



Weekly DPP4 阻害薬トレラグリプチンの効果と社会的ニーズの検討

加隈哲也¹⁾²⁾ / 菅田哲治³⁾ / 伊東健太郎⁴⁾ / 古代晃士⁵⁾ / 西田尚史²⁾

● 要旨

weekly 製剤の DPP4 阻害薬が、daily 製剤に比し非劣性とする実臨床での報告が増えてきている。今回、16 名の外来患者に weekly 製剤のトレラグリプチンを投与した結果、HbA1c は投与前 7.05% から投与 1 年後 7.04% と同等であった。製剤変更により「他の薬剤の残薬が減った」「食事や運動への意識が高まった」とする患者がいる一方で、元の薬剤に戻した患者もいた。そこで、同薬剤に対するニーズを調査する目的で、近隣の薬局の協力のもと「医薬品服用に関するアンケート調査」を実施したところ、daily 製剤から weekly 製剤への変更を望む回答は約 4 割であった。daily 製剤から weekly 製剤への変更にあたっては、個々の患者のニーズを考慮することが必要である。

キーワード：DPP4 阻害薬，daily 製剤，weekly 製剤，トレラグリプチン，服薬アドヒアランス，患者アンケート

はじめに

糖尿病治療薬の服薬アドヒアランスは、新規で 68.6%，全処方でも 78.1% と、8 割に満たないことが報告されている¹⁾。また 1 日の内服回数が多いほど、服薬アドヒアランスは低下すること²⁾、また服薬アドヒアランスの低下に伴い、HbA1c 値、入院率や死亡率も有意に上昇することが報告されている³⁾。Paes らの報告²⁾では、1 回/日 (daily 製剤) の服薬アドヒアランスは 77.7% とされており、Fischer らが報告¹⁾した糖尿病治療薬の全処方における服薬アドヒアランス (78.1%) に近似している。すなわち、糖尿病治療薬は daily 製剤において、はじめて全処方における服薬アドヒアランスを到達できると考えられる。

内服回数と服薬アドヒアランスの関係に基づき、いち早く内服回数の軽減を実現した薬剤に骨粗鬆症治療薬がある。ビスフォスフォネートでは、daily 製剤から weekly 製剤、また monthly 製剤へと、内服回数が減れば減るほど、服薬アドヒアランスが向上することが示されている⁴⁾。この報告によると、daily 製剤と比較して weekly 製剤では、服薬アドヒアランスは 3 倍に上昇しており、これを糖尿病治療に置き換えて考えれば、当然ながら血糖値のさらなる改善が期待されることになる。

DPP4 阻害薬の weekly 製剤の開発には、上述のような背景があることが推察されるが、現在、我が国においては 2 種類の weekly DPP4 阻害薬が使用可能となっている。最近、その効果についての報告が蓄積されており、24 時間持続血糖モニター〔Continuous Glucose Monitoring (CGM)〕を用いた血糖変動ならびに HbA1c とともに、daily 製剤と比較して weekly 製剤の非劣性が示されている^{5)~7)}。加えて、weekly DPP4 阻害薬のトレラグリプチンでは、仮に 12 週間連日内服した場合でも、daily DPP4

1) 大分大学 保健管理センター
2) 医療法人慈恵会 西田病院
3) 医療法人慈恵会 西田病院薬剤部
4) クレイン調剤薬局
5) ゆう調剤薬局

阻害薬であるアログリプチンならびにプラセボと比較して、副作用の発現率に差がないことが報告されている。

このような報告から、weekly DPP4 阻害薬の利便性が高いことが推察されるが、現状では、ビスフォスフォネートほどの広がりを見せていないように思われる。今回我々は、weekly DPP4 阻害薬の、実臨床での有用性と、weekly 製剤に対する社会的ニーズについて検討したので報告する。

