

SGLT-2 阻害薬, GLP-1 受容体作動薬, DPP-4 阻害薬における 2 型糖尿病患者の総死亡率と有用性の比較

執筆担当：本田一春（公立昭和病院薬剤部）

トピックス担当：秋山滋男（東京薬科大学薬学部）

この 10 年で糖尿病治療薬には SGLT-2 阻害薬, インクレチン関連薬が加わり, 治療薬の選択肢は拡大し, 2 型糖尿病患者に対する薬物治療は大きく変化してきた. 国際的なガイドラインでは, メトホルミンを使用して目標血糖値が達成されていない 2 型糖尿病患者に対して, メトホルミンに SGLT-2 阻害薬やインクレチン関連薬を追加することが推奨されている. SGLT-2 阻害薬, インクレチン関連薬である GLP-1 受容体作動薬および DPP-4 阻害薬について, これまで心疾患イベントの抑制や安全性, 死亡率の低下などが報告されているが, それぞれの死亡率の低下や臨床的有用性の比較については明らかにされていなかった. 今回, 2018 年の JAMA 誌 4 月 17 日号に 2 型糖尿病患者における SGLT-2 阻害薬, GLP-1 受容体作動薬, DPP-4 阻害薬の総死亡率と心血管イベントなどに及ぼす影響の検討など, ネットワークメタアナリシスを用いて臨床的有用性の比較を行った論文が掲載されたので紹介する¹⁾.

この研究は, 英国, Imperial College Healthcare NHS Foundation Trust の Sean L.Zheng 氏らにより行われ, 2017 年 10 月 11 日までの MEDLINE, Embase, Cochrane Library Central Register of Controlled Trials と, 公表されているメタアナリシスを検索した 2 型糖尿病患者に対する無作為比較試験で, 追跡期間が 12 週間以上, SGLT-2 阻害薬群, GLP-1 受容体作動薬群, DPP-4 阻害薬群を相互に比較, またはプラセボ, 未治療群と比較した試験が選定され, ネットワークメタアナリシスを用いて解析した. 236 件の無作為試験で 176, 310 人の患者が解析対象となっている. control 群との比較を行った試験では, DPP-4 阻害薬群は 83 件 (67958 人), GLP-1 受容体作動薬群は 65 件 (55740 人), SGLT-2 阻害薬群も 65 件 (40009 人), であった. 治療薬同士の直接比較は, DPP-4 阻害薬 vs GLP-1 受容体作動薬は 14 件 (8024 人), DPP-4 阻害薬群 vs SGLT-2 阻害薬群は 8 件 (4121 人), GLP-1 受容体作動薬群 vs SGLT-2 阻害薬群は 1 件 (458 人) であった. 主要評価項目は,

総死亡，2次評価項目は心血管死亡，心不全，心筋梗塞，不安定狭心症，脳卒中であり，安全性の評価項目は有害事象（すべての有害事象，重篤なもの，脱落したものなど）と低血糖であった．さらに，有害事象として SGLT-2 阻害薬群は下肢切断，尿路感染，性器感染，GLP-1 受容体作動薬群は急性膵炎，網膜症，DPP-4 阻害薬群は急性膵炎を認めた．

解析の結果，control 群と比較して，SGLT-2 阻害薬群および GLP-1 受容体作動薬群は総死亡率が有意に低かった．さらに SGLT-2 阻害薬群と，GLP-1 受容体作動薬群は，DPP-4 阻害薬群より総死亡率が低かった．DPP-4 阻害薬群は control 群と比較して，総死亡率で有意な低下が認められなかった．

