SPRITS-J Research Meeting

Sitagliptin Registration Type2 Diabetes –Juntendo Collaborating Project

2012.07.07

順天堂大学医学部附属順天堂医院
糖尿病・内分泌内科教授
綿田　裕孝

背景(1)

- 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。

背景(2)

- FDAなどの規制当局は、新規糖尿病治療薬についてHbA1c等の「代用エンドポイント」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。

US Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Diabetes Mellitus - Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 DIabetes. (December 2008.)

- 国際ガイドライン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。

International Conference on Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Pharmacovigilance Planning (ICH-E2). 2005.

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前向き調査を実施する

[従来から実施されている多くの（しかし）小規模な試験の結果の妥当性を確認すると共に、3000症例に及ぶ本試験の症例を十分に追跡することで、ｼﾀｸﾞﾘﾌﾟﾁﾝの安全性に関する信頼性の高いｴﾋﾞﾃﾞﾝｽを獲得する]

評価項目

主要エンドポイント

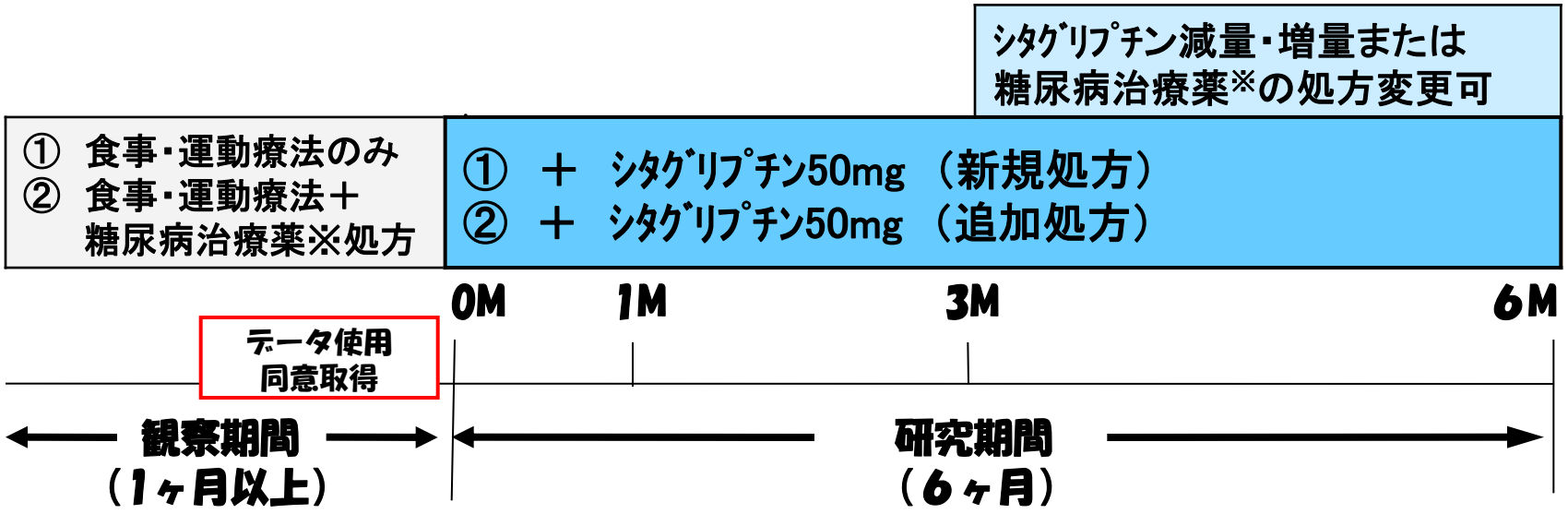
治療開始6ヵ月後におけるHbA1c値の変化量

副次的エンドポイント

1. 治療開始時と1、3、6ヵ月後における下記項目の変化量
   - ① HbA1c値（6ヵ月後を除く）
   - ② 空腹時血糖値
   - ③ 随時血糖値
   - ④ HOMA-β（インスリン分泌能）
   - ⑤ 脂質値 （LDL-C、TG、HDL-C）
2. 治療開始時と1、3、6ヵ月後における下記項目
   - ① HbA1c値達成率 （「良」6.5%未満）
   - ② 空腹時血糖達成率 （「良」130mg/dL未満）
3. 研究期間内における安全性評価

試験デザイン

多施設共同オープン・前向き観察研究



■ 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。

※SU薬、チアゾリジン薬、ビグアナイド薬、α-グルコシダーゼ阻害薬、グリニド薬、インスリン

SPIRITS-J研究の特徴

- 計画
  - ■ 代謝内分泌内科と循環器内科の協調
- 実施
  - ■ 順天堂大学附属6病院
    （合計3,200病床、約10,000外来受診／日）
  - ■ 順天堂OBが核となる医療連携ネットワーク
    （病院・診療所など合計154施設）
- 支援
  - ■ 順天堂大学臨床研究センター (2009-) 共催
    （生物統計、データ管理、コーディネーター（CRC）など）

調査概要

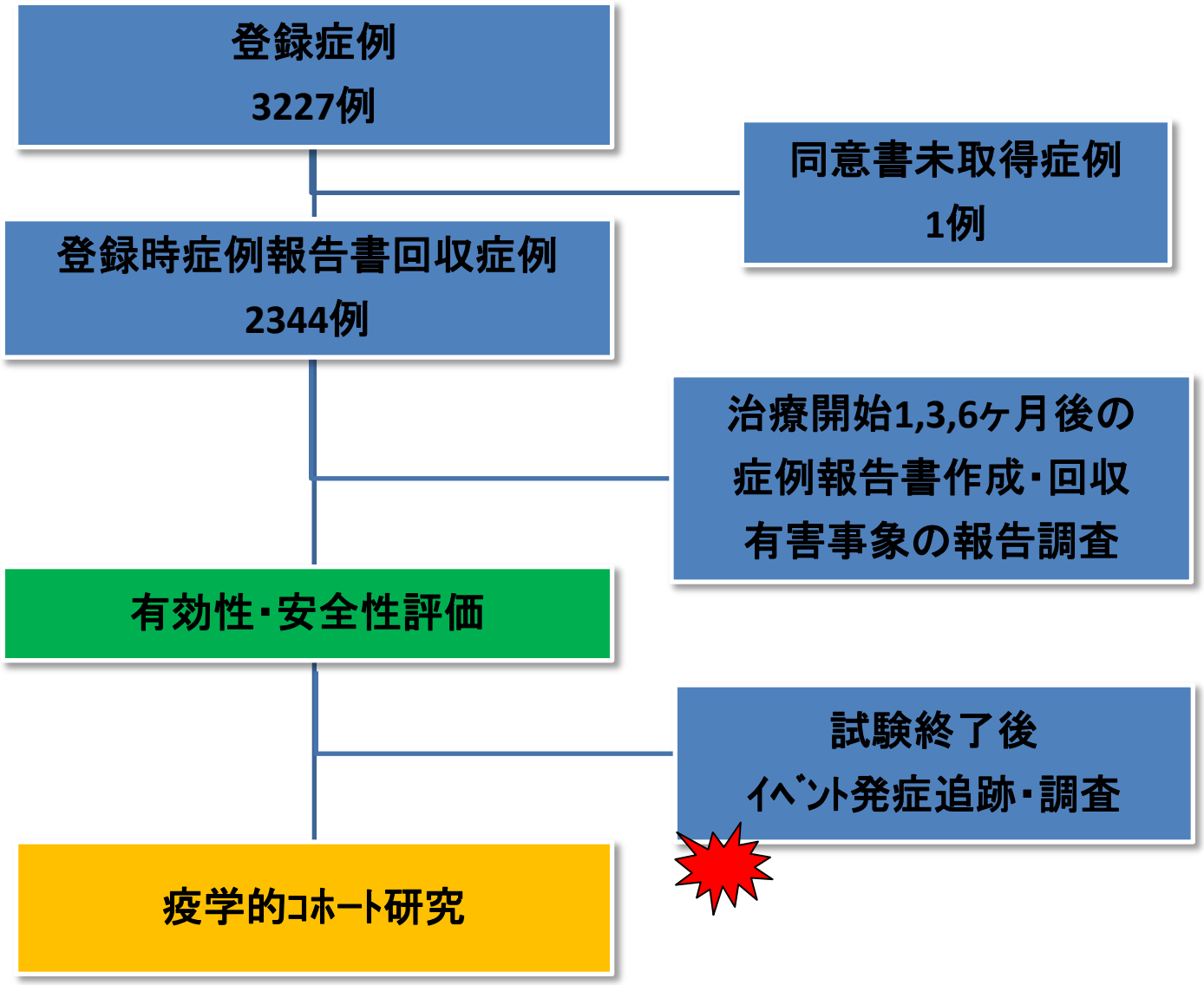
- 目標症例数 3,000例

- 調査期間

  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）

症例登録状況 (2012.07.07現在)



