

## 論文の内容の要旨

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

### 緒言

世界的な 2 型糖尿病の罹患率上昇の要因として、過体重および肥満人口の増加が挙げられる。世界では成人の約 10 人に 1 人（推定 4 億 5100 万人以上）が糖尿病に罹患し、その 90% が 2 型糖尿病である。血糖コントロール状態を判別するために用いられているヘモグロビン A<sub>1c</sub> (hemoglobin A<sub>1c</sub> [HbA<sub>1c</sub>]) は、糖尿病診断の重要な指標として利用されている。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<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> < 6.5%) である。

欧米諸国の 2 型糖尿病治療ガイドラインでは、第一選択薬としてメトホルミンが推奨されていたが、2023 年に米国糖尿病学会は、薬物療法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推奨した。一方、2019 年に発出された日本の糖尿病診療ガイドラインでは、第一選択薬を特に推奨しておらず、患者特性や病態を考慮した薬剤選択が医師の裁量に委ねられている。日本で最も普及している 2 型糖尿病治療薬は dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP-4i) であり、メトホルミンがそれに続く。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が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。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については、メタアナリシス研究報告が存在する。この研究では、メトホルミンに併用追加したいずれの薬剤クラスにおいても、メトホルミン単剤療法に比べ、HbA<sub>1c</sub> の血糖降下作用が大きいことが報告されている。しかし、現在までに報告されているメタアナリシス研究では、血糖降下作用に影響を与える因子等の患者個別の医療情報データは解析に用いられていない。また、メトホルミンに作用機序が異なる血糖降下薬の併用追加とメトホルミン以外の血糖降下薬の単剤療法を直接比較した臨床試験は限られている。従って、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明らかでない。

近年、電子カルテや匿名医療保険等関連情報データベースの普及に伴い、リアルワールドデータベースを基盤とした臨床研究が多く報告されるようになってきた。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および死亡率など、現在の診療の影響を分析し、医療の意思決定において重要な支援ツールとなってきた。

そこで、大規模医療情報データベースを用い、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、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。

### 方法

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。メディカル・データ・ビジョン株式会社 (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、DPP-4i、sulfonylurea (SU)、thiazolidinedione (TZD)、 $\alpha$ -glucosidase inhibitor ( $\alpha$ -GI)、glinide、sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor (SGLT2i)、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の変化量を比較した。

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か月後の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か月後の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。

## 結果

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。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 $\pm$ 標準偏差を、薬剤クラスごとにプロットした (図1)。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。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。

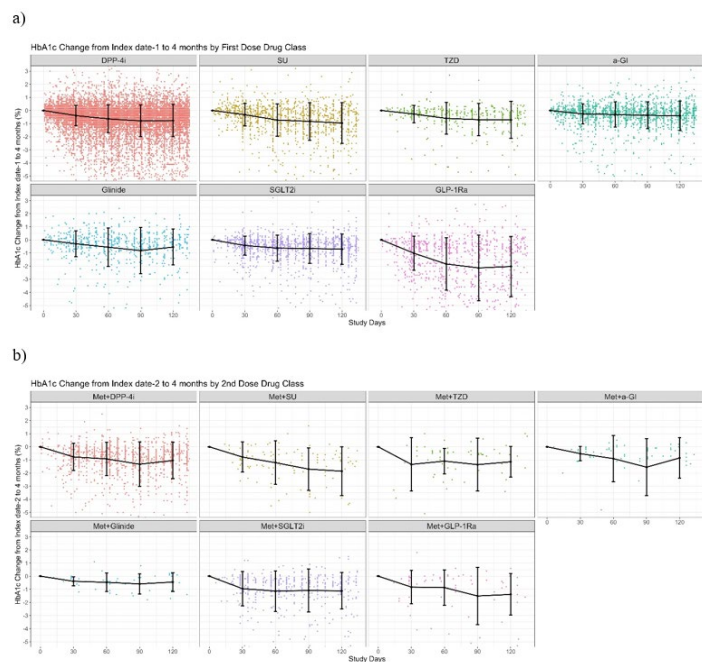


図1 単剤コホート(a)およびメトホルミン併用コホート(b)におけるHbA1cのベースラインからの経時的变化量

解析対象集団を対象に、Index date から4ヶ月後までの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(図2a)。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(図2b)。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(図2c)。十分な解析対象患者数であったDPP4-iおよびSGLT2iにおいては、いずれの解析(Unadjusted, PSMおよびIPTW)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ず、相加作用の範囲内であった。

### 考察

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。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。従って、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、PSMおよびIPTW解析も併せて実施した。DPP4-i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。このことは、メトホルミンにDPP4-i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、 $\alpha$ -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為、血糖降下作用の解釈には限界があるが、TZD、 $\alpha$ -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。

### 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。メトホルミンにDPP4-i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明らかとなった。

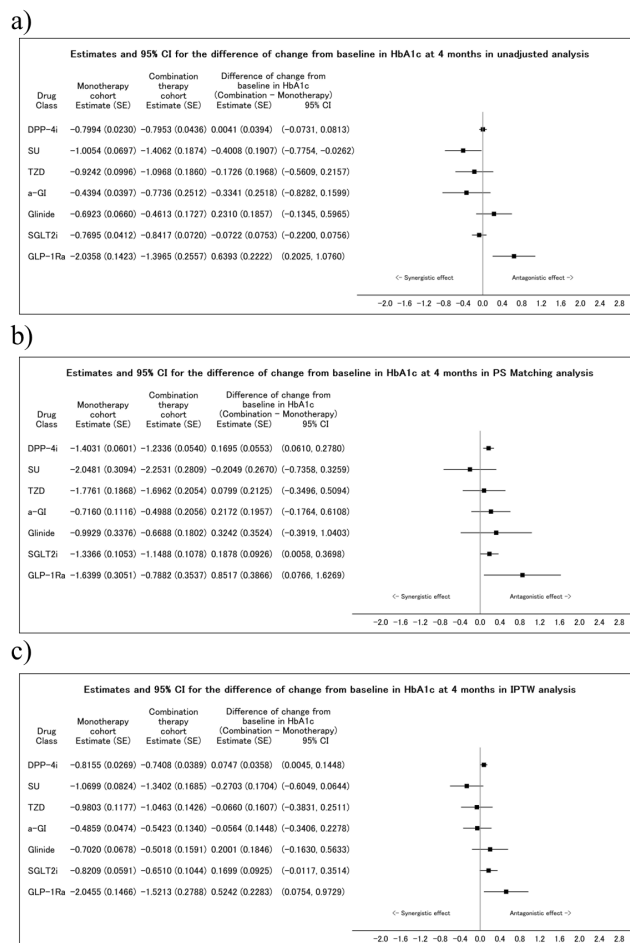


図2 単剤コホートおよびメトホルミン併用コホートにおけるMMRM解析プロット: Unadjusted(a)、PSM(b)、IPTW(c)