

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成30年6月7日現在

機関番号：82601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08124

研究課題名(和文)新機序糖尿病治療薬の副作用に関する薬剤疫学研究とその応用

研究課題名(英文)The pharmacoepidemiological study on the adverse reaction of novel therapeutic agent for type 2 diabetes mellitus and the application

研究代表者

今任 拓也 (Imatoh, Takuya)

国立医薬品食品衛生研究所・医薬安全科学部・主任研究官

研究者番号：20368989

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：DPP4阻害薬の安全性に関する薬剤疫学研究を実施した。まず、JADERを用い、薬効別に副作用の違い、DPP4阻害薬と他の糖尿病治療薬との併用と低血糖との関連について検討した。また、医療情報データを用い、DPP4阻害薬と他の糖尿病薬との併用と急性膵炎発症と関連について自己対照研究を行ったところ、他の糖尿病薬との併用と急性膵炎に有意な関連は認められなかった。また、レセプトデータを用い、DPP4阻害薬と尿路感染症との関連について検討したところ、DPP4阻害薬の服用は、高齢者の尿路感染症と有意な関連があることが認められた。特に前立腺肥大症の既往がある男性では、そのリスクが高くなることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：We conducted a pharmacoepidemiological study on SGLT2 inhibitors and DPP4 inhibitors which are a new class of anti-diabetes treatment. First, we compared adverse reactions by therapeutic category using JADER. As a result, we observed that combination of DPP4 inhibitors and other anti-diabetic drugs induced the development of hypoglycemia. Next, we assessed the association between DPP4 inhibitors combination therapy and acute pancreatitis using self-controlled case series design. There were no significant association between DPP4 inhibitors combination therapy and development of acute pancreatitis. Finally, we conducted a retrospective cohort study by using health care insurance claims data. The use of DPP4 inhibitors was associated with an increased risk of UTI. Moreover, elderly male patients with prostatic hyperplasia who received DPP4 inhibitors had a higher risk of UTI than SU users without prostatic hyperplasia.

研究分野：疫学

キーワード：薬剤疫学 糖尿病治療薬

1. 研究開始当初の背景

平成 24 年「国民健康・栄養調査」の結果では、糖尿病を強く疑われる者は約 950 万人となり、依然として糖尿病患者数は増加傾向にある。また、WHO の報告では、2008 年には 3 億 4700 万人が糖尿病であり、2030 年には、糖尿病による死亡が 2005 年と比較して 2 倍になることが推定されており、世界的にみても糖尿病は重要な課題の一つとなっている。

これまでに申請者が行った 2006 年と 2009 年のレセプトデータを用いた糖尿病患者の血糖コントロールに関する 3 年間の追跡調査では、ベースライン時から 3 年後まで治療を継続していた群では、HbA1c 値は、7.38%から 7.23%と有意な違いは認められず、BMI は、24.46kg/m²から 24.88 kg/m²と有意に増加していた。当時は、治療薬も現在に比べ少なく、治療による低血糖の危険などにより HbA1c 値を 7%以下にコントロールすることは一般診療ではなかなか難しく、治療継続群の多くが達成することができなかつたと考えられる。しかしながら、近年、これまではなかった新たな作用機序による糖尿病治療薬が市販されはじめ、その治療の幅が広がってきている。

新機序を持った糖尿病薬として、グルコース恒常性の維持に関わるインクレチンの DPP4 による分解を阻害し、血糖値を下げる DPP4 阻害薬、近位尿管でのナトリウム・グルコース共役輸送体というタンパク質を阻害することによりグルコースの再吸収を阻害し、インスリンを介さずに空腹時および食後高血糖を改善する SGLT2 阻害薬が開発された。DPP4 阻害薬は国内では 2009 年 12 月から処方開始され、研究開始当初は、7 種類の成分の異なる DPP4 阻害薬が使用されていた。また、SGLT2 阻害薬は 2014 年 4 月に販売を開始し、その翌月には新たに 3 種類の SGLT2 阻害薬が販売された。研究開始当初、6 種類の SGLT2 阻害薬が同時期に開発されており、その後も新たな SGLT2 阻害薬が発売されている。これら新規糖尿病治療薬は、従来の糖尿病治療薬に比べ、投薬による低血糖や体重増加などの副作用が低減しており、治療の質の向上に寄与していると考えられており、特に市販後の DPP4 阻害薬と SGLT2 阻害薬の有効性・安全性の比較にも注目が集まっている。

