

異なる2つのリアルワールドデータを用いた主要な心血管イベントに関する評価研究

Dipeptidyl peptidase-4 阻害薬 vs. メトホルミン

メトホルミンは、安価で有効性が高く、心血管イベント・死亡を減少させる可能性があるため、欧米では、2型糖尿病治療の第一選択薬として推奨されています。しかし、本邦においては、Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬が、最も多く処方されており、DPP-4 阻害薬と心血管イベントの関連性を明らかにする必要があります。

本研究では、異なる2つのリアルワールドデータ；①有害事象自発的報告データベースである Japanese Adverse Drug Event Report (JADER)、②レセプトデータベースである Japanese Medical Data Centre (JMDC) Claims database を用いて DPP-4 阻害薬による主要な心血管イベントについて評価を行いました。

①JADER を用いた安全性シグナル解析

本解析では、2019年10月に公開された JADER の登録症例 565,454 例を使用しました。自発的報告データベースは、報告された有害事象症例のみが登録されており、有害事象の発現率は算出できないため、不均衡分析を用いた安全性シグナル解析を行いました。シグナル指標には、information component (IC) を使用し、検出基準は、IC₀₂₅ (IC の 95% Credible Interval 下限値) > 0 としました。

DPP-4 阻害薬は、主要な心血管イベント (IC₀₂₅ : 0.03)、心筋梗塞 (IC₀₂₅ : 0.87)、および心不全 (IC₀₂₅ : 0.17) でシグナルが検出されました。メトホルミンでは、心筋梗塞 (IC₀₂₅ : 0.004) のみ検出されました (表 1)。

表1. 有害事象の報告数およびシグナル値

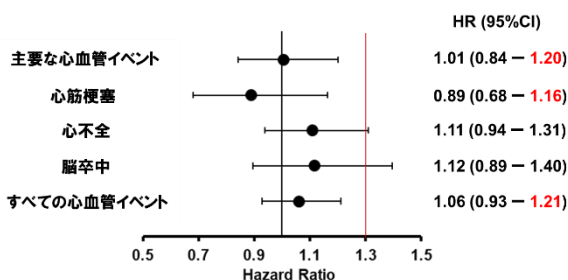
有害事象	医薬品	報告数	IC (95% Credible Interval)
主要な心血管イベント	DPP-4 阻害薬	249	0.22 (0.03-0.40)
	メトホルミン	40	-0.53 (-0.98 - -0.07)
心筋梗塞	DPP-4 阻害薬	162	1.21 (0.87 - 1.55)
	メトホルミン	19	0.73 (0.004 - 1.46)
心不全	DPP-4 阻害薬	75	0.40 (0.17 - 0.63)
	メトホルミン	15	-0.78 (-1.43 - -0.13)
脳卒中	DPP-4 阻害薬	174	-0.07 (-0.30 - 0.15)
	メトホルミン	25	-0.96 (-1.53 - -0.39)

IC: information component

②JMDC Claims database を用いた非劣性試験

本試験では、JMDC Claims database を用いて、2017年4月から6月に DPP-4 阻害薬またはメトホルミンを新規に使用した 75 歳未満の患者 (4,948 名) を 3 年間追跡調査しました。両患者群の性別、年齢、併存疾患、併用医薬品などの 42 の潜在的交絡因子は、傾向スコアマッチングにより調整されました。評価には、Hazard

図1. ハザード比 (DPP-4阻害薬 vs. メトホルミン)



HR: Hazard Ratio, 95%CI: 95% Confidence Interval

Ratio (HR) を使用し、非劣性マージンは、既報に従い、1.3 に設定しました。

本試験では、主要な心血管イベント (HR : 1.01, 95% Confidence Interval (95%CI) : 0.84-1.20)、心筋梗塞 (HR : 0.89, 95%CI: 0.68-1.16)、および、すべての心血管イベント (HR : 1.06, 95%CI: 0.93-1.21) において、DPP-4 阻害薬のメトホルミンに対する非劣性が示されました (図 1)。

以上から、異なる2つのリアルワールドデータを用いた包括的な解析により、DPP-4 阻害薬は、主要な心血管イベントのリスクを否定することはできないものの、メトホルミンによる主要な心血管イベントのリスクと差がないことが明らかになりました。

【発表論文】

Yoshihiro Noguchi, Shunsuke Yoshizawa, Tomoya Tachi, Hitomi Teramachi, Effect of Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors vs. metformin on major cardiovascular events using spontaneous reporting system and real-world database study, *J. Clin. Med.*, 11, 4988. doi: 10.3390/jcm11174988. (IF : 4.964)