対象と方法

1) weekly 製剤への変更の試み

対象は、医療法人慈恵会 西田病院に定期通院している、常用量のインクレチン製剤を投与中の2型糖尿病患者である。2016年6月1日から11月30日までの6カ月間に、受診時に、① 服薬アドヒアランスとHbA1cの関係を説明し、② weekly 製剤であるトレラグリプチン100mgはdaily DPP4 阻害薬と比較して、HbA1cならびに血糖変動は非劣性であること、③ また仮に連日内服したとしても、副作用はdaily 製剤またプラセボと変わらないことの3点を説明した上で、変更を希望した患者に対し同薬剤を変更投与し、HbA1cの変化を検討した。その際に、元の薬剤に戻したい時にはいつでも変更可能であることを伝え、変更を誘導しないよう配慮した。

この結果、トレラグリプチンへの変更を希望された患者は男性5名、女性11名の計16名で、平均

年齢66 ± 3.4歳、前薬剤の内訳は、シタグリプチン50mg/日11名、ビルダグリプチン100mg/日4名、リラグルチド0.3mg/日1名であった。

2) 患者アンケートによる社会的ニーズの検討

weekly 製剤の社会的ニーズを検討するために「医薬品服用に関するアンケート調査」を実施した。2016年12月1日から2017年2月28日の3カ月間に、医療法人慈恵会 西田病院に近接する薬局であるクレイン調剤薬局、ならびに、ゆう調剤薬局を訪れた著者(加隈)が主治医の患者(必ずしも糖尿病患者に限らず)で、かつ、アンケート調査に同意した38名の患者にアンケートを実施した。アンケートは共同研究者の薬剤師が対面形式で行い、対象者に目的と方法、個人が特定されないように配慮する

