

原 著

新規2型糖尿病患者における
糖尿病薬早期併用療法と単剤段階的強化療法の
空腹時および食後膵β細胞機能に対する影響
：VERIFY試験からの知見

Ankur Malhotra¹

Giovanni Bader²

要 旨

目的：新規2型糖尿病患者を対象に，早期併用療法（ビルダグリプチンとメトホルミン）が初期単剤療法（メトホルミン）に比べ長期の血糖値および持続的なHbA1c低下を示したVERIFY試験において，事前規定した膵β細胞機能に対する影響を検討した。

方法：対象を早期併用療法群と初期単剤療法群に割付け，ベースラインから期間1終了時（割付け後から初期治療脱落，または脱落せず5年の観察期間終了）までの空腹時HOMA-Bおよび食後ISR/G-AUCを用いて膵β細胞機能を評価した。

結果：期間1終了時のHOMA-Bの平均変化量±S.E.は，早期併用療法群（747例）が 17.21 ± 9.04 ，初期単剤療法群（676例）は -2.02 ± 9.02 （群間差：19.23；95% CI：8.42～30.03； $P < 0.001$ ），ISR/G-AUCの平均変化量±S.E.は，早期併用療法群（228例）が -0.98 ± 1.10 ，初期単剤療法群（227例）は -3.67 ± 1.08 であった（群間差：2.69；95% CI：1.08～4.30； $P = 0.001$ ）。

結論：早期併用療法は膵β細胞機能の改善・維持効果を示し，試験全体の持続的な血糖低下と一致した。

1：Novartis Healthcare Private Limited, Mumbai, India 2：Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland

責任著者連絡先：Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Giovanni Bader

Forum 1, Novartis Campus, CH-4056 Basel, Switzerland

Tel：+41 794 17 84 19 E-mail：giovanni.bader@novartis.com

キーワード：ISR/G-AUC，膵β細胞機能，血糖コントロール維持，早期併用療法，2型糖尿病，VERIFY試験，ビルダグリプチン

緒言

2型糖尿病における血糖調節異常には複数の病態生理学的機序が関わっており、中でもインスリン抵抗性と膵β細胞機能の低下が病態の進行に大きく影響する¹⁾²⁾。2型糖尿病の発症初期は無症候性のため病状が悪化しやすく、発症後9～12年もの間診断されない場合があり³⁾、その間に膵β細胞機能の80～85%が失われる¹⁾。その結果、血糖値が上昇し、細小血管症や大血管症の発症リスク増加につながる⁴⁾。

したがって、2型糖尿病の発症早期から作用機序の異なる複数の薬剤を併用し、治療を強化することで、血糖コントロールを維持できる可能性がある⁵⁾⁶⁾。これまでに、2型糖尿病では良好な血糖コントロールを早期に達成・維持することで、合併症の罹患率や死亡率の減少といった臨床効果が示されており、その効果は10年後も持続すると報告⁷⁾されている。さらに、診断後12カ月以内に血糖コントロールを達成 (HbA1c<6.5%) することで、細小血管症や大血管症の罹患率および死亡率が減少することも示されている⁷⁾。

エビデンスの集積により、2型糖尿病に対する併用療法の早期開始は血糖コントロールの悪化を遅らせることが示唆されている²⁾⁸⁾。また、ビルダグリプチンなどのインクレチン関連薬を用いた治療により2型糖尿病患者の膵β細胞機能が改善し⁹⁾¹⁰⁾、さらに、2型糖尿病の罹病期間が長いほどビルダグリプチンの膵β細胞機能への効果が低下することも報告¹¹⁾されている。

Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬やその他の血糖降下薬を用いた複数の試験において、膵β細胞機能の様々な指標の改善が認められているものの、これらの結果を検証した長期試験は数少ない⁴⁾¹²⁾。

VERIFY (Vildagliptin Efficacy in combination with metfoRmIn For early treatment of type 2 diabetes) 試験 (Clinical

Trials.gov ID : NCT01528254)¹³⁾ は、新たに診断された2型糖尿病患者においてビルダグリプチンとメトホルミンの早期併用療法的に、メトホルミンによる初期単剤療法に比べ血糖コントロールを長期間維持することを示した最初の臨床試験である。本稿では、VERIFY試験の患者を対象に、ビルダグリプチンとメトホルミンの早期併用療法およびメトホルミン単剤の段階的強化療法による空腹時および食後膵β細胞機能に対する長期投与の影響を比較検討した結果を報告する。