患者背景

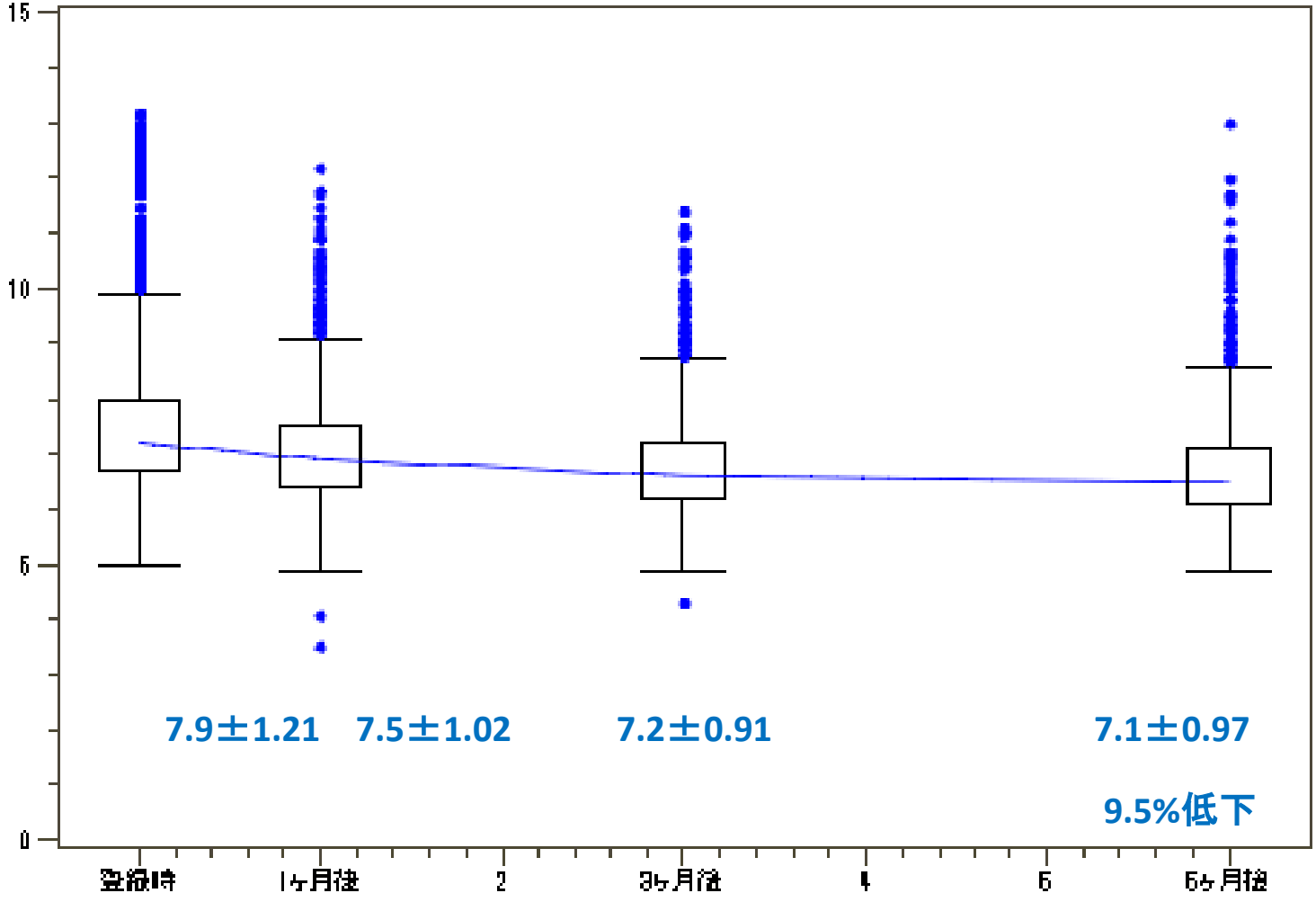
症例数	2247 (現在2344回収/3227登録)
平均年齢（歳）	65.4±11.52
性	男性：1376 (58.7%) 女性：969 (41.3%)
BMI (Kg/m2)	24.9±4.17
HbA1c (%) （NDS値）	7.4±1.08
喫煙	喫煙:452(22.6%),喫煙（過去）:416(20.7%), 非喫煙:1133(56.6%)

- e-CRFおよびpaper-CRF併用の結果、6月末現在で使用できる症例2344例を対象とした。
- ﾃﾞｰﾀのｸﾘｰﾆﾝｸﾞは完全には終了していないので、本ｽﾗｲﾄﾞおよび以下の数値は暫定的な結果である。

糖尿病治療の内訳

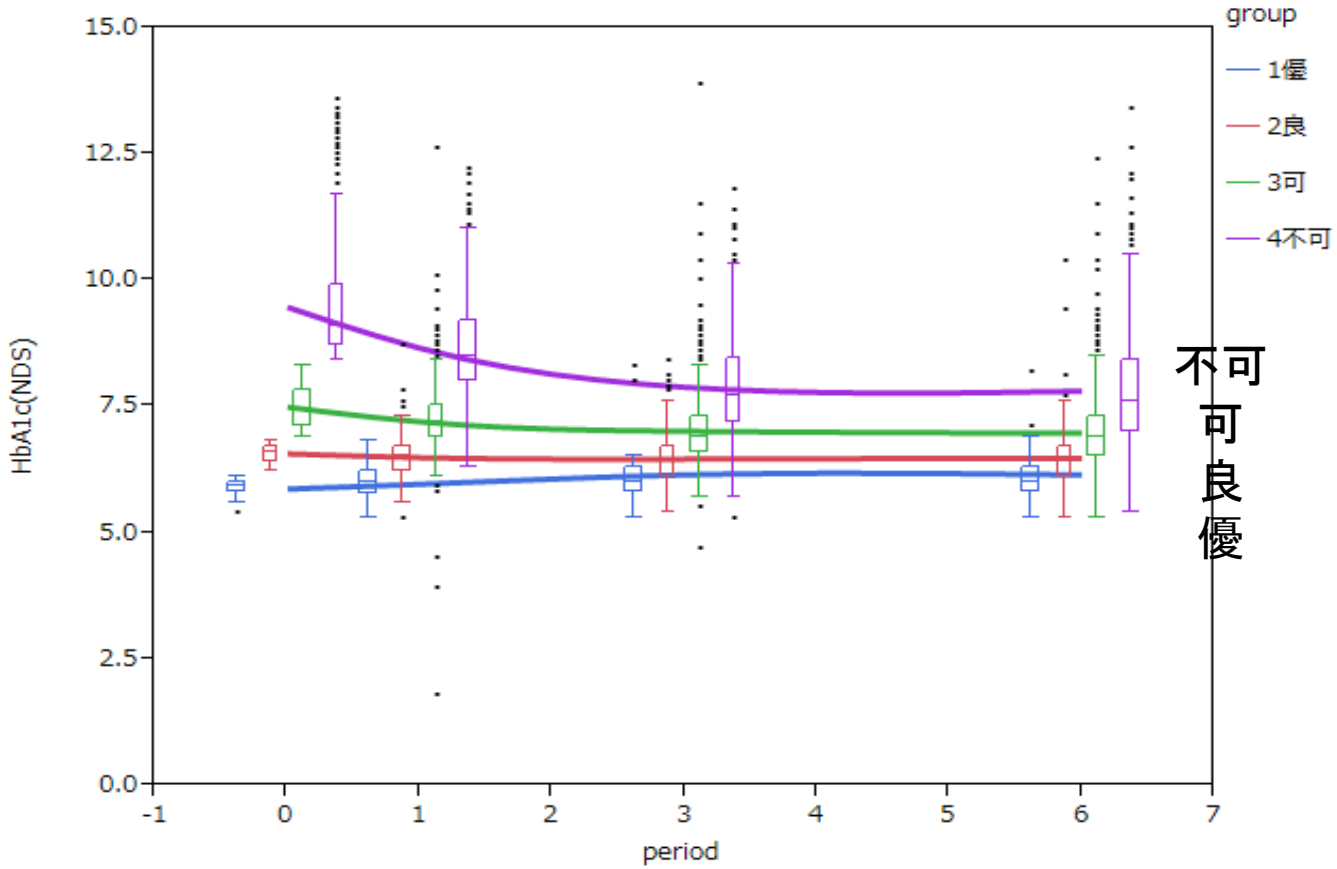
併用薬剤	N	%
シタグリプチン単剤	629	19.6
SU剤併用	1358	42.3
グリニド系薬併用	33	1.0
BG剤併用	982	30.6
α-GI併用	196	6.1
チアゾリジン併用	524	16.3
アルドース還元酵素阻害薬併用	1	0.0
その他	10	0.3
3剤以上併用	255	7.9
総被験者数	3213	100.0
インスリン併用	102	3.2
DPP-4阻害薬	1	0.0