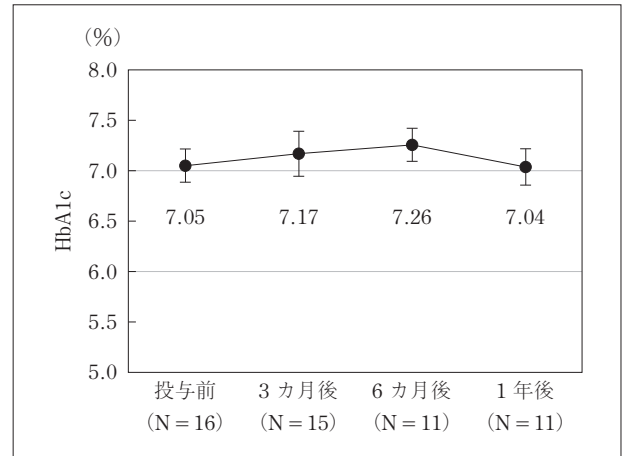


図1 全例におけるHbA1cの1年間の推移

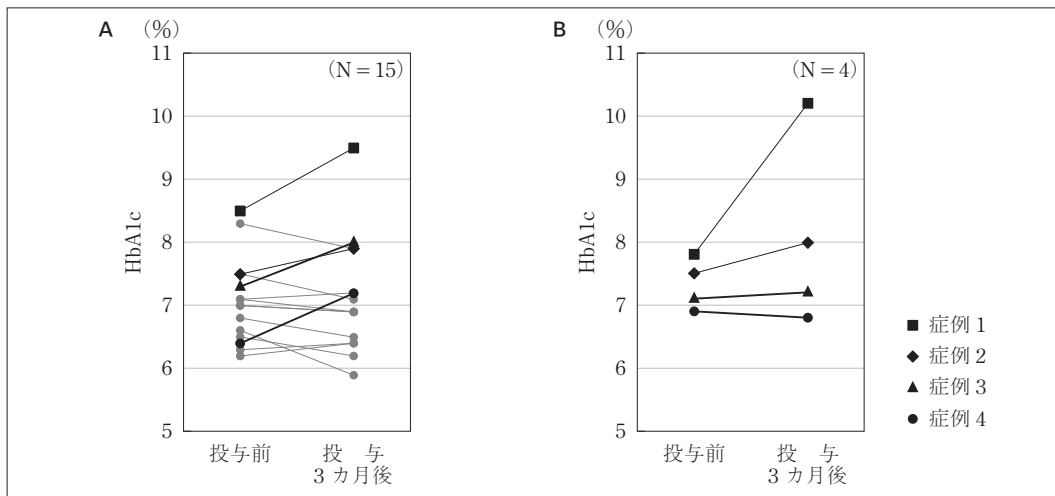


図2 HbA1cの各症例ごとの3カ月間の推移(A)と脱落4例の1年前同時期3カ月間の推移(B)

お薬に関するアンケート調査

以下の、ご質問にご回答をお願いいたします。

I. あなたご自身のことについてお尋ねします。

問1. あなたの性別を、教えてください。(1つに○)
1. 男性 2. 女性

問2. あなたのお歳はいくつですか。満年齢をお書き下さい。
()歳

問3. あなたの服用している、1日あたりのお薬の数(剤数)をお書きください(週1回や月1回剤数をすでに服用されている方は、その薬は除いてお答えください。複数の医療機関で処方されているものを含む)。
()剤

問4. お薬の管理はどなたがされているか、教えてください。
1. 自分 2. 家族 3. その他()

II. お薬の飲み方についてお尋ねします。

問5. お薬を飲み忘れることはありますか。(1つに○)
1. はい 2. いいえ

問6. 問5で「はい」を選択された方について、月に何日ほど忘れませんか?(例:1日2回の薬を、朝は飲み忘れ、夕は内服した場合、1日飲み忘れありと数える)
月()日程度

問7. 問5で「はい」を選択された方について、朝、昼、夕、寝る前などの時間帯の飲み忘れが多いですか?(1つに○)
1. 朝 2. 昼 3. 夕 4. 寝る前

問8. 問5で「はい」を選択された方について、食前(食前直前含む)、食後、食間(食後2時間程度)のどの時間帯の飲み忘れが多いですか?(1つに○)
1. 食前 2. 食後 3. 食間

問9. 問5で「はい」を選択された方について、仮に飲み忘れなく、確実にすべての薬剤が内服できた場合、あなたのデータはより改善すると思いますか?
1. 思う 2. 思わない

問10. 次回外来予約日が延びた場合(例:1か月1回受診の方が、2か月1回の受診になった場合)、残薬はさらに増えると思いますか?
1. 思う 2. 思わない

III. お薬に関する満足度についてお尋ねします。

問11. 現在、飲んでいる薬の数は多いと感じますか。(1つに○)
1. 多い 2. ちょうどいい 3. 少ない

問12. 現在、飲んでいる薬の数を減らしたいとお考えですか。
1. 減らしたい 2. ちょうどいい 2. 減らしたくない

IV. 最近、骨しょうじょう症や糖尿病のお薬で週1回の服用で良いものが発売されています。それらの薬についてお尋ねします。

問13. 効果が変わらないとすれば、1日1回毎日飲む薬を、週1回飲む薬に変更したいですか?(1つに○)
1. 変更したい 2. 変更したくない 3. すでに変更している

問14. 問13で「変更したくない」を選択された方のみへ質問です。変更したくない理由はどれですか?(1つに○)
1. 毎日飲む方が忘れにくいから 2. 寝ているから 3. その他()

問15. 週に1回飲む薬に変更した場合、何曜日飲みたいですか。
()曜日

問16. 週1回飲む薬のシートデザインは飲み忘れがないよう、工夫されていることをご存じですか。
1. 知っている 2. 知らない(1つに○)

アンケートは以上になります。ご協力ありがとうございました。

(医療法人慈恵会西田病院 倫理委員会:承認番号 201610-01)

図3 アンケート調査用紙

ことを口頭で伝え、同意書を取得した。患者自身が回答できない場合は、ご家族に回答していただいた。院外薬局の薬剤師によるアンケートとすることで、医師や病院に対する被験者の配慮というバイアスを除き、患者の生の声を反映するように努めた。

