

SPRITS-J

Meta Analysis報告

03Dec2011

順天堂大学
臨床研究センター
松岡 淨

Studyの背景

- 従来の糖尿病治療薬は、効果、その持続性、コンプライアンスなどが十分ではなく、また、体重増加、低血糖や消化器症状などの有害事象の合併が問題となっている
- 一方で、DPP-IV阻害薬（シタグリプチン）は、今までの血糖降下薬とは異なる作用機序で効果を発揮する薬剤で、日本人の2型糖尿病患者の血糖管理状況を改善させることが期待される
- FDAなどの規制当局は、新規糖尿病治療薬についてHbA1c等の「代替エンドポイント」を指標に承認しているが、心血管イベント等の「真のエンドポイント」を悪化させていないかどうか、懸念を表明している
- 国際的なガイドラインICH-E2E(医薬品安全性監視の計画)では、自発報告、症例集積、比較観察など、科学的にデザインされた継続的モニタリングを推奨している

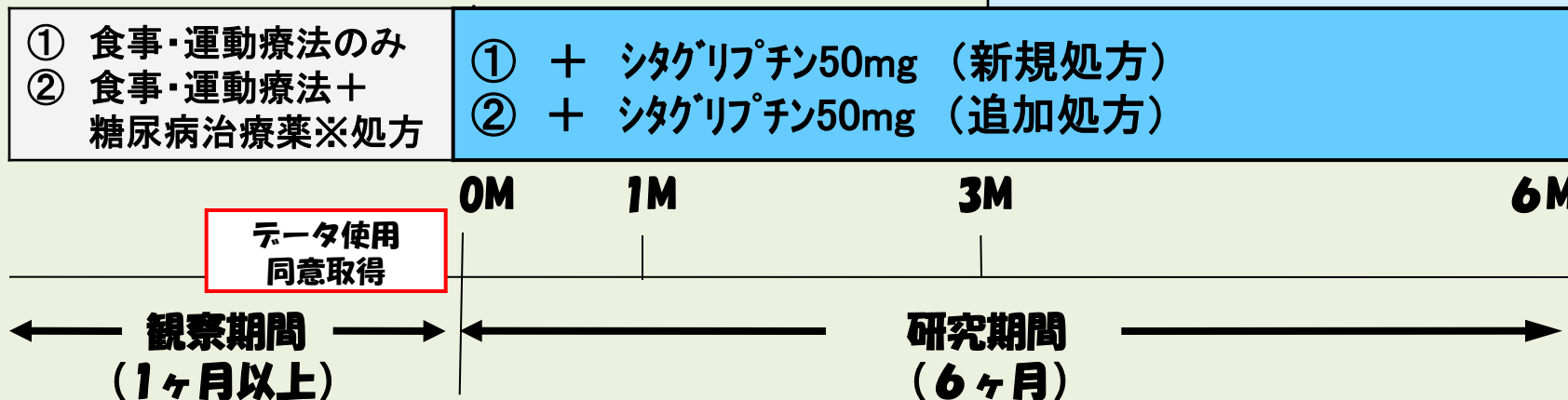
試験デザイン

多施設共同オープン・前向き観察研究(目標症例数 3,000例)

研究期間 2年9ヶ月 (平成22年1月～平成24年9月30日)

症例登録 2年間 (平成22年4月～平成24年3月31日)

シタグリプチン減量・増量または
糖尿病治療薬※の処方変更可



■ 研究薬の用法・用量:シタグリプチンリン錠50mgを1日1回経口投与。投与開始3ヶ月以後、効果不十分な場合には、十分に経過観察しながら100mgまで増量可。

目的・評価

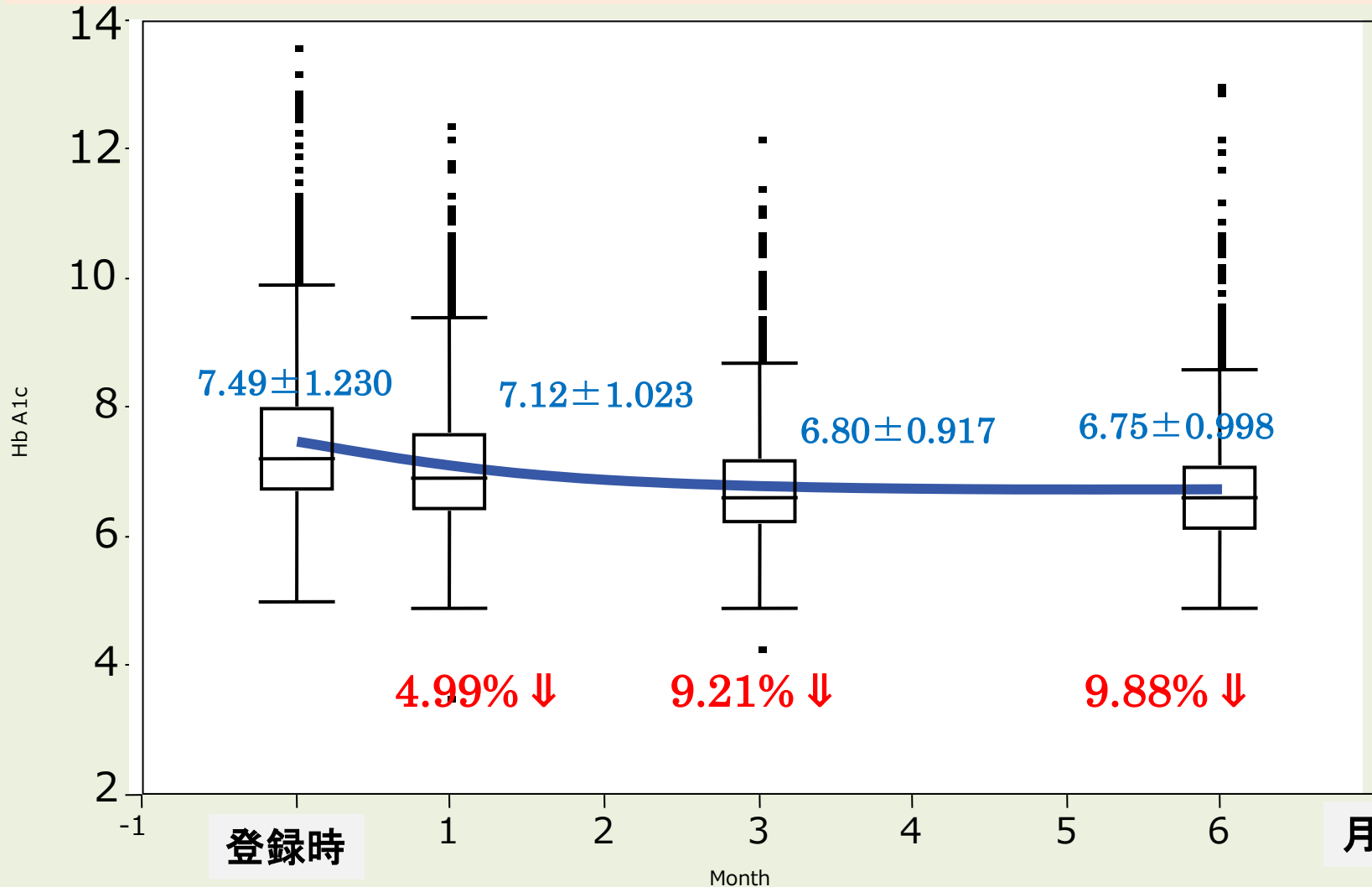
1. 目的：新規2型糖尿病患者及び血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者を対象に、日本人におけるDPP-IV阻害薬（シタグリプチン）の有効性ならびに安全性について整合性のある結果を得ること