HbA1c(NDS値)の推移



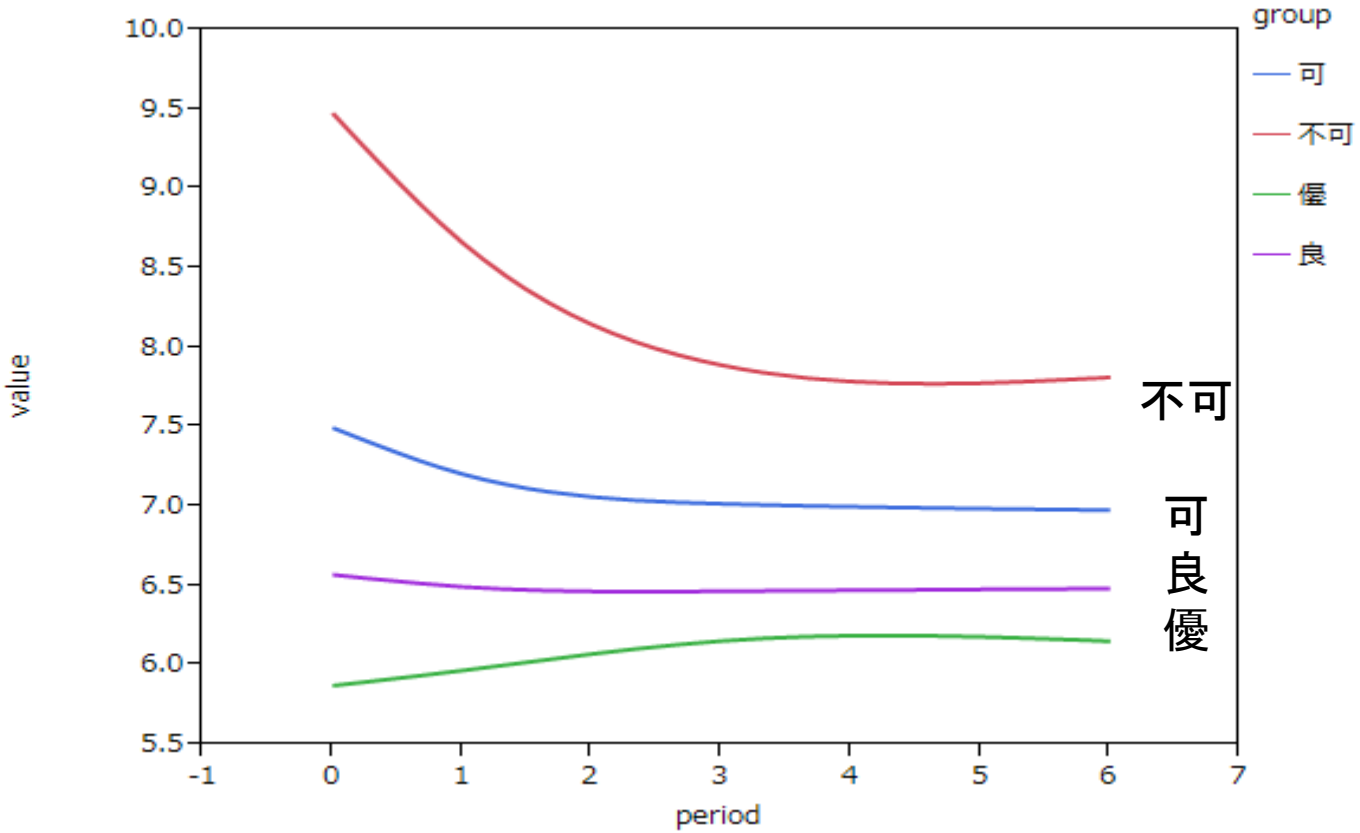
シタグリプチン投与開始後の経過（月）

HbA1cの推移
群別:優(- ∞,6.2],良 [6.2,6.9)可[6.9,8.4)不可 [8.4,∞)



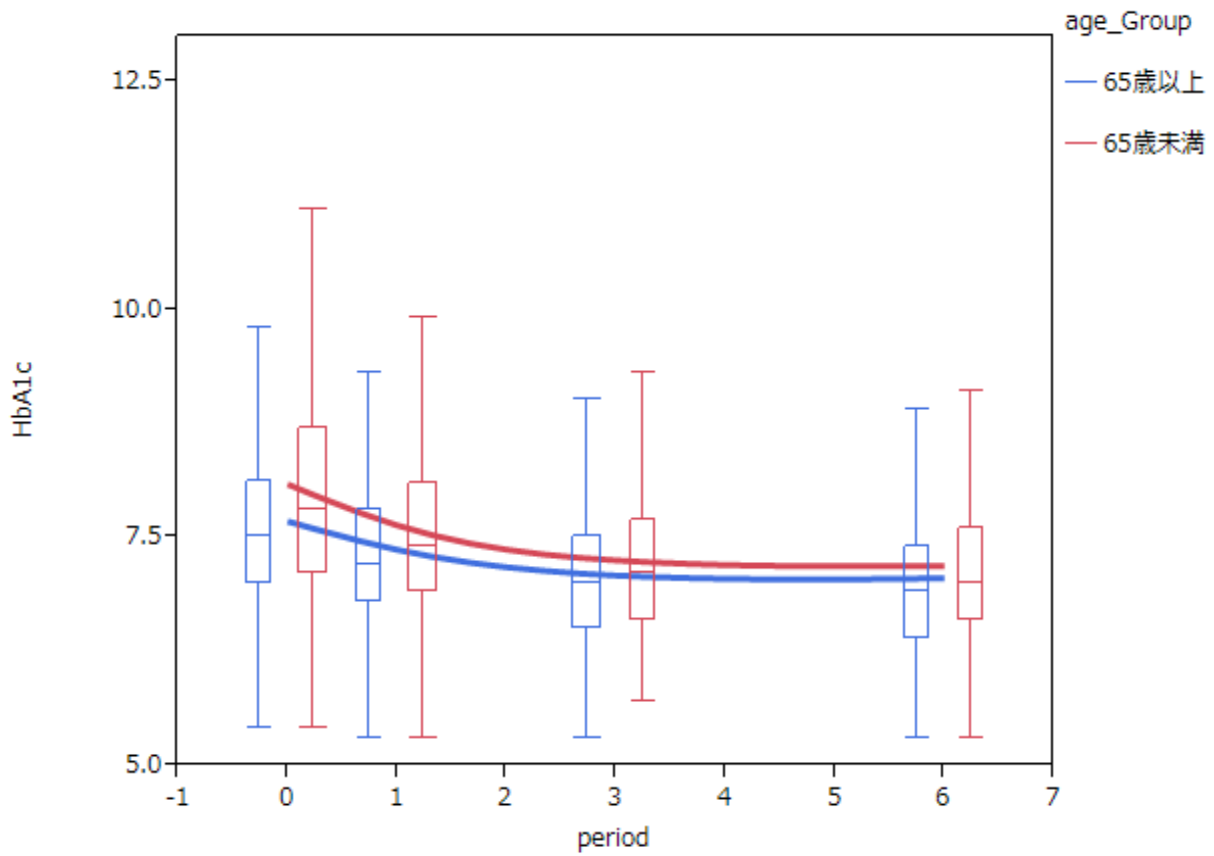
	登録時			1ヶ月後			3ヶ月後			6ヶ月後		
group	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD
1優	39	5.9	0.19	26	6.0	0.39	30	6.2	0.60	24	6.2	0.59
2良	284	6.6	0.19	224	6.5	0.40	215	6.5	0.50	199	6.5	0.58
3可	1323	7.5	0.41	1111	7.2	0.58	1104	7.0	0.68	981	7.0	0.71
4不可	576	9.5	1.10	490	8.7	0.97	465	7.9	1.06	409	7.8	1.24

HbA1cの推移
群別:優(- ∞,6.2],良 [6.2,6.9)可[6.9,8.4)不可 [8.4,∞)
（外れ値を除いた場合）



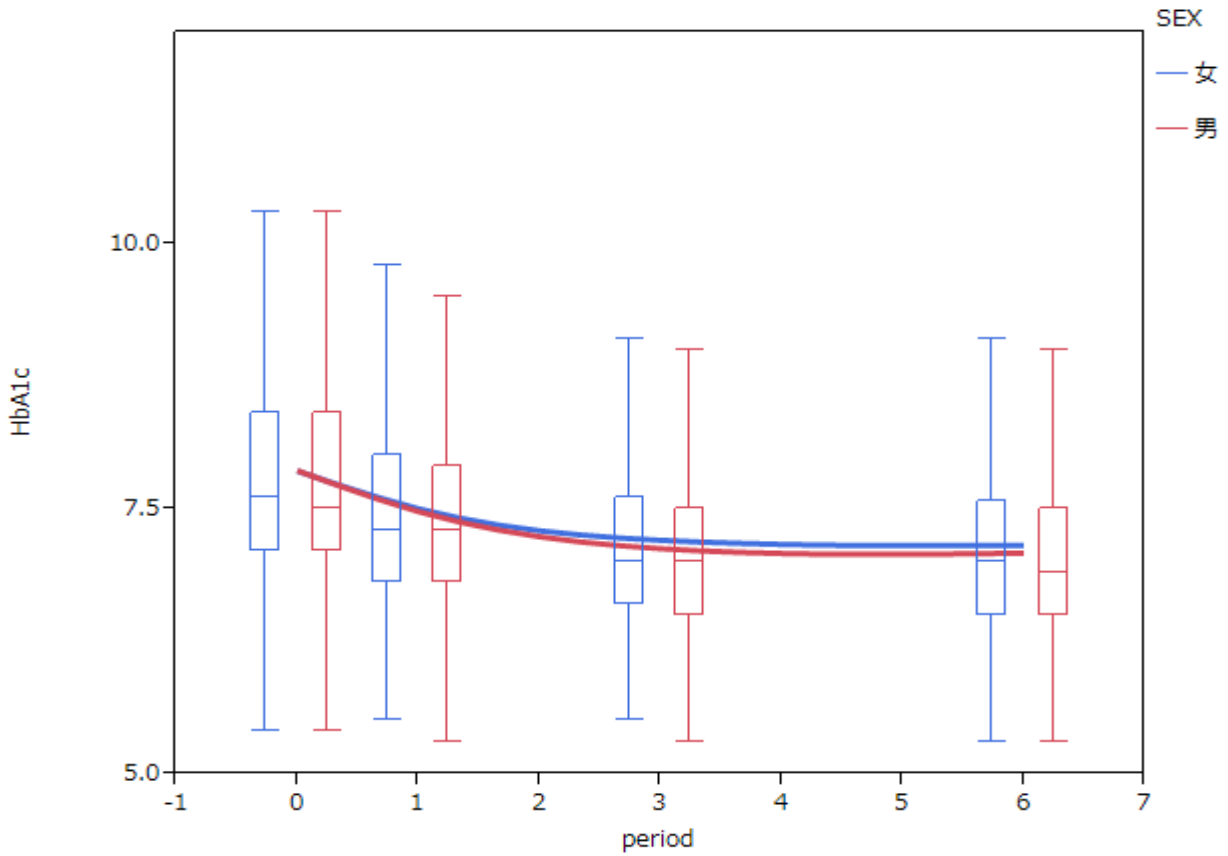
	登録時			1ヶ月後			3ヶ月後			6ヶ月後		
group	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD
1優	39	5.9	0.19	26	6.0	0.39	30	6.2	0.60	24	6.2	0.59
2良	284	6.6	0.19	224	6.5	0.40	215	6.5	0.50	199	6.5	0.58
3可	1323	7.5	0.41	1111	7.2	0.58	1104	7.0	0.68	981	7.0	0.71
4不可	576	9.5	1.10	490	8.7	0.97	465	7.9	1.06	409	7.8	1.24