I 方法

1. 試験デザイン

VERIFY 試験 (以下、本試験)¹⁴⁾¹⁵⁾ は、18～70歳で2型糖尿病診断後2年以内の患者 [HbA1c 6.5～7.5%, Body Mass Index (BMI) 22～40 kg/m²] を対象とした5年間の無作為化、二重盲検、並行群間比較試験である。スクリーニング期間の後、3週間のRun-in期に移行し、全例メトホルミン (500 mg/日から1500 mg/日まで漸増) が投与された。Run-in期の後、対象を早期併用療法群 (メトホルミン+ビルダグリプチン) または初期単剤療法群 (メトホルミン+プラセボ) に1:1の割合で無作為に割付け、治療を開始した (期間1の開始)。無作為割付け後、3カ月ごとに来院させ、血液検査や安全性の確認等を実施し、5年間観察した (観察期間終了時)。初期治療でHbA1c<7.0%を維持できなかった患者 (規定された来院で2回連続してHbA1c≥7.0%) を初期治療脱落と定義した。初期単剤療法群のうち、初期治療脱落の患者には、プラセボからビルダグリプチンに切り替えて投与した (期間2の開始)。早期併用療法群では、初期治療脱落確認時を期間2の開始とし、併用療法を継続した。両群において、期間2開始後、各国の糖尿病治療ガイドラインおよび臨床試験責任/分担医師の判断に従い、インスリン

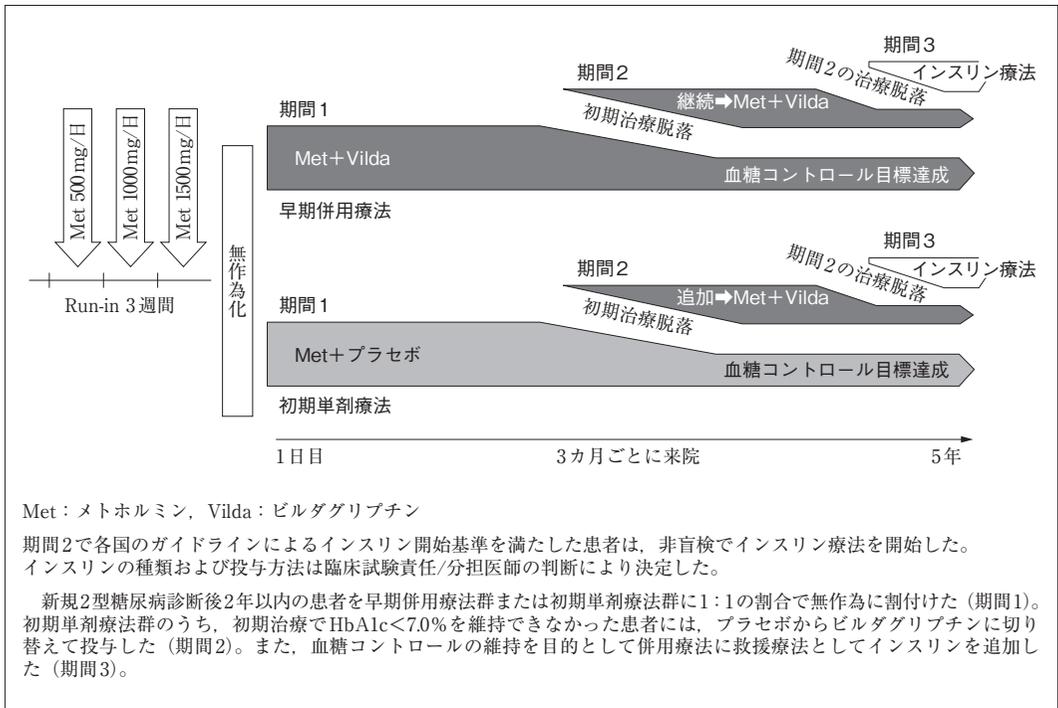


図1 試験デザイン

の開始基準を満たした患者には、血糖コントロールの維持を目的として併用療法に救援療法としてインスリンを追加した(期間3の開始)(図1)。よって、期間1は、ランダム割付け後から初期治療脱落までの期間となる。その長さは患者によって異なり、少なくとも26週から最大で観察期間終了時まで(脱落しなかった場合)の範囲となる。期間2は、初期治療脱落後からインスリン投与開始時までの期間であり、その長さも同様に患者によって異なり、初期治療脱落時から最大で観察期間終了時まで(インスリンを投与しない場合)の範囲となる。期間3は、インスリン投与開始時から観察期間終了時までの範囲となる。本試験の臨床試験実施計画書はすべての試験実施医療機関の倫理審査委員会の承認を受け、すべての試験参加者から文書による同意が得られた。本試験は、医薬品規制調和国際会議(ICH)日米EU専門家作業部会の合意に基づく

