



|              |   |
|--------------|---|
| Title        | 1 型糖尿病発症に関連する要因の探索  |
| Author(s)    |   |
| Citation     | 令和6（2024）年度学部学生による自主研究奨励事業<br>研究成果報告書．2025  |
| Version Type | VoR   |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/101281">https://hdl.handle.net/11094/101281</a> |
| rights       |   |
| Note         |   |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

## 令和6年度大阪大学未来基金「学部学生による自主研究奨励事業」研究成果報告書

|   |  |          |                      |    |    |  |  |  |  |
|---|--|----------|----------------------|----|----|--|--|--|--|
| ふりがな氏名  | くにもとななさ<br>国本七咲  | 学部<br>学科 | 薬学部薬学<br>科           | 学年 | 1年 |  |  |  |  |
| ふりがな<br>共同<br>研究者氏名   | こばやしみな<br>小林未奈   | 学部<br>学科 | 薬学部薬学<br>科           | 学年 | 1年 |  |  |  |  |
|   | うえのたまき<br>上野環  |          | 外国語学部<br>アラビア語<br>専攻 |    | 2年 |  |  |  |  |
|   |  |          |                      |    | 年  |  |  |  |  |
| アドバイザー教員<br>氏名  | 幡生あすか  | 所属       | 薬学研究科                |    |    |  |  |  |  |
| 研究課題名   | 1型糖尿病発症に関連する要因の探索  |          |                      |    |    |  |  |  |  |
| 研究成果の概要   | 研究目的、研究計画、研究方法、研究経過、研究成果等について記述すること。必要に応じて用紙を追加してもよい。(先行する研究を引用する場合は、「阪大生のためのアカデミックライティング入門」に従い、盗作剽窃にならないように引用部分を明示し文末に参考文献リストをつけること。) |          |                      |    |    |  |  |  |  |
| <b>【背景・研究目的】</b><br>1型糖尿病は、膵島の $\beta$ 細胞によるインスリン分泌不足を特徴とする慢性自己免疫代謝障害である。成因別では自己免疫性(1A型)と特発性(1B型)に、発症様式別では急性発症、緩徐進行、劇症に分類される[1]。発症率は、日本では年間10万人当たり1.4~2.2人、フィンランドでは年間60.9人で、地域差が大きい[2]。患者数は、世界に約840万人[3]、日本に約10~14万人[2]という報告がある。1型糖尿病の問題点として、患者の日常生活が制約されるということが挙げられる。現在の標準治療はインスリン補充療法で、患者の負担は大きい。継続的に上昇する血糖をインスリンにより低下させるだけでなく、食事の計画、運動、旅行など様々な場面で、低血糖症を防ぐために常に準備が必要である。また、急性1型糖尿病では、発症初期に症状が急速に進行することがあり、迅速な対応が必要である。現在考えられている1型糖尿病発症の要因は、ヒト白血球抗原(HLA: Human leukocyte antigen)、自己免疫(T細胞性細胞性免疫、体液性免疫)、医薬品に関連するもの(免疫チェックポイント阻害薬、好酸球増加症および全身症状を伴う薬物発疹)、妊娠、ウイルス感染、ワクチン接種などである[4]。ウイルス感染に関して、1型糖尿病発症に関連があると考えられているウイルスのひとつがエンテロウイルスである。エンテロウイルスは、腸管で増殖するウイルスの総称であり、手足口病、ヘルパンギーナ等の原因ウイルスである。ヒトの膵 $\beta$ 細胞は、エンテロウイルス、特にコクサッキーウイルスB群による感染を受けやすい事が報告されている[5]。そこで、エンテロウイルス感染と1型糖尿病発症との関連が明確になれば、ウイルス感染歴がある患者に対して1型糖尿病の兆候を早期に捉える一助になるのではないかと考え、診療記録を用いて1型糖尿病発症前のウイルス感染歴等を調査する事を計画した。また、1型糖尿病発症の要因として挙げられている、自己免疫、医薬品、ワクチン接種などの項目についても、影響を検討する必要がある。そこで、医薬品の影響による1型糖尿病発症について自発報告データベースを分析する事を考えた。自発報告データベースによる分析から得られたシグナルの有無や医薬品の使用から有害事象発症までの日数の情報を、診療記 |  |          |                      |    |    |  |  |  |  |

