

学位論文の要旨

Comparison of the Effectiveness of Once-Daily Alogliptin/Metformin and Twice-Daily Anagliptin/Metformin Combination Tablet in a Randomized, Parallel-Group, Open-Label Trial in Japanese Patients with Type 2 Diabetes.

(日本人 2 型糖尿病患者における
アログリプチン・メトホルミン配合錠 1 日 1 回投与と
アナグリプチン・メトホルミン配合錠 LD 1 日 2 回投与の
有効性の比較)

June, 2023
(2023 年 6 月)

Shunsuke Yamazaki

山崎 俊介

Department of Endocrinology and Metabolism,
Yokohama City University Graduate School of Medicine
横浜市立大学 大学院医学研究科 医科学専攻
分子内分泌・糖尿病内科学

(Doctoral Supervisor : Yasuo Terauchi, Professor)
(指導教員 : 寺内 康夫 教授)

Comparison of the Effectiveness of Once-Daily
Alogliptin/Metformin and Twice-Daily Anagliptin/Metformin
Combination Tablet in a Randomized, Parallel-Group,
Open-Label Trial in Japanese Patients with Type 2 Diabetes.

(日本人 2 型糖尿病患者における
アログリプチン・メトホルミン配合錠 1 日 1 回投与と
アナグリプチン・メトホルミン配合錠 LD 1 日 2 回投与の
有効性の比較)

<https://doi.org/10.1007/s13300-022-01292-2>

1. 序論

2 型糖尿病は、インスリン分泌低下とインスリン抵抗性を主たる病態とする疾患である。経口血糖降下薬の dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬はインスリン分泌促進薬、メトホルミンはインスリン抵抗性改善薬であり、両者の組み合わせは合理的な治療法であると考えられる。また、DPP-4 阻害薬とメトホルミンの併用療法は、別の理由からも効果が期待できる。消化管で分泌されるホルモンである glucagon-like peptide-1 (GLP-1) は、血糖値依存性のインスリン分泌を促進することで血糖値を改善するが、GLP-1 は DPP-4 によって速やかに分解され、その生理活性を失う。DPP-4 阻害薬は、GLP-1 の不活性化を阻害することにより、インスリン分泌を促進する薬剤である。メトホルミンは GLP-1 分泌促進作用も有しており (McCreight et al., 2016) , DPP-4 阻害薬とメトホルミンの併用により、メトホルミンによって増加した GLP-1 の分解が抑制され、相加効果により血糖コントロールを改善させることが期待される。

近年、DPP-4 阻害薬とメトホルミンの配合剤が開発され、1 日 1 回投与の配合剤と 1 日 2 回投与の配合剤が使用可能となっている。しかし、メトホルミンの半減期は約 5 時間と短いため、メトホルミンの 1 日の総投与量が同等であっても、DPP-4 阻害薬とメトホルミンの併用による相加効果の観点から、1 日 1 回投与の配合剤と 1 日 2 回投与の配合剤では有効性が異なる可能性がある。DPP-4 阻害薬とメトホルミンの配合剤において、メトホルミンの 1 日の総投与量が同等のとき、1 日 1 回投与の配合剤と 1 日 2 回投与の配合剤の有効性を比較した報告はこれまでにない。経口血糖降下薬の服用回数が増えるほど、アドヒアランスが低下

することが報告されているため、仮に 1 日 1 回投与の配合剤と 1 日 2 回投与の配合剤の有効性に差がなかった場合、1 日 1 回投与の配合剤の方が服薬回数の点で有利である。そこで本研究では、DPP-4 阻害薬とメトホルミンの配合剤であるアログリプチン/メトホルミン配合錠（アログリプチン 25 mg+メトホルミン 500 mg）の 1 日 1 回投与と、アナグリプチン/メトホルミン配合錠 low dose (LD)（アナグリプチン 100 mg+メトホルミン 250 mg）の 1 日 2 回投与の有効性を比較検討した。