なお、本研究は医療法人慈恵会 西田病院の院内の倫理委員会の承認を得た上で実施している(承認番号 201610-01)。

結 果

1) weekly 製剤に変更した16名の経過

トラグリプチン100mgに変更した全例のHbA1cの1年間の推移を示す(図1)。1年間継続できた症例は11名であったが、HbA1cは7.05%から7.04%と変化は認められず、トラグリプチンの前治療薬に対する非劣性が確認された。

トラグリプチン変更後のfirst visitでの問診において、服薬のイメージは、「変わらない」と答えた方が16名中9名(56.3%)、「服薬が楽になった」と答えた方が7名(43.8%)であり、半数以上が特に変化を感じていなかった。「元の薬に戻したい」と答えた方が1名いたが、その他は服用の継続を望

んだため、3カ月後の内服継続者は15名となった。

3カ月後の時点で4名の患者が元の薬への変更を希望したため、6カ月の内服継続者は11名となった。

図2左に3カ月時点での症例ごとのHbA1cの変化を示す。症例1~4の4名が変更を希望した症例であるが、この4名については投与前との比較で3カ月後のHbA1cは全例上昇しており、このことが元の薬剤への変更を希望する理由となっている。この4名について、1年前の同時期のHbA1cの変化を図2右に示す。症例1~3はシタグリプチン50mgからの変更例、症例4はリラグルチド0.3mgからの変更例であった。症例1と2は1年前の同時期にも同様なHbA1cの上昇を示していた。症例3は1年前にはベザフィブラート400mgの内服を行っていたが、腎機能が悪化したため現在は中止している患者であり、今回のHbA1cの上昇は、いずれもトラグリプチンへの変更によるものとは必ずしも言えないと考えられる。

2) weekly 製剤に対する社会的ニーズ

今回実施した医薬品服用に関するアンケート調査用紙を図3に示す。回答の同意が得られた38名の内訳は、男性9名、女性29名で、平均年齢66.6歳

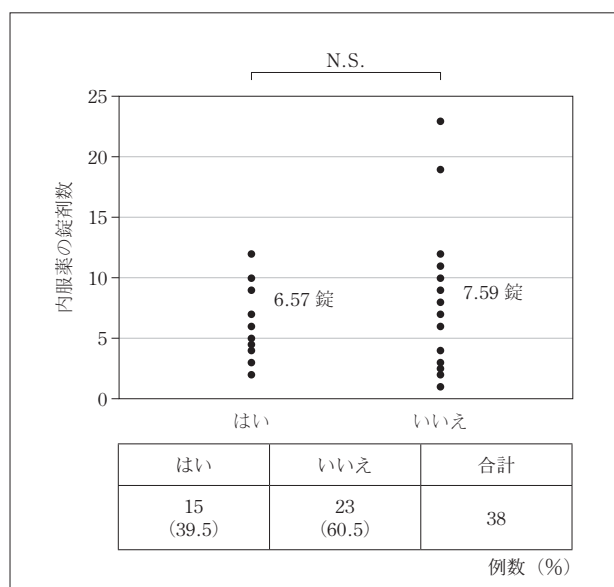


図4 「薬を飲み忘れることがあるか」(問5)に対する回答別の内服薬の錠数

(32～86歳), 1日の平均服用錠数は7.2錠(1～23錠)であった。

以下に, 回答のうち重要と思われるアンケート結果のみについて解説する。

問5「**お薬を飲み忘れることはありますか**」に対して, 「はい」と回答した方が15名(39.5%), 「いいえ」と回答した方が23名(60.5%)で, 約4割で薬の飲み忘れがあると答えた。飲み忘れがあると回答した方の平均服用錠数は6.57錠, 飲み忘れがないと回答した方では7.59錠であり, 有意差はみられなかった(図4)。