医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP)に関するガイドラインおよびヘルシンキ宣言の倫理的原則を遵守してデザインおよび実施された。本試験では、非盲検の独立データモニタリング委員会がすべての安全性関連イベントを監視し、心血管疾患評価委員会が大血管関連イベントを監視し、その発現率を判定した。

2. 評価項目および評価方法

1) 空腹時 β 細胞機能

期間1終了時(初期治療脱落時、または脱落しなかった患者においては観察期間終了時)における β 細胞機能のベースラインからの変化を、homeostasis model assessment for the β -cell (HOMA-B)を用いて評価した。HOMA-Bの線形・準正規近似を、空腹時血糖値(FPG)および空腹時インスリンをもとに式1の算出式で求めた¹⁶⁾。

HOMA-B算出のため、すべての患者は来院時に採血を行い、年に1回空腹時インスリン

$$\text{HOMA-B} = [20 \times \text{空腹時インスリン } (\mu\text{U/mL})] / [\text{FPG (mM)} - 3.5]$$

式1

を測定した。

2) 食後 β 細胞機能

食後 β 細胞機能は、標準食事負荷試験時におけるインスリン分泌速度/血糖値比の曲線下面積 (ISR/G-AUC) の変化として評価した。ISRは、Cペプチドのdeconvolution法を用いて算出した。標準食事負荷試験には、地域に応じた炭水化物60%、脂質30%、タンパク質10%から成る標準朝食 (500kcal) を用いた。期間1終了時 (初期治療脱落時、または脱落しなかった患者においては観察期間終了時) におけるISR/G-AUCのベースラインからの変化量を評価した。

3. 統計解析

1) 空腹時 β 細胞機能

β 細胞機能は最大の解析対象集団 (Full Analysis Set : FAS) において治療群別に評価した。FASには、無作為割付けされた治療を1回以上、かつ無作為化後に有効性パラメータの評価を1回以上受けたすべての患者を含め、治療を分類変数、ベースライン値を共変量とする共分散分析 (ANCOVA) を用いて解析した。HOMA-Bの解析対象は、ベースラインのHOMA-Bの値に加え、ベースライン後の期間1の値が少なくとも1つある患者とした。両側の有意水準を0.05として有意差を判定した。

2) 食後 β 細胞機能

各評価時点におけるISR/G-AUCのベースラインからの変化量を治療群別にANCOVAを用いて解析し、FASかつ標準食事負荷試験に参加した集団を解析対象とした。各治療群のベースラインからの変化量の最小二乗平均または調整後平均値、最小二乗平均の群間差、群間差の両側調整95%信頼区間 (CI) およびP値をANCOVAを用いて算出した。

II 結果

1. 患者背景

全2001例が早期併用療法群 (998例) または初期単剤療法群 (1003例) に無作為割付けされ、1598例 (79.9%) が試験を完了した (それぞれ811例, 787例)。血糖コントロール不良となる初期治療脱落まで (期間1終了時まで) の期間中央値は、早期併用療法群で61.9カ月 (四分位範囲 : 29.9~脱落せず)、初期単剤療法群で36.1カ月 (四分位範囲 : 15.3~脱落せず) であった。期間2に移行した患者は、それぞれ429例, 614例であった。期間3に移行した患者は、それぞれ302例, 377例であった。

1) 空腹時 β 細胞機能解析対象集団

空腹時 β 細胞機能を早期併用療法群747例、初期単剤療法群676例において評価した。空腹時 β 細胞機能解析対象集団におけるベースラインの患者背景は、両群で同様であった (表1)。

2) 食後 β 細胞機能解析対象集団

早期併用療法群228例、初期単剤療法群227例の合計455例の解析対象集団が2時間標準食事負荷試験に参加した。食後 β 細胞機能解析対象集団の患者背景は、両群で同様であった (表1)。

