

1001-P

厳格な血糖管理のためのピオグリタゾンとシタグリプチンの比較試験：  
COMPASS試験

Comparative Study of Sitagliptin with Pioglitazone for Strict Glycemic Control:  
The COMPASS Study

Takahata M, et al. Department of Endocrinology and Metabolism, Yokohama City University School of Medicine, Yokohama, Japan

背景・目的

メトホルミンなどのピグアナイド系薬やスルホニルウレア (SU) 薬で十分な効果が得られない2型糖尿病患者に対してシタグリプチンまたはピオグリタゾンを追加投与した場合の有効性および安全性を比較検討するため、日本人2型糖尿病患者を対象とする多施設共同のランダム化比較試験を実施した。

方法

メトホルミンまたはSU薬の単独療法、もしくは両者の併用療法で血糖コントロール不良 (HbA1c 6.9~9.5%) であった日本人2型糖尿病患者130例を、シタグリプチン (50 mg) 群またはピオグリタゾン (15 mg) 群に無作為に割り付け、24週間にわたって非盲検下で投与した。16週時の評価で HbA1c > 6.9% を示した患者にはシタグリプチンおよびピオグリタゾンをそれぞれ100 mgおよび30 mgに増量することとした。血液検査および尿検査はベースライン時 (0週)、8週、16週および24週時に実施し、血糖コントロール状態、安全性の評価に用いた。

結果

24週間の追跡を完了した115例 (シタグリプチン群58例、ピオグリタゾン群57例) を評価対象とした。ベースライン時のHbA1cは、シタグリプチン群 (7.47 ± 0.66 %) とピオグリタゾン群 (7.40 ± 0.61 %) との間に有意差を認めなかった。両群ともベースライン時に比べて8週、16週および24週時のHbA1cは有意に低下したが (全て P < 0.01\*、図A)、ベースライン時からの低下量はいずれの時点においてもシタグリプチン群の方が有意に大きかった (全て P < 0.01†、図B)。腎機能検査値の経時変化は両群ではほぼ同様であり、推定糸球体濾過量 (eGFR) は低下傾向、血清クレアチニン濃度は上昇傾向が認められたが、血液尿素窒素 (BUN) 濃度に変化はみられなかった。低血糖や胃腸障害の発現頻度について両群間に有意差は認められなかったが、足浮腫はシタグリプチン群の0例に対してピオグリタゾン群が39例 (68.4%) であった (P < 0.001‡)。

\*対応のあるt検定、†Mann-Whitney検定、‡Fisherの正確確率検定

結論

メトホルミンやSU薬で効果不十分であった日本人2型糖尿病患者において、シタグリプチンはピオグリタゾンに比べてHbA1c低下作用が高かった。低血糖や胃腸障害の発現頻度は両群間で差がなく、足浮腫はピオグリタゾンで発現頻度が高かった。

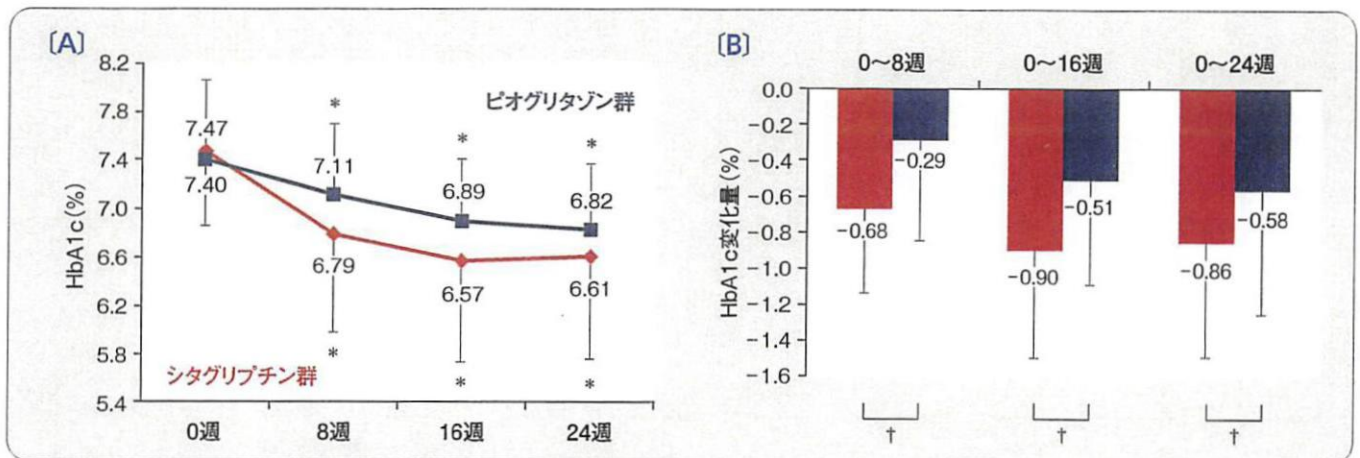


図. HbA1cの経時変化(A)およびベースライン時からの低下量(B)

\*P < 0.01 (対応のあるt検定)、†P < 0.01 (Mann-Whitney検定)



Poster Session

# COMPASS Study : 日本人2型糖尿病患者におけるシタグリプチンとピオグリタゾンの比較試験

Comparative study of sitagliptin with pioglitazone in Japanese type 2 diabetic patients: The COMPASS Study