問9「**問5で〈はい〉を選択された方について, 仮に飲み忘れなく, 確実に全ての薬剤が内服できた場合, あなたのデータは改善すると思いますか**」の問いに対して, 「思う」と回答した方が5名(33.3%), 「思わない」と回答した方が10名(66.7%)であった。

問11「**現在, 飲んでいる薬の数は多いと感じますか**」の問いに対して, 「少ない」と回答した方はなく, 「ちょうどいい」と回答した方が27名(71.1%), 「多い」と回答した方が11名(28.9%)で, 約3割で薬が多いと回答した。「ちょうどいい」と回答した方の平均服用錠数は6.44錠, 「多い」と回答した方では9.00錠であり, 「多い」と回答した方で有意に($P < 0.05$)多かった(図5)。

問12「**現在, 飲んでいる薬の数を減らしたいと**

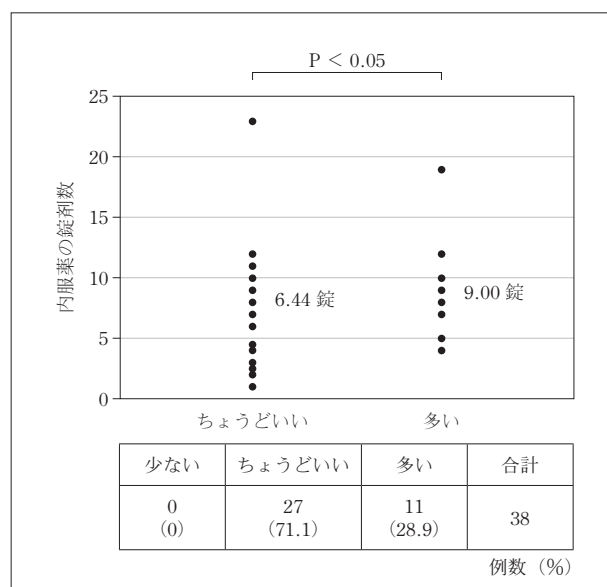


図5 「薬の数が多く感じるか」(問11)に対する回答別の内服薬の錠数

お考えですか」の問いに対して, 「減らしたい」と回答した方が19名(50.0%), 「ちょうどいい」と回答した方が15名(39.5%), 「減らしたくない」と回答した方が4名(10.5%)で, 5割で薬を減らしたいと回答した。「減らしたい」と回答した方の平均服用錠数は8.76錠, 「ちょうどいい」と回答した方では5.64錠であり, 「減らしたい」と回答した方で有意に($P < 0.05$)多かった(図6)。

問13「**効果が変わらないとすれば, 1日1回毎日飲む薬を, 週1回飲む薬に変更したいですか**」の問いに対して, 「変更したい」と回答した方が14名(36.8%), 「変更したくない」と回答した方が22名(57.9%), 「すでに変更している」と回答した方が2名(5.3%)で, 約4割で変更したいと回答した。「変更したい」と回答した方の平均服用錠数は9.39錠, 「変更したくない」と回答した方では6.02錠であり, 「変更したい」と回答した方で有意に($P < 0.05$)多かった(図7)。

問14「**問13で〈変更したくない〉を選択された方のみへ質問です。変更したくない理由はどれですか**」の問いに対して, 「毎日飲む方が忘れなから」と回答した方が12名(54.5%), 「馴れているから」と回答した方が9名(40.9%), 「その他」と回答した方が1名(4.5%)で, 「その他」での理由として「効果が強く出そうで怖い」と記載されていた。