録で情報を収集する際の参考にする。すなわち、本研究では、① 診療記録を用いた1型糖尿病発症に関連する要因の探索と、② 自発報告データベースを用いた免疫チェックポイント阻害薬の有害事象のシグナル検出を行う事を計画した。

## 【研究方法】

### 研究① 診療記録を用いた1型糖尿病発症に関連する要因の探索

大阪大学医学部附属病院における、1) 成人1型糖尿病患者を症例群（ケース）とし、1) と年齢等をマッチさせた 2) 成人内科系診療科受診患者を対照群（コントロール）にとし、既往歴、薬歴等を診療記録より収集し比較する。暴露群は1型糖尿病発症前にエンテロウイルスに感染した患者、非暴露群は受診前にエンテロウイルスに感染していない患者とし、カイ2乗検定を行う。また、多変量解析として、ロジスティック回帰分析を行う。説明変数として、エンテロウイルス感染の有無に加え、性別、家族歴、生活習慣（喫煙、飲酒）、1型糖尿病以外の自己免疫疾患の有無、副作用として1型糖尿病発症の報告例がある医薬品処方の有無等を設定する。

### 研究② 自発報告データベースを用いた免疫チェックポイント阻害薬の有害事象のシグナル検出

自発報告データベースとして、FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) を使用して、シグナル分析を実施した。研究①の結果と比較するために<sup>注1</sup>、①と同時期、すなわち2022年第1四半期から2023年第4四半期にFAERSに報告された症例に限定した。集計・解析には、大阪大学大学院薬学研究科の浅野らが開発中のFAERSデータベース解析アプリ Adverse Event Statistical Tool (AEST)<sup>注2</sup>を用いた<sup>注3</sup>。

<sup>注1</sup> 本報告書作成時点で①は倫理審査申請中のため結果の比較は実施できていない。

<sup>注2</sup> 浅野他. 第6回フレッシューズ・カンファランス. 京都. 2023年6月11日

<https://fc.jsphcs.jp/2023/fc6-program.pdf>

<sup>注3</sup> 有害事象名は MedDRA バージョン 27.1 の PT (Preferred Terms) を使用した。

## 【研究経過】

①について、調査項目等を決定し、研究計画を倫理審査委員会に提出した。現在、倫理審査申請中であり、承認を得られたのち、調査を実施する予定である。そのため、本報告書では②について研究成果を報告する。

## 【研究成果】

### (1) シグナル検出の対象とする医薬品の選択

独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医療用医薬品の情報検索 [6] において、項目内検索で検索範囲を「副作用」とし、「1型糖尿病」が含まれる医薬品を検索したところ、40件の医薬品が抽出され、うち6件は免疫チェックポイント阻害薬（アテゾリズマブ、アベルマブ、セミプリマブ、デュルバルマブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブ）であった。次に、これら6件の免疫チェックポイント阻害剤のうち、アテゾリズマブ、アベルマブ、ペムブロリズマブについてシグナル分析を実施した。

### (2) 1型糖尿病に関するシグナル分析

アテゾリズマブ、アベルマブ、ペムブロリズマブについて、2022年第1四半期から2023年第4四

半期に FAERS に報告された症例を対象とし、1 型糖尿病 (PT: Type 1 diabetes mellitus)、劇症 1 型糖尿病 (PT: Fulminant type 1 diabetes mellitus) についてシグナルの有無を確認した。報告オッズ比 (reporting odds ratio: ROR) の 95%信頼区間の下限値が 1 を超える時にシグナル有りと判定し、シグナルが検出された場合は、報告数及び ROR を集計した (表 1、2)。表 1 は報告地域を限定せずに集計したもの (以下、「世界」と記載する)、表 2 は報告地域を日本に限定したもの (以下、「日本」と記載する) である。

