



Comprehensive Evaluation of Combination Therapy with Basal Insulin and Either Lixisenatide or Vildagliptin in Japanese Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized, Open-Label, Parallel---

Suematsu, Natsu

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2019-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第7456号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1007456>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学位論文の内容要旨

Comprehensive Evaluation of Combination Therapy with Basal Insulin and Either Lixisenatide or Vildagliptin in Japanese Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized, Open-Label, Parallel-Group, Multicenter Study

日本人 2 型糖尿病患者におけるリキシセナチドまたはビルダグリブチンと
基礎インスリン併用療法の包括的評価：多施設共同ランダム化非盲検並行群間比較試験

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
糖尿病・内分泌内科学
(指導教員：小川 渉 教授)

末松 那都

【背景】

2 型糖尿病患者の血糖コントロールには、食後血糖と空腹時血糖の両者の低下が欠かせない。基礎インスリンの投与は、肝の糖産生の抑制を介して空腹時血糖を低下させる。一方で、食前の追加インスリン投与は食後高血糖のコントロールに効果的であるが、低血糖や体重増加のリスクがある。注射製剤である GLP-1 受容体作動薬や経口薬である DPP-4 阻害薬はいずれもインクレチン関連薬で、基礎インスリンと併用可能な治療選択肢であり、低血糖や体重増加のリスクは低い。1 日 1 回注射の短時間作用型 GLP-1 受容体作動薬であるリキシセナチドは、胃排出を抑制し、食後血糖を低下させる効果をもつ。DPP-4 阻害薬のうち、ビルダグリブチンは他の製剤よりも HbA1c 低下において有効とする報告もある。したがって、リキシセナチドおよびビルダグリブチンは、基礎インスリン併用下で、食後高血糖および HbA1c の低下に有効だと期待されるが、両者の効果を直接比較した試験はない。この研究の目的はシタグリブチンと基礎インスリンの併用療法でコントロール不十分な日本人 2 型糖尿病患者において、シタグリブチンからリキシセナチドもしくはビルダグリブチンに切り替え、その効果を包括的に評価することである。

【方法】

本研究は、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした、12 週間の多施設共同ランダム化非盲検並行群間比較試験である。年齢は 20-90 歳で、インスリングルルギンとシタグリブチン 50 mg の併用療法を少なくとも 8 週間受けており、HbA1c 7.0-10.0%の症例を対象とした。シタグリブチン以外の経口糖尿病治療薬を使用している者も対象に含めたが、グルルギン以外の基礎インスリンもしくは追加インスリンを使用している者は除いた。また重篤な併存症がある場合や、妊娠、ステロイド治療例などは除外した。対象者は、無作為にビルダグリブチン群もしくはリキシセナチド群に割り付け、シタグリブチンから切り替えた。リキシセナチドは 1 日 10 µg で開始し、2 週間間隔で 15 µg、20 µg と増量した。ビルダグリブチンは 1 日 100 mg(50 mg 錠を 1 日 2 回服用)を、試験期間を通じて同量で内服させた。グルルギンの用量は、担当医師の指示または患者の判断で空腹時血糖が 110 mg/dl 以下になるように調整された。

主要評価項目は、ベースラインから 12 週の HbA1c の変化、HbA1c 7%未満達成率、血糖自己測定(SMBG; self-monitoring of blood glucose)で評価した食後血糖の増加量(ΔBG)の変化とした。ΔBG は食後 2 時間値と食前血糖値の差と定義した。副次評価項目はベースラインから 12 週における空腹時 C ペプチド、体重、血圧、脂質、糖尿病治療満足度評価(DTSQ)の変化とした。安全性、有害事象に関する評価を来院ごとに確認した。

【結果】

ランダム化された被験者は 48 名で、リキシセナチド群 23 名、ビルダグリブチン群が 25 名だった。そのうち、各群 5 名が脱落したため、解析対象者はリキシセナチド群 18 名(男性 9 名、女性 9 名、61.3±9.3 歳)、ビルダグリブチン群 20 名(男性 13 名、女性 7 名、64.7±2.6 歳)だった。