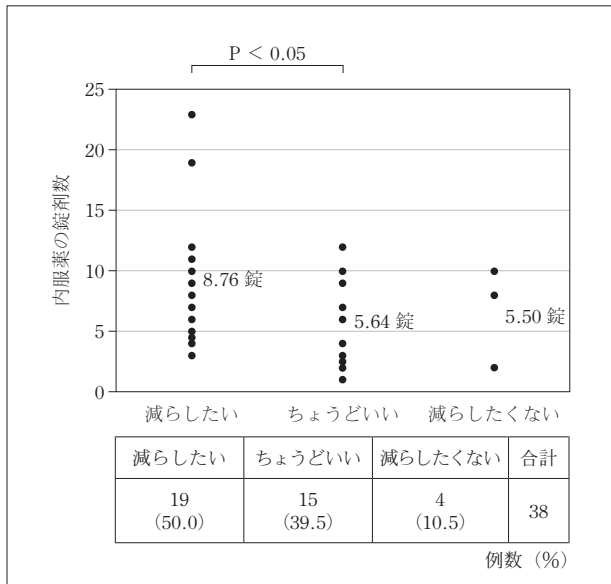


図6 「薬の数を減らしたいか」(問12)に対する回答別の内服薬の錠数

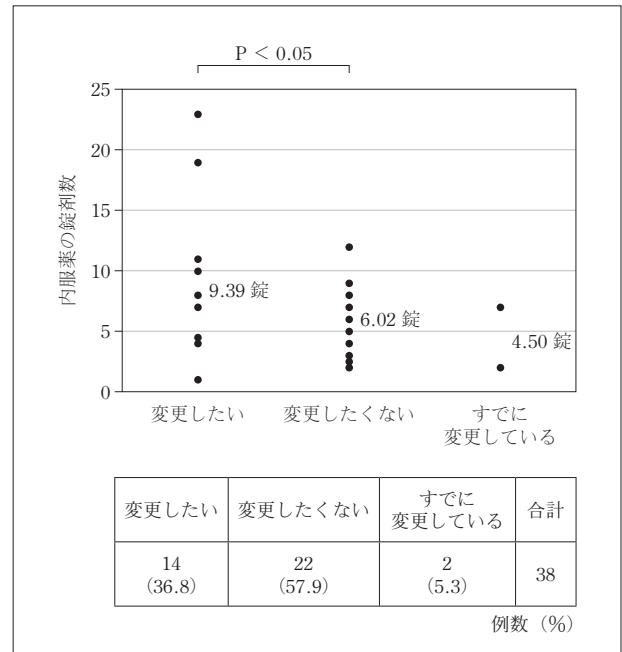


図7 「daily製剤をweekly製剤に変更したいか」(問13)に対する回答別の内服薬の錠数

考 察

本検討において、常用量のインクレチン製剤から、トレグリプチン 100 mg に変更した際の HbA1c は、1年を通じて変更前と有意な変化は観察されず、weekly 製剤は daily 製剤と比較して、本検討においても非劣性であった。一方で、投与開始 1 カ月後に 1 名、その後さらに 4 名の患者が元の薬剤への変更を希望された。後者の 4 名は変更 3 カ月後の HbA1c が 4 例とも悪化しており、この 4 例が除かれたことから、今回の結果が非劣性となった可能性は否定できない。しかし、この 4 名の背景を検討したところ、うち 2 名は 1 年前の同時期にも HbA1c は今回と同様な上昇を示しており、また、2 年前の同時期も同様の血糖変動を示していたことから、秋から冬にかけて過食、体重増加を繰り返している患者であると考えられた。また 1 名は腎機能が悪化したためベザフィブラート 400 mg の内服を中止した患者であった。ベザフィブラートは PPAR α と γ の dual agonist であり、耐糖能改善効果が報告されている⁸⁾ことから、この中断が HbA1c の増加に関与している可能性が考えられる。加えて、この時期に体重が 1.5 kg 増加しており、明らかに過食のエピソードがあることも判明した。残りの 1 名はリラグルチド 0.3 mg からの変更例であった。つまり GLP1 製剤からの変更例を除くと、今回の血糖上昇には季節変動や

明らかな過食といった薬剤変更以外の要因が考えられるが、患者は血糖上昇により、すみやかに元の薬剤への変更を希望している。「薬剤変更」に対する患者の心理的傾向がうかがえるエピソードと思われる。

