

# 学位論文内容要旨

北里大学大学院 薬学研究科 臨床医学（医薬開発学）

永木（藤田）華世

## 【題目】

Factors related to glucose-lowering efficacy of oral antidiabetics: a systematic review and meta-analysis focusing on ethnicity and study regions

（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）

## 【背景・目的】

2型糖尿病の成因には、膵臓β細胞からのインスリン分泌不全と肝臓・筋肉・脂肪のインスリン抵抗性の増大（インスリン感受性の低下）が関与している。日本人を含むアジア人ではインスリン分泌不全が主体となり2型糖尿病を発症すると考えられており、肥満によるインスリン抵抗性の増大が主体となる欧米人とは病態が異なると考えられている。一方、診断基準、治療薬に関しては世界の主要な地域間で大きな差はなく、臨床試験では有効性の主要評価項目にHbA1cが共通して使用されるが、上述の背景等により、従来の我が国での新規2型糖尿病薬の開発においては、ブリッジング戦略による海外試験結果の外挿や国際共同試験の実施が困難と考えられていた。

これまで、特にインスリン分泌薬に分類されるDPP-4（Dipeptidyl Peptidase-4）阻害薬において、日本人と日本人以外、アジア人とアジア人以外を比較したメタアナリシスが実施されており、日本人あるいは日本人を含むアジア人においてDPP-4阻害薬の効果が高いと結論づけられている。しかしながら、先行研究では、解析対象とした試験に地域的な偏りがあったこと、日本人の試験での効果の大きさ（血糖降下作用）がDPP-4阻害薬について一般に述べられている値と大きく異なること、HbA1cに関して日本では2013年4月以前は国際標準値での単独表記が必須でなかったことといった限界があった。また、その後登場したSGLT-2（Sodium-Glucose Co-Transporter-2）阻害薬においては、インスリンから独立した作用機序を持つためか、特に民族に着目した議論は現在まで行われていない。このような状況を踏まえ、方法を再考したうえでメタアナリシスを実施し、経口血糖降下薬の血糖降下作用に民族差が認められるのか検討することとした。

本研究では、経口血糖降下薬の血糖降下に影響を及ぼす要因についてインスリン分泌に関与するDPP-4阻害薬（研究1）と、インスリンに関与しないSGLT-2阻害薬（研究2）を取り上げ、特に被験者の民族、試験実施地域に着目し、病態の特性における民族差が試験結果に影響を与えているか評価を行った。また、これら2つの作用機序の薬剤の検討結果

に加えて、プラセボ効果に影響を及ぼす要因について検討し（研究 3）、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。

#### 【方法】

2 型糖尿病を対象とした DPP-4 阻害薬（Sitagliptin, Linagliptin, Saxagliptin, Alogliptin, Vildagliptin）、SGLT-2 阻害薬（Dapagliflozin, Canagliflozin, Empagliflozin）に関する臨床試験結果について、MEDLINE, EMBASE, Cochran Central Register of Controlled Trials, 医中誌を用いて文献検索を行うとともに、論文化されていない試験結果を ClinicalTrials.gov を用いて検索した。選択基準は、これらの薬剤の単独または併用療法による 12 週間以上のプラセボ対照ランダム化比較試験で、HbA1c の値が評価されている試験とした。収集した試験データから、血糖降下作用に寄与する潜在的因子として試験デザイン（単剤または併用）、試験期間、年齢、男性の割合、糖尿病罹病期間、ベースライン（BL）の HbA1c 値、BL の空腹時血糖、BMI、体重、アジア人の割合、日本人の割合、民族、試験実施地域を用い、単変量メタ回帰分析で関連が示唆される因子（ $P < 0.2$ ）を抽出した後、多変量メタ回帰分析により影響因子を探索した。また、それぞれの薬剤のプラセボ群のデータについても、プラセボ効果と各因子の関係性を検討するために同様にメタ回帰分析を実施した。

なお、本研究では民族と試験実施地域について考察を深めるため、表 1 に示した分類で比較検討した。Type A 及び Type B は被験者の民族に、Type C は試験の実施地域に着目した。また、日本の試験において結果が Japan Diabetes Society (JDS) 値で記載されている場合は、National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) 値に換算し解析を行った。

表 1 収集した試験の 3 つの分類

Type A	Study in non-Asian subjects	Study in Asian subjects	-
Type B	Study in non-Asian subjects	Study in Asian subjects (excluding the Japanese)	Study in Japanese subjects
Type C	Study conducted multinationally	Study conducted in Asia (excluding Japan)	Study conducted in Japan