HbA1cの推移
群別:65歳以上｜65才未満 (外れ値を除いた場合)



	登録時			1ヶ月後			3ヶ月後			6ヶ月後		
age_Group	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD
65歳以上	1230	7.7	1.05	1038	7.4	0.92	1023	7.1	0.85	927	7.1	0.94
65歳未満	987	8.1	1.35	828	7.6	1.12	802	7.3	0.98	699	7.2	1.02

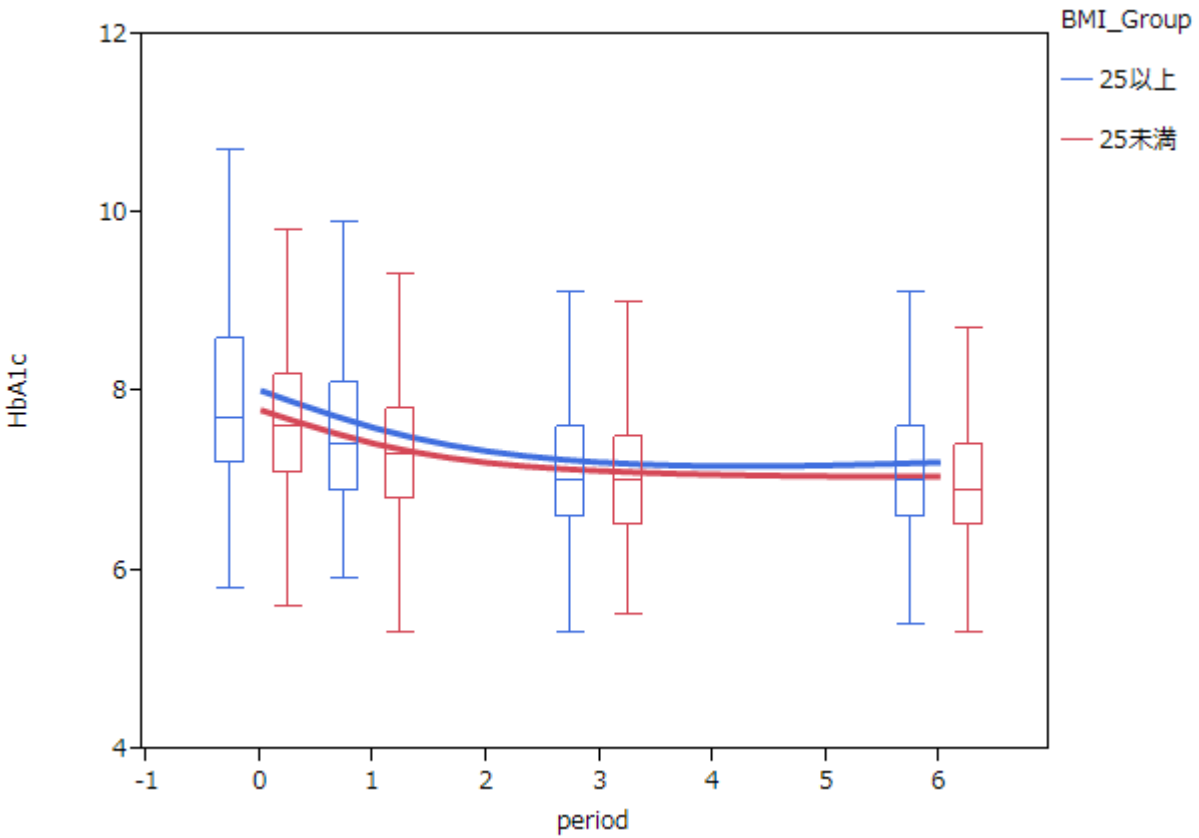
HbA1cの推移
群別:女｜男 (外れ値を除いた場合)



	登録時			1ヶ月後			3ヶ月後			6ヶ月後		
SEX	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD
女	908	7.9	1.19	770	7.5	1.04	747	7.2	0.94	680	7.2	1.02
男	1305	7.9	1.22	1096	7.5	1.01	1079	7.1	0.89	947	7.1	0.94

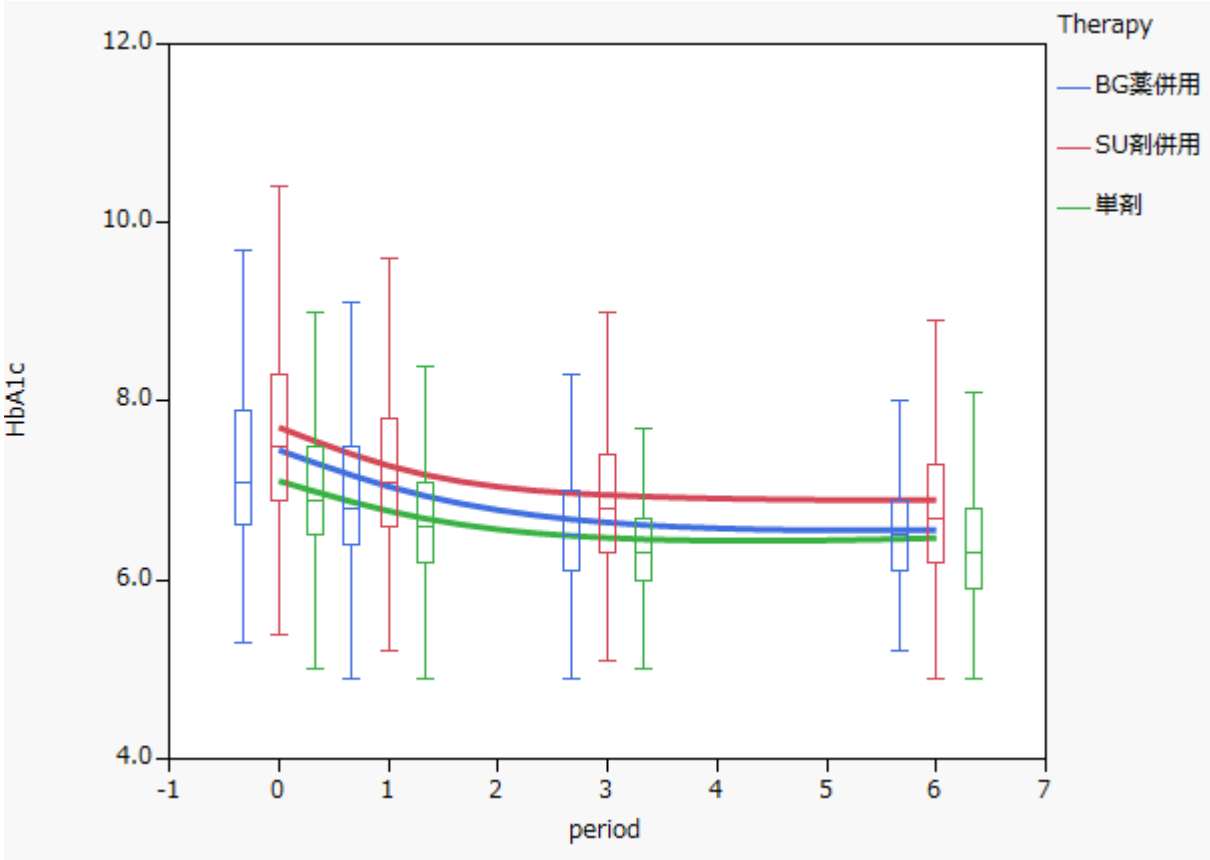
HbA1cの推移

群別:BMI≧25｜<25　(外れ値を除いた場合)

