

学位論文審査結果の報告書

氏 名 田中 侑希

生 年 月 日 平成 8 年 3 月 18 日

本 籍 (国籍) 大阪府

学位の種類 博 士 (薬 学)

学位記番号 第 198 号

学位授与の条件 学位規程第 5 条該当
(博士の学位)

論 文 題 目 育薬を指向したsodium glucose co-transporter 2阻害薬に
関する臨床薬学研究

学位論文受理日 令和 6 年 1 月 9 日

学位論文審査終了日 令和 6 年 2 月 9 日

審 査 委 員

(主 査) 川崎 直人

(副主査) 長井 紀章

(副主査) 細見 光一

指 導 教 員 細見 光一

論文内容の要旨

近年、創薬に対する開発コストの上昇とモダリティの多様化・複雑化により、既存薬の価値を高める「育薬」の重要性が高まっている。育薬とは市販後の実臨床において医薬品をより良いものへ育てることを指し、育薬を通じて、適正使用の推進、適応の拡大、有効性・安全性の向上などを図ることができる。本研究では薬剤の有効性と最適化について検討した。

2型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, 以下 T2DM) は世界で最も一般的な代謝疾患の一つである。T2DM に罹患すると、細小血管障害や大血管障害だけではなく、高尿酸血症や高血圧といった生活習慣病、膵がんや肝臓がんなどの悪性新生物の発生リスクが増加する。T2DM の主な治療は、血糖コントロールとインスリン抵抗性の改善であるが、T2DM と高尿酸血症を併発している患者では心血管イベントのリスクが増加することから、血糖値と同様に血清尿酸 (serum uric acid; 以下 SUA) 値の管理も重要とされている。

ナトリウム・グルコース共輸送体 (sodium glucose co-transporter, 以下 SGLT) 2 阻害薬は 2014 年に発売された糖尿病治療薬である。SGLT2 阻害薬は、腎臓の近位尿細管における SGLT2 を阻害し、尿中にグルコースを排出することで血糖低下作用を示す。一部の SGLT2 阻害薬は、心保護作用が認められ慢性心不全にも適応を持つ。心保護作用の明確な機序は明らかではないが、心臓の線維化抑制、SUA 値低下作用の関与が挙げられている。SGLT2 阻害薬による SUA 値低下作用は、尿糖に依存すると報告されているが、SGLT2 阻害薬服用前から尿糖が検出されている患者においても SGLT2 阻害薬が SUA 値低下作用を示すかは不明である。そこで、本研究では SGLT2 阻害薬服用前の尿糖が SGLT2 阻害薬と SUA 値の関係に及ぼす影響について検討した。また、SGLT2 阻害薬は発売当初、膀胱がんのリスクがあるとして医薬品リスク管理計画書の重要な潜在的リスクに記載されたが、近年の研究では、SGLT2 阻害薬は膀胱がんのリスク増加との関連は認められないと報告されている。がん細胞のグルコースの吸収には、SGLT やグルコーストランスポーターが関与しており、SGLT2 阻害薬はがんの発症リスクを低下させる可能性が指摘されているが結論は出ていない。膵がんは膵がん細胞上に SGLT1, 2 の発現が報告されていることから、本研究では SGLT2 阻害薬と膵がんの関連についても検討した。

第 1 章では、近畿大学奈良病院の電子カルテデータベースを用い、SGLT2 阻害薬服用前の尿糖が SGLT2 阻害薬と SUA 値に及ぼす影響について検討した。2015 年 5 月～2022 年 3 月の間に近畿大学奈良病院で糖尿病治療薬を新規で処方された患者を研究対象とし、SGLT2i group、non-SGLT2i group に分類した。また、両群間で共変量を調整するため 1:1 の傾向スコアマッチングを行い、治療前後における SUA 値の推移を比較した。その結果、SGLT2i group では治療後に SUA 値は有意な低下を示したが、non-SGLT2i group