#### 【結果】

##### 研究 1：DPP-4 阻害薬での検討

78 試験、24,490 患者のデータを抽出した。プラセボと比較した DPP-4 阻害薬の HbA1c の BL からの変化量（HbA1c のプラセボ調整平均変化量）は研究間の異質性が高く（ $I^2=69.7%$ ）、effect size の統合値は  $-0.69\%$ （95% CI[-0.73, -0.65]）であった。単変量メタ回帰分析において HbA1c のプラセボ調整平均変化量と関連性が示唆された因子を用いて多変量メタ回帰分析を実施した結果、BL の HbA1c および民族または試験実施地域が因子として特定された（表 2）。

表 2 DPP-4 阻害薬の多変量メタ回帰分析の結果

Factors	Type A		Type B		Type C	
	Estimate (95% CI)	P-value	Estimate (95% CI)	P-value	Estimate (95% CI)	P-value
Study duration (week)	0.007 (-0.003, 0.016)	0.166	0.003 (-0.006, 0.013)	0.502	0.003 (-0.007, 0.012)	0.588
Male (%)	-0.003 (-0.010, 0.004)	0.392	0.001 (-0.006, 0.008)	0.684	0.001 (-0.006, 0.008)	0.710
Age (years)	-0.011 (-0.027, 0.004)	0.138	-0.002 (-0.018, 0.013)	0.777	-0.004 (-0.019, 0.011)	0.605
Duration of diabetes (years)	-0.012 (-0.034, 0.011)	0.302	-0.007 (-0.029, 0.014)	0.499	-0.008 (-0.029, 0.014)	0.484
Baseline HbA1c (%)	-0.169 (-0.300, -0.037)	0.012	-0.157 (-0.281, -0.032)	0.014	-0.157 (-0.281, -0.032)	0.013
Type A: Study in Asian subjects	-0.078 (-0.176, 0.019)	0.116	-	-	-	-
Type B: Study in Asian subjects	-	-	0.018 (-0.096, 0.132)	0.755	-	-
Type B: Study in Japanese subjects	-	-	-0.242 (-0.389, -0.095)	0.001	-	-
Type C: Study conducted in Asia	-	-	-	-	0.011 (-0.129, 0.152)	0.873
Type C: Study conducted in Japan	-	-	-	-	-0.243 (-0.391, -0.096)	0.001

### 研究 2 : SGLT-2 阻害薬での検討

30 試験, 20,170 患者のデータを抽出した。プラセボと比較した SGLT2 阻害薬の HbA1c の BL からの変化量(HbA1c のプラセボ調整平均変化量)は研究間の異質性が高く ( $I^2=76.2\%$ ), effect size の統合値は-0.66% (95% CI[-0.70, -0.62]) であった。単変量メタ回帰分析において, HbA1c のプラセボ調整平均変化量と関連性が示唆された因子を用いて多変量メタ回帰分析を実施した結果, いずれの分類でも BL の空腹時血糖は因子として特定されたが, その他の因子は 3 つの分類毎に異なる結果となった (表 3)。

表 3 SGLT-2 阻害薬の多変量メタ回帰分析の結果

Factors	Type A		Type B		Type C	
	Estimate (95% CI)	P-value	Estimate (95% CI)	P-value	Estimate (95% CI)	P-value
Male (%)	-0.007 (-0.012, -0.002)	0.008	-0.005 (-0.011, 0.002)	0.142	-0.007 (-0.014, 0.000)	0.036
Baseline HbA1c (%)	-0.111 (-0.357, 0.136)	0.378	-0.138 (-0.394, 0.118)	0.292	-0.237 (-0.470, -0.004)	0.046
Baseline fasting plasma glucose (mg/dL)	-0.009 (-0.015, -0.003)	0.003	-0.009 (-0.015, -0.003)	0.005	-0.006 (-0.011, -0.001)	0.029
Type A: Study in Asian subjects	-0.097 (-0.200, 0.006)	0.066	-	-	-	-
Type B: Study in Asian subjects	-	-	-0.086 (-0.193, 0.021)	0.114	-	-
Type B: Study in Japanese subjects	-	-	-0.149 (-0.315, -0.016)	0.077	-	-
Type C: Study conducted in Asia	-	-	-	-	0.070 (-0.044, 0.185)	0.227
Type C: Study conducted in Japan	-	-	-	-	-0.063 (-0.222, 0.096)	0.435

### 研究 3 : プラセボ効果と因子の関係性の検討

研究 1, 2 で収集したデータを用いた。DPP-4 阻害薬の試験では, 単変量メタ回帰分析において, プラセボの BL からの HbA1c の変化量と関連性が示唆された因子を用いて多変量メタ回帰分析を実施した結果, いずれの分類でも治験デザイン (単独療法, 併用療法), 糖尿病罹病期間, 民族または試験実施地域が因子として特定された (表 4)。SGLT-2 阻害薬に

においては単変量メタ回帰分析において、プラセボの BL からの HbA1c の変化量と関連性が示唆された因子を用いて多変量メタ回帰分析を実施した結果、いずれの分類でも治験デザインは因子として特定されたが、その他の因子は2つの分類毎に異なる結果であった。

