





学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 乙 第 1550 号	氏 名	金子 真之
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	竹内 正弘 本間 浩 鈴木 幸男 成川 衛	   
[論文題目] Assessment of cardiovascular risk associated with drugs for type 2 diabetes based on publicly available information (公表情報を用いた 2 型糖尿病薬の心血管リスクの評価)			
[論文審査結果の要旨] 近年、日本を含む世界の多くの国々で、2 型糖尿病患者は増加の一途をたどっており、新規治療薬の開発を目指した臨床試験が数多く行われている。米国 FDA (食品医薬品局) は、2008 年に公表したガイダンスにおいて、開発企業に対して、新規 2 型糖尿病薬の承認申請前又は承認後に大規模試験による申請薬剤に係る心血管リスクの評価を求めており、これに基づいて、これまでいくつかの薬剤について臨床試験が行われ、結果が公表されている。これらの大規模試験は、心血管イベントの発生を主要評価項目とした試験であり、一般的にエビデンスレベルは高いといえるが、不十分な点がある。すなわち、(1)いずれも「心血管リスクが高い」2 型糖尿病患者を対象とした試験であること、また、(2)群間の比較指標として用いられたハザード比 (HR) は生存時間データの解析に由来から用いられてきた指標であるものの問題点や限界も指摘されていることである。このような状況を踏まえ、金子氏は、現在汎用されている 2 型糖尿病薬である dipeptidyl peptidase-4 inhibitor (DPP-4i) を主な研究対象として、一般的な 2 型糖尿病患者における心血管リスクをメタアナリシスにより評価するとともに、公表されている大規模試験の結果を HR とは異なる比較指標により再評価することにより、DPP-4i と心血管リスクの関連性について多角的に考察した。 本研究では、先ず、MEDLINE など 4 つのデータベースから 2 型糖尿病患者を対象とした			

DPP-4iに関する無作為化比較試験を抽出し、心血管リスクの指標として米国FDAによる主要心血管イベント（MACE）の定義リストを用いて各試験/群のMACE数を算出した。そして、各試験における群間のodds ratio（OR）を求め、random-effects modelを用いて統合ORを算出した。その結果、プラセボ対照試験における統合ORは1.04（95%信頼区間：0.92・1.18）であり、心血管リスクに関してDPP-4iとプラセボに有意な差は認められなかった。試験期間別、対象集団別で実施した感度分析においてもこの傾向は変わらず、DPP-4iは一般的な2型糖尿病患者においても心血管リスクを高めないことが示された。次いで、群間の比較指標としてevent rate（ある時点でのイベント発生率）の差及びrestricted mean survival time（RMST：0時点からある時点までの生存関数の曲線下面積）の差を用いて、DPP-4iに関する心血管イベントを主要評価項目とした複数の大規模試験結果を評価し、HRによる結果との比較を行った。その結果、各試験におけるevent rateの差とRMSTの差から、DPP-4iはプラセボと比較して心血管リスクを高めないという結果が確認された。また、その中の1試験においてsaxagliptinの心不全リスクの増大が報告されているが、event rateとRMSTを用いて評価した場合、そのリスクの大きさは臨床的に大きな差ではないことが示された（各々0.8%、-4日）。





これらの結果を踏まえて、DPP-4iは一般的な2型糖尿病患者においても心血管リスクを高めることはないことが確認され、また、大規模試験で報告されていたsaxagliptinの心不全リスクの増大は臨床的に大きな差ではないことが示されたとしている。そして、今後公表される2型糖尿病薬に関する心血管リスクの評価を目的とした大規模試験結果の評価においても、様々な評価指標を用いた総合的な評価が必要であると考察している。

2型糖尿病に対しては、新規作用機序の薬剤を含めて、現在も多くの新薬の研究開発が行われているが、その臨床開発には米国FDAのガイダンスが大きな影響を及ぼしており、今後もその心血管系リスクの厳密な評価が求められる。その際には、元々心血管リスクが高い2型糖尿病患者のみならず、一般的な2型糖尿病患者におけるリスク評価が重要である。また、評価指標としては、従来のHRのみではなく、様々な指標を用いた総合的な評価を行っていくことが有益であろう。金子氏の研究成果は、これらの課題に対する対応策を提供するものであり、今後の糖尿病領域における新薬の開発及び市販後の安全性評価に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（Diabetes Research and Clinical Practice及びThe Annals of Pharmacotherapy）に原著論文（計3本）として投稿受理されている。

以上のことから、金子氏の本研究は博士（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 1550号	氏 名	金子 真之
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	竹内 正弘 本間 浩 鈴木 幸男 成川 衛	   
<p>成績</p> <p>合格</p> <p>[試験結果の要旨]</p> <p>論文審査担当者は、2018年6月14日に審査委員会を開催し、金子真之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>以 上</p>			