


学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 乙 第 1514 号	氏 名	永木 (藤田) 華世
論文審査担当者	(主査) 北里大学教授 (副査) 北里大学教授 (副査) 北里大学教授 (副査) 北里大学教授	厚田 幸一郎 本間 浩 鈴木 幸男 成川 衛	
<p>〔論文題目〕</p> <p>Factors related to glucose-lowering efficacy of oral antidiabetics: a systematic review and meta-analysis focusing on ethnicity and study regions</p> <p>(経口血糖降下薬の血糖降下作用に寄与する因子の検討：民族と試験実施地域に着目したシステマティックレビューとメタアナリシス)</p> <p>〔論文審査結果の要旨〕</p> <p>2 型糖尿病は、診断基準や治療薬に関しては国際的に大きな差はなく、臨床試験では HbA1c が評価指標として用いられるが、日本人を含むアジア人と欧米人ではその病態 (成因) が異なると考えられてきたため、従来の新規 2 型糖尿病薬の開発では、海外臨床試験データは積極的に利用されてこなかったという事情がある。これまで DPP-4 (Dipeptidyl Peptidase-4) 阻害薬については、民族・地域間での薬効を比較したメタアナリシスがいくつか実施されてきたが、手法に限界があり、結論は明確ではない。また、SGLT-2 (Sodium-Glucose Co-Transporter-2) 阻害薬においてはそのような研究は行われていない。このような状況を踏まえ、永木氏は、従来の方法を再考した上で、DPP-4 阻害薬、SGLT-2 阻害薬及びこれらの試験でのプラセボ群での効果に関してメタアナリシスを実施し、今後の経口血糖降下薬の開発での留意点について考察した。</p> <p>永木氏の研究では、先ず、2 型糖尿病を対象とした DPP-4 阻害薬のプラセボ対照臨床試験の公表データを用いて、プラセボと比較した DPP-4 阻害薬の HbA1c のベースラインからの変化量 (HbA1c のプラセボ調整平均変化量) に影響を及ぼす因子を、単変量及び多変量メタ回帰分析により解析した。その結果、ベースラインの HbA1c 及び民族又は試験実施地域が因子として特定された。次いで、SGLT2 阻害薬のプラセボ対照試験における HbA1c のプラセボ調整平均変化量</p>			

について同様に解析し、ベースラインの空腹時血糖値を影響因子として特定したが、民族及び地域については頑健な影響因子として特定されなかった。そして、これら2つの研究におけるプラセボ群の効果（HbA1c 値のベースラインからの変化量）が試験実施地域間で異なる傾向がみられたため、プラセボ群の効果に及ぼす影響因子についてさらに検討したところ、治験デザイン（単独/併用療法）等に加え、アジアでの試験が影響因子として特定され、また、統計学的な差はなかったが日本人/日本での試験ではプラセボ反応が一番小さいという結果が認められた。





これらの結果を踏まえて、永木氏は、経口血糖降下薬の臨床試験における血糖降下作用に与える影響因子として、DPP-4 阻害薬ではベースラインの HbA1c 値、SGLT-2 阻害薬についてはベースラインの空腹時血糖値は頑健であり、これらについては、今後の試験計画の立案や試験間の結果比較において留意すべきものであるとしている。また、薬効の民族差・地域差については、民族間で糖尿病の病態の違いが指摘されているものの、インスリンに関与しない作用機序の薬剤においては民族・実施地域と血糖降下作用の関連は示されず、必ずしも薬剤の血糖降下作用に影響するものではなかった一方で、プラセボ反応が民族・試験実施地域で異なることが示唆されたため、試験結果の比較を行う際には、異なる医療環境を踏まえプラセボ効果の挙動を注意して評価する必要があると考察している。

永木氏の研究は、経口血糖降下薬における試験対象患者の民族及び試験の実施地域に焦点を当てて、その血糖降下作用に寄与する因子について体系的な検討を行ったものであり、今後も国内及び国際的にも活発に行われるであろう本領域の新薬開発において企業や研究者が活用できる重要な知見を提供する、実際的かつ有益な研究として高く評価できる。本研究内容の主要部分は英文雑誌（Clinical Drug Investigation）に原著論文として投稿受理されている。

以上の研究成果は、試験計画の立案及び結果の解釈の点から、今後の適切な経口血糖降下薬の開発に貢献することが期待され、博士（医薬開発学）の学位授与に値すると判断し、学位審査を合格と判定した。

以上

最終試験結果報告書

報告番号	北里大 乙 第 1514 号	氏 名	永木 (藤田) 華世
論文審査担当者	(主査) 北里大学教授 (副査) 北里大学教授 (副査) 北里大学教授 (副査) 北里大学教授	厚田 幸一郎 本間 浩 鈴木 幸男 成川 衛	   
<h2>成績</h2> <p style="text-align: center;">合 格</p> <p>[試験結果の要旨]</p> <p>論文審査担当者は、平成 29 年 6 月 20 日に審査委員会を開催し、永木 (藤田) 華世 氏に対して学位論文内容及び関連事項に関する試問を行った結果、十分な学力があるものと認め、合格と判定した。</p> <p style="text-align: right;">以 上</p>			