表 4 プラセボ効果の多変量メタ回帰分析の結果

Factors	DPP-4 inhibitor				SGLT2 inhibitor			
	Type B		Type C		Type B		Type C	
	Estimate (95% CI)	P-value	Estimate (95% CI)	P-value	Estimate (95% CI)	P-value	Estimate (95% CI)	P-value
Mono/Combination	-0.192 (-0.356, -0.027)	0.022	-0.202 (-0.362, -0.043)	0.01	-0.236 (-0.380, -0.092)	0.001	-0.211 (-0.339, -0.083)	0.001
Duration of study	-0.004 (-0.018, 0.010)	0.571	-0.004 (-0.018, 0.009)	0.542				
Male (%)	0.001 (-0.007, 0.009)	0.820	0.001 (-0.007, 0.009)	0.834	0.000 (-0.009, 0.008)	0.923	0.003 (-0.005, 0.012)	0.435
Age	-0.005 (-0.028, 0.018)	0.643	-0.002 (-0.025, 0.020)	0.845	0.035 (0.007, 0.062)	0.013	0.025 (0.000, 0.050)	0.052
Duration of DM	0.046 (0.003, 0.089)	0.036	0.049 (0.007, 0.091)	0.021				
Type B: Study in Asian subjects	-0.185 (-0.336, -0.034)	0.017	-	-	0.000 (-0.128, 0.128)	0.998	-	-
Type B: Study in Japanese subjects	0.104 (-0.078, 0.286)	0.261	-	-	0.083 (-0.192, 0.358)	0.553	-	-
Type C: Study conducted in Asia	-	-	-0.235 (-0.414, -0.056)	0.010	-	-	-0.262 (-0.448, -0.076)	0.006
Type C: Study conducted in Japan	-	-	0.099 (-0.082, 0.279)	0.284	-	-	0.032 (-0.213, 0.276)	0.798

#### 【考察】

DPP-4 阻害薬での検討においては、多変量メタ回帰分析で因子を調整する手法をとった本研究により、BL の HbA1c は HbA1c のプラセボ調整平均変化量に関連する因子として特定されたことから、この結果は比較的頑健であり、試験の立案や試験間の結果比較において BL の HbA1c を考慮する必要があることが示唆された。また、先行研究ではインスリン初期分泌不全を主体とする日本人や日本人を含むアジア人で他民族と比較して DPP-4 阻害薬の効果が高いことが示されたが、本研究では、欧米人、日本人及び日本人を除くアジア人に分けて検討したところ、日本人では効果が高いが、日本人を除くアジア人と欧米人の効果に差はないことが示された。日本人を含むアジア人ではインスリン分泌不全が主体となっているが、この病態の違いが効果に大きく影響を及ぼすものではなく、別の因子が寄与している可能性が示唆された。

SGLT-2 阻害薬での検討では、BL の HbA1c は試験実施地域 (Type C) の解析のみで因子として特定されるという結果であり、その頑健性を確認できなかったが、BL の空腹時血糖についてはいずれの分類でも影響因子として特定されており、この結果は比較的頑健である。先行研究でも同様の結果が得られており、尿糖排泄量は空腹時血糖値と強い正の相関を認めるため、本作用機序の薬剤については血糖降下作用に対する空腹時血糖の寄与が大きいことが推察された。また、SGLT-2 阻害薬においては、DPP-4 阻害薬で議論された民族

間での病態の違いは血糖降下作用に寄与しないことが示唆されたが、これは、SGLT-2 阻害薬はインスリンとは独立した作用機序をもつことによるものと考えられる。

DPP-4 阻害薬での検討において、プラセボ群の BL からの HbA1c の変化量がアジア（プラセボ群の改善効果大きい）と日本（プラセボ群の改善効果が小さい）で異なっていたため、プラセボ反応と因子の関係性を検討した。その結果、試験実施地域（Type C）の中のアジア試験が影響因子として特定され、推定値は負の値（プラセボ群で改善）であった。この結果は、他の試験実施地域と比較して中国でプラセボ群の改善が認められたという先行研究の結果と一致し、中国では通常の医療環境下に比べて治験下でより十分な糖尿病管理が行われるためプラセボ群で改善が認められる可能性があるという考えを支持する。また、統計学的な差は認められなかったものの、いずれの分類でも日本人での試験、日本で実施した試験においては推定値が正の値であり、プラセボ効果が一番小さいという結果が認められた。これは日本では通常の医療環境下でも十分な管理が行われているためと考えられる。

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 BL の HbA1c、SGLT-2 阻害薬については BL の空腹時血糖の影響は頑健であり、これらは、今後、試験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。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、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。今後は、薬剤の作用機序を踏まえ、国際共同試験の部分集団解析の中で、異なる民族、試験実施地域が有効性・安全性に及ぼす影響を評価していくことが望まれる。