2. HOMA-Bを指標とした空腹時 β 細胞機能

期間1終了時におけるHOMA-Bのベースラインの平均値 \pm 標準誤差 (S.E.) は早期併用療法群で 120.11 ± 3.49 、初期単剤療法群で 114.11 ± 3.20 であった。期間1終了時におけるHOMA-Bのベースラインからの変化量 (調整後平均値 \pm S.E.) は、早期併用療法群が 17.21 ± 9.04 、初期単剤療法群が -2.02 ± 9.02 で、2群の差は 19.23 (95% CI : $8.42 \sim 30.03$; $P < 0.001$) であった (図2)。

表1 患者背景

項目	空腹時膵β細胞機能解析対象集団		食後膵β細胞機能解析対象集団	
	早期併用療法群 (747例)	初期単剤療法群 (676例)	早期併用療法群 (228例)	初期単剤療法群 (227例)
年齢, 歳	54.5 (9.51)	54.9 (8.90)	55.1 (9.55)	54.4 (9.31)
女性, 例 (%)	410 (54.9)	341 (50.4)	127 (55.7)	118 (52.0)
BMI, kg/m ²	31.0 (4.77)	31.0 (4.72)	31.7 (4.67)	31.3 (4.93)
2型糖尿病罹病期間, 月	6.3 (7.06)	6.3 (8.17)	7.5 (7.52)	7.1 (8.08)
HbA1c, %	6.7 (0.44)	6.7 (0.41)	6.7 (0.45)	6.8 (0.44)
GFR, 例 (%), mL/min/1.73m ²				
正常 (>80)	494 (66.1)	454 (67.2)	151 (66.2)	165 (72.7)
軽度低下 (≥50~≤80)	250 (33.5)	220 (32.5)	75 (32.9)	60 (26.4)
中等度低下 (≥30~<50)	3 (0.4)	1 (0.1)	2 (0.9)	1 (0.4)
重度低下 (<30)	0	1 (0.1)	0	1 (0.4)
喫煙, 例 (%)				
あり	112 (15.0)	94 (13.9)	41 (18.0)	38 (16.7)
なし	635 (85.0)	582 (86.1)	187 (82.0)	189 (83.3)
主な人種, 例 (%)				
白人	467 (62.5)	428 (63.3)	171 (75.0)	161 (70.9)
黒人	5 (0.7)	7 (1.0)	3 (1.3)	5 (2.2)
アジア人	134 (17.9)	122 (18.0)	19 (8.3)	18 (7.9)
アメリカ先住民	82 (11.0)	69 (10.2)	16 (7.0)	23 (10.1)
その他	59 (7.9)	50 (7.4)	19 (8.3)	20 (8.8)
民族, 例 (%)				
ヒスパニック/ラテン系	190 (25.4)	179 (26.5)	72 (31.6)	79 (34.8)
中国系	26 (3.5)	23 (3.4)	15 (6.6)	17 (7.5)
インド系 (インド亜大陸)	67 (9.0)	50 (7.4)	2 (0.9)	0
混血	0	2 (0.3)	0	2 (0.9)
その他	464 (62.1)	422 (62.4)	139 (61.0)	129 (56.8)

特記のない限り, データは平均値(標準偏差)で示す。GFRの算出にはMDRD式を用いた。

BMI: Body Mass Index, GFR: 糸球体濾過率, MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

