

# AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

カレントセラピー (2012.12) 30巻12号:1275~1281.

## 【配合剤の現状と展望】

配合剤でより早い血圧、血糖、脂質目標達成は可能か?  
アドヒアランスの問題も含めて

佐藤 伸之, 長谷部 直幸

# 配合剤でより早い血圧，血糖，脂質目標達成は可能か？ —アドヒアランスの問題も含めて—

佐藤伸之\*1・長谷部直幸\*2

## abstract

近年、各領域の配合剤が開発され、一般臨床においてその使用頻度は徐々に増えつつある。国内では降圧薬の合剤が5年前から発売されており、降圧作用に相乗作用が期待されること、副作用が相殺され得ること、医療経済上のメリットが大きいことなどから、降圧薬シェアのなかで大きな位置を占めつつある。一方、降圧薬と脂質降下薬、糖尿病薬の合剤も相次いで発売され、生活習慣病関連の配合剤の選択肢が増えている。配合剤の処方においては単剤の併用と同等以上の効果を有し、副作用が軽減されることがメリットとなるが、一方で微量調節しにくいことや、副作用が生じた場合には、どの薬の影響か判定しにくいことなどのデメリットもある。配合剤の使用によりアドヒアランスの向上を介して血圧、血糖、脂質目標達成率が高くなること、より早い目標達成が得られることが期待されるが、安全面を含めて、今後のさらなるデータの蓄積が必要と考えられる。

## I はじめに

高血圧診療において、降圧薬の併用療法は降圧効果が増強され、副作用を相殺し得るという利点から『高血圧治療ガイドライン2009』（JSH2009）およびESH-ESCガイドライン2007の双方において推奨されている。日本ではアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）と利尿剤の合剤に続いてARBとCa拮抗薬（CCB）の合剤が発売され、日常臨床の現場で着実に使用頻度が増加しつつある。近年降圧薬の合剤が注目を集め、続々と開発された経緯としては、単剤による降圧療法には限界があり、併用療法を要する例が圧倒的に多いこと、薬剤数が増えるとアドヒアランスが不良になるが、合剤でその改善が見込めること、合剤では薬価的にも有利になり、医療経

済上もメリットが望めること、などが挙げられる。また、近年降圧薬の合剤に続いて降圧薬と脂質異常症治療薬、糖尿病薬の合剤も発売され、同様にアドヒアランスの向上を介した目標達成率の改善効果が期待されている。本稿では、配合剤により早い血圧、血糖、脂質目標の達成は可能かどうか、というテーマについて最近の報告を基に概説する。

## II 配合剤により早い血圧，血糖，脂質目標達成は可能か

近年、降圧薬治療において早期に血圧目標を達成できたかどうかとその後の予後を規定するというデータが蓄積されてきていることから、early combination therapyの重要性が強調されている。VALUE試験では6カ月の時点での収縮期血圧<

