4-1.9 kg）であった²⁶。一方で、4 か月間の追跡調査のメタアナリシス研究では、血糖降下薬投与開始時の体重は、いずれの薬剤クラスにおいても HbA1c の改善効果に影響を及ぼさないと報告されている²⁷。本研究では、観察期間中の体格に関するデータはデータベースに収集されていないため、解析に用いていないが、本研究の観察期間は index date から 4 か月間と体重減少の影響を評価する期間としては短いため、HbA1c の変化量に大きな影響はないと考えられた。

単剤コホートの各薬剤クラスの血糖降下作用を先行研究と比べると、先行研究における投与後 12 週間後の DPP-4i、SU、TZD および α -GI と比較可能であり、本研究結果と同程度の血糖降下作用であった²⁸。また、メトホルミン併用コホートの各薬剤クラスの血糖降下作用を先行研究と比べると、先行研究における DPP-4i、SU、TZD、 α -GI、Glinide および GLP-1Ra と比較可能であったが、本研究の血糖降下作用と比べると若干の乖離があった^{12, 15}。乖離の要因として、先行研究はランダム化比較試験なので限られた患者背景の集団

であり、本研究はリアルワールドデータを対象とした一般的な患者集団なので、患者背景の違いが一因として考えられる。

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 を用いて解析し、両コホート間の差について評価した。本研究は、コホート間で無作為割付がされていない観察研究であるため、様々な交絡因子により、治療効果の推定を妨げている可能性を否定できない。よって、解析対象集団を対象とした解析 (Unadjusted analysis) 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 PSM-adjusted analysis および IPTW-adjusted analysis も併せて実施した。HbA1c 値の変化に関連すると思われる因子については、傾向スコアを用いた交絡調整および MMRM の共変量として調整することにより、単剤コホートとメトホルミン併用コホートの HbA1c の変化量の推定に、交絡因子が与える影響を最小化したと考えられた。また、immortal time bias については、メトホルミン併用コホートの index date を index date-2 としているため immortal time bias は低減できたと考えられる。一方で、メトホルミン併用コホートの index date を index date-2 とすることによる選択バイアスは考慮する必要があるが、PSM-adjusted analysis および IPTW-adjusted analysis を実施することにより選択バイアスを低減できたと考えられる。

DPP-4i および SGLT2i においては、いずれの解析 (Unadjusted、PSM-adjusted および IPTW-adjusted) 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。このことは、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。一方で、SU、TZD、 α -GI、Glinide および GLP-1Ra においては、メトホルミン併用コホートの解析対象例数が少な過ぎるため、血糖降下作用の解釈には限界があるが、TZD、 α -GI および Glinide については、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。

SU については、Unadjusted analysis のみ相乗作用方向に差が認められたが、傾向スコアにより調整した PSM-adjusted analysis および IPTW-adjusted analysis では臨床的に意義のある差は認められなかった。また、GLP-1Ra については、いずれの解析においても、両コホート間に臨床的に意義のある差が認められたが、4 か月後の HbA1c 検査値の絶対値

の平均値は、単剤コホートで 6.7% (50 mmol/mol) 、メトホルミン併用コホートで 6.9% (52 mmol/mol) と同程度であり、良好な血糖コントロールを示していた (Table 3)。本研究の MMRM では、HbA1c の変化量は HbA1c のベースライン値に対して線形を仮定し、HbA1c のベースライン値を共変量として設定した解析であるが、良好な HbA1c 値付近ではさらなる血糖値の低下は起こりにくく、HbA1c 検査値のベースラインは単剤コホート (8.8% [73 mmol/mol]) に比べメトホルミン併用コホート (8.3% [68 mmol/mol]) の方が低かったことが、Unadjusted analysis における両コホート間の変化量の顕著な差に寄与したかもしれない。また、コホート間の比較可能性を担保するため、傾向スコアを利用した PSM-adjusted analysis および IPTW-adjusted analysis を実施したが、GLP-1Ra については症例数が少ないため、HbA1c のベースライン値を含めた各共変量について両コホート間で完全に均衡が取れなかった可能性がある。このような HbA1c の変化量に対して非線形性を考慮したモデル解析については、今後の検討課題である。