空腹時膵β細胞機能解析対象集団および食後膵β細胞機能解析対象集団における早期併用療法群と初期単剤療法群の患者背景は, いずれの解析集団においても同様であった。

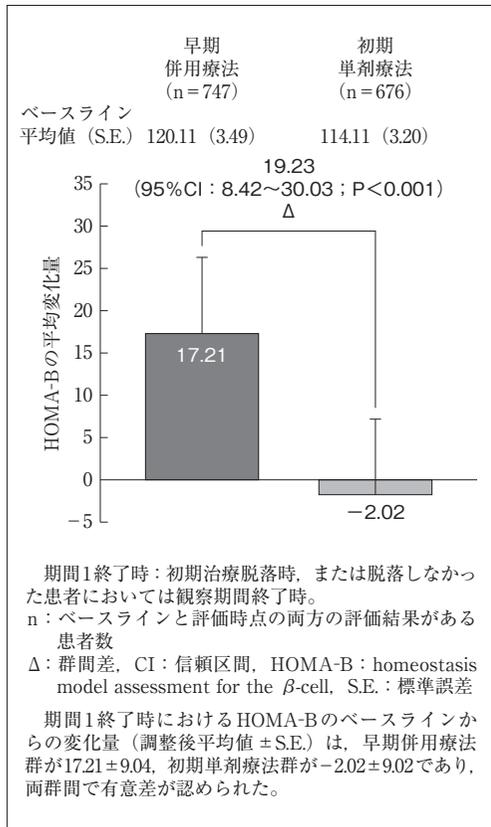


図2 HOMA-Bのベースラインから
期間1終了時までの調整後平均変化量

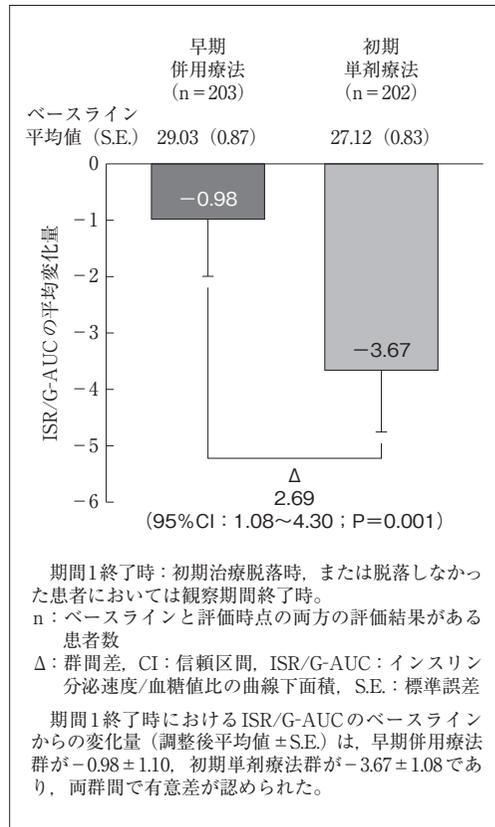


図3 ISR/G-AUCのベースラインから
期間1終了時までの調整後平均変化量

3. ISR/G-AUCを指標とした食後膵β細胞機能

期間1終了時におけるISR/G-AUCのベースラインの平均値±S.E.は，早期併用療法群で29.03±0.87，初期単剤療法群で27.12±0.83であった。期間1終了時におけるISR/G-AUCのベースラインからの変化量（調整後平均値±S.E.）は，初期単剤療法群（-3.67±1.08）に比べ早期併用療法群（-0.98±1.10）で小さく，両群間で有意差が認められた（群間差：2.69，95% CI：1.08~4.30；P=0.001）（図3）。

Ⅲ 考 察

2型糖尿病は初期には無症候性であり，発症の数年前からインスリン抵抗性を背景に膵β

細胞機能の低下が認められる進行性の疾患である¹⁷⁾。これまでの報告から，2型糖尿病の診断時にはすでに膵β細胞機能の約50%が失われており，その後も年に4%ずつ低下すると推定されている¹⁸⁾¹⁹⁾。2型糖尿病発症時の軽微な代謝異常や高血糖の徴候が，数年後には大血管症や細小血管症の発症を引き起こす⁴⁾。加えて，2型糖尿病は様々な異常を伴い，複雑な病態生理学的機序が関わっていることから，疾患の転帰や生活の質を改善し，医療費を軽減するためにも，総合的なアプローチが求められる。血糖降下薬の併用による早期治療介入は至適血糖コントロールを早期に達成し，膵β細胞機能を維持する有用な方法である²⁰⁾²¹⁾。一方，標準的な治療法としては，食事療法や

運動療法などの生活習慣管理とともにメトホルミン単剤療法を開始し、HbA1c目標値7.0%未満を達成するために段階的に治療を強化することが推奨されている²²⁾。しかし、この段階的な治療法には、血糖値が上昇した際に治療強化が遅れることで患者の転帰に悪影響を及ぼすという問題点がある。