横浜市立大学大学院医学研究科分子内分泌・糖尿病内科学教室 瀧端 正博 氏

## はじめに

2型糖尿病患者に対して、米国糖尿病学会(ADA)と欧州糖尿病学会(EASD)はこれまで、HbA1cを改善し細小血管障害、大血管障害などの糖尿病性合併症を予防するとしてメトホルミンを第1選択薬とし、第2選択薬としてはスルホニルウレア(SU)薬を優先して推奨してきた<sup>\*</sup>。しかし、メトホルミンまたはSU薬での治療によっても適切に管理できない患者に対し、どの治療薬を選択すべきかについては、未だ議論がある。

## 目的

日本人2型糖尿病患者において、DPP-4阻害薬シタグリプチンとチアゾリジン薬ピオグリタゾンの有効性を、多施設オープンラベル無作為化比較試験で比較する。

## 方法

2011年1~12月に登録された、メトホルミンまたはSU薬(併用含む)でHbA1c6.9~9.4%(NGSP値)と血糖管理不十分な2型糖尿病患者130例を、①シタグリプチン群(65例)、②ピオグリタゾン群(65例)の2群に無作為に割り付け、

シタグリプチン50mg/日またはピオグリタゾン15mg/日を投与した。16週後にHbA1c>6.9%の場合には、それぞれ100mg/日、30mg/日に増量した。

主要評価項目は、ベースラインから8、16、24週後までのHbA1cの変化量の2群間の比較とし、Intention-to-treat(ITT)解析を実施した。

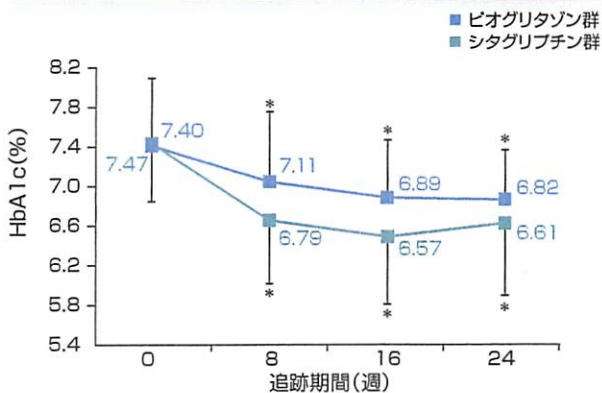
## 結果

解析対象は、追跡不能、データ欠損を除くシタグリプチン群58例、ピオグリタゾン群57例。両群のベースラインの背景因子に有意差はなかった。

HbA1cは両群ともに8週後から有意な低下を示し、シタグリプチン群ではベースラインの7.47%から24週後には6.61%へ、ピオグリタゾン群ではベースラインの7.40%から6.82%へそれぞれ有意に低下した(図1、それぞれ $p < 0.05$ )。

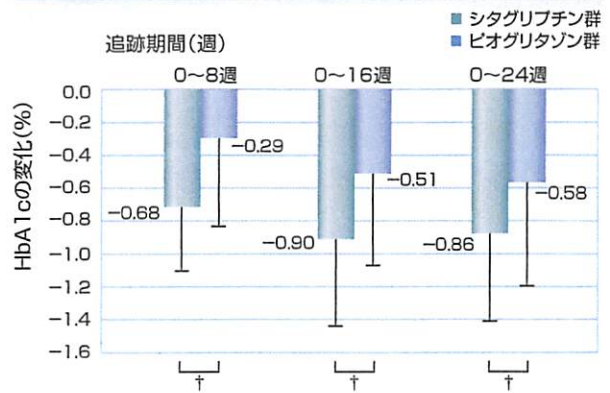
ベースラインからのHbA1cの変化量は、シタグリプチン群で8週後-0.68%、16週後-0.90%、24週後-0.86%、ピオグリタゾン群でそれぞれ-0.29%、-0.51%、-0.58%であり、両群間に有意差が認められた(図2、それぞれ $p < 0.05$ )。

図1 HbA1c値の推移



\*:  $p < 0.05$  vs. ベースライン. 検定: unpaired t-test

図2 0~24週後までのHbA1c値の変化



†:  $p < 0.05$  vs. ピオグリタゾン群. 検定: unpaired t-test



### 考察

メトホルミンまたはSU薬による治療によっても効果不十分な日本人2型糖尿病患者において、シタグリプチンはピオグリタゾンより有効であった。欧米人を対象とした文献と比較すると、シタグリプチンは欧米人より日本人の方がより有効性が高く、ピオグリタゾンは逆に欧米人の方がより有効である可能性が高い。この結果は、欧米人に比べて日本人2型糖尿病患者ではBMI、インスリン抵抗性、インスリン分泌が低いことが影響した可能性がある。加えて、ベースラインのHbA1cが7.4%と低かったことから、食後高血糖を主体とした糖尿病患者が多かった可能性が推測され、食後血糖も抑制するシタグリプチンがピオグリタゾンに比べて有利だった可能性もある。

### まとめ

メトホルミンまたはSU薬による治療によっても効果不十分な日本人2型糖尿病患者において、シタグリプチンはピオグリタゾンより安全性と有効性に優れた。

※ 2012年4月にADAとEASDの新たな合同声明が発表され、高血糖管理アルゴリズムが改訂された(Diabetes Care 2012年4月19日オンライン版)。第1選択薬のメトホルミンに続く第2選択薬として、従来スルホニルウレア(SU)薬、基礎インスリンが優先されていたが、今回の改訂では第2選択薬としてSU薬、インスリン(通常基礎インスリン)に加えてDPP-4阻害薬やGLP-1受容体作動薬などインクレチン関連薬、チアゾリジン薬を同列としている。