治療	比較	絶対リスク差 (95%信頼区間)	ハザード比 (95%信頼区間)
DPP-4 阻害薬 GLP-1 受容体作動薬 SGLT-2 阻害薬	VS CONTROL	0.1(-0.3 to 0.6)	1.02(0.94 to 1.11)
		-0.6(-1.0 to -0.3)	0.88(0.81 to 0.94)
		-1.0(-1.5 to -0.6)	0.80(0.71 to 0.89)
CONTROL GLP-1 受容体作動薬 SGLT-2 阻害薬	VS DPP-4 阻害薬	-0.1(-0.4 to -0.2)	0.98(0.90 to 1.06)
		-0.5(-0.9 to -0.2)	0.86(0.77 to 0.96)
		-0.9(-1.2 to -0.4)	0.78(0.68 to 0.90)
CONTROL DPP-4 阻害薬 SGLT-2 阻害薬	VS GLP-1 受容体作動薬	0.6(0.3 to 1.0)	1.14(1.06 to 1.23)
		0.7(0.2 to 1.3)	1.17(1.04 to 1.30)
		-0.4(-0.9 to -0.2)	0.91(0.79 to 1.04)
CONTROL DPP-4 阻害薬 GLP-1 受容体作動薬	VS SGLT-2 阻害薬	0.9(0.4 to 1.5)	1.25(1.12 to 1.40)
		1.0(0.4 to 1.7)	1.28(1.11 to 1.47)
		0.4(-0.1 to 0.9)	1.10(0.96 to 1.26)

2次評価項目の心血管死においては，control 群と比較して，SGLT-2 阻害薬群(絶対リスク比，-0.8%；ハザード比，0.79)と，GLP-1 受容体作動薬群(絶対リスク比，-0.5%；ハザード比，0.85)が有意に低かった．一方，DPP-4 阻害薬群は，有意差が示されなかった．SGLT-2 阻害薬群は control 群と比較して心不全においては，(絶対リスク比，-1.1%；ハザード比，0.62)であり心筋梗塞においては(絶対リスク比，-0.6%；ハザード比，0.86)リスクが有意に低かった．

著者らは，SGLT-2 阻害薬および GLP-1 受容体作動薬は，DPP-4 阻害薬または

プラセボや未治療と比較して死亡率減少が認められたが、DPP-4 阻害薬はプラセボや未治療と比較し、死亡率減少が認められなかったと結論づけている。また、3 種類の薬剤の中では、SGLT-2 阻害薬はインクレチン関連薬と比較し死亡率・有害事象発現の面から優れている可能性を示唆している。

現在、日本における 2 型糖尿病患者の治療薬は、患者の病態に応じて薬剤を選択することを推奨している。SGLT-2 阻害薬は、尿糖排泄促進による新しい糖尿病治療薬として発売され、大規模臨床試験 EMPA-REG OUTCOME, CANVAS Program の結果により、2 型糖尿病患者の心疾患を抑制したと報告されている。GLP-1 受容体作動薬は 1 日 1 回、2 回あるいは週 1 回注射のものなど、患者の希望やライフスタイルに応じて使い分けることが可能であり、リラグルチドを用いた LEADER 試験では心血管イベントの抑制効果が示されている。DPP-4 阻害薬はインスリン分泌の低下したやせ型の日本人 2 型糖尿病患者に有用であり、日本では最も多く 2 型糖尿病患者に処方されている。また心血管イベントを抑制する効果は示さなかったものの、3 つの非劣性試験、SAVOR, EXAMINE, TECOS の結果では心血管系への安全性を示している。

2018 年 10 月ドイツで開催された、欧州糖尿病学会(EASD)の年次学術集会では、米国糖尿病学会(ADA)と EASD の 2 型糖尿病治療法についての合同レポートが発表され、薬物治療法のアルゴリズムが改訂された。これまでと同様、治療の第 1 選択薬はメトホルミンであるが、大きな変更点として、第 2 選択薬として今まで並列にされていた S U 薬、チアゾリジン薬、DPP-4 阻害薬、SGLT-2 阻害薬、GLP-1 受容体作動薬が、心血管疾患の既往や慢性腎臓病の既往がある場合は、SGLT-2 阻害薬および GLP-1 受容体作動薬が選択された結果となった。今後の日本での 2 型糖尿病治療薬の選択に影響を及ぼしてくる可能性もあり、日本人のインスリン分泌能や心血管イベントのリスクを考慮した糖尿病治療薬の選択が必要であると思われる。

参考文献

1. Zheng SL.*et.al.*, JAMA, 2018,**319**,1580-1591