報告地域を限定しない場合、対象とした 3 つの医薬品全てにおいて 1 型糖尿病、劇症 1 型糖尿病ともシグナルが検出された (表 1)。一方、報告地域を日本に限定した場合、アベルマブは劇症 1 型糖尿病のみ、ペムブロリズマブは 1 型糖尿病のみシグナルが検出された。アテゾリズマブ及びアベルマブの劇症 1 型糖尿病の報告は全て日本からの報告によるものであった。劇症 1 型糖尿病は 2000 年に今川らが報告した糖尿病のサブタイプである [7]。そのため、日本からの報告では、PT として劇症 1 型糖尿病が用いられる機会が多かったのではないかと考えた。

表 1 医薬品別 報告数・ROR・シグナルの有無 (世界)

|   | 報告数 | ROR (95%信頼区間)            | シグナルの有無 |
|---|-----|--------------------------|---------|
| <b>PT: Type 1 diabetes mellitus</b>           |     |                          |         |
| アテゾリズマブ                                       | 92  | 22.93 (22.93 - 28.17)    | 有       |
| アベルマブ   | 3   | 12.61 (4.07 - 39.14)     | 有       |
| ペムブロリズマブ                                      | 239 | 35.83 (31.49 - 40.77)    | 有       |
| <b>PT: Fulminant type 1 diabetes mellitus</b> |     |                          |         |
| アテゾリズマブ                                       | 24  | 22.48 (15.03 - 33.64)    | 有       |
| アベルマブ   | 14  | 223.76 (132.13 - 378.92) | 有       |
| ペムブロリズマブ                                      | 40  | 22.22 (16.24 - 30.40)    | 有       |

表 2 医薬品別 報告数・ROR・シグナルの有無 (日本)

|   | 報告数 | ROR (95%信頼区間)        | シグナルの有無 |
|---|-----|----------------------|---------|
| <b>PT: Type 1 diabetes mellitus</b>           |     |                      |         |
| アテゾリズマブ                                       | 54  | 6.30 (4.79 - 8.27)   | 有       |
| アベルマブ   | -   | -                    | 無       |
| ペムブロリズマブ                                      | 89  | 4.54 (3.66 - 5.63)   | 有       |
| <b>PT: Fulminant type 1 diabetes mellitus</b> |     |                      |         |
| アテゾリズマブ                                       | 24  | 1.97 (1.32 - 2.95)   | 有       |
| アベルマブ   | 14  | 10.98 (6.47 - 18.64) | 有       |
| ペムブロリズマブ                                      | -   | -                    | 無       |

### (3) 有害事象発現までの日数に関する検討

(2) と同様にアテゾリズマブ、アベルマブ、ペムブロリズマブを対象医薬品とした。また、(2) と異なり、PT は限定せず、FAERS に報告された全ての有害事象を対象とした。

報告された有害事象の件数と、対象となる医薬品の使用開始から有害事象発現までの日数をヒスト

グラムにしたものを図1に示す。ワイブル分布の形状パラメータ $\beta$ は0.64から0.73であり、いずれの医薬品も $1 > \beta > 0$ の初期故障型を示した。

また、3つの医薬品全てにおいて、およそ7日（1週間）に1回の間隔で報告数が増加する日（ピーク）があった。これは、今回対象とした医薬品の投与間隔がいずれも1週間の倍数（アテゾリズマブ：2週間間隔または3週間間隔、アベルマブ：2週間間隔、ペムブロリズマブ：3週間間隔または6週間間隔）であるためと考えた。投与直後に発現する有害事象が報告された、あるいは来院時に有害事象が発見され報告された事により周期的な報告数の増加に繋がったと考えられる。また、前述のように周期的なピークを示すものの、全体的な有害事象の報告件数は、投与開始日から日数が経過するに伴い減少傾向を示した。この事から、いずれの医薬品も特に投与開始初期の有害事象発現に十分注意する必要がある事が示唆された。今回、個々の有害事象について発現までの日数に関する検討はできなかったため、今後、1型糖尿病、劇症1型糖尿病を含む個々の有害事象発現までの日数を精査したいと考えている。

