

文献ID S0029308

**2型糖尿病患者におけるスルホニル尿素薬併用benfluorex投与の有効性: 18週間の二重盲検ランダム化比較試験【RIS暫定版】**

Efficacy of benfluorex in combination with sulfonylurea in type 2 diabetic patients: an 18-week, randomized, double-blind study.

著者: Moulin P/Andre M/Alawi H/dos Santos LC/Khalid AK/Koev D/Moore R/Serban V/Picandet B/Francillard M

出典: Diabetes Care/ 29巻, 3号, 515-20頁/ 発行年 2006年

PMID: 16505498

**クリニカルクエスチョンおよびこの論文における回答****Q: 2型糖尿病患者に対して、スルホニル尿素 (sulfonylurea: SU) 薬にbenfluorexを追加投与した場合、プラセボと比較してHbA<sub>1c</sub>値を改善するか?**A: Yes. 2型糖尿病患者に対するSU薬+benfluorex投与は、SU薬単剤投与に比較してHbA<sub>1c</sub>値を改善する。**目的**

スルホニル尿素 (sulfonylurea: SU) 薬単剤投与によるコントロール不良、かつmetforminの使用制限がある2型糖尿病患者において、追加治療薬としてのbenfluorexの有用性を検証。

**研究デザイン**

ランダム化比較試験

中央施設により、音声自動応答システムを用いて、層別 (HbA<sub>1c</sub>値 [≤8%または>8%], 地域) ランダム割付け。二重盲検。追跡期間18週間。**セッティング**

7カ国。63施設。

**対象者**

SU薬単剤投与ではコントロール不良、かつmetforminの使用制限がある2型糖尿病患者325例。脱落30例 (benfluorex群21例, プラセボ群9例)(脱落理由は、有害事象18例 [12例, 6例], 治療効果なし2例 [各群1例] など)。

**■採用基準:**18歳以上, BMI 25~40 kg/m<sup>2</sup>, SU薬単剤最大耐用量投与4ヵ月以上にもかかわらずHbA<sub>1c</sub>が7~10% (inclusive), metforminに対する胃腸での不耐性または禁忌 (腎機能障害, 心臓または呼吸器系の組織低酸素症の疑い)。**■除外基準:**

重篤な腎機能障害, ALT/ASTの血漿レベルが正常値上限の3倍以上, 活動性増殖性網膜症, コントロール不良の高血圧 (≥180/100mmHg), 試験参加における何らかの障害。

**■患者背景:**

症例数 (benfluorex群165例, プラセボ群160例), 平均年齢 (62.9±10.8歳, 64.8±10.3歳), 男性 (86例, 68例)。

**介入(要因曝露)**

2~4週間のrun-in期間後, benfluorex群 (最初の3週間はbenfluorex 150mg/日 [150mg錠を1日1回投与], その後450mg/日 [150mg錠を1日3回] まで増量) とプラセボ群にランダム割付け。

重篤または継続的な低血糖症がない限り, SU薬の投与量は一定とする。患者は, 通常の食事と身体活動を継続。

## エンドポイント

主要エンドポイント: HbA<sub>1c</sub>値。

副次エンドポイント: 空腹時血糖 (fasting plasma glucose: FPG) 値, 空腹時血清インスリン, および脂質プロファイル。

## 統計解析法

ベースラインから試験終了時の変化に関する群間比較に, ベースラインデータと地域を共変量としたANCOVAを用いた。群内におけるベースラインと試験終了時の比較には, 両側の対応のあるStudent t検定を実施。intention-to-treat解析。

サンプルサイズは, 両側Student t検定により, 検出力90%,  $\alpha$ エラー5%にて, 治療群間のHbA<sub>1c</sub>の差が0.6%, 標準偏差1.5%, 脱落率10%と推定したうえで算出。

## 主な結果

### 【主要エンドポイント】

HbA<sub>1c</sub>値は, benfluorex群で0.82%有意に減少したが (ベースライン時8.34±0.83%→18週間後7.52±1.04%, P<0.001), プラセボ群では有意な変化は認められなかった (8.33±0.87%→8.52±1.36%)。HbA<sub>1c</sub>変化の群間差は-1.01±0.13% (95%信頼区間-1.26~-0.76, P<0.001)であった。

HbA<sub>1c</sub>値が1%以上減少した患者の割合は, プラセボ群14.7%に対しbenfluorex群42.9%であった (P<0.001)。また, HbA<sub>1c</sub>値の目標値 (≤7%) を達成した患者の割合は, プラセボ群11.5%に対し, benfluorex群34.2%であった (P<0.001)。

### 【副次エンドポイント】

FPG値は, benfluorex群で1.22mmol/L有意に減少したが (9.89±2.57mmol/L→8.67±2.46mmol/L), プラセボ群では有意な変化が認められなかった (9.71±2.39mmol/L→10.22±2.88mmol/L)。FPG値変化の群間差は, -1.65±0.27mmol/L (P<0.001)であった。

HOMA-R値については, benfluorex群で20%減少し (6.62±7.99→4.87±3.67), プラセボ群で5%減少し (6.35±7.95→5.93±5.35), 群間差 (-0.81) は有意であった (P<0.01)。

LDLコレステロールとトリグリセリドは, プラセボ群に比しbenfluorex群で有意に減少した (P<0.001, P=0.027)。HDLコレステロール値に変化はみられなかった。

### 【その他】

一つ以上の有害事象が発生した患者の割合は, benfluorex群53.0%, プラセボ群51.3%。おもな有害事象は, 胃腸障害 (benfluorex群15.1%, プラセボ群10.0%), 下痢 (6.0%, 1.9%), metformin不耐患者における胃腸障害 (15.2%, 15.3%), 低血糖症状 (24症状 [14例], 13症状 [6例])。

重篤な有害事象として, 死亡 (benfluorex群2例: 自殺および脳血管出血), 非致死性有害事象 (プラセボ群1例: 不安定狭心症および高血糖症, benfluorex群9例: 糖尿病性神経障害, 腎盂腎炎, 卵巣嚢胞, 腎結石症, 脳血管障害, 腰部の神経根障害, 胆嚢における新生物, 利尿薬療法の不適切な停止による心不全, 胸膜転移, および腹痛) が報告された。

## 結論

SU薬単剤投与ではコントロール不良, かつmetformin禁忌または使用制限がある2型糖尿病患者において, 追加治療薬としてのbenfluorexは, プラセボと1%の差をつけ, HbA<sub>1c</sub>値を減少させた。

## 疾患レビューコメント

(コメント執筆依頼中)