2. 研究の目的

本研究は、近年、その利活用に注目されている電子化されたレセプトデータおよび医療情報データベースを用い、これまでの糖尿病治療薬とは異なる新しい機序を有する DPP4 阻害薬や SGLT2 阻害薬の安全性について、薬剤疫学研究を実施することを目的とした。

3. 研究の方法

A. 副作用自発報告データベースを用いた糖尿病治療薬の薬効別副作用の比較

データソース

医薬品医療機器総合機構(PMDA)が管理している副作用自発報告データベース(JADER)の 2015 年 7 月バージョンを用いた。JADER は 4 つのテーブル(demo、drug、reac、hist)より構成されており、demo には、症例の年齢や性別など、drug には、薬剤名など、reac には副作用に関する情報、hist には、原疾患などの情報が含まれており、患者 ID を用いて、一つのデータ・セットとして使用した。また、完成したデータ・セットに薬剤の薬効群リストを結合し、薬効群の情報を追加した。

糖尿病治療薬はスルホニルウレア薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬、ビッグアニド薬、チアゾリジン薬、速効型インスリン分泌促進薬、DPP4 阻害薬、SGLT2 阻害薬に分類した。

B. DPP4 阻害薬とチアゾリジン系薬剤の併用と急性膵炎との関連に関する薬剤疫学研究

データソース

浜松医科大学にて構築された医療情報データベース D*D から抽出された患者の薬剤、検査値および傷病名のデータを用いた。

対象者

2012 年 1 月から 2016 年 3 月までに DPP4 阻害薬を新規処方された者 823 名のうち、処方期間内に急性膵炎を発症した者 316 名を対象者とした。

急性膵炎の定義

血清アマラーゼ値が 135mg/dL 以上とした。

Self-controlled case series デザイン

対象者の服用期間中の処方状況から、DPP4 阻害薬以外の糖尿病治療薬服用群、DPP4 阻害薬服用群、DPP4 阻害薬と他の糖尿病治療薬併用群に分類し、それぞれの服用期間内での急性膵炎の発症と処方状況との関連について条件付きロジスティック回帰分析を用いて、オッズ比を算出した。

C. DPP4 阻害薬と尿路感染症との関連に関する後ろ向きコホート研究

データソース

福岡県下の医科・調剤・DPC レセプトデータを用いた。

対象者

75歳以上の後期高齢者で、2011年から2016年までにDPP4阻害薬およびSU剤を調剤されていた34,394名を対象者とした。そのうち、同日にSU剤およびDPP4阻害薬を調剤されていた9,282名を除外した。

研究デザイン

Retrospective cohort スタディとした。処方開始日は、2011年4月1日以降、SU剤およびDPP4阻害薬を最初に調剤された日とした。処方開始日6ヶ月前までの期間を処方開始前期間とした。打ち切りは、イベント（尿路感染症）の発症、死亡、他の糖尿病治療薬への変更、処方中止（最終服薬日から次の調剤日まで90日以上開いた場合）とした。追跡期間は、打ち切りのいずれかのうち最も早い日までとした。研究デザインは、図2に示した。

アウトカム

ICD10コードに基づく以下の疾患名が付与されており、かつ同月に抗生剤の調剤が認められた場合、尿路感染症とした。

表1 尿路感染症の定義

ICD10コード	傷病名
N10	急性尿細管間質性腎炎
N39	尿路感染症
N308	膀胱炎

プロペンシティスコアマッチング

プロペンシティスコアは、ロジスティック回帰分析より推定した。推定したプロペンシティスコアを基に、SUとDPP4阻害薬の調剤者を1:1でマッチングした。また、プロペンシティスコアのロジットの標準偏差 $\times 0.25=0.033$ をキャリパーとしたnearest neighbor matchingを行った。