2. 主解析：
 - 有効性
 - 主:治療開始6カ月後におけるHbA1c値の変化量で評価
 - 副1：1，3，6ヶ月時点での、HbA1c値（6カ月後を除く）、空腹時血糖値、随時血糖値、HOMA-β（インスリン分泌能）、脂質値（LDL-C/TG/HDL-C）の各変化量
 - 副2：1，3，6ヶ月時点での、HbA1c値達成率（「良」6.5%未満）、空腹時血糖達成率（「良」130mg/dL未満）
 - 安全性
 - AE, SAE, Labデータなど研究期間内における安全性評価

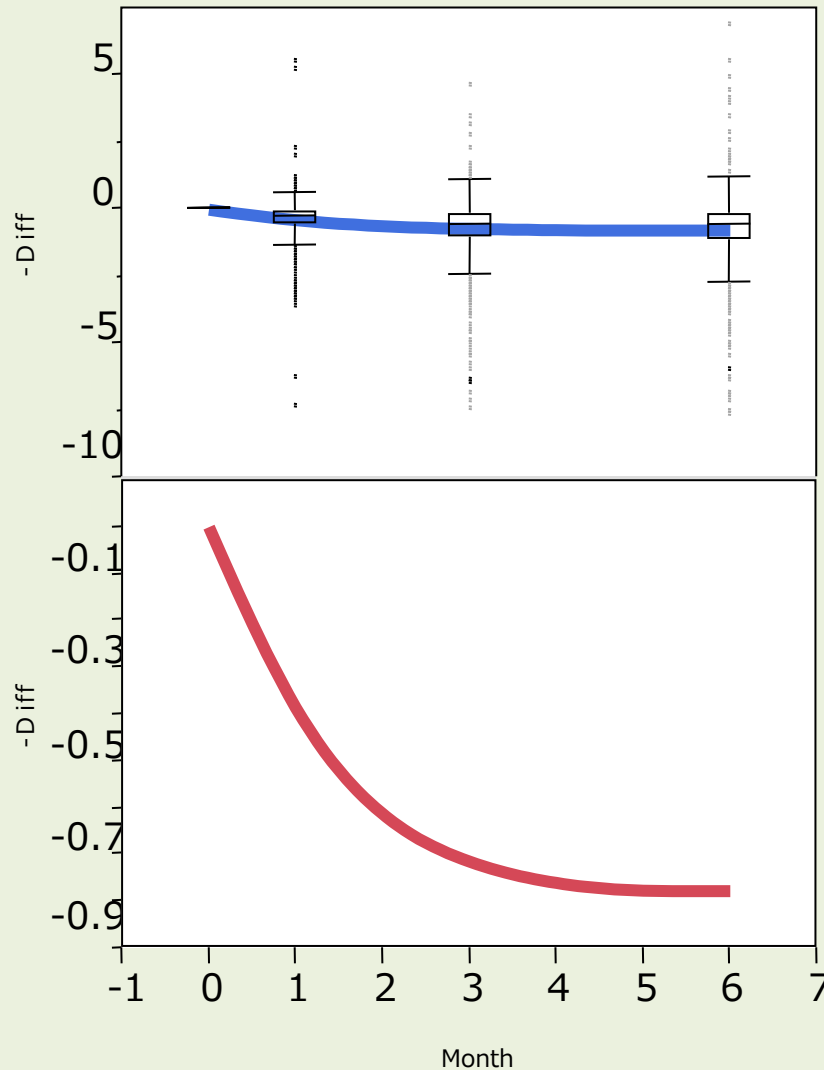
3. 信頼性の評価
 - 1の結果は、互いに整合性があるか？ [内的整合性]
 - 1の結果は、一般性を持っているのか？ [外的整合性] → Meta解析