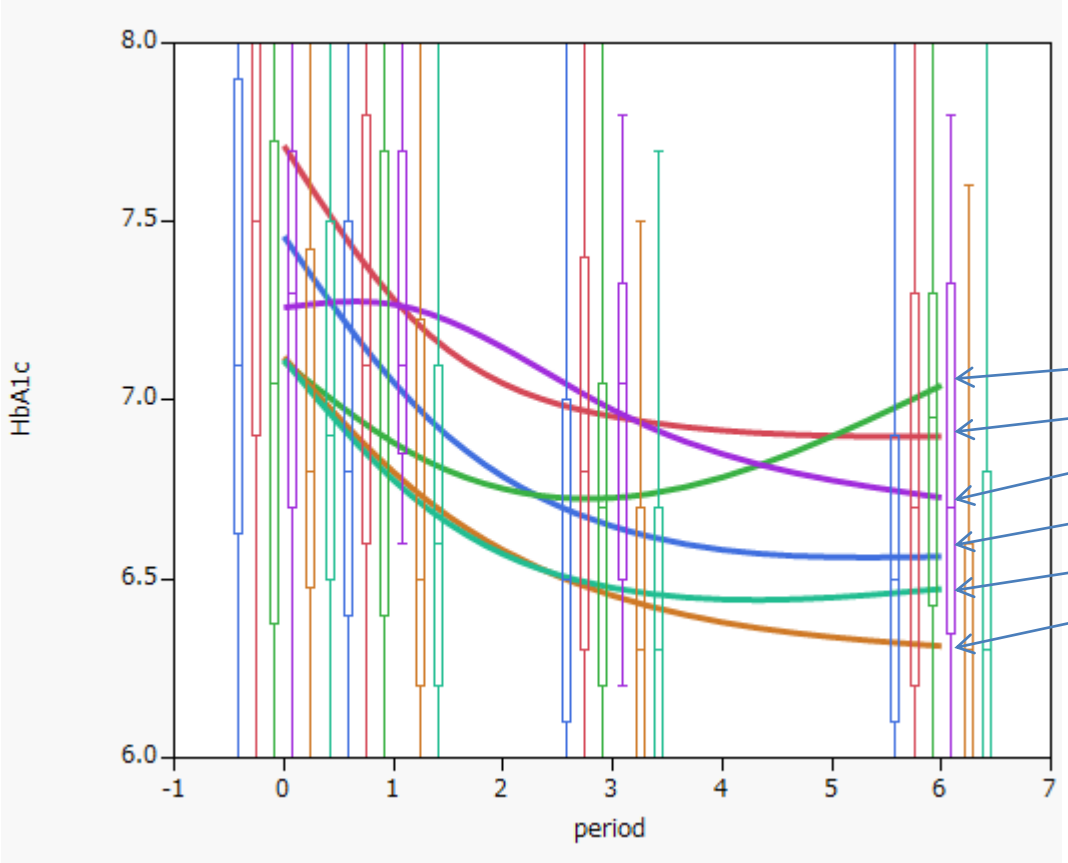


	登録時			1ヶ月後			3ヶ月後			6ヶ月後		
BMI_Group	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD
25以上	535	8.0	1.24	499	7.6	1.03	521	7.2	0.91	534	7.2	0.99
25未満	629	7.8	1.11	594	7.4	0.95	619	7.1	0.84	619	7.1	0.89

HbA1cの推移
群別:糖尿病治療別 (外れ値を除いた場合)



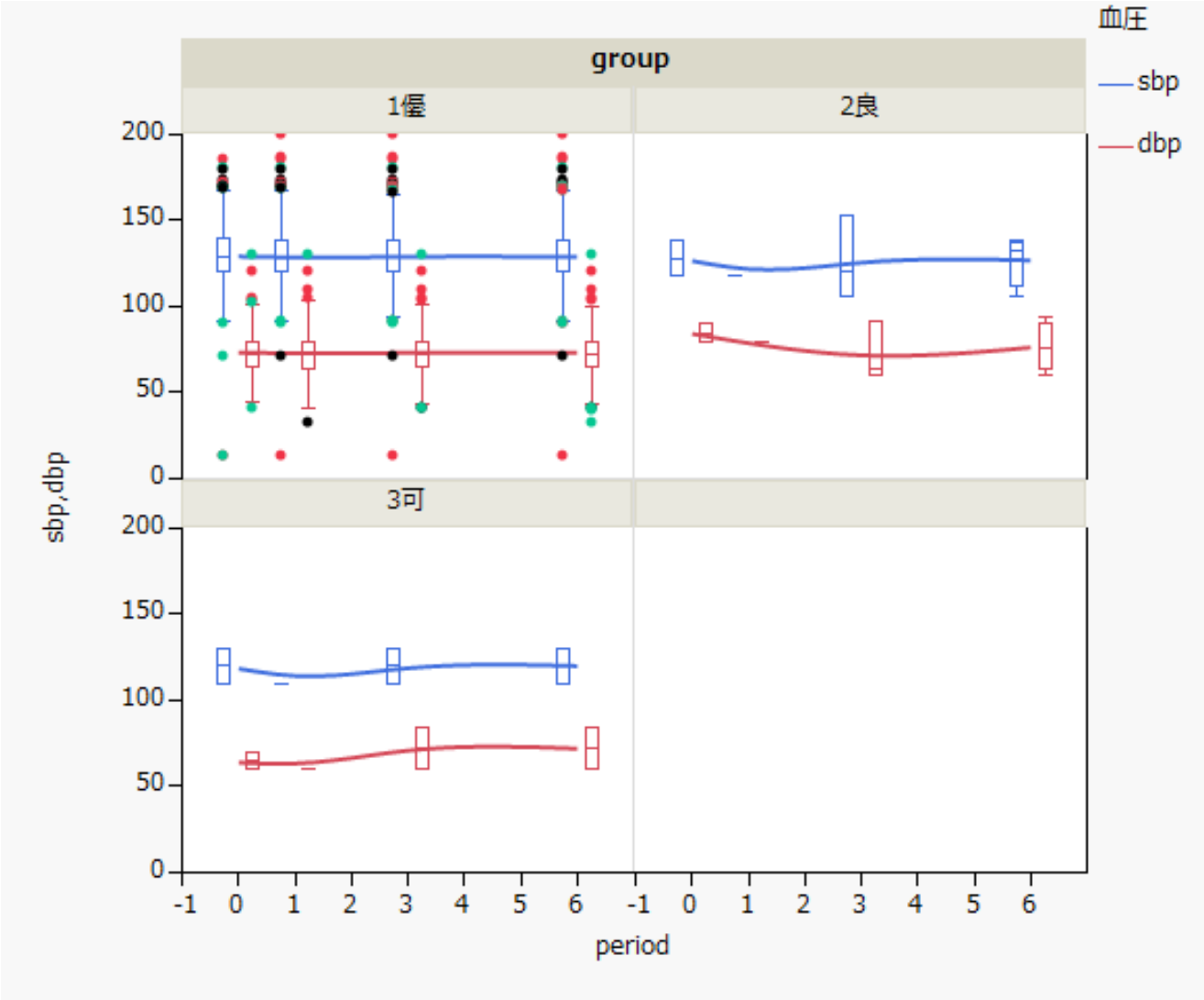
HbA1cの推移
群別:糖尿病治療別 (外れ値を除いた場合)



