

博士の学位論文審査結果の要旨

申請者氏名 山崎 俊介

横浜市立大学大学院医学研究科 分子内分泌・糖尿病内科学

審査員

主査 横浜市立大学大学院医学研究科 循環制御医学 教授 石川 義弘
副査 横浜市立大学大学院医学研究科 放射線治療学 教授 幡多 政治
副査 横浜市立大学大学院医学研究科 循環器・腎臓・高血圧内科学 教授 田村 功一

博士の学位論文審査結果の要旨

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LD1日2回投与の有効性の比較)

学位論文の審査にあたり、冒頭で申請者により、以下のように学位研究の要旨が説明された。

【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。

【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。

【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%信頼区間: -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。

【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。

論文要旨の説明に続いて、以下のような質疑応答があった。

幡多副査のコメントおよび質疑応答

1. 2型糖尿病の標準治療について。また、本研究でメトホルミンを事前に8週間以上投与したのはこの試験のために行ったことか。

申請者回答:2022年に日本糖尿病学会から「2型糖尿病の薬物療法のアルゴリズム」が発表され、まず病態に応じた薬剤選択を行い、CKDや心血管疾患を併発している場合は、それらの抑制効果のエビデンスを有するSGLT2阻害薬やGLP-1受容体作動薬の使用も考慮すべきとされている。しかし実際には有効性や安全性、合併症抑制の豊富なエビデンスや薬価の面から、第一選択薬としてメトホルミンが使用されることが多い。本研究で事前にメトホルミンを8週間以上投与したのは臨床の実態に即して行った。

2. 初診の際にこれらの配合剤を使用することはあるのか。初めから配合剤同士で比較をすることは考えたか。

申請者回答:初診時に配合剤を使用することは、保険診療上の制約から困難と考え、行わなかった。

3. 2つの配合剤の薬価はどうか。

申請者回答:1日あたりの薬価はアログリプチン/メトホルミン配合錠が141.6円、アナグリプチン/メトホルミン配合錠LDが91.4円であり、後者に分がある。

4. 併用薬の影響はあるか。併用薬を中止することは難しいのか。

申請者回答:本研究では約8割の患者が併用薬を使用しておらず、両群で有意差もないことから、併用薬による影響は限定的と考える。また、併用薬を中止すると血糖コントロールが悪化することが予想され倫理的にも困難と考え、併用薬はそのまま継続した。

5. メトホルミン投与前のHbA1cの値も結果に影響するのではないか。

申請者回答:メトホルミン投与前のHbA1cの値も結果に影響する可能性があると考えますが、今回は統計解析には含めていない。本試験はRCTであり、両群のベースラインの差は理論的にはないものと仮定して試験を行った。

田村副査のコメントおよび質疑応答

1. 肥満例と非肥満例での層別解析は行ったか。

申請者回答:全体の症例数が多くないこともあり、層別解析は行わなかった。もし行っていたとすると、DPP-4阻害薬は肥満例よりも非肥満例の方で有効性が高いという報告があり、本研究でも肥満例と非肥満例で有効性が異なる可能性が考えられる。

2. 日本の横断研究のデータでは微量アルブミン尿～顕性蛋白尿を呈する糖尿病患者は約40%いるとされているが、本研究では微量アルブミン尿の変化を含めた解析は行ったか。

申請者回答：微量アルブミン尿を有する患者も一定数いたが、今回は HbA1c や空腹時血糖値といった短期間での指標をターゲットとした試験であり、また DPP-4 阻害薬は腎アウトカムの改善効果のエビデンスに乏しいことから、今回の検討では微量アルブミン尿の変化を含めた解析は行わなかった。

石川主査のコメントおよび質疑応答

1. 本研究において、申請者の果たした役割は何か。

申請者回答：研究の立案、プロトコルの作成、被験者のリクルート、データ解析、論文執筆等の主要な部分を行った。統計解析も自ら行ったが、外部の専門家にも依頼してダブルチェックを行った。被験者のリクルートは申請者以外に3名の研究分担医師にも依頼した。

2. 12週間という短いフォローアップ期間で、GAではなくHbA1cを用いたのは何故か。試験期間はもっと長い方がよかったのではないか。

申請者回答：糖尿病の治療効果の指標としてはHbA1cがゴールドスタンダードであり、多くの臨床試験でも用いられている指標であることから、GAではなくHbA1cを主要評価項目として設定した。試験期間については指摘の通りであり、今後の検討課題としたい。

3. ベースラインの治療であるメトホルミン 250 mg 2錠は用量として少ないのではないか。

申請者回答：メトホルミンの効果は用量依存性であり、指摘の通り今回の試験のベースラインの治療のメトホルミン 500 mg は一般的に推奨される用量よりも少ない。ただ、メトホルミンは代表的な副作用である消化器症状も用量依存性に増加し、500 mg から増量することが困難である症例も一定数存在する。そういった症例には、本試験の結果が薬剤選択に寄与する可能性があると考え。

4. 空腹時血糖値の変化量は有意差がつかなかったが、症例数が少ないためではないか。

申請者回答：指摘の通り、症例数が増えれば有意差がついた可能性が高いと考え、今後の検討課題としたい。

以上により博士（医学）の学位授与に値すると判断された。