HbA1c(JDS値) の推移

HbA1c



HbA1c(JDS値) Baseline値からの差の推移



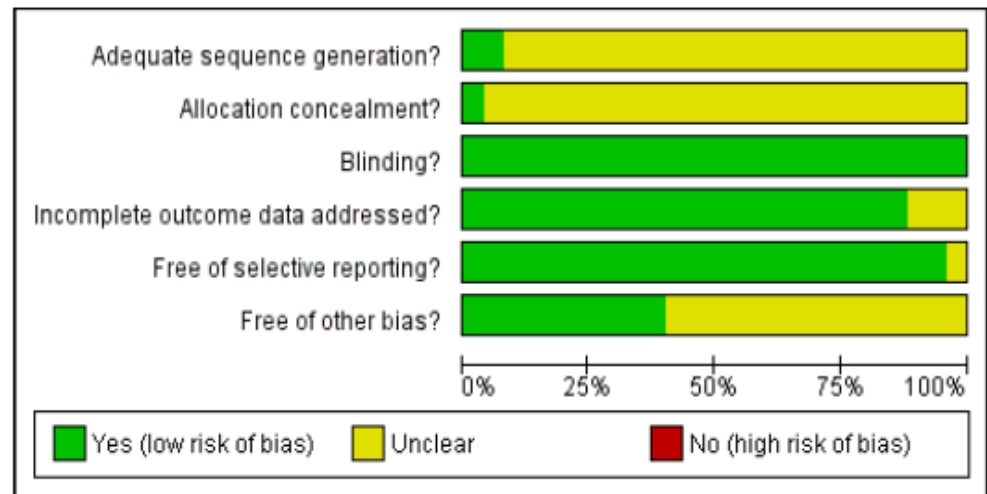
考慮しているガイドライン

全般	<p>生物医学雑誌への統一投稿規定(2008年10月改訂版)</p> <p>http://www.jikei.ac.jp/academic/micer/ronbun.htm#01uniform</p> <p>http://www.icmje.org/index.html</p>
ランダム化試験	<p>CONSORT声明</p> <p>Moher,D et al(2001) CONSORT statement:Revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials, JAMA, 285,15,1987-1991</p> <p>http://www.consort-statement.org/home/</p>
非ランダム化試験	<p>STROBE声明(観察研究)、TREND声明(公衆衛生)</p> <p>von Elm E et al; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for Reporting Observational Studies. Lancet. 2007 Oct 20;370(9596):1453-7</p>
メタ解析、 システマティック・レビュー他	<p>QUOROM声明(ランダム化試験のメタ解析)、MOOSE声明(観察研究のメタ解析)、GRADE声明(エビデンスの質)、COGS声明(診療)</p>
倫理指針	<p>厚労省:臨床研究に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針</p>

Data Source

- PubMedで、“Sitagliptin”をkeywordとして検索して得た論文の中で、原著および引用されている原著を最終的に20誌選択し、更に、コクランのMeta解析の選択基準に従ってソースとなる論文を決定した。
- 但し、AEに関する文献情報は乏しく、今回は有効性のみに関して報告する。Sitagliptinの場合極端に重篤な情報は得にくいかもしれないので、今後、代替となる指標を検討したい

Figure 2. Methodological quality graph: review authors' judgements about each methodological quality item presented as percentages across all included studies.



Source Lists

1. Gerrald KR, Van Scoyoc E, Wines RC, Runge T, Jonas DE. [Saxagliptin and Sitagliptin in adult patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis](#). Diabetes Obes Metab. 2011 Nov 19. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01540.x. [Epub ahead of print]
2. Shyangdan DS, Royle P, Clar C, Sharma P, Waugh N, Snaith [Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus](#). A. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Oct 5;(10):CD006423. Review.
3. Zinman B, Schmidt WE, Moses A, Lund N, Gough S. [Achieving a clinically relevant composite outcome of an HbA1c of <7% without weight gain or hypoglycaemia in type 2 diabetes: a meta-analysis of the liraglutide clinical trial programme](#). Diabetes Obes Metab. 2011 Aug 22. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01493.x. [Epub ahead of print]
4. Pinelli NR, Hurren KM. [Efficacy and safety of long-acting glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with exenatide twice daily and sitagliptin in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis](#) Ann Pharmacother. 2011 Jul;45(7-8):850-60. Epub 2011 Jul 5. [Clarifying the role of incretin-based therapies in the treatment of type 2 diabetes mellitus](#). Campbell RK. Clin Ther. 2011 May;33(5):511-27. Review.
5. Esposito K, Cozzolino D, Bellastella G, Maiorino MI, Chiodini P, Ceriello A, Giugliano D [Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and HbA1c target of <7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials](#). Diabetes Obes Metab. 2011 Jul;13(7):594-603. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01380.x.
6. Shyangdan DS, Royle PL, Clar C, Sharma P, Waugh NR [Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis](#). BMC Endocr Disord. 2010 Dec 9;10:20.
7. Waugh N, Cummins E, Royle P, Clar C, Marien M, Richter B, Philip S. [Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation](#). Health Technol Assess. 2010 Jul;14(36):1-248. Review.
8. Fakhoury WK, Lereun C, Wright D. [A meta-analysis of placebo-controlled clinical trials assessing the efficacy and safety of incretin-based medications in patients with type 2 diabetes](#) Pharmacology. 2010;86(1):44-57. Epub 2010 Jul 12. Review.
9. Chapell R, Gould AL, Alexander CM. [Baseline differences in A1C explain apparent differences in efficacy of sitagliptin, rosiglitazone and pioglitazone](#) Diabetes Obes Metab. 2009 Nov;11(11):1009-16. Epub 2009 Jul 13.
10. Kanazu S, Horie Y, Narukawa M, Nonaka K, Taniguchi T, Arjona Ferreira JC, Takeuchi M. [Predicting steady-state HbA1c responses to sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus](#). Diabetes Obes Metab. 2009 Aug;11(8):813-8. Epub 2009 May 19.
11. Riche DM, East HE, Riche KD. [Impact of sitagliptin on markers of beta-cell function: a meta-analysis](#) Am J Med Sci. 2009 May;337(5):321-8.
12. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch C. Vasc [Emerging role of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes](#) Health Risk Manag. 2008;4(4):753-68. Review.
13. Pratley RE [Overview of glucagon-like peptide-1 analogs and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for type 2 diabetes](#). Medscape J Med. 2008 Jul 28;10(7):171. Review.
14. Starner CI, Schafer JA, Heaton AH, Gleason PP [Rosiglitazone and pioglitazone utilization from January 2007 through May 2008 associated with five risk-warning events](#). J Manag Care Pharm. 2008 Jul-Aug;14(6):523-31.
15. Xu L, Man CD, Charbonnel B, Menger G, Davies MJ [Effect of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on beta-cell function in patients with type 2 diabetes: a model-based approach](#). Williams-Herman D, Cobelli C, Stein PP. Diabetes Obes Metab. 2008 Dec;10(12):1212-20. Epub 2008 May 12.
16. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch CL. Cochrane [Dipeptidyl peptidase-4 \(DPP-4\) inhibitors for type 2 diabetes mellitus](#). Database Syst Rev. 2008 Apr 16;(2):CD006739. Review.
17. Pham DO, Nogid A, Plakogiannis R [Sitagliptin: a novel agent for the management of type 2 diabetes mellitus](#). Am J Health Syst Pharm. 2008 Mar 15;65(6):521-31. Review.
18. Beresick A, Avcinler P, Katzeff H, Davies MJ, Stein PP [Sitagliptin, a DPP-4 inhibitor for the treatment of patients with type 2 diabetes: a review of recent clinical trials](#). Curr Med Res Opin. 2008 Feb;24(2):489-96. Review.
19. Anvari PE, Jay L, Ritter AC [Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis](#). JAMA. 2007 Jul 11;298(2):194-206. Review.