2. 研究材料と方法

本研究は、外来通院中の 2 型糖尿病患者を対象として実施した単施設無作為化非盲検並行群間比較試験である。本研究は藤沢市民病院倫理委員会の承認を得て実施された（承認番号 F2018049）。メトホルミン 250 mg を 1 日 2 回、8 週間以上服用し、HbA1c 7.0-11.0%の患者を対象とした。DPP-4 阻害薬、GLP-1 受容体作動薬、インスリンを使用中の患者は除外した。参加者は、アログリプチン/メトホルミン配合錠 1 日 1 回投与群 (Alo/Met 群) とアナグリプチン/メトホルミン配合錠 LD 1 日 2 回投与群 (Ana/Met 群) に無作為に割り付けられた。主要評価項目は介入時から 12 週後の HbA1c の差とし、非劣性マージンを 0.4%とした。副次評価項目は空腹時血糖値、BMI、アドヒアランスとした。

3. 結果

スクリーニングされた 52 名の患者のうち、48 名が本研究に参加した。Alo/Met 群に 24 名、Ana/Met 群に 24 名がランダムに割り付けられた。脱落は各群 2 名ずつであった。Intention-to-treat (ITT) 解析を行い、介入時から 12 週目までの HbA1c の変化量の調整済み平均値（標準誤差）は、Alo/Met 群で -0.75 (0.109)%, Ana/Met 群で -0.65 (0.109)% であり、群間差 (Alo/Met 群-Ana/Met 群) は -0.10% (95%CI: -0.407, 0.215) であった。両側 95%信頼区間の上限は 0.215% であり、事前に設定した非劣性マージンである 0.40% を下回ったため、Alo/Met 群は Ana/Met 群に対して非劣性であることが示された。介入時から 12 週目までの空腹時血糖値の変化量の調整済み平均値（標準誤差）は、Alo/Met 群で -14.9 (4.01) mg/dL、Ana/Met 群で -23.1 (4.01) mg/dL であり、群間差は 8.1 mg/dL (95%信頼区間: -3.3, 19.6) で有意差はみられなかった。BMI は両群ともに介入後に有意な変化を認めず、いずれの時点においても群間差はみられなかった。また、アドヒアランスは Alo/Met 群 97.3 ± 5.1%, Ana/Met 群 95.8 ± 8.1% であり、有意差はみられなかった。

4. 考察

本研究では、Alo/Met 群と Ana/Met 群でアドヒアランスに有意差は認められなかったが、経口血糖降下薬の服薬回数が多くなると、長期的にはアドヒアランスが低下することが報告されている (Kirkman et al., 2015) . 糖尿病治療におけるアドヒアランスは血糖コントロールに影響するのみならず、死亡や入院リスクとも関連することも報告されている (Khunti et al., 2017) . したがって、糖尿病の薬物療法においてアドヒアランスを考慮することは非常に重要であり、1 日 1 回内服のアログリプチン/メトホルミン配合錠は服薬回数の点で有利であると考えられた.

本研究の結果から、アログリプチン/メトホルミン配合錠の 1 日 1 回投与はアナグリプチン/メトホルミン配合錠 LD の 1 日 2 回投与に対して非劣性であることが明らかとなり、アログリプチン/メトホルミン配合錠は少ない服薬回数で血糖コントロールを改善することが示された.

引用文献

Khunti K, Seidu S, Kunutsor S, Davies M. (2017), Association Between Adherence to Pharmacotherapy and Outcomes in Type 2 Diabetes: A Meta-analysis, *Diabetes Care*, 40, 1588-1596.

Kirkman MS, Rowan-Martin MT, Levin R, Fonseca VA, Schmittiel JA, Herman WH, Aubert RE. (2015), Determinants of adherence to diabetes medications: findings from a large pharmacy claims database, *Diabetes Care*, 38, 604-609.

McCreight LJ, Bailey CJ, Pearson ER. (2016), Metformin and the gastrointestinal tract, *Diabetologia*, 59, 426-435.

論文目録

I 主論文

Comparison of the Effectiveness of Once-Daily Alogliptin/Metformin and Twice-Daily Anagliptin/Metformin Combination Tablet in a Randomized, Parallel-Group, Open-Label Trial in Japanese Patients with Type 2 Diabetes.

Yamazaki S, Takano T, Tachibana K, Takeda S, Terauchi Y.

雑誌名 : Diabetes Therapy, 13, 1559-1569, 2022