\*1 旭川医科大学内科学講座循環・呼吸・神経病態内科学分野准教授

\*2 旭川医科大学内科学講座循環・呼吸・神経病態内科学分野教授

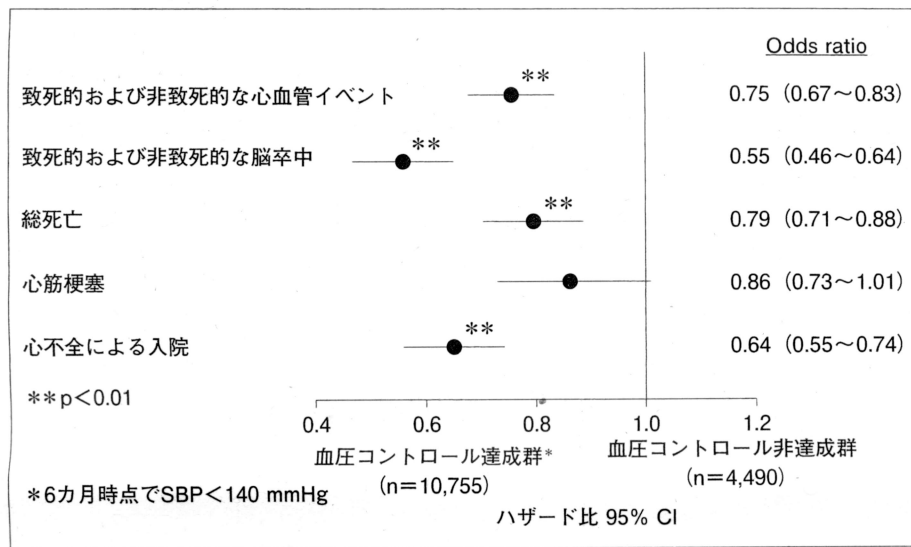


図1  
VALUE試験：6カ月時点での血圧コントロール (SBP<140 mmHg) 達成・非達成別の心血管イベントリスク  
[参考文献1]より引用改変]

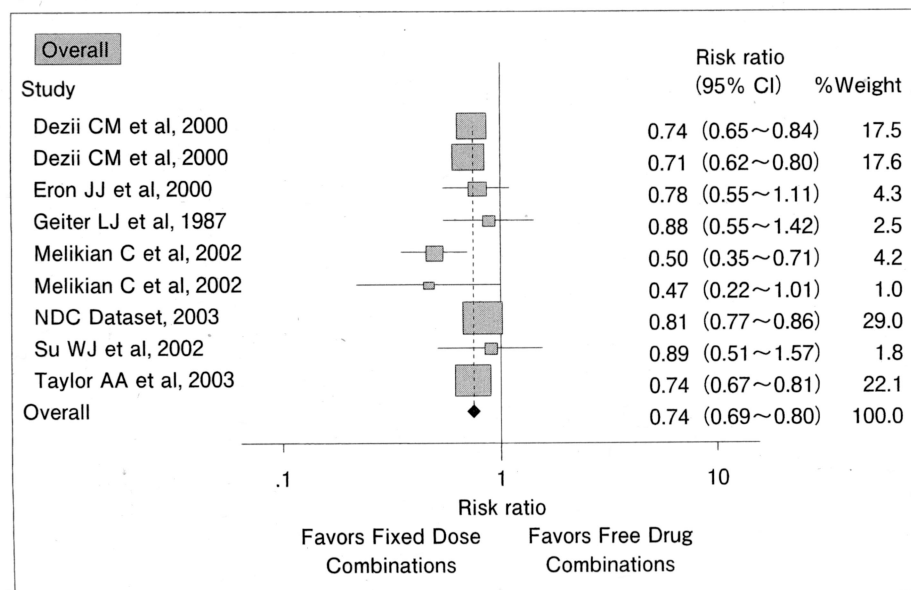


図2  
FDCの使用と服薬アドヒアランス  
[参考文献3]より引用改変]

140mmHgを達成できたかどうか、薬剤の種類に関係なくその後の主要血管イベントに参与することが報告されている (図1)<sup>1)</sup>。また、狭心症患者に対するニフェジピンのイベント抑制効果を検討した ACTION studyでも投与後2週目の時点での収縮期血圧コントロールが、その後の脳卒中や心不全発症と相関することが報告されている<sup>2)</sup>。

固定用量配合剤 (fixed dose combination : FDC) により服薬アドヒアランスが向上することは、多くの試験やメタ解析で立証されている (図2)<sup>3)</sup>。同様にFDCにより血圧正常化率が改善すること (図3)<sup>4)</sup>、

服薬アドヒアランスの改善がイベントリスクの減少につながることは、MI FREEE試験などでも報告されている<sup>5)</sup>。ここでいうアドヒアランスとは、患者が積極的・自発的に治療方針の決定に参加しその決定に従って治療を受けることを意味し、一方、コンプライアンスとは、医療者の指示にどの程度患者が従うかという概念を指す<sup>6), 7)</sup>。服薬アドヒアランスが低下すると予後が悪く、さらに内服錠数および内服回数の増加がアドヒアランスを低下させることはよく知られている<sup>6), 7)</sup>。