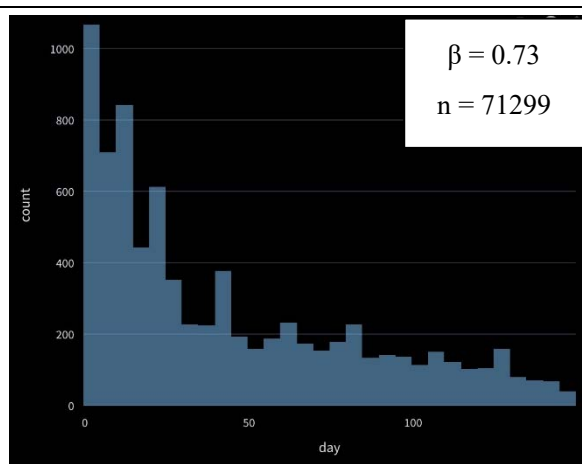
### 【謝辞】

本研究計画の立案及び倫理審査の申請にあたりご指導賜りました、大阪大学大学院薬学研究科 池田賢二教授に深謝いたします。

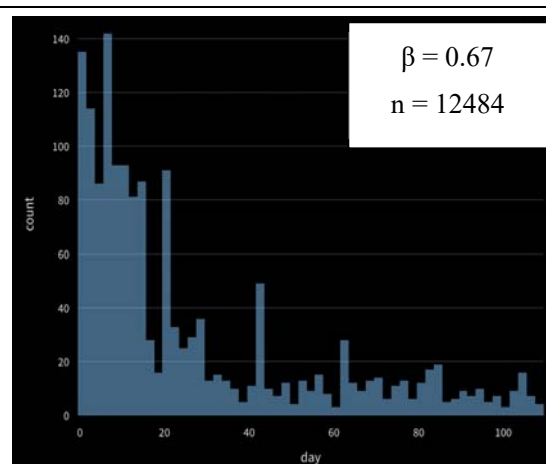
シグナル分析に関して、大阪大学大学院薬学研究科大学院生 浅野弘斗氏に開発中のAESTを使用させて頂きました。また、AESTの使用法に関してご指導頂くと共に研究の進め方について助言を頂きました。ここに感謝の意を表します。

### 【参考文献】

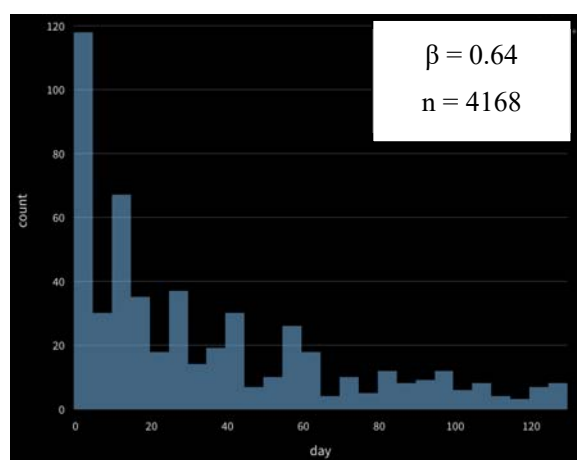
- [1] 日本糖尿病学会 (2024). 『糖尿病診療ガイドライン 2024』. 南江堂 .  
<https://www.jds.or.jp/uploads/files/publications/gl2024/01.pdf>
- [2] Atkinson, M. A., Eisenbarth, G. S., & Michels, A. W. (2014). Type 1 Diabetes. *Lancet*, 383(9911):69-82.
- [3] Gregory, G. A., Robinson, T. G., Linklater, S. E., Wang, F., & Colagiuri, S. (2022). Global Incidence, Prevalence, and Mortality of Type 1 Diabetes in 2021 with Projection to 2040: A Modelling Study. *National Library of Medicine*, 10(10), 741–760. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36113507/>
- [4] Junlin, Q., Wenfeng, Y., & Shuoming, L. (2023). Fulminant Type 1 Diabetes: Focusing on Triggering Factors. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 40(2).  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/dmrr.3731>
- [5] Jalilian, F. A., & Ghasemi, H. (2024). The Association between Enterovirus (EV) Infection and the Risk of Type 1 Diabetes: A Meta-Analysis. *International Journal of Diabetes in Developing Countries*, 44, 220–227.
- [6] 医療用医薬品の添付文書情報. (n.d.). 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 .  
[https://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu\\_tenpu\\_base.html](https://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu_tenpu_base.html) (2024年12月16日アクセス)
- [7] Imagawa, A., Hanafusa, T., Miyagawa, J., & Matsuzawa, Y. (2000). A Novel Subtype of Type 1 Diabetes Mellitus Characterized by a Rapid Onset and an Absence of Diabetes-Related Antibodies. *The New England Journal of Medicine*, 342(5), 301–307.