統計解析

すべての統計解析は、STATA 14.2を用いた。連続変数には、t検定、離散変数には、自乗検定を行った。尿路感染症発症とDPP4阻害薬との関連については、ポワソン回帰分析を用い、Incident rate ratio (IRR)を算出した。また、Subgroup analysisとして、性別ごとに分け、男性患者では、前立腺肥大症とDPP4阻害薬との組み合わせと尿路感染症との関連について検討を行った。P値 <0.05 を統計学的有意差とした。

4. 研究成果

A. 副作用報告データベースを用いた糖尿病治療薬の薬効別副作用の比較

まず、糖尿病治療薬のそれぞれの薬効群別の副作用を報告オッズ比が1以上の副作用のうち、報告数が多いものについて検討を行った。SGLT2阻害薬以外の糖尿病薬治療薬では、低血糖が最も多くなっていた。SGLT2阻害薬は、脱水が最も多くなっていた（報告数：97件、報告オッズ比：46.6）。それぞれの薬効群において、次に最も多かった副作用は、SU剤では、低血糖昏睡、グルコシダーゼ薬では、肝障害、ピグアナイド薬では、乳酸アシドーシス、チアゾリジン薬では、膀胱がん、速効型インスリン分泌促進薬では、高血糖、DPP4阻害薬では、急性膵炎、SGLT2阻害薬は、脳梗塞となっていた。また、インクレチンの分解酵素であるDPP4を阻害するという比較的新しい機序の糖尿病治療薬であるDPP4阻害薬では、SU剤などの他の糖尿病治療薬との併用により低血糖を引き起こすことを確認した。

B. DPP4 阻害薬と他の糖尿病治療薬の併用と急性膵炎との関連に関する薬剤疫学研究

次に、新規糖尿病治療薬として、DPP4阻害薬に注目し、DPP4阻害薬と他の糖尿病治療薬との併用によって、急性膵炎の割合が増加するかどうかself-controlled case seriesデザインを用いて検討した。Self-controlled case seriesデザインとは、イベントが発現した症例群自身をコントロールとする自己対照研究デザインの一種であり、症例ごとの観察期間中に、曝露によるリスク期間を設定し、それ以外の期間をコントロール期間とする。同一症例を対照群とするため、観察期間中に変化しない時間非依存性因子（未知の因子も含む）は調整されるという利点を有する。

DPP4阻害薬単独服用期間を有する者は73名、他の糖尿病治療薬単独服用期間を有する者は

82名、DPP4阻害薬およびその他の糖尿病治療薬併用服用期間を有する者は、174名であった。それぞれの処方状況別の急性膵炎の発症割合は、DPP4阻害薬単独服用群では、55.75% (97/174)、他の糖尿病治療薬単独服用群では、18.29% (15/82)、DPP4阻害薬およびその他の糖尿病治療薬併用服用群では、35.62% (26/73)であり、DPP4阻害薬およびその他の糖尿病治療薬併用服用群が最も多くなっていた。

そこで、処方状況と急性膵炎との関連について、条件付きロジスティック回帰分析を用いて、オッズ比を算出した(図1)。その他の糖尿病治療薬単独服用をリファレンスとすると、DPP4阻害薬単独服用群のオッズ比は、0.86 [95%信頼区間 (CI) (0.27-2.8)]、DPP4阻害薬およびその他の糖尿病治療薬併用服用群のオッズ比は、0.92 [95%CI (0.36-2.35)]となり、急性膵炎の発症とDPP4阻害薬とその他の糖尿病治療薬との併用に有意な関連は認められなかった。

