

# 博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

西村明洋より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 569 号

学位申請者 : にしむらあきひろ  
西村明洋

学位審査論文 : Efficacy and safety of repaglinide added to sitagliptin in Japanese patients with type 2 diabetes: A randomized 24-week open-label clinical trial

(レパグリニドとシタグリブチン併用の有効性および安全性の比較検討: ランダム化 24 週非盲検試験)

著者 : Akihiro Nishimura, Shuki Usui, Naoki Kumashiro, Hiroshi Uchino, Azusa Yamato, Daijiro Yasuda, Kaoru Nagasawa, Minoru Okubo, Yasumichi Mori, Takahisa Hirose

公表誌 : Endocrine Journal DOI : 10.1507/endocr.j.EJ16-0291

論文内容の要旨 :

【背景/目的】 HbA1c < 8.5% においては空腹時血糖よりも食後高血糖の占める割合が高く、HbA1c < 7% を達成するためには食後高血糖の是正がより重要である。シタグリブチンは低血糖や体重増加をきたさずに食後高血糖を是正するが、2 型糖尿病では進行性に  $\beta$  細胞機能が低下するためシタグリブチン単独で良好な食後血糖値を維持することは困難なことも多い。一方、レパグリニドは食後のインスリン分泌を増加させて食後高血糖を是正し、その HbA1c 改善効果はスルホニルウレア薬と同等で、かつ心血管イベントリスクはメトホルミンと差がないとされる。したがってシタグリブチンとレパグリニドの併用はシタグリブチン単独で良好な HbA1c (HbA1c < 7.0 %) が維持できない症例に対して有用な治療選択肢と推察される。しかし、両者併用療法の長期有効性・安全性に関する報告は限られている。このため、その有効性および安全性を評価するため本研究を行った。

【方法】 シタグリブチン 50 mg/日投与下で HbA1c 7.0-8.5 % の 2 型糖尿病症例 40 例を ADD-ON 群(シタグリブチン 50 mg/日にレパグリニド 1.5 mg/日を併用)と SWITCH 群(シタグリブチン 50 mg/日をレパグリニド 1.5 mg/日に切り替え)に 1:1 で無作為に割り付けた。0 週および 24 週にテストミールを用いた食事負荷試験を施行し、血糖、インスリン、グルカゴン、active glucagon like peptide-1 (aGLP-1) の Area Under the Curve (AUC) を群間比較した。1 次アウトカムは 0-24 週 HbA1c、血糖 AUC 変化量、2

次アウトカムは0-24週インスリン\_AUC、グルカゴン\_AUCとADD-ON群の安全性・忍容性とした。

**【結果】** 各群20例が登録され、ADD-ON群の1例が低血糖、SWITCH群の1例が下痢のため脱落。患者背景(ADD-ON vs. SWITCH)は年齢以外の背景因子に有意差を認めなかった(年齢 59.4±8.5 vs. 65.2±6.4歳、男性比率 70 vs. 75%、罹病期間中央値 6.8 vs. 8.5年、HbA1c 7.6±0.4 vs. 7.6±0.4%、BMI 25.2±3.3 vs. 26.6±3.9 kg/m<sup>2</sup>、メトホルミン併用率 60 vs. 70%)。0-24週の△HbA1cは-0.87±0.63 vs. 0.03±0.65%(p=0.000)、△空腹時血糖値(FPG)は-1.3±1.0 vs. 0.2±1.9 mmol/L(p=0.007)、食事負荷試験における△血糖AUCは-329.4±217.7 vs. 26.4±337.5 mmol×min/L(p=0.000)とADD-ON群で有意に改善した。△空腹時インスリンは-2.0±4.2 vs. 1.2±4.3 μIU/mL(p=0.026)、△insulin secretion relative to glucose elevation(インスリン\_AUC/血糖AUC)は1.5±1.3 vs. 0.5±1.1 μIU×min/mL(p=0.015)、△グルカゴン\_AUCは-4074.9±8348.5 vs. 2000.5±10527.5 pg×min/mL(p=0.056)、△GLP-1\_AUCは14.9±114.9 vs. -129.3±107.8 pmol×min/L(p=0.000)であった。両群とも有意な体重変化なし。低血糖はADD-ON群4例、SWITCH群2例に認めたが重篤な低血糖、就寝中低血糖はみとめなかった。

**【考察】** レパグリニドとシタグリプチンの併用はシタグリプチンからレパグリニドへの切り替えと比較してHbA1c、FPG、血糖AUCの有意な改善を認めた。この改善はレパグリニドによるインスリン分泌をシタグリプチンが増強したことによるものと推察される。(UMIN-CTR ID: UMIN000011420)

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 569 号	氏 名	西 村 明 洋
学位審査担当者	主 査	龍 野 一 郎
	副 査	池 田 隆 徳
	副 査	瓜 田 純 久
	副 査	杉 山 篤
	副 査	村 上 義 孝