では有意な低下を示さなかった。また、SGLT2 阻害薬服用前の尿糖が SGLT2 阻害薬と SUA 値の関係に及ぼす影響を検討するため、baseline の尿糖定性試験の結果に従い、negative-urinary glucose (N-UG) group と positive-urinary glucose (P-UG) group に分類し、N-UG group および P-UG group 各々において SGLT2i group と non-SGLT2i group に分類した。SGLT2i group と non-SGLT2i group 間の共変量を調整するため 1:1 の傾向スコアマッチングを行い、治療前後の SUA 値の推移を比較した。N-UG group における SGLT2i group では、治療後に SUA 値は有意な低下を示し、P-UG group における SGLT2i group では SUA 値に有意差を認めなかったが、低下傾向を示した。一方、N-UG group および P-UG group における non-SGLT2i group では、治療後に SUA 値は低下を示さなかった。したがって、SGLT2 阻害薬の投与は、baseline 時の尿糖の状態にかかわらず、T2DM 患者の高尿酸血症を予防する可能性がある。

第 2 章では、日本の大規模なレセプトデータベースを用いて、SGLT2 阻害薬とアンメットメディカルニーズを伴う膵がんとの関連について検討した。本研究は症例の比較の少ない膵がんを対象とするため、nested case-control study を研究デザインとした。2005 年 1 月～2020 年 6 月の間に、新たに T2DM と診断された患者を研究対象とした。最初に T2DM と診断された月を cohort entry month と定義し、cohort entry month から event month までの期間を follow-up window とした。Follow-up window が 6 ヶ月以上、24 ヶ月以上の患者群をそれぞれ model1, model2 として解析を行った。リスクセットサンプリングを行い、条件付きロジスティック回帰分析を行った。その結果、model1, 2 共に SGLT2 阻害薬と膵がん発症との間に有意な負の相関を認めた。したがって、SGLT2 阻害薬は、T2DM 患者における膵がんの発症リスクを低下させる可能性がある。

以上、本研究では、データベースの特性を活かし SGLT2 阻害薬の育薬に繋がる知見を得ることができた。SGLT2 阻害薬の SUA 値低下作用は服用前の尿糖に影響を受けるが、SGLT2 阻害薬の服用は T2DM 患者において高尿酸血症予防に有用である可能性が高い。また、SGLT2 阻害薬は膵がんの発症リスクを低下させ、アンメットメディカルニーズを伴う膵がんの新たな治療法に繋がる可能性がある。本研究は、T2DM 患者の健康維持と増進に寄与する重要な知見である。

論文審査結果の要旨

本学位論文は、育薬を指向し sodium glucose co-transporter 2 阻害薬による血清尿酸 (serum uric acid; SUA) 値への影響やアンメットメディカルニーズを伴う膵がんとの関連に焦点を当て、医療データベースを活用し臨床薬学研究成果をまとめたものである。

近年、創薬に対する開発コストの上昇とモダリティの多様化・複雑化により、既存薬の価値を高める「育薬」の重要性が高まっている。育薬とは市販後の実臨床において医薬品をより良いものへ育てることを指し、育薬を通じて、適正使用の推進、適応の拡大、有効性・安全性の向上などを図ることができる。本研究では薬剤の有効性と最適化について検討している。

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, 以下 T2DM) は世界で最も一般的な代謝疾患の一つである。T2DM に罹患すると、細小血管障害や大血管障害だけでなく、高尿酸血症や高血圧といった生活習慣病、膵がんや肝臓がんなどの悪性新生物の発生リスクが増加する。T2DM の主な治療は、血糖コントロールとインスリン抵抗性の改善であるが、T2DM と高尿酸血症を併発している患者では心血管イベントのリスクが増加することから、血糖値と同様に SUA 値の管理も重要とされている。ナトリウム・グルコース共輸送体 (sodium glucose co-transporter, SGLT) 2 阻害薬は 2014 年に発売された糖尿病治療薬である。SGLT2 阻害薬は、腎臓の近位尿細管における SGLT2 を阻害し、尿中にグルコースを排出することで血糖低下作用を示す。一部の SGLT2 阻害薬は、心保護作用が認められ慢性心不全にも適応を持つ。心保護作用の明確な機序は明らかではないが、心臓の線維化抑制、SUA 値低下作用の関与が挙げられている。SGLT2 阻害薬による SUA 値低下作用は、尿糖に依存すると報告されているが、SGLT2 阻害薬服用前から尿糖が検出されている患者においても SGLT2 阻害薬が SUA 値低下作用を示すかは不明である。そこで、本研究では SGLT2 阻害薬服用前の尿糖が SGLT2 阻害薬と SUA 値の関係に及ぼす影響について検討している。