本試験は、新規2型糖尿病患者において、ビルダグリプチンとメトホルミンの早期併用療法がメトホルミンの初期単剤療法に比べ忍容性に新たな問題を生じることなく、5年間にわたり持続的な血糖コントロールが得られることを示した、1つの重要な試験である。さらに、早期併用療法は期間2における治療脱落までの期間を遅らせたことも報告¹³⁾されている。これらの結果は、ビルダグリプチン以外の経口糖尿病治療薬に一般化はできないが、早期併用療法にはある程度の利点があり、患者との意思決定プロセスを通じて適宜検討すべきであることを示している。本試験で得られたエビデンスに基づき、未治療の2型糖尿病患者の治療に早期併用療法を取り入れることが、最新の米国糖尿病学会のclinical practice recommendationや、ポルトガル・ブラジルにおけるガイドラインのrecommendationで推奨されている^{23)~24)}。

本試験の結果から、2型糖尿病診断後の早期併用療法の導入は、初期単剤療法に比べ空腹時および食後における膵β細胞機能を維持・改善することが示された。本試験の初期（期間1）において、早期併用療法は初期単剤療法に比べ空腹時HOMA-Bを改善した。また、初期単剤療法群では初期治療脱落時におけるISR/G-AUCのベースラインからの変化量は、早期併用療法群に比べ大きかった。このことから、初期治療脱落時において、初期単剤療法は、早期併用療法に比べ食後膵β細胞機能が大きく低下したことを示唆している。

インスリン抵抗性と膵β細胞機能障害は2型糖尿病の二主徴であり、前者はメトホルミン、

後者はインクレチン関連薬を用いて治療するケースが多い。157,696例の2型糖尿病患者を対象とした大規模メタ解析¹⁰⁾では、インクレチン関連薬〔GLP-1 (glucagon-like peptide-1) 受容体作動薬, DPP-4阻害薬〕はプラセボに比べHOMA-Bおよび空腹時Cペプチドを増加させるだけでなく、インスリン抵抗性 (HOMA-IRを指標) およびFPGを低下させることが示されている。さらに、メトホルミンとDPP-4阻害薬の併用療法は、同用量のDPP-4阻害薬の単剤療法に比べHOMA-B、空腹時プロインスリンおよびプロインスリン/インスリン比を改善することも報告^{25)~27)}されている。同様に、メトホルミンにビルダグリプチンを追加投与した患者で膵β細胞機能の改善とともに食後インスリン感受性が向上したというエビデンスが得られている²⁸⁾。また別の試験²⁹⁾では、メトホルミン (≥1500mg/日) にビルダグリプチン (50mg/日) を追加投与した場合、膵β細胞機能が3倍近く改善することもわかっている。

短期間の試験に基づいた報告は複数あるが、新規2型糖尿病患者における初期治療脱落時（期間1）の膵β細胞機能に治療群間で有意差（空腹時HOMA-Bの平均変化量：19.23, 食後ISR/G-AUCの平均変化量：2.69, $P \leq 0.001$ ）が認められた本試験と同様の傾向を示している。本試験の結果は、ビルダグリプチンとメトホルミンの早期併用療法が2型糖尿病発症初期の膵β細胞機能の維持に有効であることを裏付けるものであり、新たな知見をもたらした。

本試験には、登録時のHbA1cの範囲が狭いこと、ビルダグリプチンとメトホルミンという1つの治療組み合わせのみの評価であること、心血管アウトカムを評価できないことなど、いくつかの限界がある。さらに、期間1の長さは患者によって異なるが、時間による調整は行われていないことにも留意する必要がある。また、一般にHOMA-BやISR/G-AUCなどのモデルは相対的な変化を評価するのに最

も適しており、臨床現場で使用される代替指標である。しかし、膵β細胞機能を単独で測定すると誤った結果を導く可能性がある。概して、このモデルは正しく適用すれば重要なデータを得ることが可能であるが、他のモデルと同様に、適切な結果を得るためには主要な入力データは頑健である必要があり、出力された結果は慎重に解釈されるべきである³⁰⁾。より正確にインスリン感受性(S%)と膵β細胞機能(B%)を評価するためには、非線形のiHOMA2モデルを用いることができる³¹⁾。本試験のような多様な新規2型糖尿病患者を対象に、iHOMA2モデルを用いて膵β細胞機能の臨床的变化をより詳細に解析し、HOMA指数の経時的変化と関連する血糖アウトカムおよび患者背景との相関関係を検討することも可能である。

結 論

本試験により、新規2型糖尿病診断例において、ビルダグリプチンとメトホルミンの早期併用療法はメトホルミンの初期単剤療法に比べ膵β細胞機能の改善効果を示すことが明らかになった。早期併用療法は初期単剤療法に比べ空腹時HOMA-Bの改善効果が高かった。また、初期治療脱落時において、初期単剤療法は早期併用療法に比べ食後膵β細胞機能が大きく低下したことが示唆された。この結果はVERIFY試験全体の早期併用療法による血糖値および持続的なHbA1cの改善と一致する。