α-GI併用
SU剤併用
ｲﾝｽﾘﾝ併用
BG薬併用
ｼﾀｸﾞﾘﾌﾟﾁﾝ単剤
ﾁｱｿﾞﾘﾝ薬併用

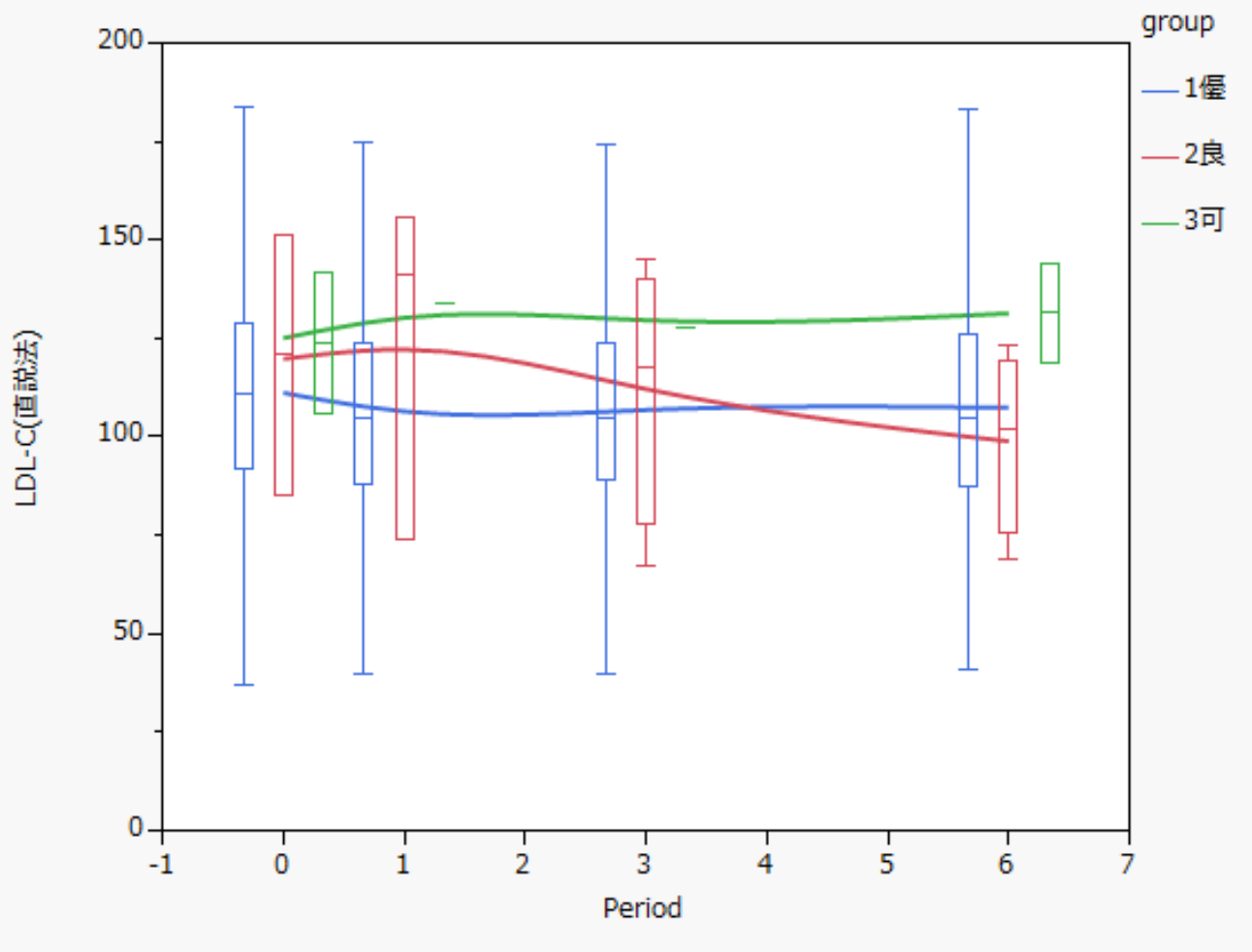
血圧の推移

群別:優(- ∞,6.2],良 [6.2,6.9)可[6.9,8.4)不可 [8.4,∞)

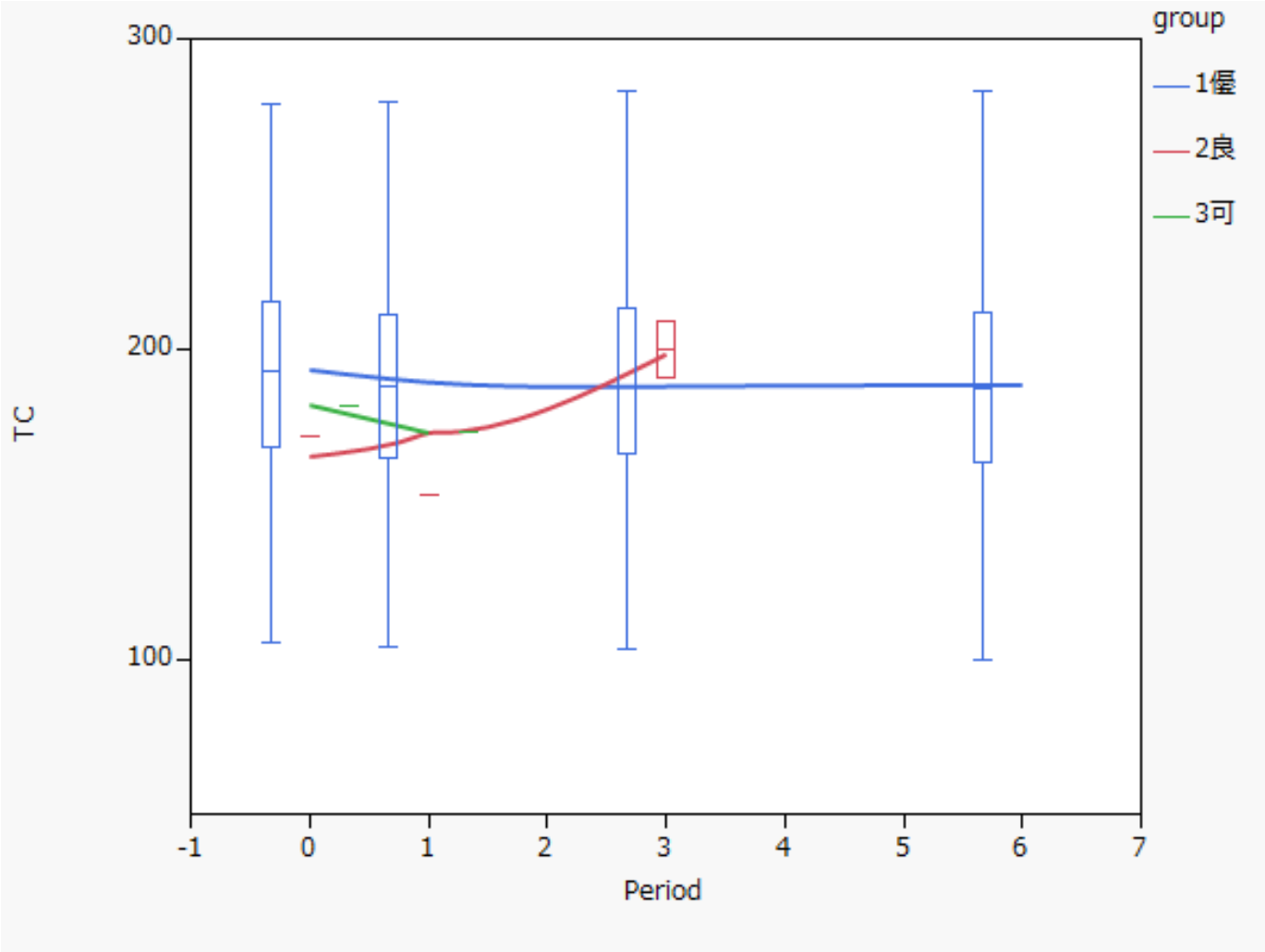


LDL-Cの推移

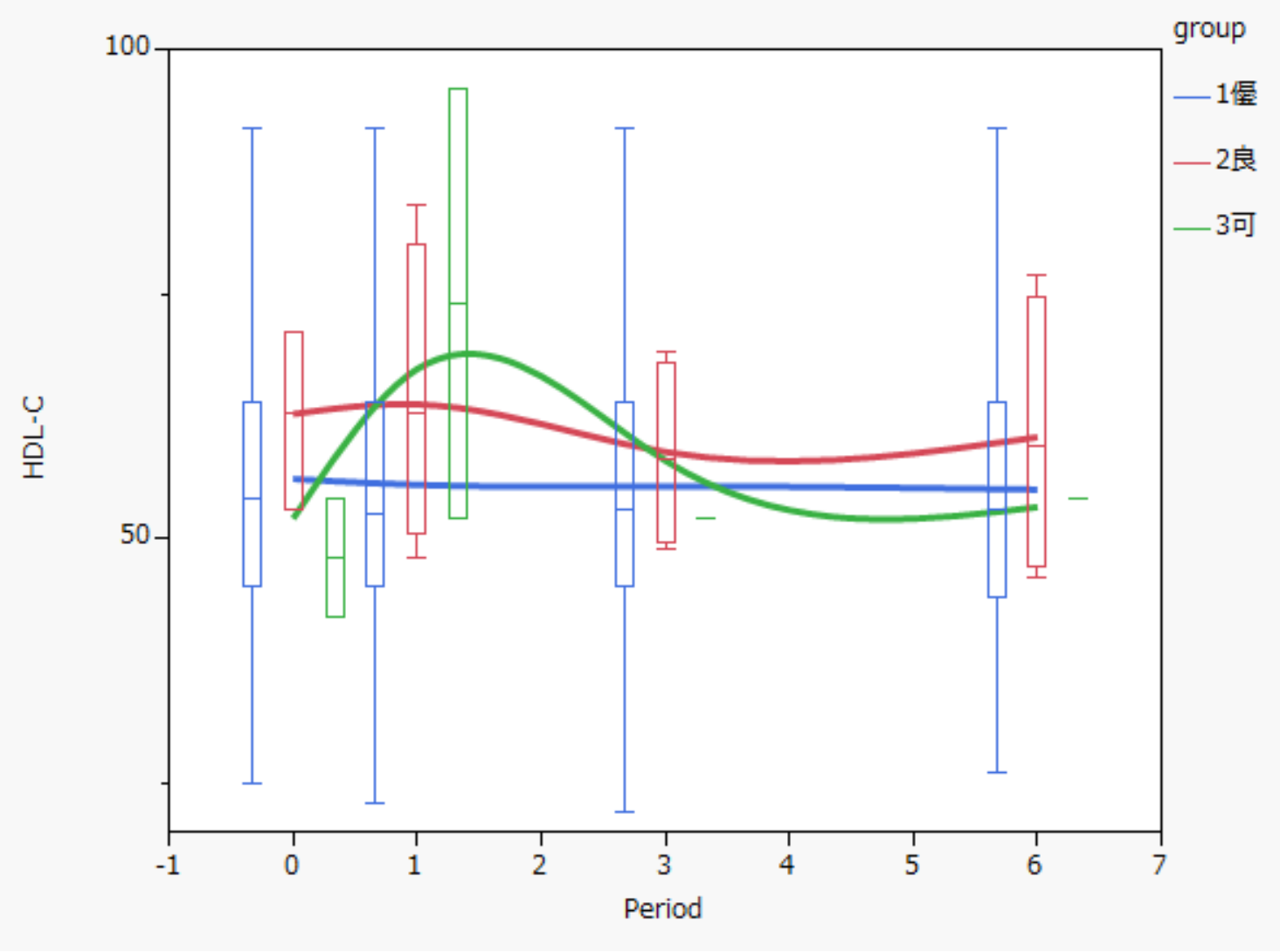
群別:優(- ∞,6.2],良 [6.2,6.9)可[6.9,8.4)不可 [8.4,∞)
（外れ値を除いた場合）



