

# 東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

|           |   |
|-----------|---|
| タイトル      | Up titration strategy after DPP 4 inhibitor based oral therapy for type 2 diabetes: A randomized controlled trial shifting to a single dose GLP 1 enhancer versus adding a variable basal insulin algorithm   |
| 別タイトル     | 2型糖尿病におけるDPP 4 阻害薬を含む経口薬療法後の治療強化策:投与量一定のGLP 1 増強薬への移行または基礎インスリンを追加し調整するアルゴリズムの無作為化比較試験  |
| 作成者(著者)   | 宮城, 匡彦  |
| 公開者       | 東邦大学  |
| 発行日       | 2019.03.28  |
| 掲載情報      | 東邦大学大学院医学研究科 博士論文 内容の要旨及び審査結果の要旨. 63.   |
| 資料種別      | 学位論文  |
| 内容記述      | 主査: 武城英明 / タイトル: Up titration strategy after DPP 4 inhibitor based oral therapy for type 2 diabetes: A randomized controlled trial shifting to a single dose GLP 1 enhancer versus adding a variable basal insulin algorithm / 著者: Masahiko Miyagi, Hiroshi Uchino, Naoki Kumashiro, Mariko Higa, Koki Shin, Makiko Sasamoto, Hiroji Kitazato, Motoyuki Tamaki, Munehide Matsuhisa, Takahisa Hirose / 掲載誌: Diabetes Therapy / 巻号・発行年等: 9 (5): 1959-1968, 2018 |
| 著者版フラグ    | none  |
| 報告番号      | 32661乙第2903号  |
| 学位記番号     | 乙第2748号   |
| 学位授与年月日   | 2019.03.28  |
| 学位授与機関    | 東邦大学  |
| メタデータのURL | <a href="https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD30749441">https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD30749441</a>   |

# 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

宮城匡彦より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号乙第 2748 号

学位申請者 : 宮 城 匡 彦

学位審査論文 : Up-titration strategy after DPP-4 inhibitor-based oral therapy for type 2 diabetes: A randomized controlled trial shifting to a single-dose GLP-1 enhancer versus adding a variable basal insulin algorithm

(2 型糖尿病における DPP-4 阻害薬を含む経口薬療法後の治療強化策 : 投与量一定の GLP-1 増強薬への移行または基礎インスリンを追加し調整するアルゴリズムの無作為化比較試験)

著 者 : Masahiko Miyagi, Hiroshi Uchino, Naoki Kumashiro, Mariko Higa, Koki Shin, Makiko Sasamoto, Hiroji Kitazato, Motoyuki Tamaki, Munehide Matsuhisa, Takahisa Hirose

公 表 誌 : Diabetes Therapy DOI: 10.1007/s13300-018-0486-1, 2018

論文内容の要旨 :

【背景・目的】長期の糖尿病合併症リスクを削減するべく、日本を含め欧米のガイドラインは HbA1c < 7.0% へ下げる段階的治療の一部として早期の注射療法を推奨している。インスリンはその一つだが、低血糖の恐れや用量調節の課題があり、あまり広く用いられていない。一方で新たにインクレチン関連薬が 2 型糖尿病治療に使用されるようになった。インクレチン関連薬には経口薬と注射薬の 2 種類があり、経口薬の DPP-4 阻害薬は現在の日本ではその使用頻度が 70% 以上と最も高い。もうひとつの注射薬 GLP-1 製剤はインスリンのような細かな用量調節が不要である。DPP-4 阻害薬を含む経口薬を併用しても効果不十分例に対する追加治療として早い段階での単回注射療法が選ばれる。標準的な基礎インスリンを補充する治療 (BOT) か、またはインクレチンシグナルを増強する GLP-1 製剤への移行が適しているのかは不明である。また経口インクレチン治療の後に注射薬の GLP-1 製剤に切り替えるインクレチン増強治療が選択肢となるのかも不明である。このような経口薬から漸次注射療法を選択するにあたり適切な単回追加注射療法を、基礎インスリン追加治療 (グラルギン U-100) またはインクレチン増強治療 (リラグルチ