評価のためのモデル

- 効果の大きさ = 有効率の差、Odds比、リスク比
- **Heterogeneityの検定**: 各研究の効果の大きさが均質homogeneityであるか異質heterogeneityであるかを検討する
 - CochranのQ統計量、Breslow-Day検定P値 : Study数=K = 小の時検出力がおちる
 - $I^2 = (Q - K + 1) / Q$
- **Model**: Heterogeneityが採択された時はRandom Effect Modelの採用が好ましい
 - **Fixed Effect Model**: Mantel-Haenszel法 [やや有意となり易い]
 - 各Studyにおける効果の大きさが均質であると仮定
 - [各Studyの効果の大きさ] = [定数] + [誤差]
 - **Random Effect Model**: Der Simonian-Laird法 [やや保守的]
 - 各Studyにおける効果の大きさが均質ではなく、バラツキを含んでいると仮定
 - [各Studyの効果の大きさ] = [定数] + [Study間の偏り] + [誤差]
 - [Study間の偏り] $\sim X(0, \tau^2)$ (確率変数)

Meta Analysisの結果

Effect size meta-analysis

Stratum	J(N-2)	g	Exact 95% CI		
1	0.998407	-0.818777	-0.982532	-0.630463	Aschner2006
2	0.997779	-0.757613	-0.977321	-0.536864	Goldstein2007
3	0.996441	-0.756757	-1.034259	-0.477995	Hanefeld2007
4	0.994922	-1.606061	-1.972885	-1.235222	Nonaka2008
5	0.997447	-0.654634	-0.899205	-0.409307	Raz2006
6	0.996872	-0.993362	-1.259583	-0.725445	Scott2007
7	0.999394	-0.738401	-0.938508	-0.537767	SPRITSJ

Stratum	N (exptl.)	N (ctrl.)	d	Approximate 95% CI		
1	229	244	-0.817472	-1.005175	-0.62977	Aschner2006
2	175	165	-0.75593	-0.976069	-0.535792	Goldstein2007
3	106	107	-0.754064	-1.032037	-0.47609	Hanefeld2007
4	75	75	-1.597906	-1.965511	-1.2303	Nonaka2008
5	193	103	-0.652962	-0.897843	-0.408082	Raz2006
6	121	121	-0.990255	-1.257235	-0.723275	Scott2007
7	1132	107	-0.737953	-0.938301	-0.537605	SPRITSJ

Fixed effects (Hedges-Olkin)
Pooled effect size $d^+ = -0.828549$ (95% CI = -0.917999 to -0.739099)
Z (test d^+ differs from 0) = -18.15452, $P < 0.0001$