<謝辞>

本試験はNovartisによって実施されました。本稿の作成には、Novartis Pharma AGの資金提供により、Novartis Healthcare Pvt. Ltd.のIshita Guha Thakurta氏、EMC株式会社が関与しました。また、本試験にご協力いただきました医師の方々ならびに参加者の皆様に深謝致します。

利益相反

著者はすべてNovartisの社員であり、同社の株を所有しています。

参 考 文 献

- 1) DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet : a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009 ; **58** : 773-795.
- 2) Phillips LS, Ratner RE, Buse JB, Kahn SE. We can change the natural history of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2014 ; **37** : 2668-2676.
- 3) Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knuiman MW. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care*. 1992 ; **15** : 815-819.
- 4) Zinman B. Initial combination therapy for type 2 diabetes mellitus : is it ready for prime time?. *Am J Med*. 2011 ; **124**(1 Suppl.) : S19-34.
- 5) Matthews D, Del Prato S, Mohan V, et al. Insights from VERIFY : Early Combination Therapy Provides Better Glycaemic Durability Than a Stepwise Approach in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther*. 2020 ; **11** : 2465-2476.
- 6) Paldánus PM. Evaluating the Evidence behind the Novel Strategy of Early Combination from Vision to Implementation. *Diabetes Metab J*. 2020 ; **44** : 785-801.
- 7) Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, et al. The Legacy Effect in Type 2 Diabetes : Impact of Early Glycemic Control on Future Complications (The Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care*. 2019 ; **42** : 416-426.
- 8) DeFronzo RA, Eldor R, Abdul-Ghani M. Pathophysiologic approach to therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013 ; **36**(Suppl. 2) : S127-138.
- 9) Foley JE, Bunck MC, Möller-Goede DL, et al.

- Beta cell function following 1 year vildagliptin or placebo treatment and after 12 week washout in drug-naive patients with type 2 diabetes and mild hyperglycaemia : a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2011 ; **54** : 1985-1991.
- 10) Wu S, Gao L, Cipriani A, et al. The effects of incretin-based therapies on β -cell function and insulin resistance in type 2 diabetes : A systematic review and network meta-analysis combining 360 trials. *Diabetes Obes Metab*. 2019 ; **21** : 975-983.
 - 11) Kozlovski P, Bhosekar V, Foley JE. DPP-4 inhibitor treatment : β -cell response but not HbA_{1c} reduction is dependent on the duration of diabetes. *Vasc Health Risk Manag*. 2017 ; **13** : 123-126.
 - 12) Cahn A, Cefalu WT. Clinical Considerations for Use of Initial Combination Therapy in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2016 ; **39**(Suppl. 2) : S137-145.
 - 13) Matthews DR, Paldánus PM, Proot P, et al. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY) : a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2019 ; **394** : 1519-1529.
 - 14) Del Prato S, Foley JE, Kothny W, et al. Study to determine the durability of glycaemic control with early treatment with a vildagliptin-metformin combination regimen vs. standard-of-care metformin monotherapy-the VERIFY trial : a randomized double-blind trial. *Diabet Med*. 2014 ; **31** : 1178-1184.
 - 15) Matthews DR, Paldánus PM, Stumvoll M, et al. A pre-specified statistical analysis plan for the VERIFY study : Vildagliptin efficacy in combination with metformin for early treatment of T2DM. *Diabetes Obes Metab*. 2019 ; **21** : 2240-2247.
 - 16) Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment : insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985 ; **28** : 412-419.
 - 17) Pimenta W, Korytkowski M, Mitrakou A, et al. Pancreatic beta-cell dysfunction as the primary genetic lesion in NIDDM. Evidence from studies in normal glucose-tolerant individuals with a first-degree NIDDM relative. *JAMA*. 1995 ; **273** : 1855-1861.
 - 18) U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes : a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes*. 1995 ; **44** : 1249-1258. Erratum in : *Diabetes*. 1996 ; **45** : 1655.
 - 19) Bretzel RG, Eckhard M, Landgraf W, et al. Initiating insulin therapy in type 2 diabetic patients failing on oral hypoglycemic agents : basal or prandial insulin? The APOLLO trial and beyond. *Diabetes Care*. 2009 ; **32**(Suppl. 2) : S260-265.
 - 20) Pratley RE. The early treatment of type 2 diabetes. *Am J Med*. 2013 ; **126**(9 Suppl. 1) : S2-9.
 - 21) Wysham C, Shubrook J. Beta-cell failure in type 2 diabetes : mechanisms, markers, and clinical implications. *Postgrad Med*. 2020 ; **132** : 676-686.
 - 22) Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022 ; **45** : 2753-2786.
 - 23) Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and