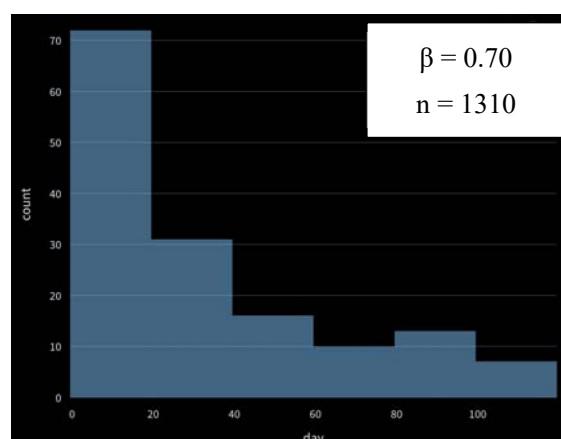
(a) アテゾリズマブ (世界)



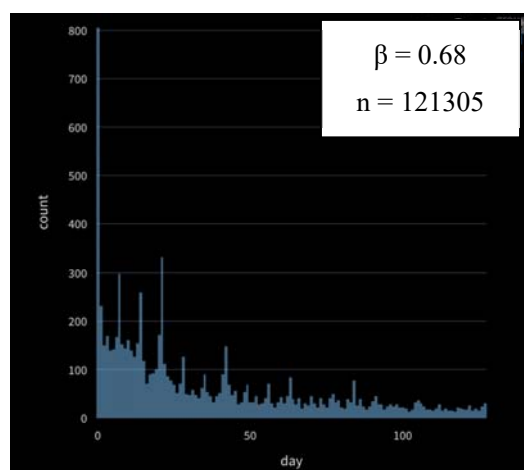
(b) アテゾリズマブ (日本)



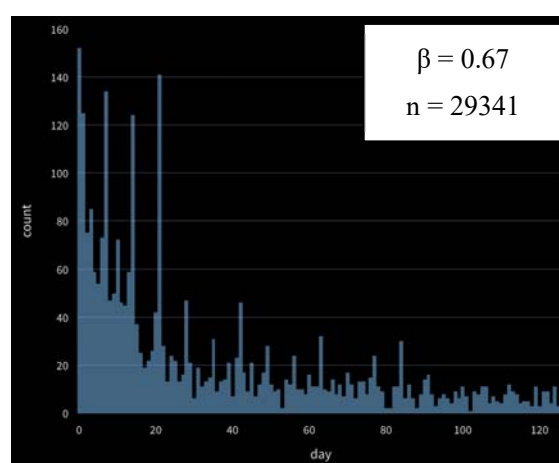
(c) アベルマブ (世界)



(d) アベルマブ (日本)



(e) ペムブロリズマブ (世界)



(f) ペムブロリズマブ (日本)

図1 対象医薬品の使用開始から有害事象発現までの日数

グラフは全て縦軸：件数、横軸：対象医薬品の使用開始から有害事象発現までの日数を示す。

各図中における $\beta$ はワイブル分布の形状パラメータ、 $n$ は症例数を示す。

ヒストグラムの作成には AEST を用いた。