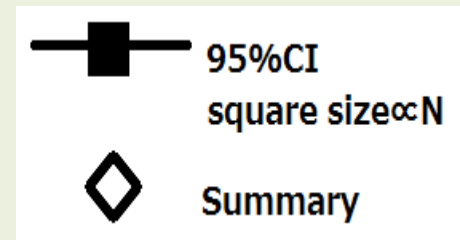
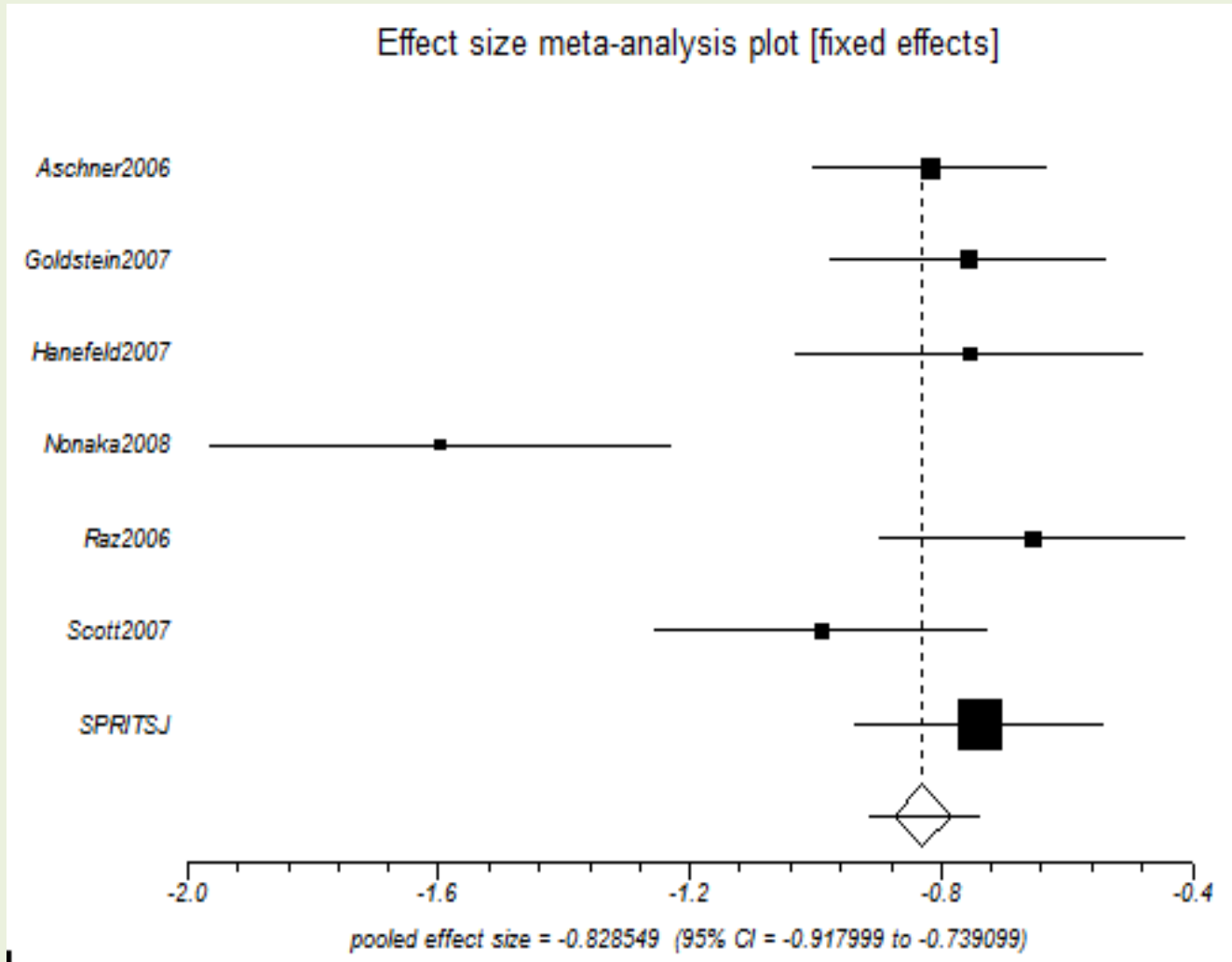
Non-combinability of studies
Cochran Q = 21.703291 (df = 6) $P = 0.0014$
Moment-based estimate of between studies variance = 0.039088
 I^2 (inconsistency) = 72.4% (95% CI = 21.6% to 85.4%)

Random effects (DerSimonian-Laird)
Pooled $d^+ = -0.870008$ (95% CI = -1.044452 to -0.695565)
Z (test d^+ differs from 0) = -9.774994, $P < 0.0001$

Bias indicators
Begg-Mazumdar: Kendall's tau = -0.333333, $P = 0.2389$ (low power)
Egger: bias = -6.406715 (95% CI = -13.701354 to 0.887924), $P = 0.0736$

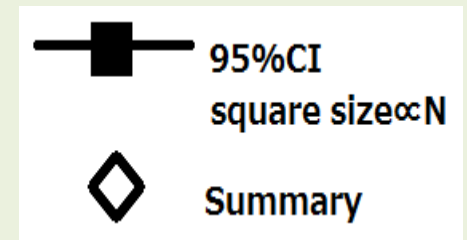
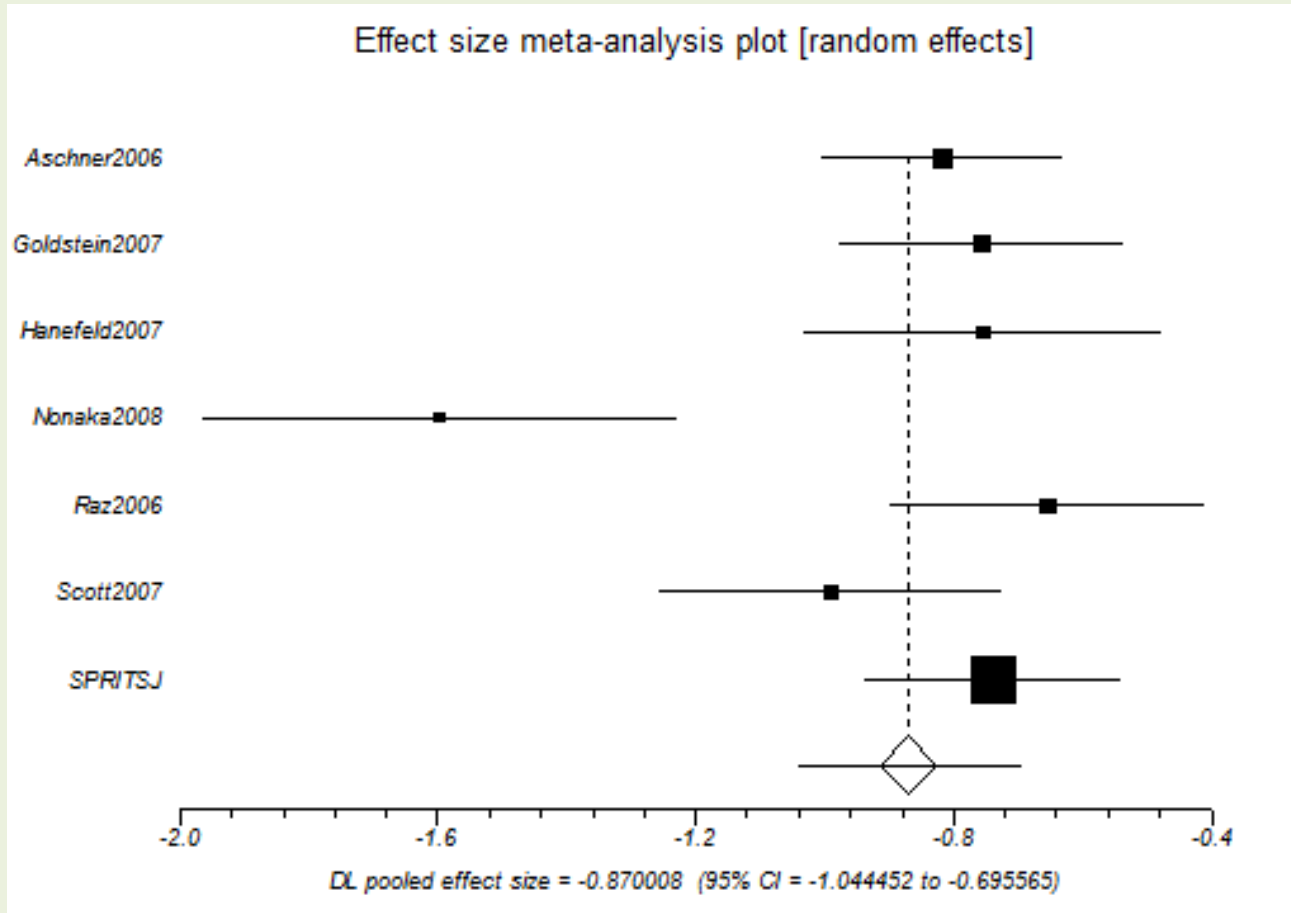
Meta Analysis