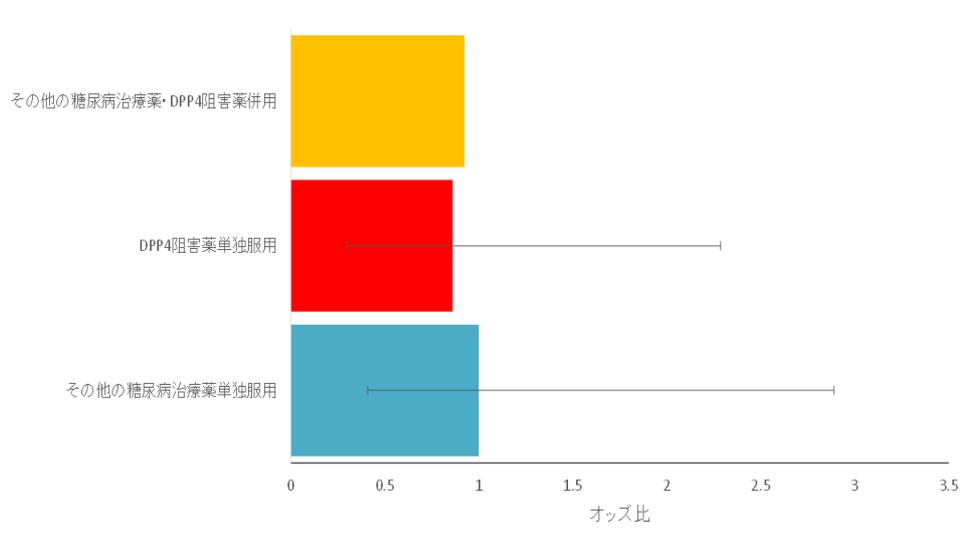


図1 急性膵炎の発症におけるDPP4阻害薬・その他の糖尿病治療薬の処方状況別のオッズ比

C. DPP4阻害薬と尿路感染症との関連に関する後ろ向きコホート研究

75歳以上の後期高齢者25,111名を解析対象者とした。そのうち、712名(2.84%)が尿路感染症を発症しており、内訳として、DPP4阻害薬処方者が232名(3.38%)、SU剤処方者が480名(2.63%)であった。

ベースラインでは、DPP-4阻害薬処方者は、SU剤処方者にくらべて、チャールソン併存疾患指数が高くなっていた。それ以外に有意な差は認められなかった。プロペンシティスコアマッチングにおいて各6,342名をマッチングすることができた。

次に、DPP4阻害薬と尿路感染症発症との関連を検討するため、ポワソン回帰分析を用い、IRRを推定した。DPP4阻害薬処方者は、SU剤処方者のIRRと比べて、有意に高くなっていた(粗IRR 1.36, 95% CI [1.17-1.60], 調整IRR 1.23, 95% CI [1.04-1.45])。さらに、プロペンシティスコアマッチング後もその関連は有意なままであった(粗IRR 1.25, 95% CI [1.02-1.52], 調整IRR 1.28, 95% CI [1.05-1.56])。

さらに、subgroup解析を実施し、男女別にDPP4阻害薬と尿路感染症との関連について検討を行った(表2)。特に男性では、DPP4阻害薬と前立腺肥大症の組み合わせと尿路感染症発症との関連について検討を行った。男性において、前立腺肥大症ありかつDPP4阻害薬服用者は、前立腺肥大症なしかつSU剤処方者と比べて、尿路感染症と有意な関連が認められた。(粗IRR: 2.71, 95% CI [1.68-4.36], 調整IRR: 2.48, 95% CI [1.62-3.79])。また、この関連は、プロペンシティスコアマッチング後も有意なままであった(粗IRR: 2.90, 95% CI [1.78-4.71.92], 調整IRR: 2.32, 95% CI [1.40-3.84])。