メトホルミンの持ち越し効果を評価するために感度分析を実施した。メトホルミン併用コホートについて、メトホルミンの初回処方日 (Index date-1) からメトホルミン以外の血糖降下薬の併用処方日 (Index date-2) の間が 90 日間以上の患者を対象としたサブセットの感度分析において、HbA1c 検査値のベースラインからの変化量について評価した結果、DPP-4i および SGLT2i においては、いずれの解析 (Unadjusted、PSM-adjusted および IPTW-adjusted) においても、解析対象集団の結果と同様に、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。感度分析でも同様の結果であったため、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支持した。一方で、SU、TZD、 α -GI、Glinide および GLP-1Ra においては、メトホルミン併用コホートのサブセットの解析対象例数が著しく少ないため、血糖降下作用の解釈には限界がある。

また、解析対象集団の解析とサブセットを用いた感度分析を比較すると、HbA1c 検査値のベースラインからの変化量の両コホートの差は、全ての薬剤のほとんどの解析において、感度分析の方が若干ではあるが正の方向 (拮抗作用方向) の傾向があった。このことは、メトホルミンの初回処方日からメトホルミン以外の血糖降下薬の併用処方日の間が 90 日間未満だと、メトホルミンの血糖降下作用を持ち越している可能性が一因として考えられ

た。しかし、感度分析においても、DPP-4i および SGLT2i では、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。

本研究にはいくつかの limitation が存在する。第一に本研究で用いた医療データは対象患者が他の病院に転院した場合は追跡が不可能というデメリットを有し¹⁰、他の医療機関で行われた診断や治療が記録されていない。しかし、Look-back period が 180 日間以上を有する患者を抽出したことから該当医療機関におけるリピーターユーザーが解析対象と考えられるため、他の医療機関での治療の可能性は限定的で、血糖降下作用への影響は最小限であると考えられた。第二にメトホルミン併用コホートの SU、TZD、 α -GI、Glinide および GLP-1Ra の薬剤クラスの解析対象患者数が少数例であったため、結果の解釈には限界がある。一方で、メトホルミン併用コホートの DPP-4i および SGLT2i の薬剤クラスの解析対象患者数は十分であるため、解釈可能と考える。また、限られた病院での検査値のみを対象としているため、選択バイアスを考慮する必要があるかもしれない。HbA1c 値の変化に関連すると思われる因子については、傾向スコアを用いて交絡調整を行ったが、データベースから得られる情報には限界があるため、必要な因子がすべて調整されていない可能性がある。しかしながら、データベースから得られる HbA1c の変化量に影響する可能性がある情報は、可能な限り傾向スコアモデルの共変量に組み入れたことから、交絡因子が与える影響を最小化したと考えられた。

第5節 小括

Unadjusted analysis に加え、コホート間の比較可能性を担保するため、傾向スコアを利用した PSM-adjusted analysis および IPTW-adjusted analysis も併せて実施した。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。また、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。

総括

メトホルミンが他剤の血糖降下作用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。第1章では、両治療群において患者背景が異なることを明らかにし、第2章では、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。

学術雑誌掲載論文目録

本学位論文は、以下の論文を基礎とするものである。

Ryosuke Ono, Chika Ogami, Chihiro Hasegawa, Hideto To, Yoshiaki Matsumoto,
Yasuhiro Tsuji.

Comparison of the efficacy of anti-diabetic medications as add-on to metformin in
type 2 diabetes mellitus from a real-world database

BMC Pharmacology and Toxicology volume 24, Article number: 75 (2023)

謝辞

本研究の遂行および本論文を作成するにあたり、終始御懇篤なる御指導、御鞭撻を賜りました日本大学教授 辻 泰弘 先生に深甚なる謝意を表します。

本論文の御審査頂き、貴重なご助言を賜りました日本大学薬学部教授 大場 延浩先生、日本大学薬学部教授 西 圭史先生に深謝申し上げます。

本研究において、多大なる御指導を戴き、御激励を賜りました富山大学薬学部 教授 藤 秀人先生、尾上 知佳先生、日本大学薬学部 教授 松本 宜明先生、同准教授 青山 隆彦先生、同 長谷川 千尋先生に心より深く感謝申し上げます。