Forrest Plot(固定効果モデル)



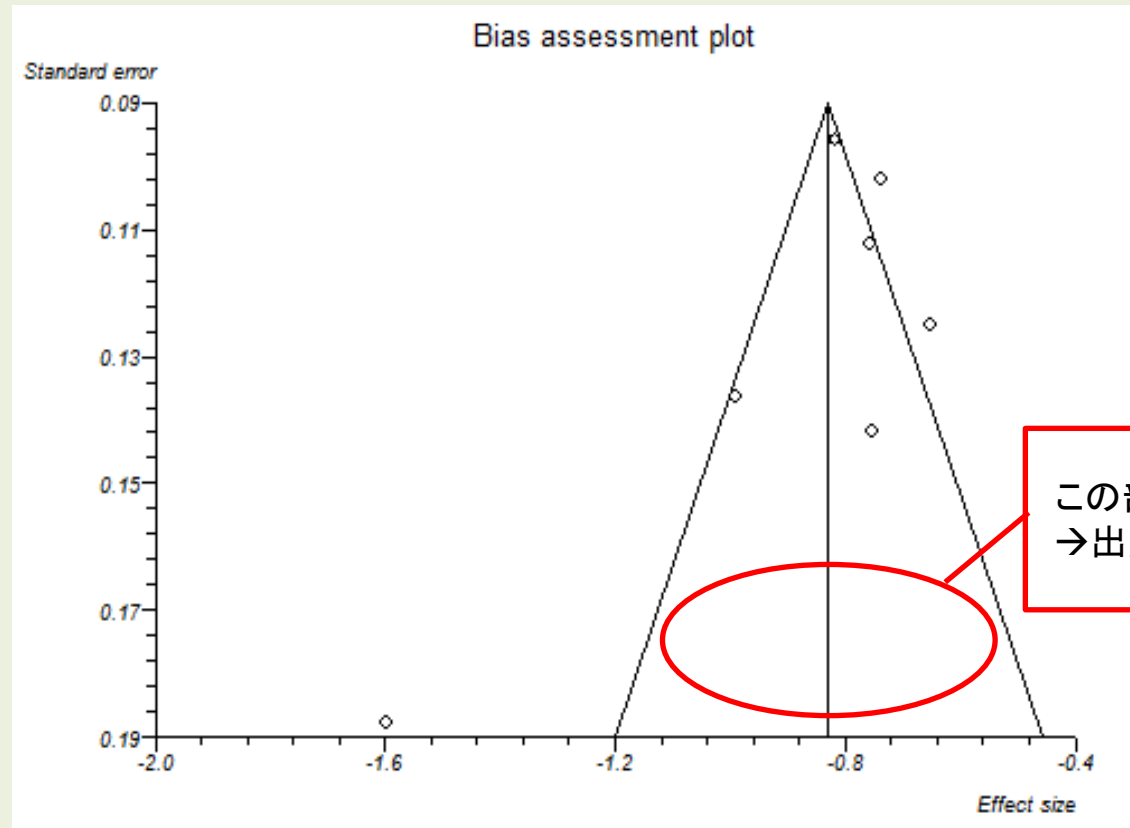
Meta Analysis

(変量効果モデル-DerSimonian-Laird model)