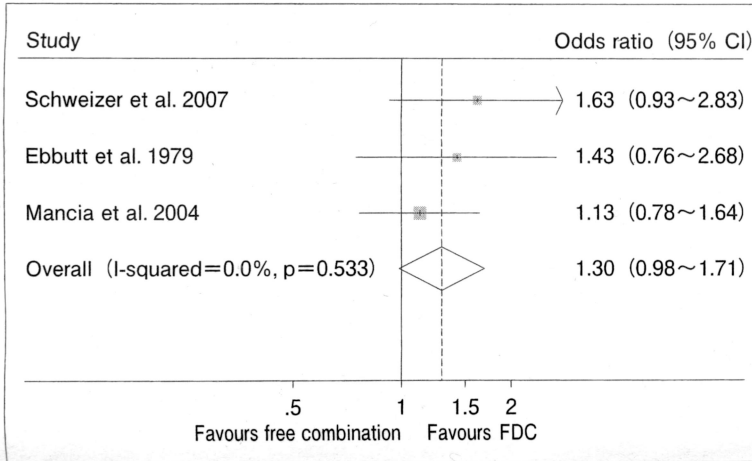


図3 FDCの使用による血圧の正常化率  
〔参考文献4〕より引用改変〕

### III 降圧目標達成スピード

ARB+サイアザイドの併用群をロサルタン+ヒドロクロチアジド (HCTZ) の合剤に変更した際の6か月後の血圧変化を検討した報告では、合剤群が血圧降下度、目標達成率ともに高かったという報告がなされている<sup>8)</sup>。

過去に単剤治療を受けていた患者にHCTZを追加した群と、カンデサルタン+HCTZの合剤に変更した群を比較した検討では、両群ともに血圧は同程度に下降したが、血圧正常化率は合剤群のほうが高かった<sup>9)</sup>。

既存使用のレニン・アンジオテンシン (RA) 系抑制薬とCCBをオルメサルタン/アゼルニジピン配合剤に変更し、変更後のアドヒアランス、降圧効果、ABPMに及ぼす影響を検討した臨床研究においても、アドヒアランスの向上と併用療法は同等もしくはそれ以上の血圧降下作用が示されている<sup>10), 11)</sup>。同様にオルメサルタン/アゼルニジピンの併用から配合剤への切り替えで、収縮期血圧、拡張期血圧、尿中アルブミンが3か月後有意に改善したとの報告もなされている<sup>12)</sup>。

また日本と投与量の異なる海外の報告ではあるが、カンデサルタン32mg+HCTZ 25mgの併用群をバルサルタン160mg/HCTZ 25mgの合剤に変更した場合、有意な血圧低下効果が得られたとの報告がな

されている<sup>13)</sup>。このように、同一薬剤の単剤同士と配合剤を比較した試験は希少であるが、概して配合剤のほうが目標達成率は高く、達成スピードが速いことが期待されるといえる。7,224人の患者を対象に、配合剤から併用治療に変更した患者の1年後のコンプライアンスと服薬維持率を検討した米国での報告では、配合剤治療のほうがコンプライアンスは22%高く、維持率も42%高かった<sup>14)</sup>。そして、それにより高血圧関連の医療費が5%減少したと報告されている。

一方、配合剤への切り替えの際に、内服時間帯が降圧効果に影響するとの報告もある<sup>6)</sup>。バルサルタン80mgとアムロジピン5mgをそれぞれ単剤で朝2錠内服していた患者を配合剤に切り替えると、38%の患者において3か月目の平均早朝家庭血圧が低下した。一方、バルサルタン80mg朝内服およびアムロジピン5mg眠前内服から配合剤への切り替えにおいては、38%の患者で平均早朝家庭血圧は低下し、33%の患者で血圧変動はなく、29%の患者においては血圧が上昇し、CCBの夜間投与の有用性が関与したのではないかと考察されている<sup>6)</sup>。このように、服薬アドヒアランスの改善とともに薬剤投与時期の調整が血圧コントロールに重要であることから、配合剤が適する患者と分割投与が望ましい患者がいることも念頭に置かなければならないであろう。

## IV 脂質降下薬

脂質降下療法にも併用療法がしばしば行われているが、海外ではスタチンとエゼチミド、スタチンとニコチン酸の合剤などが発売されている。日本では血圧降下薬と脂質降下薬の合剤が発売されており、以下に降圧薬+脂質降下薬合剤について概説する。