- the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2022 ; **65** : 1925-1966.
- 24) Bertoluci MC, Salles JEN, Silva-Nunes J, et al. Portuguese-Brazilian evidence-based guideline on the management of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr*. 2020 ; **12** : 45.
- 25) Williams-Herman D, Johnson J, Teng R, et al. Efficacy and safety of sitagliptin and metformin as initial combination therapy and as monotherapy over 2 years in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2010 ; **12** : 442-451.
- 26) Jadzinsky M, Pfützner A, Paz-Pacheco E, et al. Saxagliptin given in combination with metformin as initial therapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes compared with either monotherapy : a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2009 ; **11** : 611-622.
- 27) Williams-Herman D, Johnson J, Teng R, et al. Efficacy and safety of initial combination therapy with sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes : a 54-week study. *Curr Med Res Opin*. 2009 ; **25** : 569-583.
- 28) Ahrén B, Pacini G, Foley JE, Schweizer A. Improved meal-related beta-cell function and insulin sensitivity by the dipeptidyl peptidase-IV inhibitor vildagliptin in metformin-treated patients with type 2 diabetes over 1 year. *Diabetes Care*. 2005 ; **28** : 1936-1940.
- 29) Bosi E, Camisasca RP, Collober C, et al. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care*. 2007 ; **30** : 890-895.
- 30) Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*. 2004 ; **27** : 1487-1495.
- 31) Hill NR, Levy JC, Matthews DR. Expansion of the homeostasis model assessment of β -cell function and insulin resistance to enable clinical trial outcome modeling through the interactive adjustment of physiology and treatment effects : iHOMA2. *Diabetes Care*. 2013 ; **36** : 2324-2330. Erratum in : *Diabetes Care*. 2014 ; **37** : 2660.

**Effects of Early Combination Therapy with Diabetes Medications
and Single-agent Stepwise Intensification on Fasting and Postprandial Beta Cell Function
in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes
: Findings from the VERIFY Study**

Ankur Malhotra¹ and Giovanni Bader²

1 : Novartis Healthcare Private Limited, Mumbai, India

2 : Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland

Corresponding author : Giovanni Bader

Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland

Forum 1, Novartis Campus, CH-4056 Basel, Switzerland

Tel : +41 794 17 84 19 E-mail : giovanni.bader@novartis.com

Abstract

Purpose : To evaluate the effect of early combination therapy of vildagliptin and metformin versus sequential intensification of metformin monotherapy on pancreatic beta-cell function (predefined in protocol) in patients with newly diagnosed type 2 diabetes in the VERIFY study, which demonstrated the long-term glycemic durability of an early combination therapy.

Methods : Patients were randomized to early combination therapy or monotherapy. Pancreatic beta-cell function was assessed in terms of fasting HOMA-B and the area under the curve of the postprandial insulin secretion rate/glycemia ratio (ISR/G-AUC) from baseline to confirmed initial treatment failure.

Results : The mean change \pm standard error of HOMA-B from baseline to initial treatment failure was 17.21 ± 9.04 in the early combination therapy group ($n = 747$) and -2.02 ± 9.02 in the monotherapy group ($n = 676$) ; the difference between the two groups was 19.23 [95% confidence interval (CI) : 8.42-30.03 ; $P < 0.001$]. The mean change \pm standard error of ISR/G-AUC was -0.98 ± 1.10 in the early combination therapy group ($n = 228$) and -3.67 ± 1.08 in the monotherapy group ($n = 227$) ; the difference between the two groups was 2.69 (95% CI : 1.08-4.30 ; $P = 0.001$).

Conclusion : Early combination therapy was more effective than monotherapy in terms of improving and maintaining pancreatic beta-cell function, consistent with the overall improvements in glycemic outcomes and durable HbA1c responses.

(受理日 : 2022年11月29日)