

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）

金子 真之

【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）

【背景・目的】

2 型糖尿病は、血糖の恒常的な上昇をもたらし、微小血管障害（神経障害、網膜症、腎症）や大血管疾患（心筋梗塞、脳卒中等）のリスクを上昇させることが知られている。2 型糖尿病薬の開発は、2008 年に米国 FDA（食品医薬品局）が発出したガイダンスを境に大きく変化した。米国において新規 2 型糖尿病薬を開発する製薬企業は、承認申請前に心血管リスクの評価の実施を、さらに、リスク増加の許容基準を満たさなかった場合は承認後に大規模試験による評価の実施を義務付けられたからである。現時点では、大規模試験において 2 型糖尿病薬がプラセボと比較して主要心血管イベント（Major Adverse Cardiovascular Events : MACE）のリスクを高めることは報告されていない。また、一部の薬剤では MACE のリスクを統計学的に有意に下げることが確認されている。

これらの大規模試験は、糖尿病治療の真のエンドポイントの一つである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。しかしながら、2 型糖尿病薬の心血管リスクの評価という観点においては、必ずしも十分ではない。第一に、これらの試験は「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り、あくまで 2 型糖尿病患者の一部の層で得られた結果であるという点である。第二に、群間の比較指標として用いられた hazard ratio（HR）は、死亡や再発等のあるイベントが発生するまでの時間に関するデータ（time-to-event data）の解析に由来から使われている指標である一方で、問題点や限界も指摘されているという点である。

本研究では、現在処方数の多い 2 型糖尿病薬の 1 つである dipeptidyl peptidase-4 inhibitor（DPP-4i）を対象として、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した（研究 1）。また、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した（研究 2）。以上を踏まえ、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。なお、この他、glucagon-like peptide 1（GLP-1）receptor agonist、sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor（SGLT2i）についても同様の研究を行っている。

【方法】

(研究 1) 4 つのデータベース (MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, ClinicalTrials.gov) 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た (keywords : vildagliptin, sitagliptin, saxagliptin, alogliptin, linagliptin, dutogliptin, anagliptin, teneligliptin)。心血管リスクの指標として MACE を用い、米国 FDA が作成した MACE の定義リストを用いることによって、同一の基準で各試験の各群における MACE 数を算出した。各試験における群間の odds ratio (OR) を算出し、random-effects model を用いて統合 OR を算出した。また、試験期間 (52 週未満, 52 週以上)、対照薬 (biguanide, sulfonylurea, thiazolidinedione, SGLT2i, GLP-1 receptor agonist, placebo)、対象集団 (general population, high cardiovascular risk population, other special population) について、それぞれサブグループに分けて感度分析を実施した。公表バイアスは funnel plot と rank correlation test により評価し、統計学的な異質性は I^2 値 (>50% : 異質性あり) により評価した。

(研究 2) HR は、仮定に強く依存する指標である点、値を評価するための参照群の値が存在しない点等が、群間の比較指標としての問題点として指摘されている。そこで本研究では、仮定に依存せず、参照群の値が存在する、event rate (ある時点でのイベント発生率) の差と 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) の差を群間の比較指標として用いた。DPP-4i に関する心血管イベントを主要評価項目とした大規模試験のうち、現在までに結果が公表されている全ての試験、EXAMINE、SAVOR-TIMI 53、TECOS、において報告されている HR の結果と、これらの指標を用いた場合の結果の比較考察を行った。なお、これらの指標は公表文献に記載された代表値のみを用いて算出することはできない。そのため、公表文献に記載された Kaplan-Meier plot から個人データを再構築する方法を用いて指標の算出を行った。

【結果】

(研究 1) 69 試験が解析対象試験として抽出された。公表バイアス (funnel plot の視覚的評価, rank correlation test : $P = 0.68$)、統計学的な異質性 ($I^2 = 9.9\%$) はいずれも認められなかった。プラセボ対照試験における統合 OR とその 95%CI は 1.04 [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 (図 1)。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 (0.89 [0.65, 1.22])。2 型糖尿病薬間の比較では、DPP-4i は sulfonylurea と比較して有意に心血管リスクを下げ、SGLT2i は DPP-4i と比較して心血管リスクを下げる傾向が示された。