わが国で高血圧と脂質異常症を合併している人は1,323万人といわれ、高血圧患者の52%が脂質異常症を、脂質異常患者の59%が高血圧を合併していると報告されている。またJapan Guideline Assessment Panel-2 (J-GAP2)でも高血圧患者の50%、脂質異常患者の29.6%がコントロール不良であるとされている<sup>15)</sup>。

降圧薬・脂質降下薬の合剤については、日本ではアムロジピンとアトルバスタチンの配合剤が2009年に発売された。両薬剤には心血管イベント抑制効果に関して数多くのエビデンスが報告されており、Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT)では両薬剤の併用投与により、非致死的心筋梗塞および致死的心動脈疾患の発症率がアムロジピン+プラセボ投与群に比べて53%低下することが報告されている<sup>16)</sup>。また両薬剤の併用投与により、早期治療開始の効果が期待されるとともに相乗効果が期待されている。実際、併用投与により酸化ストレスや炎症マーカー、内皮機能が改善し、インスリン抵抗性を改善するとの報告がなされている<sup>17)~19)</sup>。またプラスミノゲン活性化因子阻害物質1 (plasminogen activator inhibitor 1: PAI-1)や組織プラスミノゲン活性化因子 (tissue-plasminogen activator: t-PA)といった凝固線溶系のバランスが改善することも示されている<sup>18)</sup>。アムロジピンとアトルバスタチンの配合剤は複数の危険因子を有する高血圧・脂質異常患者において忍容性は良好で、血圧、脂質低下の目標達成に有効であることがGEMINI試験により示されており<sup>19)</sup>、さらにAVALON試験では8週の時点で約半数の患者が目標血圧および脂質値に到達していることが報告されている<sup>20)</sup>。

日常臨床では、朝に降圧薬、夕にスタチンを処方する機会が多いため、合剤に変更することによりアドヒアランスの向上が見込まれる。事実、アムロジピンとアトルバスタチンの配合剤を使用することによりアドヒアランスが向上すること、心血管イベントが減少したとの報告がなされている<sup>21), 22)</sup>。

## V 血圧・糖尿病薬剤

現在日本でも数種類の糖尿病薬の合剤が発売されているが、糖尿病においてもアドヒアランススコアが高いほど血糖コントロールが良くなるとのデータが出されており、合剤発売の根拠となっている<sup>23)</sup>。

糖尿病薬の合剤も降圧薬と同様、作用機序の異なる薬剤を使用することによる相乗効果が期待され、また単剤の増量による副作用発現の軽減が期待されている。米国および欧州糖尿病学会の2型糖尿病治療方針に関するコンセンサスステートメントによると、第一選択薬はメトホルミンで、効果不十分例には時効型インスリンの追加かスルホニル尿素 (SU) 剤の追加が推奨されており、またピオグリタゾンの追加も推奨されている。作用機序の観点からは、インスリン抵抗性改善薬 (メトホルミン、チアゾリジン) にインスリン分泌促進薬 (SUもしくはメグリチニド系) を併用することが理にかなっているが、最近登場したDPP-4阻害薬の併用も有用とされ、メトホルミンとチアゾリジンは異なった機序でインスリン抵抗性を改善するため、併用も可能である<sup>24)</sup>。また食後高血糖改善の観点からは $\alpha$ グルコシダーゼ阻害剤が有効であり、またSU剤は異なった作用機序で膵臓の $\beta$ 細胞に働くため、GLP-1作動薬やDPP-4阻害薬との併用も可能である。

注意すべき点は併用による低血糖で、相互作用による作用増強、低血糖も起こり得ることである。また副作用が生じた場合にはいったん中止し、どちらの薬剤による副作用であるかを鑑別しなければならない。さらに薬剤を増量する場合には血糖降下のスピードが併用薬剤の種類により異なることが予想されるため、効果が迅速な成分と緩徐な成分の用量調

整に留意する必要があると考えられる<sup>24)</sup>。

日本でもメトホルミン・ピオグリタゾン合剤、SU剤・ピオグリタゾン合剤、DPP-4阻害薬・ピオグリタゾン合剤、ミチグリニドカルシウム水和物・ボグリボース配合錠といったさまざまな組み合わせの合剤が使用可能である。