Meta Analysis結果のBiasの評価

Funnel Plot



Meta Analysisの結果 その2

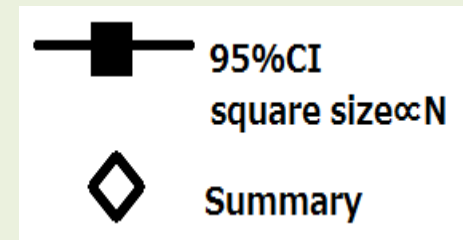
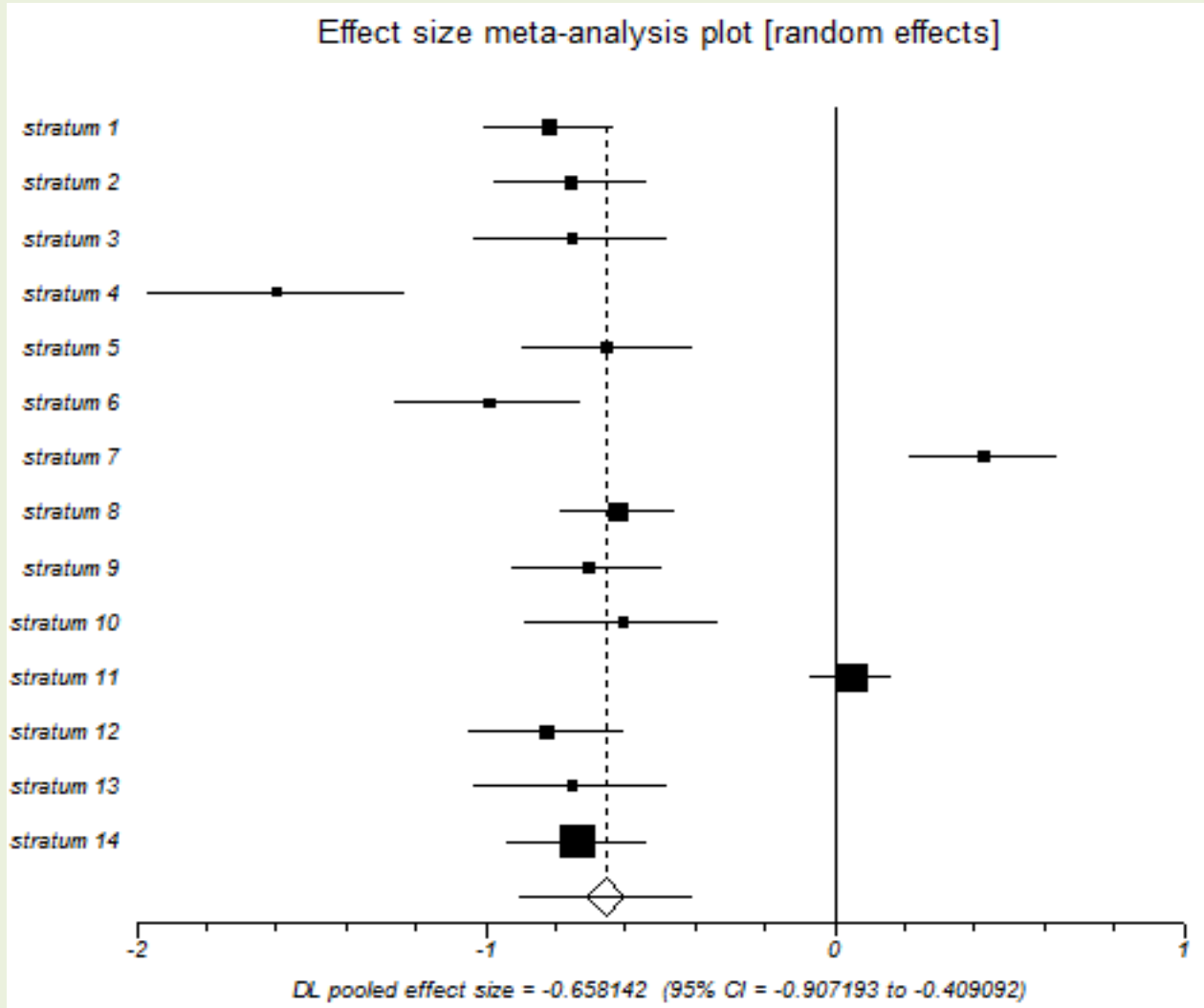
```

Effect size meta-analysis
.
Stratum  J(N-2)      g      Exact 95% CI.
1         0.998407   -0.818777  -0.982532  -0.630463  stratum 1..
2         0.997779   -0.757613  -0.977321  -0.536864  stratum 2..
3         0.996441   -0.756757  -1.034259  -0.477995  stratum 3..
4         0.994922   -1.606061  -1.972885  -1.235222  stratum 4..
5         0.997447   -0.654634  -0.899205  -0.409307  stratum 5..
6         0.996872   -0.993362  -1.259583  -0.725445  stratum 6..
7         0.997856   0.427277   0.215775   0.638295   stratum 7..
8         0.998888   -0.62152   -0.784918  -0.457815  stratum 8..
9         0.997874   -0.706422  -0.920468  -0.491488  stratum 9..
10        0.996337   -0.609601  -0.887579  -0.330344  stratum 10..
11        0.999338   0.048534   -0.067948  0.164886   stratum 11..
12        0.99776   -0.828549  -1.159968  -0.605326  stratum 12..
13        0.996441   -0.756757  -1.034259  -0.477995  stratum 13..
14        0.999394   -0.738401  -0.938508  -0.537767  stratum 14..
.
Stratum  N(exptl.)  N(ctrl.)  d      Approximate 95% CI.
1         229      244      -0.817472  -1.005175  -0.62977  stratum 1..
2         175      165      -0.75593   -0.976069  -0.535792  stratum 2..
3         106      107      -0.754064  -1.032037  -0.47609  stratum 3..
4         75       75       -1.597906  -1.965511  -1.2303   stratum 4..
5         193      103      -0.652962  -0.897843  -0.408082  stratum 5..
6         121      121      -0.990255  -1.257235  -0.723275  stratum 6..
7         175      177      0.426361   0.215064   0.637658  stratum 7..
8         453      224      -0.620829  -0.784301  -0.457358  stratum 8..
9         178      177      -0.70492   -0.919333  -0.490507  stratum 9..
10        103      104      -0.607368  -0.886036  -0.3287   stratum 10..
11        576      559      0.048502   -0.067882  0.164886  stratum 11..
12        163      174      -0.826693  -1.049268  -0.604117  stratum 12..
13        106      107      -0.754064  -1.032037  -0.47609  stratum 13..
14        1132     107      -0.737953  -0.938301  -0.537605  stratum 14..
.
Fixed effects (Hedges-Olkin).
Pooled effect size d+ = -0.500192 (95% CI = -0.555546 to -0.44484).
Z (test d+ differs from 0) = -17.711213. P < 0.0001.
.
Non-combinability of studies.
Cochran Q = 250.35022 (df = 13) P < 0.0001.
Moment-based estimate of between studies variance = 0.211362.
I2 (inconsistency) = 94.8% (95% CI = 93.2% to 95.9%) .
.
Random effects (DerSimonian-Laird).
Pooled d+ = -0.658142 (95% CI = -0.907193 to -0.409092).
Z (test d+ differs from 0) = -5.179408. P < 0.0001.
.
Bias indicators.
Regg. Mazumdar: Kendall's tau b = -0.177778. P = 0.4101.
Egger: bias = -9.919957 (95% CI = -16.859822 to -2.980093). P = 0.0089.