一方、トレグリプチンへの変更後に、「他の薬剤の残薬が減った」と答えた方が 2 名、「食事や運動への意識が高まった」と答えた方が 3 名いた。問診のレベルではあるが、daily の薬剤に weekly の薬剤が混ざること、残薬への意識が高まる患者がいること、また daily が weekly になることで効果の減弱を懸念し、逆に生活習慣に留意するようになった患者がいることは興味深い。合剤や weekly 製剤の開発は、服薬アドヒアランス向上にとどまらない、行動変容に基づいた薬物治療の一助になる可能性があることが示唆された。

本検討では、weekly 製剤への変更を過度に誘導しないよう配慮したためか、変更希望者は予想していたほど多くはなかった。そこで、患者に対しアンケート調査を実施して、weekly 製剤の社会的ニーズを検討した。その結果、約 4 割で「薬の飲み忘れがある」と回答したが、飲み忘れがあるとする回答者で、飲み忘れなしの回答者に比し、服用錠数が多いというわけではなかった。「飲み忘れはない」とする「1日に 19 錠」あるいは「23 錠」内服している回答者

がいる一方で、「薬の飲み忘れがある」と回答した15名では、「確実に全ての薬剤が内服できた場合でもデータは改善するとは思わない」との回答が2/3を占めている。このことから、服薬アドヒアランスは服用錠数の上に左右されるのではなく、患者の「病態を決定する要因は服薬アドヒアランス以外にある」との認識にもよると考えられる。裏を返せば、weekly 製剤への変更を希望する患者は、「(変更による) アドヒアランスの向上がデータの改善に寄与する」と考える方であると言えるが、その割合は決して多くはなく、このことが weekly 製剤への変更希望が多くない現状を表しているのかもしれない。

また、約3割で「薬が多い」と感じており、5割で「薬を減らしたい」と回答している。実際、「薬が多い」と回答した方の服用錠数と、「薬を減らしたい」と回答した方の服用錠数はともに有意に高く、服用錠数と服薬イメージは一致していた。とは言えばらつきも大きく、1日に23錠内服している方でも、「服用錠数はちょうどいい」と回答しており、服薬イメージにはかなりの個人差があるとも言える。

今回のアンケート調査では、daily 製剤からの weekly 製剤への変更を希望する患者は36.8%であった。また、weekly 製剤への変更希望者において、服薬錠数は、非希望者に比し有意に高かったが、「飲み忘れがある」と回答した方が weekly 製剤への変更を希望しているわけでもなかった(変更希望者14名のうち、「飲み忘れあり」と回答された方は7名)。weekly 製剤へ変更したくない理由としては、「毎日飲む方が忘れないから」「馴れているから」が95%を占め、服薬に関して現状を変えたくないとする意見が大半を占めていた。

既報⁹⁾での同様のアンケート結果では、weekly 製剤への変更希望者は55.3% (170名中94名)、また、薬を減らしたいと答えた方は72.9% (170名中124名)とされている。本研究で、既報と比較して weekly 製剤への変更希望が少なかったが、その理由の一つとして、今回のアンケートが医師の面前あるいは病院での実施ではなく、院外薬局の薬剤師が実施した点があげられる。weekly 製剤の効用は十分に理解したとしても、これまでの服用状態に対する漠然とした安心感や、同時に新薬に対する不安感が、weekly 製剤により得られるメリットを上回り、変更を希望しなかったことが推測される。このこと

は、季節変動や当人の過食といった薬剤変更以外の明らかな原因があったとしても、薬剤変更後に HbA1c が上昇すれば、すかさず元の薬への変更を希望する患者が存在することにも表れている。