メトホルミンは肝臓に作用し、糖放出量（肝糖新生）を抑制するのが主な作用であるのに対し、チアゾリジン（TZD）は骨格筋での糖取り込みを改善することが主作用であるため、両者の併用療法では、それぞれの単独療法より空腹時血糖、HbA1cとも顕著に低下させることが報告されている<sup>25), 26)</sup>。メトホルミンは、1日2~3回分割投与とされているが、合剤は1日1回の投与で済む。日本の成績では、メトホルミン（500~750mg）内服で効果不十分な2型糖尿病患者169人を対象に、ピオグリタゾン15mgまたはプラセボを12週間追加投与したところ、ピオグリタゾン上乗せでHbA1c値（JDS）は7.6%から7.2%に低下、さらに30mgに増量して16週間投与するとHbA1c値（JDS）は6.9%まで低下した<sup>26)</sup>。

SU剤・ピオグリタゾン合剤の効果も報告されており、膵β細胞の反応性悪化（二次無効）に対する対処法として期待されている。海外の成績であるが、SU剤単独療法中で血糖コントロールが不良な2型糖尿病患者を、プラセボ、TZD系のrosiglitazone（1mgまたは2mg）の追加投与群に無作為割り付けで前向きに研究したところ、26週で有意な空腹時血糖、HbA1c値の改善が認められている<sup>27), 28)</sup>。またグリベンクラミド7.5mg服用中でコントロール不十分例を対象に、SU剤のさらなる増量（15mg）とrosiglitazone 8mgの追加を前向きに比較研究したところ（26週間）、短期間（4~12週）でも効果の差は歴然であり、空腹時血糖、HbA1c値ともにロシグリタゾン併用群で有意な低下が認められた（HbA1c：-0.14% vs. -0.91%、グリベンクラミド増量群で逆に空腹時血糖は3.6mg/dL増加した<sup>28), 29)</sup>。また試験前後での空腹時血漿インスリン値、空腹時Cペプチド値もrosiglitazone併用群で有意な低下が認められ、HOMA-B、HOMA-Sの有意な改善を伴っていた。日本で発売されているSU剤・ピオグリタゾン

合剤についても空腹時血糖、HbA1c値、空腹時インスリン値において同様の結果が得られている<sup>27), 28)</sup>。

DPP-4阻害薬・ピオグリタゾン合剤でも有用性が示されている。ピオグリタゾン内服中の2型糖尿病患者にプラセボ、アログリプチン（12.5mgまたは25mg）を上乗せした2重盲検試験では、26週後のHbA1c値（JDS）に上乗せ群で大きな改善を（-0.66%、-0.8%）認めた<sup>29)</sup>。また内服薬無治療の2型糖尿病患者において、アログリプチン（25mg）単独、ピオグリタゾン（30mg）単独、併用（ピオグリタゾン30mg+アログリプチン12.5mgまたは25mg）で治療を開始し、26週間比較したところ、ピオグリタゾン単独ではHbA1cの低下が-1.15%、アログリプチン（25mg）単独では-0.96%、併用（ピオグリタゾン30mg、アログリプチン25mg）では-1.71%と著明な改善が認められている<sup>29)</sup>。

ミチグリニドカルシウム水和物・ボグリボース配合錠は2011年から日本で発売されている。『糖尿病治療ガイド2012-2013』では食後高血糖を改善する薬剤として、速効型インスリン分泌促進薬とαグルコシダーゼ阻害剤が推奨されている。速効型インスリン分泌促進薬は、遅れているインスリン分泌を前倒しすることで食後血糖降下作用を示し、他方αグルコシダーゼ阻害剤は、急峻な血糖上昇を抑制する。これら2剤は異なった作用機序を有することから、相乗的な血糖降下作用が得られると考えられている<sup>30)</sup>。ボグリボース（1回0.2mg）単剤による薬物療法で十分な血糖コントロールが得られていない2型糖尿病患者に対し、ミチグリニド（1回10mgおよび5mg）併用群、ボグリボース単独群、ミチグリニド10mg単独群の4群に割り付け12週間投与したところ、HbA1c値（JDS）の変化量はミチグリニド併用群で-0.64%、ボグリボース単独群で-0.02%で、併用療法が有効であった。また食後1時間、2時間の血糖値は併用群でそれぞれ-48.6mg/dL、-44.6mg/dLであり、有意な改善が認められた<sup>30)</sup>。