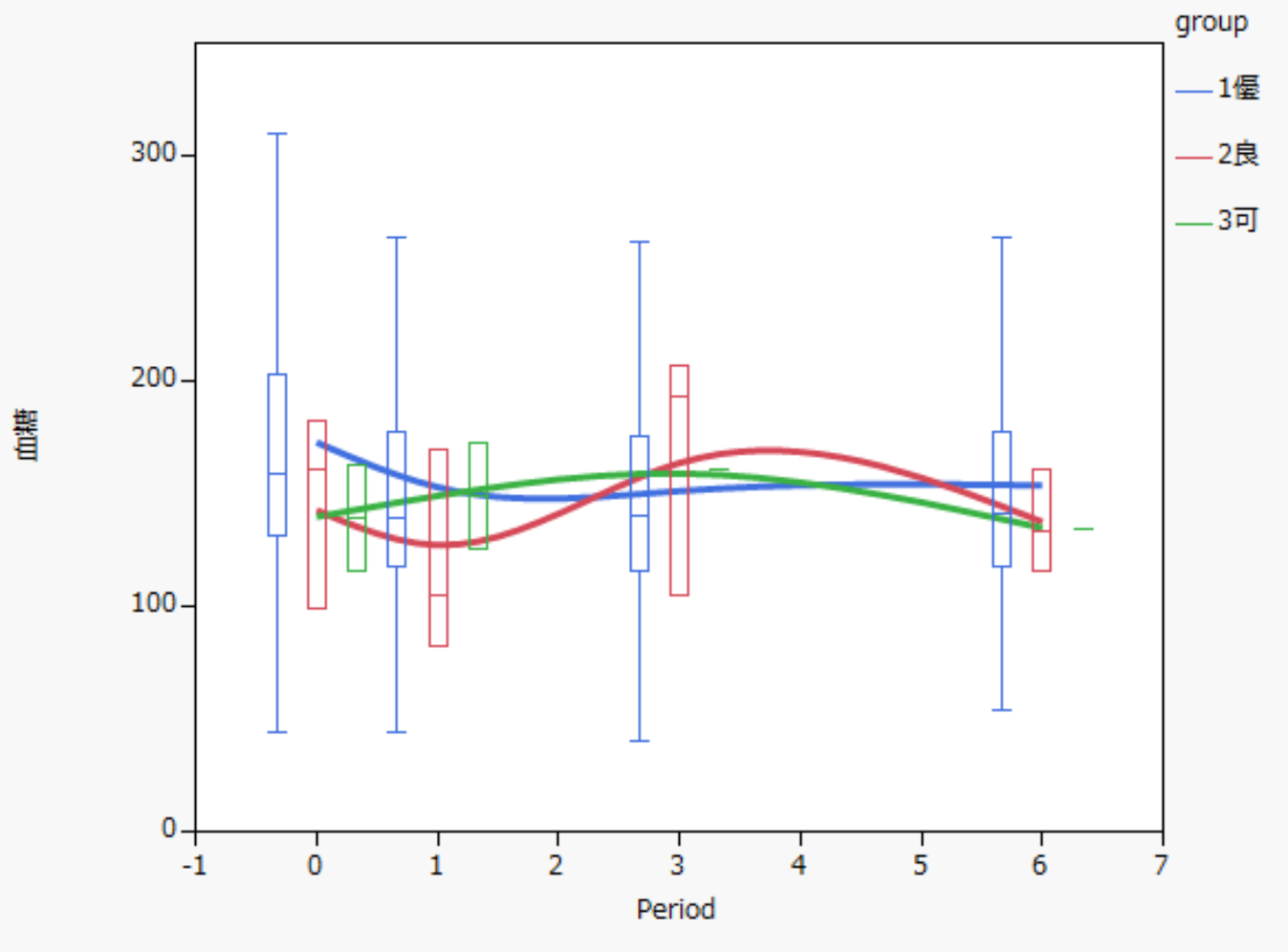
TGの推移
群別:優(- ∞,6.2],良 [6.2,6.9)可[6.9,8.4)不可 [8.4,∞)
（外れ値を除いた場合）



HDL-Cの推移
群別:優(- ∞,6.2],良 [6.2,6.9)可[6.9,8.4)不可 [8.4,∞)
（外れ値を除いた場合）



血糖値の推移
群別:優(- ∞,6.2],良 [6.2,6.9)可[6.9,8.4)不可 [8.4,∞)
（外れ値を除いた場合）



AE情報

	6ヶ月時点			追跡1年次		6ヶ月時点				追跡1年次	
	軽度	中等度	重篤	軽度	中等度	不明	疑い	無	有	疑い	有
低血糖症	33	3	1	3	0	3	18	3	14	1	2
消化器症状	30	9	0	0	0	9	19	1	8	0	0
誘導性 めまい、感覚鈍磨	15	0	0	0	0	6	4	7	0	0	0
AST/ALT 上昇	13	4	1	0	0	7	0	10	1	0	0
皮疹・発疹	13	4	0	0	0	7	3	4	3	0	0
浮腫	10	5	1	0	0	5	3	4	3	0	0
Cre上昇・腎機能障害	3	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0
下痢	2	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
蟻走感	2	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
γ-GTP 上昇	2	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
便秘	2	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
TIA疑い	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
咳・痰	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
血尿	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
高K血症	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
高LDH血症	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
胸痛・歯のぐらつき	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
意識消失	0	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0
腹部膨満	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
急性膵炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
間質性肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高血糖	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
不安定狭心症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
動悸・発汗	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
左下肢(膝下)発赤・腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
手足のかゆみ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発熱・発赤・圧痛・浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
空咳	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
結滞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
閃輝暗転発作	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
足のつっぱり感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
その他	41	13	0	1	1	29	9	14	5	1	1