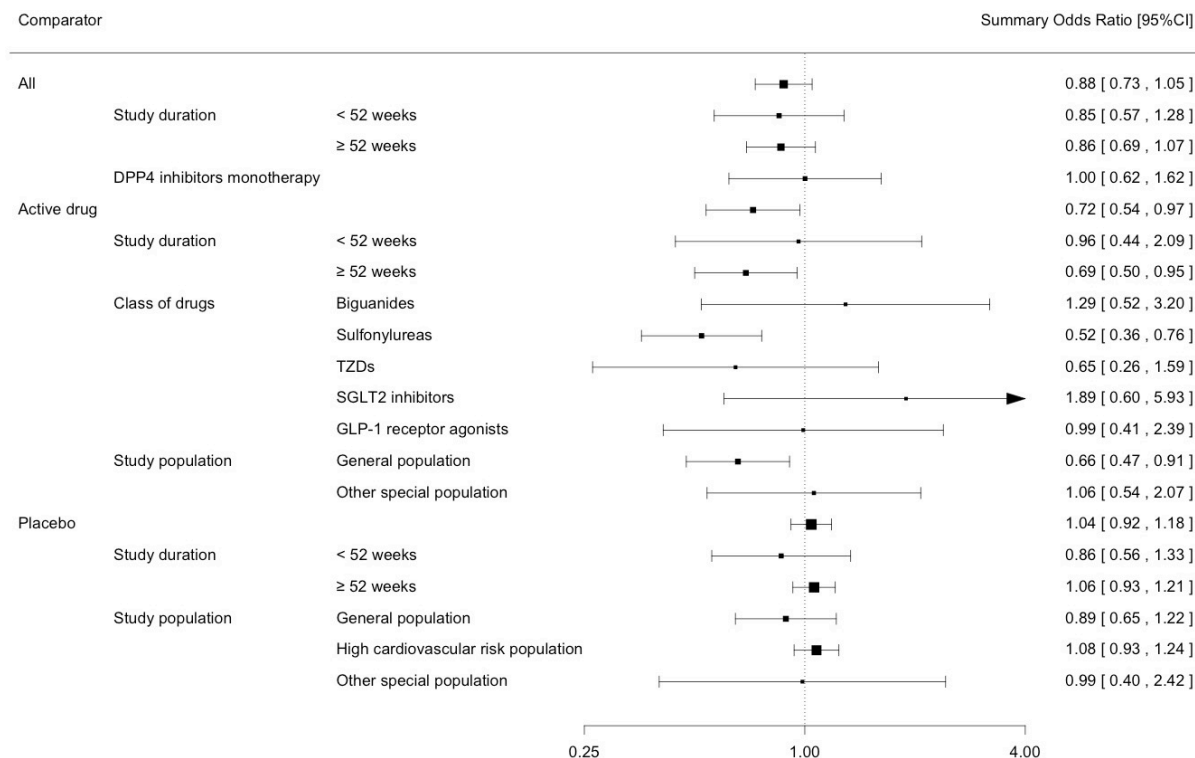


図1 MACEに関する統合OR

(研究2) 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 (表1)。また、SAVOR-TIMI 53 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 (0.8% [0.2, 1.3], -4 days [-6, -2])。