糖尿病合剤においては単剤の併用療法と、配合剤の効果を直接比較したデータが少ないため併用療法のデータを中心に記載した。しかし上記のように単剤治療から作用機序の異なる第二の薬剤を追加した

配合剤治療に切り替えることによりアドヒアランスの向上を介して、より早い血糖コントロールが可能になることが期待される。海外のデータでは、メトホルミンとDPP-4阻害薬との配合剤に変更することでコンプライアンスが向上し、血糖コントロールが改善したという報告<sup>31)</sup>や、グリメピリド、ピオグリタゾン、メトホルミン3剤の合剤で8週後のHbA1c値(NGSP)が10.32%から7.54%へと26%減少し、一方、低血糖を含む重篤な副作用はなかったとの報告などがある<sup>32)</sup>。糖尿病の配合剤に関しては低血糖の発現に十分な注意が必要であり、メトホルミンにおける投与禁忌項目、TZD系の浮腫など、副作用についての配慮が必要となるが、単剤でのコントロールが難しい患者が多いため、今後の安全性のデータの蓄積とともに使用頻度が増えるものと予想される。

## 参考文献

- Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, et al : Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* **363** : 2049-2051, 2004
- Lubsen J, Vokó Z, Poole-Wilson PA, et al : ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS) investigators : Blood pressure reduction in stable angina by nifedipine was related to stroke and heart failure reduction but not to coronary interventions. *J Clin Epidemiol* **60** : 720-726, 2007
- Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, et al : Fixed-dose combinations improve medication compliance : a meta-analysis. *Am J Med* **120** : 713-719, 2007
- Gupta AK, Arshad S, Poulter NR : Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents : a meta-analysis. *Hypertension* **55** : 399-407, 2010
- Choudhry NK, Avorn J, Glynn RJ, et al : Post-Myocardial Infarction Free Rx Event and Economic Evaluation (MI FREEE) Trial : Full coverage for preventive medications after myocardial infarction. *N Engl J Med* **365** : 2088-2097, 2011
- 大西勝也, 土肥 薫, 熊谷直人ほか : 診療の実際から 高血圧患者に対するvalsartanとamlodipine配合錠の効果および安全性の評価. *新薬と臨床* **60** : 1560-1567, 2011
- Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS : Medication adherence : its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation* **119** : 3028-3035, 2009
- Sakima A, Ohshiro K, Nakada S, et al : Switching therapy from variable-dose multiple pill to fixed-dose single-pill combinations of angiotensin II receptor blockers and thiazides for hypertension. *Clin Exp Hypertens* **33** : 309-315, 2011
- Mancia G, Omboni S : CARDIO (CAndesaRtan combined with Diuretic in hypertensiOn) Study Group : Candesartan plus hydrochlorothiazide fixed combination vs previous monotherapy plus diuretic in poorly controlled essential hypertensive patients. *Blood Press Suppl* **2** : 11-17, 2004
- 浅野冬樹, 笹井正宏, 久野越史ほか : オルメサルタン/アゼルニジピン配合錠の有用性の検討. *心臓* **44** : 292-299, 2012
- 水谷 登 : アンジオテンシンII受容体拮抗薬とCa拮抗薬の併用で血圧コントロールが不良な症例に対するアンジオテンシンII受容体拮抗薬とCa拮抗薬配合剤の効果. *Ther Res* **32** : 1521-1532, 2011
- 工藤貴徳, 葛西伸彦 : 糖尿病合併高血圧患者においてオルメサルタンとアムロジピンの併用症例からオルメサルタン/アゼルニジピン配合錠への切り替えが血圧と腎機能および服薬アドヒアランスに及ぼす影響. *Ther Res* **33** : 547-551, 2012
- Schweizer J, Hilsmann U, Neumann G, et al : Efficacy and safety of valsartan 160/HCTZ 25 mg in fixed combination in hypertensive patients not controlled by candesartan 32 mg plus HCTZ 25 mg in free combination. *Curr Med Res Opin* **23** : 2877-2885, 2007
- Hess G, Hill J, Lau H, et al : Medication Utilization Patterns and Hypertension-Related Expenditures among Patients Who Were Switched from Fixed-Dose To Free-Combination Antihypertensive Therapy. *P T* **33** : 652-666, 2008
- 永井義幸 : カデュエット®配合錠の臨床効果に関する検討. *Prog Med* **32** : 321-325, 2012
- Sever P, Dahlof B, Poulter N, et al : Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Eur Heart J* **27** : 2982-2988, 2006
- Cohn JN, Wilson DJ, Neutel J, et al : Coadministered amlodipine and atorvastatin produces early improvements in arterial wall compliance in hypertensive patients with dyslipidemia. *Am J Hypertens* **22** : 131-144, 2009
- Devabhaktuni M, Bangalore S : Fixed combination of amlodipine and atorvastatin in cardiovascular risk management : patient perspectives. *Vasc Health Risk Manag* **5** : 377-387, 2009
- Blank R, LaSalle J, Reeves R, et al : Single-pill therapy in the treatment of concomitant hypertension and dyslipidemia (the amlodipine/atorvastatin gemini study). *J Clin Hypertens (Greenwich)* **7** : 264-273, 2005
- Messerli FH, Bakris GL, Ferrera D, et al : AVALON Investigators : Efficacy and safety of coadministered amlodipine and atorvastatin in patients with hypertension and dyslipidemia : results of the AVALON trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)* **8** : 571-581, 2006
- Patel BV, Leslie RS, Thiebaud P, et al : Adherence with single-pill amlodipine/atorvastatin vs a two-pill regimen. *Vasc Health Risk Manag* **4** : 673-681, 2008
- Chapman RH, Yeaw J, Roberts CS : Association between adherence to calcium-channel blocker and statin medications and likelihood of cardiovascular events among US managed care enrollees. *BMC Cardiovasc Disord* **10** : 29, 2010
- Krapek K, King K, Warren SS, et al : Medication adherence and associated hemoglobin A1c in type 2 diabetes. *Ann Pharmacother* **38** : 1357-1362, 2004
- Bailey CJ, Day C : Fixed-dose single tablet antidiabetic combinations. *Diabetes Obes Metab* **11** : 527-533, 2009