ベースラインから 12 週後の HbA1c の変化量および HbA1c 7%未満達成率は、両群間で差は

なかった。介入前後での Δ BG の変化量も、朝食、昼食、夕食のいずれも両群間で差はなかった。体重、BMI はリキシセナチド群で有意に低下し($P=0.036$, $P=0.043$)、LDL-コレステロールはビルダグリプチン群の方が有意に低下した($P=0.044$)。両群とも介入前後でグラルギン量に統計学的に有意な変化はなく、12 週後のグラルギン量は両群間で差はなかった($P=0.051$)。12 週後の治療満足度に両群間で差はなかったが、高血糖の頻度に関する質問のスコアはビルダグリプチン群で有意に低かった($P=0.039$)。

ビルダグリプチン群で 1 例、リキシセナチド群では 4 例消化器症状を認めたがいずれも軽度であった。低血糖の頻度は両群間に差はなく、重症低血糖はなかった。ビルダグリプチン群では、AST が 2.5 倍以上に上昇した例(0 週 28 IU/L、12 週 85 IU/L)があり、介入前後で AST が上昇した($P=0.033$)。

【考察】

本研究で、基礎インスリン併用下で、リキシセナチドとビルダグリプチンの血糖コントロールに対する効果は同等だということが示された。さらに、リキシセナチドは体重を減少させ、ビルダグリプチンは LDL-コレステロールを減少させた。リキシセナチドは注射製剤で、ビルダグリプチンと比較し高価であることから、治療選択の際には、経済状況や肥満の有無、脂質プロファイルを含む患者背景を考慮するべきである。

過去の研究では、GLP-1 受容体作動薬は DPP-4 阻害薬よりも HbA1c 低下効果が強いと報告されているが、我々の研究ではリキシセナチドとビルダグリプチンの HbA1c 低下効果は差がなかった。その理由としては、介入期間が短期間であり、DPP-4 阻害薬の効果が減弱する前に研究を終了した可能性がある。さらに、食後血糖上昇の抑制に関して、インクレチン関連薬は製剤により効力が異なると報告されているが、本研究では両群間で食後血糖の変化に有意な差はなかった。ただし本研究では、食後血糖を 1-3 日間という短期間の SMBG で評価しているため、リキシセナチドとビルダグリプチンの食後血糖上昇抑制効果をより正確に評価するには、長期間、連続血糖測定(CGM; continuous glucose monitoring)による詳細な評価が必要である。

本研究で、リキシセナチドはグラルギン併用下でもビルダグリプチンと比較し有意に体重を減少させることが示された。さらに過去の報告と一致して、ビルダグリプチンは LDL-コレステロールを有意に減少させた。体重や脂質プロファイルに関して、基礎インスリン併用下で GLP-1 受容体作動薬および DPP-4 阻害薬の head-to-head 試験は本研究が初である。

DTSQ で評価した 12 週後の治療満足度は両群間で差がなかった。一方で、高血糖頻度に関する質問のスコアはビルダグリプチン群で有意に低かった。両群間で 12 週後の血糖パラメータに差はなかったことを考慮すると、1 日 2 回の薬物投与が高血糖に対する不安を緩和した可能性がある。さらに、リキシセナチド群では有意に体重が減少したにも関わらず、両群間の全体的な治療満足度の差がなく、リキシセナチドの注射回数増加が治療満足度に影響している可能性がある。

リキシセナチドとビルダグリプチンの両群とも軽度の胃腸症状があったが、重篤な有害事象はなかった。リキシセナチドとビルダグリプチンは血糖依存性のインスリン分泌促進およびグルカゴン分

泌抑制作用をもつことから低血糖の危険性は低く、本研究では基礎インスリン併用下でも重篤な低血糖は認めなかった。ビルダグリプチンの治療が AST を軽度上昇させた機序は不明であるが、肝機能障害を有する患者にビルダグリプチンを使用する際には注意が必要である。

本研究の限界として、第一にサンプルサイズが比較的少ないこと、第二に、比較的控制がよい日本人糖尿病患者のみを対象としていることが挙げられる。異なる体組成や民族の患者に本研究の結果が当てはまるかどうかは不明である。第三に、目標とした血糖コントロールに達しなかったこと、第四にグラルギン量調整のための特定のアルゴリズムがなかったことが挙げられる。

【結論】

本研究の結果より、リキシセナチドもしくはビルダグリプチンと、インスリングラルギンの併用療法は、2 型糖尿病患者の血糖コントロール改善において同等の効果を有していることが明らかになった。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 2855 号	氏 名	末松 那都
論文題目 Title of Dissertation	Comprehensive Evaluation of Combination Therapy with Basal Insulin and Either Lixisenatide or Vildagliptin in Japanese Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized, Open-Label, Parallel-Group, Multicenter Study 日本人 2 型糖尿病患者におけるリキシセナチドまたはビルダグリプチンと基礎インスリン併用療法の包括的評価：多施設共同ランダム化非盲検並行群間比較試験		
審査委員 Examiner	主 査 市田 康一 Chief Examiner 副 査 矢野 育子 Vice-examiner 副 査 児玉 裕三 Vice-examiner		