ド)に分け有効性と安全性を検討した。

**【方法】** DPP-4 阻害薬を含む経口薬効果不十分例(HbA1c 7~10%)の60名の2型糖尿病を対象に、1:1無作為割り付けで1日1回グラルギンあるいはリラグルチドを投与し、各施設とも統一アルゴリズムのもと24週間介入した。介入開始4週間までにすべてのDPP-4阻害薬はシタグリプチン50mgに、SU薬はグリメピリド1mgに統一した。リラグルチド群はDPP-4阻害薬を中止しGLP-1製剤の注射を導入した。開始後8週は隔週、以降1回/月来院し用量調節を行った。薬剤投与量はグラルギン0.1単位/kgで開始し、空腹時血糖値<110mg/dLを目標に血糖値アルゴリズムに従って調節した。リラグルチドは0.3mgから開始し12週以内に0.9mgまで増量した。経口薬の変更は低血糖を除き行わないこととした。評価項目は試験開始から24週までのHbA1c<7.0%達成率、HbA1c値変化、体重変化、低血糖頻度等とし両群間で比較した。統計学的検討は $\chi^2$ 検定、ANOVA、Bonferroni法やt検定等を用いて解析した。

**【結果】** 60例中5例(グラルギン群4例とリラグルチド群1例)を解析から除外した。グラルギン群の平均投与量は、0→24週の順に、 $6.5 \pm 2.8 \rightarrow 14.4 \pm 9.1$ 単位で十分に増量した(終了時6~40単位)。リラグルチド群の投与量は0.3mgで開始し、8週目より全例0.9mgに増量したが2例で消化器症状のために減量が必要であった。0→24週の変化は、HbA1c値はグラルギン群 $-1.0 \pm 0.9\%$ 、リラグルチド群 $-0.6 \pm 0.8\%$ であった。グリコアルブミン(GA)値はグラルギン群 $-2.9 \pm 3.2\%$ 、リラグルチド群 $-2.6 \pm 3.2\%$ であり、いずれの項目も有意に減少した( $p < 0.01$ )。24週のHbA1c<7%達成率はグラルギン群42%、リラグルチド群24%で有意差はなかった( $p = 0.15$ )。SU薬の有無別での検討でも有意差は認めなかった(CMH法 $p = 0.25$ )。体重変化はグラルギン群 $+0.5 \pm 2.6$ kgと有意に増加したが、リラグルチド群 $-2.2 \pm 2.0$ kgは低下した( $p < 0.01$ )。全例解析の結果で24週間の試験期間の前後でHbA1c値・GA値・体重変化に対して2群間に統計学的有意差はみられなかった。両群で数例の低血糖症状の訴えがあったが有意差はなく( $p = 0.58$ )、空腹時血糖の最低値はグラルギン群で77mg/dLであった。

**【考案】** 我々は、BOTと比較してDPP-4阻害薬を含む経口薬効果不十分な症例の血糖コントロールを改善させるべく、注射によるインクレチンシグナル増強の余地が見出せればと願う。本研究では、DPP-4阻害薬を含む経口薬では効果不十分な2型糖尿病に対する次の治療戦略の有効性を示し得た。投与量一定のGLP-1増強治療への移行は、投与量の調節を要する基礎インスリンの追加と同等の治療効果を有していた。同時に行ったその他のパラメーターの解析も同等の効果であった。しかし、体重減少はGLP-1アナログ治療にのみ認められた。GLP-1アナログと基礎インスリンを比較した臨床的安全性と有効性は、いくつかのメタアナリシスで評価されている。しかしながら、経口薬に補助的な使用としてという点で、経口薬で不十分な後のGLP-1アナログ治療は基礎インスリン治療の代替案であると考慮されている。従って、GLP-1アナログと基礎インスリンの可能性と限界を理解することが望まれる。