本研究を遂行するにあたり、御協力と御激励を賜りました日本大学薬学部臨床薬物動態学研究室の方々に心より感謝いたします。

最後に、本論文作成にあたり応援してくれた妻 優子と子供 瑞貴に心から感謝します。

引用文献

1. Hu FB. Globalization of diabetes: the role of diet, lifestyle, and genes. *Diabetes Care*. 2011;34(6):1249–1257.
2. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;138:271–281.
3. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(2):88–98.
4. Ministry of Health Labour and Welfare, The National Health and Nutrition Survey in Japan, 2019. 2020. [in Japanese] Accessed 11th Novenmer 2023. Available:
<https://www.mhlw.go.jp/content/001066903.pdf>
5. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Bmj*. 2000;321(7258):405–412.
6. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018;41(12):2669–2701.
7. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022;45(11): 2753– 2786.
8. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023 Jan 1;46(Suppl 1):S140–S157.
9. Araki E, Goto A, Kondo T, et al. Japanese Clinical Practice Guideline for Diabetes 2019. *Diabetol Int*. 2020;11(3):165–223.

10. Kohsaka S, Morita N, Okami S, et al. Current trends in diabetes mellitus database research in Japan. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23 Suppl 2:3-18.
11. Matthews DR, Paldanius PM, Proot P, et al. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *The Lancet.* 2019;394(10208):1519-1529.
12. Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, et al. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA.* 2010;303(14):1410-1418.
13. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, et al. Diabetes Medications as Monotherapy or Metformin-Based Combination Therapy for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2016;164(11):740-751.
14. DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333(9):541-549.
15. Monami M, Lamanna C, Marchionni N, et al. Comparison of different drugs as add-on treatments to metformin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;79(2):196-203.
16. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(1):193-203.
17. Singh G, Schulthess D, Hughes N, et al. Real world big data for clinical research and drug development. *Drug Discov Today.* 2018;23(3): 652-660.
18. Kadowaki T, Sarai N, Hirakawa T, et al. Persistence of oral antidiabetic treatment for type 2 diabetes characterized by drug class, patient

- characteristics and severity of renal impairment: A Japanese database analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(12):2830-2839.
19. Ministry of Health Labour and Welfare. Guideline for Clinical Evaluation of Oral Hypoglycemic Agents, 2010.
 20. Harder VS, Stuart EA, Anthony JC, et al. Propensity score techniques and the assessment of measured covariate balance to test causal associations in psychological research. *Psychol Methods.* 2010;15(3): 234-249.
 21. Deb S, Austin PC, Tu JV, et al. A Review of Propensity-Score Methods and Their Use in Cardiovascular Research. *Can J Cardiol.* 2016;32(2): 259-265.
 22. Food and Drug Administration. Guidance for Industry Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention, 2008.
 23. Ministry of Health Labour and Welfare, Liver Cancer/Severe Liver Cirrhosis Treatment Research Promotion Project Implementation Guide. 2018. [in Japanese] Accessed 11th Novemmer 2023. Available: <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou09/pdf/hourei-180712-1.pdf>.
 24. Liang NL, Avgerinos ED, Singh MJ, et al. Systemic thrombolysis increases hemorrhagic stroke risk without survival benefit compared with catheter-directed intervention for the treatment of acute pulmonary embolism. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2017;5(2): 171-176.e1.
 25. Bouchi R, Sugiyama T, Goto A, et al. Retrospective nationwide study on the trends in first-line antidiabetic medication for patients with type 2 diabetes in Japan. *J Diabetes Investig.* 2022;13(2):280-291.
 26. Lingvay, I, et al. Obesity management as a primary treatment goal for type 2 diabetes: time to reframe the conversation. *Lancet.* 2022;399(10322):394-405

27. Cai X, Yang W, Gao X, et al. Baseline Body Mass Index and the Efficacy of Hypoglycemic Treatment in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(12):e0166625.
28. Sherifali D, Nerenberg K, Pullenayegum E, et al. The effect of oral antidiabetic agents on A1C levels: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2010;33(8):1859-1864.