```

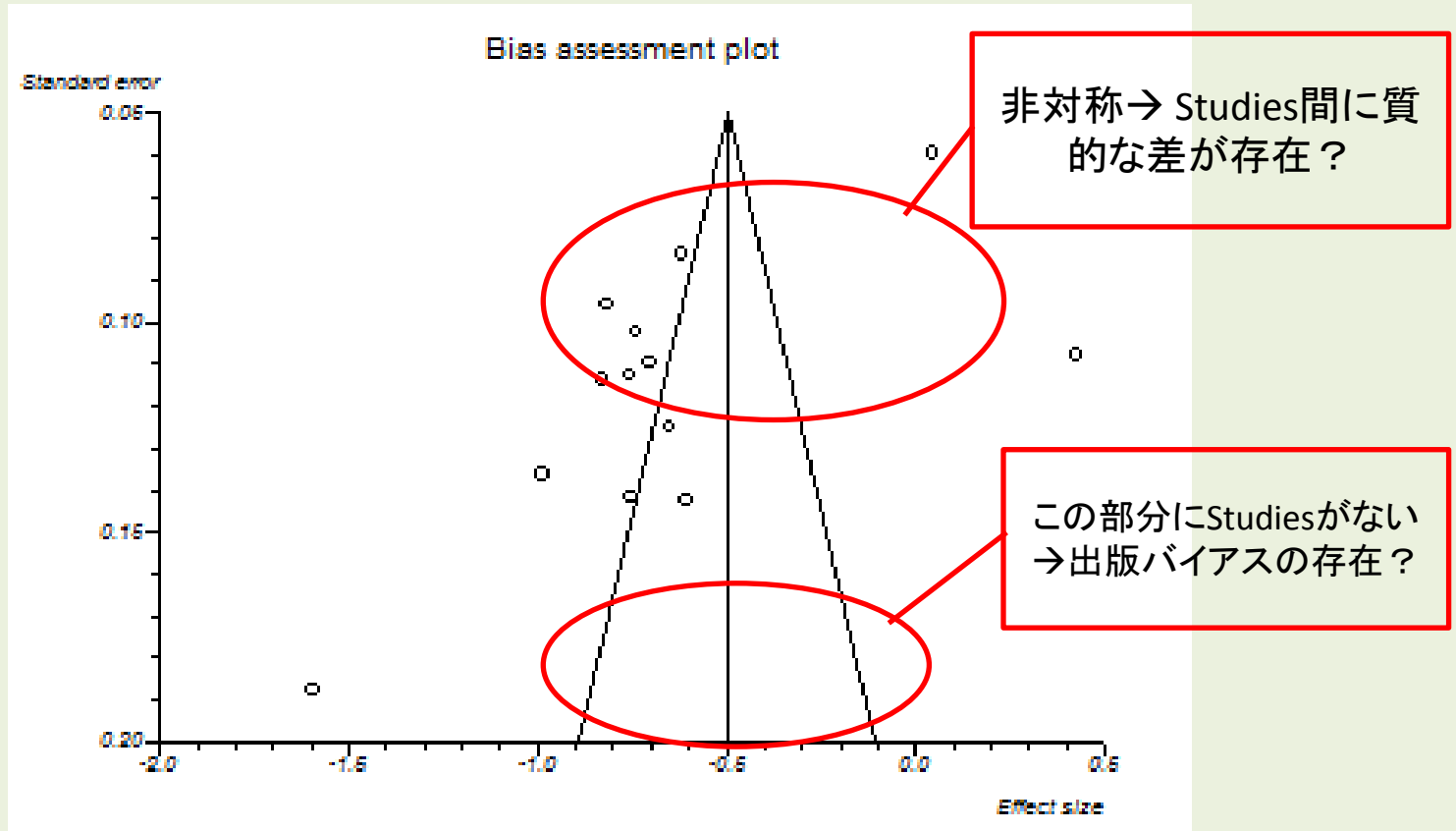
Meta Analysisの結果 その2

(変量効果モデル-DerSimonian-Laird model)



Meta Analysis結果のBiasの評価

Funnel Plot



まとめ

- 有効性に関してMeta Analysisの結果は、多くのStudyの成績とSPRITSJの成績はほぼ同様の成績を示している。但し、成績が悪かったStudyが含まれていないことやStudy間に質的な差があることが窺える。
- 今回使用した文献では、AEに関する情報が乏しく、今回は有効性のみに関して報告した。Sitagliptinの場合極端に重篤な情報は得にくいかもしれないので、今後、代替となる指標を検討したい。

ご静聴ありがとうございました。

Q & A