- 25) Weissman P, Goldstein BJ, Rosenstock J, et al : Effects of rosiglitazone added to submaximal doses of metformin compared with dose escalation of metformin in type 2 diabetes : the EMPIRE Study. *Curr Med Res Opin* **21** : 2029-2035, 2005
- 26) 卯木 智, 前川 聡 : 糖尿病薬物療法 糖尿病治療薬—薬理作用・適応・副作用など—チアゾリジン薬およびその合剤 メトホルミン・ピオグリタゾン合剤. *日本臨牀* **70** (増刊号 3) : 627-632, 2012
- 27) Kerenyi Z, Samer H, James R, et al : Combination therapy with rosiglitazone and glibenclamide compared with upward titration of glibenclamide alone in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* **63** : 213-223, 2004
- 28) 柱本 満, 加来浩平 : 糖尿病薬物療法 糖尿病治療薬—薬理作用・適応・副作用など—チアゾリジン薬およびその合剤 SU薬・ピオグリタゾン合剤. *日本臨牀* **70** (増刊号 3) : 633-641, 2012
- 29) 藤田征弘 : 糖尿病薬物療法 糖尿病治療薬—薬理作用・適応・副作用など—チアゾリジン薬およびその合剤 DPP-4阻害薬・ピオグリタゾン合剤. *日本臨牀* **70** (増刊号 3) : 642-646, 2012
- 30) 小林主馬 : 新薬の紹介 即効型インスリン分泌促進薬/食後過血糖改善薬配合剤 ミチグリニドカルシウム水和物/ボグリボース配合錠. *日病薬誌* **47** : 1439-1441, 2011
- 31) Benford M, Milligan G, Pike J, et al : Fixed-dose combination antidiabetic therapy : real-world factors associated with prescribing choices and relationship with patient satisfaction and compliance. *Adv Ther* **29** : 26-40, 2012
- 32) Meshram DM, Langade DG, Kinagi SB, et al : Evaluation of efficacy and safety of fixed dose combination of glimepiride 2 mg pluspioglitazone 15 mg plus metformin SR 500 mg in the management of patients with type-2 diabetes mellitus. *J Indian Med Assoc* **103** : 447-450, 2005