**【総括】** DPP-4阻害薬を含む経口薬で効果不十分な2型糖尿病症例に対する注射療法を選択するにあたり、グラルギンの追加とリラグルチドへの切り替えのどちらもが同等な安全性と効果を有する一方で、有意な体重減少はリラグルチド群のみに認められた。我々の検討では、グラルギンと違って用量調節の必要がないのに同等の効果を有しており、上記のような患者においてリラグルチドは良い治療選択肢であると考えられる。

1. 学位審査の要旨および担当者

|               |     |         |
|---------------|-----|---------|
| 学位番号乙第 2748 号 | 氏 名 | 宮 城 匡 彦 |
| 学位審査担当者       | 主 査 | 武 城 英 明 |
|               | 副 査 | 龍 野 一 郎 |
|               | 副 査 | 南 木 敏 宏 |
|               | 副 査 | 杉 山 篤   |
|               | 副 査 | 廣 井 直 樹 |

学位審査論文の審査結果の要旨 :

糖尿病合併症を減らすために長期にわたる十分な血糖コントロールが重要であり、その段階的治療の一部として早期の注射療法が推奨されている。近年、インクレチン関連薬が糖尿病治療に使用されるようになり、その注射薬 GLP-1 製剤はインスリンのような低血糖の恐れや細かな用量調節が不要である。しかしながら、標準的な基礎インスリンを補充する治療と比較して、インクレチンシグナルを増強する GLP-1 製剤への移行の効果や安全性は明らかになっていない。本研究は、経口薬から注射療法を選択するにあたり、基礎インスリン追加治療(グラルギン U-100)またはインクレチン増強治療(リラグルチド)に分け効果と安全性を検討した。DPP-4 阻害薬を含む経口薬効果不十分例 60 名の 2 型糖尿病患者を対象に、1 : 1 無作為割り付けで 1 日 1 回グラルギンあるいはリラグルチドを投与し、多施設統一アルゴリズムにより 24 週間実施した。5 例は解析から除外された。グラルギン群の平均投与量は、24 週で  $6.5 \pm 2.8$  から  $14.4 \pm 9.1$  単位、リラグルチド群の投与量は 0.3mg で開始し 8 週目より全例 0.9mg に増量したが 2 例で消化器症状のために減量された。HbA1c 値はグラルギン群  $-1.0 \pm 0.9\%$ 、リラグルチド群  $-0.6 \pm 0.8\%$ 、グリコアルブミン(GA)値はグラルギン群  $-2.9 \pm 3.2\%$ 、リラグルチド群  $-2.6 \pm 3.2\%$  であり、いずれも有意に減少した。24 週の HbA1c < 7% 達成率はグラルギン群 42%、リラグルチド群 24% で有意差はなかった。体重変化はグラルギン群  $+0.5 \pm 2.6$  kg と有意に増加したが、リラグルチド群  $-2.2 \pm 2.0$  kg と低下した。試験前後の HbA1c 値・GA 値・体重変化に 2 群間で有意差はなかった。両群で低血糖症状に有意差はなかった。以上より、DPP-4 阻害薬を含む経口薬で効果不十分な 2 型糖尿病症例に対する注射療法を選択するにあたり、グラルギンの追加とリラグルチドへの切り替えは同等な安全性と効果を有し、リラグルチドはグラルギンと違い用量調節の必要がない利点のあることから新たな治療選択肢となり得ると考えられた。

平成 31 年 1 月 23 日に行われた学位審査会では、研究デザインの設定根拠、合併症予防目標との関わり、薬剤機序から見た本研究の意義、最近の臨床研究を踏まえた本試験の新規性と限界など詳細な質疑が行われた。申請者は、一つ一つの質問に対して的確な回答を述べて結果の意義を考察した。本研究による、DPP-4 阻害薬を含む経口薬で効果不十分な 2 型糖尿病症例に対するリラグルチドへの切り替え治療の安全性と効果の検討は、糖尿病治療の発展に貢献し意義のある研究と評価された。以上より、本研究は糖尿病・代謝・内分泌学分野において重要で新規な知見をもたらす十分に学位に値するものと判断された。