非致死例　一覧表

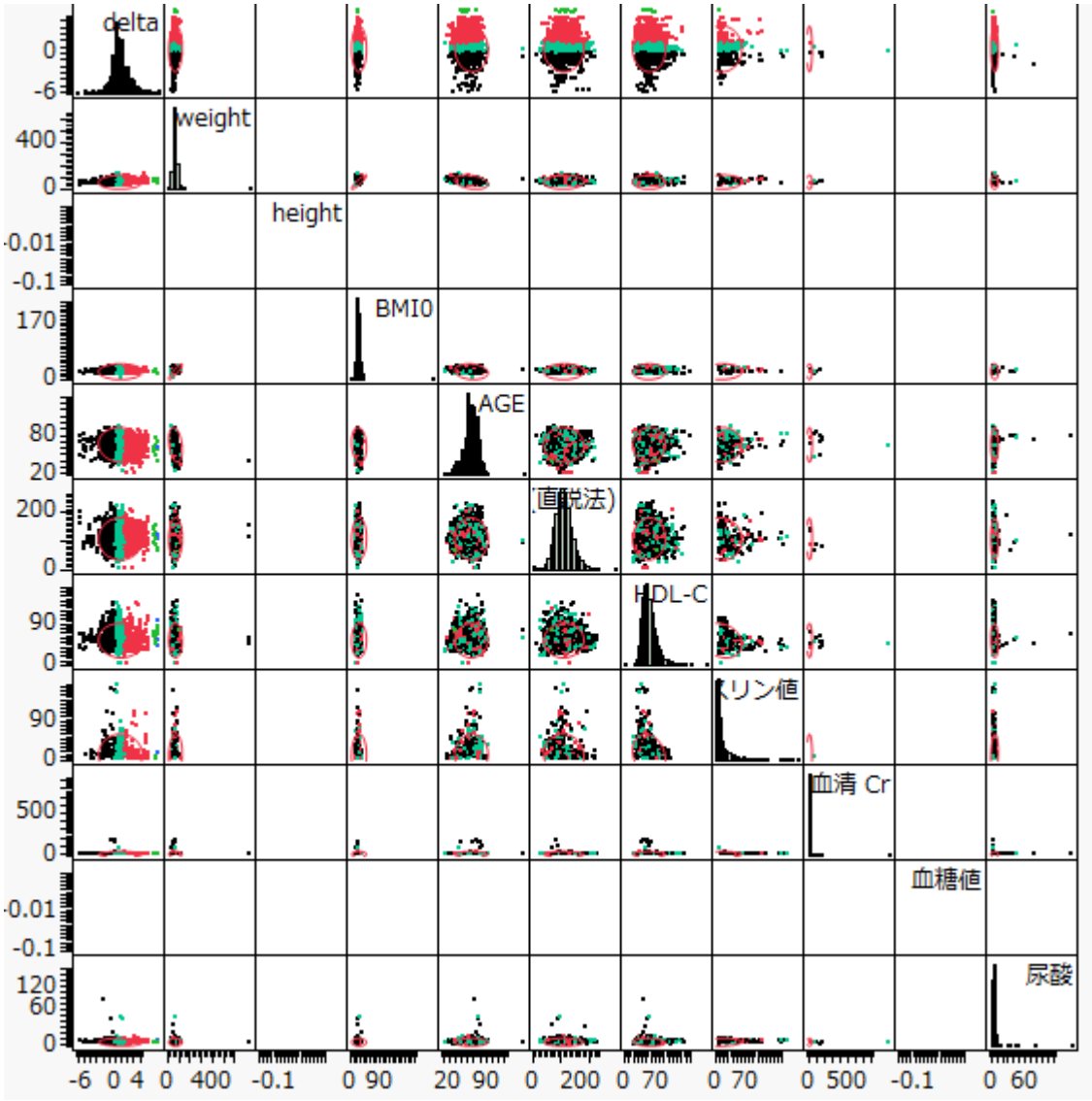
疾患分類		症例数	備考	症例ID
虚血性心疾患	不安定狭心症	4	2011年6月20日	SPI-TKD-036
			2011年9月25日（ＰＣＩ施行）	SPI-SEC-093
			2011年1月2日イベント発生。	SPI-SIR-008
			安静時胸部圧迫感があり、豊橋ハートセンター受診。LAD#6-7に75%狭窄。2010年5月7日同部位にCypher 2.5×28㎜留置。	SPI-YAY-010
脳血管障害	一過性脳虚血発作	4	2012年2月20日イベント発生	SPI-TND-011
			2011年9月28日イベント発生（閃輝暗転発作の訴えあり）	SPI-J01-041
			2011年6月6日イベント発生	SPI-KYK-021
			2010年11月1日イベント発生	SPI-SUG-036
	脳梗塞（アテローム血栓）	1	2011年11月1日	SPI-J01-043
	TIA疑い	1	5/28　一週間前に車の運転中左半側視野がかけた。30分くらいで回復、MRA施行し、一部狭窄あり。抗血小板薬内服スタートTIA疑い。（資料未入手）	SPI-ARA-016
	血行再建術（頸動脈）、けいれん発作	1	2011年12月21日	SPI-GYO-064
低血糖	重症度内訳	43		
	重篤	1	2011年10月3日1ベント発生。外出中に気分不快、倒れる。救急車にて搬送、入院。腎不全急性増悪にて透析	SPI-GYO-029
	中等度	3		
	軽度	30		
	未記載	9		
新規糖尿病イベント	糖尿病網膜症、糖尿病腎症	1	2011年6月初旬イベント発生	SPI-TAN-001
その他	発作性心房細動	1	2011年8月9日イベント発生	SPI-TKD-045
	下痢、空腹感	1	2011年4月中旬	SPI-SO1-008
	悪性腫瘍の新規発症（膵頭部癌）	3	201年8月1日イベント発生	SPI-J01-013
	新規の悪性腫瘍		2011年11月17日イベント発生。	SPI-TKD-037
	悪性腫瘍の新規発症（糖尿病腎症、慢性腎不全の急性増悪）		2011年10月3日イベント発生。	SPI-GYO-029（低血糖症例と同じ）
	薬疹	1	2011年1月18日イベント発生。	SPI-SO2-026
	胆石、胆のう炎	1	2012年4月2日イベント発生。4/19手術施行。5/3軽快、退院	SPI-FUN-142
総計		62		

死亡例一覧

No.	症例ID	死亡診断名	原因	解剖の有無	備考
1	SPI-FUN-145	心筋梗塞	糖尿病、高血圧認知症	あり	イベント発生日 2012年2月29日
2	SPI-GYO-011	急性循環不全（低血圧、多臓器不全）	不詳	なし	イベント発生日　2011年9月15日
3	SPI-GYO-047	脳出血	不詳（関連する疾患：高血圧）	なし	イベント発生日　2012年3月13日。3月27日病院にて永眠された。
4	SPI-FUN-140	肺癌	肺癌	なし	イベント発生日　2012年5月12日病院にて死亡
5	SPI-SGU-191	悪性腫瘍（肺小細胞癌）			2011年5月6日病院にて死亡
6	SPI-RIN-003	播種性胸膜炎	左乳癌肺転移	なし	病院にて死亡
7	SPI-KO2-017	その他		あり	2011年4月8日 の午前1：00頃、家族によって呼吸停止で発見された。他院に運ばれ、午前1：00死亡確認。司法解剖の結果、事件性はなく、他の要因については不明。
8	SPI-SUG-244	心不全	（関連する疾患：糖尿病、高血圧、糖尿病腎症）	なし	2012年3月24日入院、4月27日死亡。心筋梗塞、脳卒中は否定されている。
9		突然死			死因調査中(主治医より、警察に確認していただく)

[6ヶ月間HbA1cの減少量]と各変数の相関

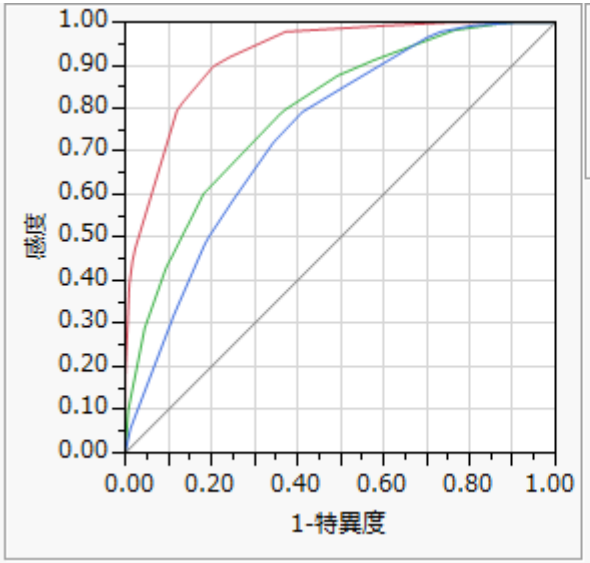
delta	Corr
weight	0.0427
height	0.0000
BMI0	-0.0033
AGE	-0.0516
LDL-C(直説法)	0.0022
HDL-C	-0.0294
インスリン値	-0.0047
血清 Cr	-0.0111
血糖値	0.0000
尿酸	-0.0415



- 高い相関は認められなかった。
- 欠測値が多いためpairwize法により推定した。
- 色分けはHbA1cの6ヶ月間の降下度の評価[優/良/可/不可]に従った。

[6ヶ月間HbA1cの減少量]に対する寄与する変数の探索

- [方法] 現時点で得られているﾃﾞｰﾀは欠測が多く、重回帰やﾛｼﾞｽﾃｨｯｸﾓﾃﾞﾙ等の多変量的なﾓﾃﾞﾙを当てはめることができないため、[6ヶ月間HbA1cの減少量]をHigh, Middle, Lowの3群におとしたﾃﾞｰﾀに対して、Recursive Partitioningの手法を適用して、3群に分類することに関与すると推定される因子を探索した。
- [結果]　HbA1c_baseline値,血小板値,SU薬,ﾍﾓｸﾞﾛﾋﾞﾝ,SBP, BMI, 中性脂肪, γ-GDP　等が浮上した。これらの変数を用いたモデルにより元のﾃﾞｰﾀから、HbA1cの減少を予測した結果を示す。(識別率66.1%)



deltarank	曲線の下の面積
High	0.9231
low	0.7920
Middle	0.7468

		予測値			
		High	Middle	Low	total
実測値	High	920	220	4	1144
	(%)	20.8	5.0	0.1	25.8
	Middle	288	1485	292	2065
	(%)	6.5	33.5	6.6	46.6
	Low	116	584	524	1224
	(%)	2.6	13.2	11.8	27.6
	total	1324	2289	820	4433
	(%)	29.9	51.6	18.5	100.0

結論

- 研究デザイン
  - HbA1c等の代用エンドポイントに加え、心血管イベント等の 真のエンドポイント を長期間観察する、質の高い前向き観察研究である。
- 実施体制
  - 代謝内分泌内科、循環器内科に加え、順天堂大学臨床研究センターの生物統計家やデータマネージメント部門が支援し、バイアスや利益相反 を最小化した、アカデミックPMSである。
- 現状
  - 解析した症例の約8割でシタグリプチンによる血糖降下作用を認めた。ベースライン値と比べ、平均約9.5%の減少をみた
  - ベースライン値の成績が悪い症例ほどHbA1cの値や血糖降下作用の度合いが高いことが認められた。
  - 現時点で収集されているデーたでは、心血管イベントの発現抑制効果が分析できる段階ではない。
  - 薬剤由来とは認められない死亡例が9症例出ている。危惧された膵炎、間質性肺炎などは認められていないが、低血糖は発現している。誘導性 めまい・感覚鈍磨の発現した症例が10数例認められているが、詳細な検討の結果、問題ともくされる症例は1症例程度と考えられた。

- 現在、収集できたデータは全体の70%程度であり、また、データ・クリーニングが完了していない。この作業を完遂し、症例の併用薬剤の投与パターンを追跡することにより、Adverse Event発現との関係が解明できる可能性があることが示唆された。本試験のデータに関する問合せ、および Follow up Studyの方もご協力をお願いいたします。