(要旨は 1, 0 0 0 字～2, 0 0 0 字程度)

【背景】

2 型糖尿病患者の血糖コントロールには食後血糖と空腹時血糖の低下が重要であり、基礎インスリンは空腹時血糖を低下させる。GLP-1 受容体作動薬と DPP-4 阻害薬はインクレチン関連薬であり、基礎インスリンと併用可能である。短時間作用型 GLP-1 受容体作動薬のリキシセナチドは、胃排出を抑制し、食後血糖を低下させる。DPP-4 阻害薬のうち、ビルダグリプチンは他の製剤よりも HbA1c 低下効果が強いという報告もある。したがって、これら 2 剤は基礎インスリン併用下で食後高血糖および HbA1c の低下に有効だと期待されるが、両者の効果を直接比較した試験はない。申請者らは、シタグリプチン、基礎インスリン併用療法中の 2 型糖尿病患者に対し、シタグリプチンからリキシセナチドまたはビルダグリプチンに切り替え、その効果を包括的に評価した。

【方法】

本研究は 12 週間の多施設共同ランダム化非盲検並行群間比較試験である。20-90 歳で、インスリングルルギンとシタグリプチンの併用療法を受けている HbA1c 7.0-10.0% の日本人 2 型糖尿病患者を対象とした。無作為にビルダグリプチン群(50mg を 1 日 2 回服用)またはリキシセナチド群(1 日 1 回注射)に割り付け、シタグリプチンから切り替えた。リキシセナチドは 10 μ g で開始し、2 週間毎に 15 μ g、20 μ g と増量した。グルルギンの用量は空腹時血糖が 110mg/dl 以下になるように調整された。

主要評価項目は、0 週から 12 週の HbA1c の変化、HbA1c 7%未満達成率、血糖自己測定で評価した食後血糖の増加量(Δ BG)の変化とした。 Δ BG は食後 2 時間値と食前血糖値の差と定義した。さらに体重、脂質、治療満足度、有害事象などを評価した。

【結果】

解析対象者はリキシセナチド群 18 名、ビルダグリプチン群 20 名だった。

0 週から 12 週後の HbA1c の変化量および HbA1c 7%未満達成率は、両群間で差はなく、 Δ BG の変化量も群間差はなかった。体重、BMI はリキシセナチド群で有意に低下し、LDL-コレステロールはビルダグリプチン群の方が有意に低下した。糖尿病治療満足度評価で評価した 12 週後の治療満足度に両群間で差はなく、高血糖頻度に関する質問の点数はビルダグリプチン群で有意に低かった。

ビルダグリプチン群で 1 例、リキシセナチド群では 4 例消化器症状を認めたがいずれも軽度だった。低血糖の頻度は両群間に差はなく、重症低血糖はなかった。

【考察】

本研究で、基礎インスリン併用下で、リキシセナチドとビルダグリプチンの血糖コントロールに対する効果は同等だということが示された。さらにリキシセナチドはグラルギン併用下でも体重を減少させ、ビルダグリプチンは LDL-コレステロールを減少させた。リキシセナチドとビルダグリプチンは血糖依存性のインスリン分泌促進およびグルカゴン分泌抑制作用をもつことから低血糖の危険性は低く、本研究では基礎インスリン併用下でも重篤な低血糖は認めず、有害事象はいずれも軽度であり、安全に使用できた。

リキシセナチド群では体重が減少したにも関わらず、両群間の全体的な治療満足度の差がなく、注射回数増加が治療満足度に影響した可能性がある。さらに、12 週後の血糖パラメータには両群間で差がなかったものの、ビルダグリプチン群で高血糖頻度に関するスコアが有意に低く、1 日 2 回の薬物投与が高血糖の不安を緩和した可能性がある。

【結論】

本研究は、リキシセナチドもしくはビルダグリプチンと、インスリングラルギンの併用療法は、2 型糖尿病患者の血糖コントロール改善において同等の効果を有していることを示す価値ある結果であると認める。よって、本研究者は、博士（医学）を得る資格があると認める。