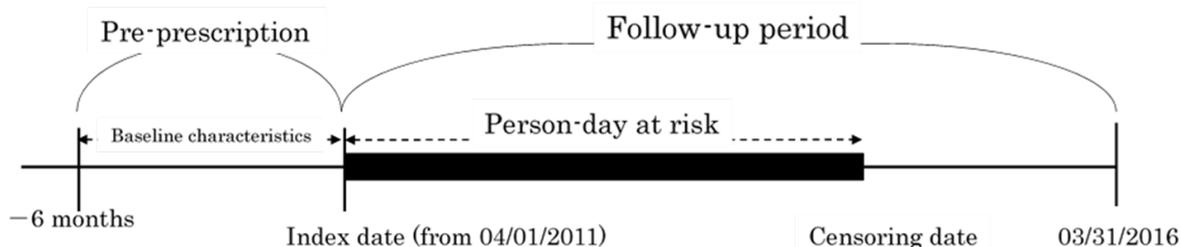


図2 研究デザイン

表2 男女別の尿路感染症とDPP4阻害薬との関連

			前立腺肥大症	人数	(%)	リスク人年	発症率 (per 100,000 人年)	粗		調整 [†]	
								IRR	(95% CI)	IRR	(95% CI)
Unmatched	男性	SU 剤		118	(1.41)	4,321,712	2.73	1.00	(reference)	1.00	(reference)
		DPP4 阻害薬		71	(2.20)	1,553,721	4.57	1.67	(1.25-2.25)	1.46	(1.07-2.00)
		SU 剤	-	76	(1.23)	3,198,924	2.38	1.00	(reference)	1.00	(reference)
	SU 剤	+	42	(1.90)	1,122,788	3.74	1.65	(0.62-1.64)	1.31	(0.89-1.92)	
	DPP4 阻害薬	-	35	(1.51)	1,106,760	3.16	1.00	(0.62-1.64)	1.20	(0.79-1.82)	
	DPP4 阻害薬	+	36	(3.98)	446,961	8.05	2.71	(1.68-4.36)	2.48	(1.62-3.79)	
女性	SU 剤		362	(3.66)	5,115,391	7.08	1.00	(reference)	1.00	(reference)	
	DPP4 阻害薬		161	(4.43)	1,788,860	9.00	1.27	(1.06-1.53)	1.14	(0.94-1.39)	
Matched [‡]	男性	SU 剤		41	(1.39)	1,367,867	3.00	1.00	(reference)	1.00	(reference)
		DPP4 阻害薬		67	(2.26)	1,462,565	4.58	1.53	(1.04-2.25)	1.51	(1.03-2.21)
		SU 剤	-	29	(1.36)	999,307	2.90	1.00	(reference)	1.00	(reference)
	SU 剤	+	12	(1.46)	368,560	3.26	1.12	(0.58-2.19)	0.89	(0.46-1.73)	
	DPP4 阻害薬	-	32	(1.49)	1,046,796	3.06	1.05	(0.64-1.73)	1.05	(0.64-1.74)	
	DPP4 阻害薬	+	35	(4.32)	415,769	8.42	2.90	(1.78-4.71)	2.32	(1.40-3.84)	
女性	SU 剤		119	(3.53)	1,557,573	7.64	1.00	(reference)	1.00	(reference)	
	DPP4 阻害薬		153	(4.54)	1,694,985	9.03	1.27	(1.06-1.53)	1.20	(0.95-1.52)	

† 処方開始日の年齢、性別、処方開始年、ステロイド、インスリン、SU 剤および DPP4 阻害薬以外の糖尿病薬、免疫抑制剤の有無、糖尿病の合併症の有無、軽度糖尿病および合併症を伴う糖尿病を除いたチャールトン併存疾患指数、居住地域で補正した。

‡ 性別ごとに層化後、プロペンシティスコアマッチングを実行した。

IRR: incidence rate ratio

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 1件)

Imatoh T, Nishi T, Yasui M, Maeda T, Sai K, Saito Y, Une H, Babazono A. Association between dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and urinary tract infection in elderly patients: A retrospective cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018 In press

[学会発表](計 1件)

レセプトデータを用いた後期高齢者における DPP4 阻害薬と尿路感染症発症の関連に関する後ろ向きコホート研究, 第 27 回日本疫学会学術総会

[図書](計 0件)

[産業財産権]

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

[その他]

6. 研究組織

(1)研究代表者

今任 拓也 (IMATOH, Takuya)

国立医薬品食品衛生研究所・医薬安全科学部・主任研究官

研究者番号: 20368989

(2)研究分担者

堀 雄史 (HORI, Katsuhito)

浜松医科大学・医学部附属病院・薬剤師

研究者番号: 20436786

川上 純一 (KAWAKAMI, Junichi)

浜松医科大学・医学部附属病院・教授

研究者番号: 50272539