

## 博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	吉澤 優太
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博 (医) 第 999 号
学位授与の日付	令和3年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
博士論文名	Effects of the once-weekly DPP-4 inhibitor omarigliptin on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus on maintenance hemodialysis: A 24-week open-label, multicenter, randomized, controlled study (2型糖尿病を有する維持血液透析患者の血糖コントロールにおけるオマリグリプチンの有用性の検討。24週、オープンラベル、多施設ランダム化試験)
論文審査委員	主査 教授 曾根 博仁 副査 教授 寺井 崇二 副査 准教授 後藤 眞

### 博士論文の要旨

目的：2型糖尿病を有する維持血液透析患者において、週一回の内服薬である DPP-4 阻害剤のオマリグリプチンを、一日一回の内服薬である DPP-4 阻害剤のリナグリプチンと比較し、その非劣性、有用性を検討する。さらに患者の治療満足度や、グルカゴンおよびインクレチンホルモンである GLP-1 等への影響を検討する。

方法：申請者らは2017年4月から2018年3月に、3施設において、2型糖尿病を有する維持血液透析患者33名を対象とした。リナグリプチンを3か月以上内服した後、オマリグリプチンへ変更する群と、リナグリプチンを継続する群にランダムに分け、24週後に比較検討した。主要評価項目はHbA1c及びグリコアルブミンの変化量とした。試験デザインは、前向き無作為化、非盲検並行群、非劣性/優越性、リナグリプチン対照多施設共同研究とした。サンプルサイズはHbA1cの変化量を元に計算を行い、設定した。副次的評価項目は、アンケート (DTR-QOL) による治療満足度、透析前後の血糖値、GLP-1、GIP、グルカゴン値の変化量とした。

結果：申請者らは57名をスクリーニングし、その内33名が本研究に参加した。16名がオマリグリプチン群、17名がリナグリプチン群にランダムに振り分けられた。試験開始時の平均年齢は約67.6歳、80%が男性で、平均BMIが23.5 kg / m<sup>2</sup>、平均HbA1c値は6.3%、平均グリコアルブミン値は20.4%、維持血液透析の平均期間は6.1年、2型糖尿病の平均罹患期間は18.8年だった。併用薬の1週間あたりの平均錠剤数は124.3錠で、両群でインスリン投与量と処方された経口血糖降下薬に変化はなかった。脱落した3名 (オマリグリプチン群2名、リナグリプチン群1名) を含む Full analysis set、全例の解析において、HbA1c 変化量の群間差の95%信頼区間上限 (片側) は-0.60%と非劣性マージンの+0.25%より低かった。グリコアルブミンの変化量では、-1.70%と、非劣性マージンの+0.75%より高かった。HbA1cの変化量においてリナグリプチン群に対して、オマリグリプチン群の、非劣性が確認された。さらにオマリグリプチン群では、リナ

グリプチン群よりも HbA1c の変化量において、有意な減少 ( $-0.2\% \pm 0.6\%$  対  $0.4\% \pm 0.8\%$ 、両側  $P = 0.027$ ) が認められ、血液透析後の血糖値においても ( $-18.4 \pm 31.4 \text{ mg / dL}$  対  $25.2 \pm 59.5 \text{ mg / dL}$ )、有意にオマリグリプチン群で減少を認めた。オマリグリプチン群では明らかな低血糖の副作用は認められなかった。オマリグリプチン群での脱落者 2 名は腰椎圧迫骨折 1 名、脳梗塞 1 名により入院され脱落した。リナグリプチン群での 1 名は低血糖により脱落した。

結論、考察：申請者らのデータは、オマリグリプチンがリナグリプチンと比較し、血糖コントロールにおいて、非劣性であることを示している。それに加えて、HbA1c の変化量ではオマリグリプチン群で有意に減少を認めていた。グリコアルブミンの変化量では有意差は認められなかったが、これはサンプルサイズを HbA1c のデータを元に計算しており、パワー不足であった可能性があり、グリコアルブミンにおいてもオマリグリプチン群で低下している傾向は認められた。血液透析後の血糖値や、グルカゴンもオマリグリプチン群で低下している傾向だった(有意差なし)。オマリグリプチンは週一回の内服製剤であるため、一日一回内服のリナグリプチンより持続的に効果があった可能性もある。さらに、オマリグリプチンは透析室で、内服を管理しており、そのアドヒアランスが完璧に保たれたことが血糖コントロール改善に寄与していたと考えられる。

本研究では極めて血糖コントロールの悪い症例は、内服薬変更によるさらなる悪化の可能性を鑑みて、患者が不利益を考慮して除外とした。今後、血糖コントロールが悪い患者群で、同様の研究も必要である。両群間で貧血の数値に差はないが、オマリグリプチン群で使用した赤血球造血刺激因子製剤の使用量がリナグリプチン群に比してやや多く、影響した可能性は否定しきれない。

また、透析患者は多くの錠数を内服しているため(本研究においては平均で一日当たり約 18 錠、週当たりでは 124 錠)、週当たり 6 錠程度の減少では残念ながら治療満足度の改善までは至らなかった。本邦における維持血液透析患者における医療費は深刻な問題となっている。オマリグリプチンの薬価は週当たり 492.9 円、リナグリプチンの薬価は週当たり 1005.2 円であり、週当たり 512.3 円、年間にとすると約 3 万円の医療費削減になり、コストの観点からもオマリグリプチンは推奨されると考えられる。

上記で挙げた以外にも、両群で糖尿病罹患期間に差異があった点や、観察期間が 24 週と短い点、他の DPP-4 阻害剤などでの検討を行っていない点などがリミテーションとしては挙げられ、将来の課題である。

結論として、オマリグリプチンはリナグリプチンと比較し、2 型糖尿病を合併した血液透析患者における血糖コントロールにおいて、その非劣性が示唆された。維持血液透析患者においては、オマリグリプチンのような週一回の製剤を透析施設で管理した場合、そのアドヒアランスはほぼ完全に保たれると考えられる。今後、2 型糖尿病を合併した血液透析患者におけるオマリグリプチンの有用性を検討するために、長期的かつ大規模な臨床試験や、他の DPP-4 阻害剤等との比較等の試験の実施が望まれる。

#### 審査結果の要旨

血液透析患者の血糖コントロールには課題が多い。申請者らは 2 型糖尿病を有する維持血液透析患者において、週一回内服薬である DPP-4 阻害剤のオマリグリプチンを、一日一回内服薬リナグリプチンと比較し、その非劣性、有用性を検討する目的で、前向き無作為化、非盲検並行群、非劣性/優越性、多施設共同研究を行った。33 名の患者が 16 名のオマリグリプチン群、17 名のリナグリプチン群にランダム化され、24 週間観察された。結果、HbA1c の変化量においてオマリグリプチン群の、非劣性が確認され、オマリグリプチン群では、有意な HbA1c 低下、血液透析後の血糖値低下を認めた。また、オマリグリプチン群では明らかな低血糖は認められなかった。2 型糖尿病を合併した血液透析患者における血糖コントロールにおいて、オマリグリプチンの一日一回製剤に対する非劣性が示された。低血糖を起こさず、アドヒアランスを良好に保つという観点でも有用であると考察した。

以上、臨床現場でしばしば問題となる血液透析患者の血糖コントロール方法について、有益な情報を与える研究であり、博士論文としての価値を認める。