ビスフォスフォネート製剤においては daily 製剤から weekly あるいは monthly 製剤へと、市場が大きく移動している。しかしながら、現状では DPP4 阻害薬において同様の現象はみられていない。ビスフォスフォネート製剤については、当該薬剤を扱う全製薬会社が weekly あるいは monthly 製剤への移行を促すよう、率先してプロモートを実施しているが、DPP4 阻害薬において weekly 製剤を取り扱っている製薬会社は2社のみであり、daily 製剤と weekly 製剤のそれぞれをプロモートする会社があるため、処方する側の医師へのアプローチが一定せず、ビスフォスフォネート製剤のように一方向に市場が動くことが少ないように思われる。

現在の DPP4 阻害薬の市場を鑑みると、weekly 製剤への変更希望者が3割程度であることは妥当とも思われる。しかしながら、「多忙で服薬を忘れがち」「交代制勤務」「出張が多い」といった方に加え、患者の高齢化に伴い、服用の管理を家族や介護者が行うケースが増加することで weekly 製剤への社会的ニーズが高まり、薬品会社のプロモーションがその方向へと傾けば、weekly 製剤への処方変更は増加することが推測される。

本研究の limitation としては、症例数が少ないこと、対象が筆者(加限)が主治医である患者のみであること、またアンケート調査については、対象に糖尿病患者以外も含まれていることから、糖尿病診療の実際を必ずしも反映していないことがあげられる。そうしたバイアスを考慮し、今後、症例数を増やした検討が必要である。

結 語

常用量の daily DPP4 阻害薬から weekly 製剤のトレグリプチン 100 mg への変更では効果は非劣性であった。また、製剤の変更により「他の薬剤の残薬が減った」「食事・運動の意識が高まった」と答えた患者がいた。合剤や weekly 製剤の開発は、行動変容に基づいた薬物治療の一助になる可能性がある。一方、weekly DPP4 阻害薬の社会的ニーズは3割であった。勤務形態が不規則等の患者に加え、認

知症など服用管理が本人だけでは難しい症例などに適応が高いと考えられる。インフォームドチョイスに基づいた長期間の観察で、行動変容に立脚した病態改善を期待したい。

【著者の COI (conflicts of interest)】 特になし

文 献

- 1) Fischer MA, Stedman MR, Lii J, et al: Primary medication non-adherence: analysis of 195,930 electronic prescriptions. *J Gen Intern Med* 2010; **25**: 284-90.
 - 2) Paes AH, Bakker A, Soe-Agnie CJ: Impact of dosage frequency on patient compliance. *Diabetes Care* 1997; **20**: 1512-7.
 - 3) Ho PM, Rumsfeld JS, Masoudi FA, et al: Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2006; **166**: 1836-41.
 - 4) Confavreux CB, Canoui-Poitaine F, Schott AM, et al: Persistence at 1 year of oral antiosteoporotic drugs: a prospective study in a comprehensive health insurance database. *Eur J Endocrinol* 2012; **166**: 735-41.
 - 5) 大西哲郎, 谷口由紀子, 塩田吉宣ほか: CGM を用いたトレラグリプチン反復投与後の血糖日内変動の検討—血糖降下作用は7日間持続するか—. *Diabetes Frontier* 2016; **27**: 643-9.
 - 6) 村上雅子, 平原直子, 森田浩ほか: Once-weekly DPP-4 阻害薬: トレラグリプチン: 連日製剤からの切り替えと非劣性の検討. *糖尿病* 2017; **60**: 222-8.
 - 7) 岡本将英, 植田 聡, 岡本光弘ほか: アログリプチンからトレラグリプチンへの切替え症例における血糖変動, ホルモン分泌の解析. *糖尿病* 2016; **59**: 291.
 - 8) 加隈哲也, 吉松博信: 2 型糖尿病における食後高中性脂肪血症とベザフィブラートの糖代謝改善効果について—長期効果と有効な患者の選別—. *Prog Med* 2008; **28**: 1055-64.
 - 9) 鈴木大輔, 黒木啓代, 東田朝美ほか: 週に1回のみ服用の DPP-4 阻害薬を患者は選択するのか? *Prog Med* 2016; **79**: 389-92.
-