また、SGLT2 阻害薬は発売当初、膀胱がんのリスクがあるとして医薬品リスク管理計画書の重要な潜在的リスクに記載されたが、近年の研究では、SGLT2 阻害薬は膀胱がんのリスク増加との関連は認められないと報告されている。がん細胞のグルコースの吸収には、SGLT やグルコーストランスポーターが関与しており、SGLT2 阻害薬はがんの発症リスクを低下させる可能性が指摘されているが結論は出ていない。膵がんは膵がん細胞上に SGLT1, 2 の発現が報告されていることから、本研究では SGLT2 阻害薬と膵がんの関連についても検討している。

第 1 章では、近畿大学奈良病院の電子カルテデータベースを用い、SGLT2 阻害薬服用前の尿糖が SGLT2 阻害薬と SUA 値に及ぼす影響について検討した。2015 年 5 月～2022 年 3 月の間に近畿大学奈良病院で糖尿病治療薬を新規で処方された患者を研究

対象とし、SGLT2i group、non-SGLT2i group に分類した。また、両群間で共変量を調整するため 1:1 の傾向スコアマッチングを行い、治療前後における SUA 値の推移を比較した。その結果、SGLT2i group では治療後に SUA 値は有意な低下を示したが、non-SGLT2i group では有意な低下を示さなかった。また、SGLT2 阻害薬服用前の尿糖が SGLT2 阻害薬と SUA 値の関係に及ぼす影響を検討するため、baseline の尿糖定性試験の結果に従い、negative-urinary glucose(N-UG) group と positive-urinary glucose (P-UG) group に分類し、N-UG group および P-UG group 各々において SGLT2i group と non-SGLT2i group に分類した。SGLT2i group と non-SGLT2i group 間の共変量を調整するため 1:1 の傾向スコアマッチングを行い、治療前後の SUA 値の推移を比較した。N-UG group における SGLT2i group では、治療後に SUA 値は有意な低下を示し、P-UG group における SGLT2i group では SUA 値に有意差を認めなかったが、低下傾向を示した。一方、N-UG group および P-UG group における non-SGLT2i group では、治療後に SUA 値は低下を示さなかった。したがって、SGLT2 阻害薬の投与は、baseline 時の尿糖の状態にかかわらず、T2DM 患者の高尿酸血症を予防する可能性がある。

第 2 章では、日本の大規模なレセプトデータベースを用いて、SGLT2 阻害薬とアンメットメディカルニーズを伴う膵がんとの関連について検討している。本研究は症例の比較的少ない膵がんを対象とするため、nested case-control study を研究デザインとした。2005 年 1 月～2020 年 6 月の間に、新たに T2DM と診断された患者を研究対象とした。最初に T2DM と診断された月を cohort entry month と定義し、cohort entry month から event month までの期間を follow-up window とした。Follow-up window が 6 ヶ月以上、24 ヶ月以上の患者群をそれぞれ model 1, model 2 として解析を行った。リスクセットサンプリングを行い、条件付きロジスティック回帰分析を行った。その結果、model 1, 2 共に SGLT2 阻害薬と膵がん発症との間に有意な負の相関を認めた。したがって、SGLT2 阻害薬は、T2DM 患者における膵がんの発症リスクを低下させる可能性がある。

以上、本研究では、データベースの特性を活かし SGLT2 阻害薬の育薬に繋がる知見を得ている。SGLT2 阻害薬の SUA 値低下作用は服用前の尿糖に影響を受けるが、SGLT2 阻害薬の服用は T2DM 患者において高尿酸血症予防に有用である可能性が高い。また、SGLT2 阻害薬は膵がんの発症リスクを低下させ、アンメットメディカルニーズを伴う膵がんの新たな治療法に繋がる可能性がある。

本論文は、実臨床における SGLT2 阻害薬による T2DM 患者の健康維持と増進に寄与する重要な知見を含んでおり、博士の学位を授与する価値のあるものと評価する。

(課程・論文)

博士学位論文最終試験結果の報告書

2024年 2月 9日

審査委員	主査 川崎 直人
	副主査 長井 紀章
	副主査 細見 光一
学位申請者氏名	田中 侑希
論文題目	育薬を指向した sodium glucose co-transporter 2 阻害薬に関する臨床薬学研究
<p>公聴会の後に実施した最終試験において、研究内容は博士の学位を授与する価値のあるものであり、発表は極めて明瞭で分かりやすく、質疑応答も適切であった。以上の理由によって、主査・副主査は合格とすることで意見が一致した。</p>	