表1 event rate と RMST による大規模試験の再解析結果

Study	End Point	HR [95% CI]	τ (days) ^a	Event Rate (%) [95% CI] ^b			RMST (days) [95% CI] ^c		
				DPP-4i	Placebo	Difference	DPP-4i	Placebo	Difference
EXAMINE	MACE	0.96 [≤1.16] ^d	900	14.9 [13.1, 16.6]	15.8 [13.9, 17.7]	-0.9 [-3.5, 1.7]	801 [792, 810]	797 [788, 807]	3 [-10, 16]
	hHF	1.19 [0.90, 1.58]		4.8 [3.9, 5.7]	4.1 [3.2, 5.0]	0.7 [-0.6, 2.0]	696 [692, 701]	699 [695, 703]	-3 [-9, 3]
SAVOR-TIMI 53	MACE	1.00 [0.89, 1.12]	900	8.6 [7.9, 9.3]	9.0 [8.2, 9.7]	-0.3 [-1.4, 0.7]	843 [840, 847]	843 [840, 846]	0 [-4, 5]
	hHF	1.27 [1.07, 1.51]	720	3.5 [3.1, 3.9]	2.7 [2.4, 3.1]	0.8 [0.2, 1.3]	700 [698, 702]	704 [702, 705]	-4 [-6, -2]
TECOS	MACE	0.98 [0.89, 1.08]	1440	14.4 [13.4, 15.4]	15.0 [14.0, 16.1]	-0.6 [-2.1, 0.8]	1327 [1319, 1334]	1327 [1319, 1334]	0 [-11, 10]
	hHF	1.00 [0.83, 1.20]		4.3 [3.7, 4.9]	4.0 [3.4, 4.5]	0.3 [-0.5, 1.1]	1404 [1400, 1408]	1403 [1399, 1407]	1 [-5, 7]

CI, confidence interval; DPP-4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; hHF, hospitalization for heart failure; HR, hazard ratio; RMST, restricted mean survival time.

^aEach τ is the maximum study follow-up time with reported corresponding information of the number of patients at risk in each trial.

^bEach event rate was estimated at each corresponding time point, τ.

^cEach RMST was estimated up to each corresponding time point, τ.

^dThe parenthetical value is the upper boundary of the 1-sided repeated CI, at an alpha level of 0.01.

【考察】

研究 1 の結果、DPP-4i はプラセボと比較して心血管リスクを高めないことが示された。この結果は、DPP-4i はプラセボと比較して心血管リスクを下げる、という先行研究で報告されていた結果とは異なる結果であった。結果の相違の理由として、先行研究では曖昧であった MACE の定義を試験間で客観的に揃え、最新の試験も含めてメタアナリシスを実施したことが考えられる。大規模試験では、心血管リスクが高い 2 型糖尿病患者において DPP-4i はプラセボと比較して心血管リスクを高めないことが確認されていたが、一般的な 2 型糖尿病患者においてもその結果が当てはまることが本研究から示された。また、DPP-4i と比較して SGLT2i は心血管リスクを下げる傾向が示された。SGLT2i は心血管リスクが高い 2 型糖尿病患者を対象とした大規模試験において心血管リスクを下げるということが確認されているが、間接的ではあるものの、その結果は一般的な 2 型糖尿病患者にも当てはまる可能性が示唆された。

研究 2 の結果、大規模試験で報告されていた結果は、異なる指標を用いて評価した場合でも確認された。このことから、DPP-4i はプラセボと比較して心血管リスクを高めない、という結果は比較的頑健であると考えられる。SAVOR-TIMI 53 において saxagliptin が心不全のリスクを 27% 高める (HR 1.27 [1.07, 1.51]) ことが報告されており、その結果は注意喚起として米国の Label や欧州の Product Information にも反映されている。しかしながら、event rate の差と RMST の差を用いた評価においては、そのリスクの大きさは臨床的に大きな差とはいえないことが本研究から示された。大規模試験の結果は HR を指標とした評価であり、「27%のリスク増大」という結果を適切に評価するための対照群の値が存在しないため、値の臨床的な評価は容易ではない。一方、例えば本研究の RMST の差は、720 日間対象患者を追跡した場合、心不全が起こらない期間はプラセボ群の患者では平均的に 704 日であり saxagliptin 群の患者ではプラセボ群と比較して平均的に 4 日少ない、ということを示しており、対照群の値を基に差を評価することが可能である。一般に、time-to-event data を評価する上で最適なただ 1 つの指標は存在しないため、様々な指標の結果を基にして、総合的に結果を評価することが重要であると考えられる。

本研究より、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た。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。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えられる。