学位審査論文の審査結果の要旨 :

糖尿病の血糖コントロールには HbA1c の値がサルゲートマーカーとして用いられるが、8.5%を境にして、それ以上では空腹時血糖の寄与度が高く、一方 それ以下では食後高血糖の占める寄与度が高いことが知られており、HbA1c 7.0%未満の厳格な血糖コントロールを実施するためには食後高血糖の是正が必須である。DPP-4 阻害剤シタグリプチンは本邦で広く使われ、低血糖や体重増加をきたさず、食後高血糖を是正しているが、2 型糖尿病では進行性に  $\beta$  細胞機能が低下するためシタグリプチン単独で良好な食後血糖値を維持することは困難なことも多い。そこで、シタグリプチン単独で良好な HbA1c (HbA1c < 7.0%) が維持できない症例に対して、食後のインスリン分泌を増加させて食後高血糖を是正するレパグリニドの併用が有用な治療選択肢と推察され、その有効性および安全性を評価するために本研究が企画された。対象として、シタグリプチン 50 mg/日投与下で HbA1c 7.0-8.5% の 2 型糖尿病症例 40 例を 1:1 で無作為に ADD-ON 群 (シタグリプチン 50 mg/日にレパグリニド 1.5 mg/日を併用) と SWITCH 群 (シタグリプチン 50 mg/日をレパグリニド 1.5 mg/日に切り替え) に割り付けた。そして、0 週および 24 週にテストミールを用いた食事負荷試験を施行し、血糖、インスリン、グルカゴン、active glucagon like peptide-1 (aGLP-1) の Area Under the Curve (AUC) を群間比較した。1 次アウトカムは 0-24 週 HbA1c、血糖 AUC 変化量、2 次アウトカムは 0-24 週インスリン\_AUC、グルカゴン\_AUC と ADD-ON 群の安全性・忍容性とした。その結果、患者背景 (ADD-ON vs. SWITCH) には年齢以外の背景因子に有意差を認めなかったが、0-24 週の  $\Delta$ HbA1c は  $-0.87 \pm 0.63$  vs.  $0.03 \pm 0.65$  % ( $p=0.000$ )、 $\Delta$ 空腹時血糖値 (FPG) は  $-1.3 \pm 1.0$  vs.  $0.2 \pm 1.9$  mmol/L ( $p=0.007$ )、食事負荷試験における  $\Delta$ 血糖 AUC は  $-329.4 \pm 217.7$  vs.  $26.4 \pm 337.5$  mmol $\times$ min/L ( $p=0.000$ ) と ADD-ON 群で有意に改善を認めた。加えて、 $\Delta$ 空腹時インスリンは  $-2.0 \pm 4.2$  vs.  $1.2 \pm 4.3$   $\mu$ IU/mL ( $p=0.026$ )、 $\Delta$ insulin secretion relative to glucose elevation (インスリン\_AUC/血糖 AUC) は  $1.5 \pm 1.3$  vs.  $0.5 \pm 1.1$   $\mu$ IU $\times$ min/mL ( $p=0.015$ )、 $\Delta$ グルカゴン\_AUC は  $-4074.9 \pm 8348.5$  vs.  $2000.5 \pm 10527.5$  pg $\times$ min/mL ( $p=0.056$ )、 $\Delta$ aGLP-1\_AUC は  $14.9 \pm 114.9$  vs.  $-129.3 \pm 107.8$  pmol $\times$ min/L ( $p=0.000$ ) であった。以上より、レパグリニドとシタグリプチンの併用はシタグリプチンからレパグリニドへの切り替えと比較して HbA1c、FPG、血糖 AUC の有意な改善を認めた。この改善はレパグリニドによるインスリン分泌をシタグリプチンが増強したことによるものと推察された (UMIN-CTR ID: UMIN000011420)。

学位審査会は平成 29 年 2 月 28 日に行われ、本試験のデザイン、その臨床的意義、試験薬の用量設定の根拠、食事負荷試験の意義と脂質代謝における改善効果、消化管運動に及ぼす影響と耐糖能改善作用との関係、GLP-1・グルカゴン分泌に及ぼす作用機構、今後の 2 型糖尿病治療への寄与など多方面からの質問がなされたが、いずれの質問に対しても的確に答えた。

本研究は、本邦で 2 型糖尿病に広く用いられている DPP-4 阻害剤シタグリプチン単独で良好な HbA1c (HbA1c < 7.0%) が維持できない症例に対して、インスリン分泌を増強し食後高血糖を改善するレパグリニドの有効性と安全性を明らかにし、その作用機構として GLP-1 及びグルカゴン分泌の関与の可能性を明らかにした重要な研究である。

審査員一同は西村氏に十分な学識があることを確認し、学位に値する研究内容であると評価した。