

<糖尿病内科>

①DPP-4阻害薬単剤で治療中の糖尿病患者における週1回持続型トラグリプチン切り替え8週後の臨床検査値および治療満足度の短期的調査

②横山 匠太

③辻 英之、平岡 佐知子、西原 昌幸

④日本病院薬剤師会雑誌

⑤第53巻6号 P693-697、2017

DPP-4阻害薬単剤で治療中の糖尿病患者における 週1回持続型トレラグリプチン切替え8週後の 臨床検査値および治療満足度の短期的調査

横山匠太¹、辻 英之²、平岡佐知子²、西原昌幸¹

マツダ株式会社マツダ病院 薬剤部¹、糖尿病内科²

Short-term Assessment of Laboratory Values and Patient Feedback 8 Weeks after Once a Week Dosages of Trelagliptin in Diabetic Patients Treated with Once a Day Dosages of DPP-4 Inhibitor

Shota Yokoyama¹, Hideyuki Tsuji², Sachiko Hiraoka², Masayuki Nishihara¹

Department of Pharmacy¹, Department of Diabetes², Mazda Hospital of Mazda Motor Corporation

〔受付：2016年11月17日 受理：2017年2月22日〕

2015年5月、世界で初めて週1回投与の経口血糖降下薬であるトレラグリプチンが本邦で発売された。マツダ病院において、患者の希望により、従来の連日投与型dipeptidyl peptidase-4（以下、DPP-4）阻害薬単剤治療からトレラグリプチンに切り替わった際の血糖値、グリコヘモグロビン（glycohemoglobin A1c：以下、HbA1c）、1,5-アンヒドロ-D-グルシトール（1,5-AG）などの臨床検査値と、糖尿病治療満足度質問表を用いた治療満足度を評価した。対象患者27名のトレラグリプチン切替え前後で、HbA1cなどの血糖コントロールを示す指標に差はなかった。一方、治療満足度では、トレラグリプチンが便利・融通性の点で従来のDPP-4阻害薬を上回る結果であった。今回、内服切替え8週後という短期的な調査ではあるが、トレラグリプチンは、週1回投与で良好な血糖コントロールを維持するとともに、患者の負担軽減に貢献することが示唆された。

キーワード トレラグリプチン、dipeptidyl peptidase-4（DPP-4）阻害薬、週1回製剤、糖尿病治療満足度質問表（DTSQ）

・緒言・

2009年12月にdipeptidyl peptidase-4（以下、DPP-4）阻害薬が日本に登場し、その後4年間で計7品目が次々と発売されたが、いずれも連日投与の薬剤であった。そのようななか、2015年5月、経口血糖降下薬では世界初となる週1回持続型のDPP-4阻害薬トレラグリプチン（以下、本剤）が発売された。本剤は、DPP-4に対する強力な阻害作用および高い選択性を有することから、日本人の2型糖尿病患者を対象に実施した臨床試験において、血糖降下作用が1週間持続することが確認されている。しかしながら、実臨床での本剤の効果について検討

された報告は極めて少ない。2016年6月に投薬期間制限が解除され、長期処方が可能になったことから、マツダ病院（以下、当院）でも本剤の外来処方が始まった。そこで今回、患者の希望により、従来の連日投与型DPP-4阻害薬単剤治療から本剤に切り替わった際の、臨床検査値と治療満足度を評価したため、併せて報告する。

・方法・

1. 対象患者

2016年6～8月の間に、当院糖尿病内科で従来の連日投与型DPP-4阻害薬単剤で治療中だった2型糖尿病外来患者のうち、希望により、本剤に切り替わった患者を対象と

† 広島県安芸郡府中町青崎南2-15；2-15, Aosakiminami, Fuchu-cho, Aki-gun, Hiroshima, 735-8585 Japan

以下の質問は、あなたが受けている糖尿病の治療法（インスリン、経口剤、食事療法を含む）とあなたの過去数週間の体験に関するものです。

それぞれの質問に、度合いを表す数字を1つ〇で囲んでお答えください。

- あなたは、あなたの現在の治療法にどの程度満足していますか？
大変満足 6 5 4 3 2 1 0 全く満足していない
- 最近、血糖値が望ましくないほど高いと感じたことがどれくらいありますか？
ほとんどいつも 6 5 4 3 2 1 0 全くない
- 最近、血糖値が望ましくないほど低いと感じたことがどれくらいありますか？
ほとんどいつも 6 5 4 3 2 1 0 全くない
- 最近のあなたの治療法は、あなたにとってどの程度便利なものだと感じていますか？
とても便利 6 5 4 3 2 1 0 全く便利でない
- 最近のあなたの治療法は、あなたにとってどの程度融通性があると感じていますか？
とても融通性がある 6 5 4 3 2 1 0 全く融通性がない
- あなた自身の糖尿病についてのあなたの理解度にどの程度満足していますか？
大変満足 6 5 4 3 2 1 0 全く満足していない
- この治療法をあなたと同じ種類の糖尿病をもつ人に勧めますか？
はい、是非 6 5 4 3 2 1 0 いいえ、この治療法
この治療法を勧めます は絶対に勧めません
- あなたは、現在の治療法を続けていくことにどの程度満足していますか？
大変満足 6 5 4 3 2 1 0 全く満足していない

© Copyright 天理よろづ相談所病院 石井 均 1999

糖尿病に特異的な治療満足度を評価する手法として、糖尿病治療満足度質問表（DTSQ）の日本語版を用いた。

図 糖尿病治療満足度質問表（DTSQ）

した。ただし、本剤を8週間継続したことを条件とした。

2. 調査項目

患者の年齢、性別、従来のDPP-4阻害薬の種類、本剤切替え前および切替え8週後の体重、ボディマス指数（body mass index：以下、BMI）、血圧、脈拍、空腹時血糖値、空腹時インスリン、グリコヘモグロビン（glycohemoglobin A1c：以下、HbA1c）、1,5-アンヒドロ-D-グルシトール（以下、1,5-AG）、インスリン抵抗性指数（homeostasis model assessment ratio：以下、HOMA-R）、白血球数、赤血球数、血色素量、血小板数、血清アルブミン（albumin：以下、Alb）、アスパラギン酸-アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase：以下、AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ

（alanine aminotransferase：以下、ALT）、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ（ γ -glutamyl-transpeptidase：以下、 γ -GTP）、総ビリルビン（total bilirubin：以下、T-Bil）、血中尿素窒素（blood urea nitrogen：以下、BUN）、血清クレアチニン（creatinine：以下、Cr）、尿酸（uric acid：以下、UA）、クレアチニンクリアランス（creatinine clearance：CCr）、アミラーゼ、中性脂肪（triglyceride：以下、TG）、HDLコレステロール（high-density lipoprotein cholesterol：以下、HDL-C）、LDLコレステロール（low-density lipoprotein cholesterol：以下、LDL-C）、ナトリウム（sodium：以下、Na）、カリウム（kalium：以下、K）、クロール（chloride：以下、CL）を当院の電子カルテシステムにより後方視的に調査した。

また、糖尿病に特異的な治療満足度を評価する手法として、糖尿病治療満足度質問表（diabetes treatment satisfaction questionnaire：以下、DTSQ）の日本語版を用いた（図）。DTSQは治療満足度を定量化する方法として世界各国で使用されており¹⁻⁶⁾、本邦においても日本語翻訳版が作成され、その有用性が確立されている⁷⁾。アンケートは、本剤切替え前後に2度行った。血液検査結果がアンケートに影響を与える可能性を考慮し、両アンケートとも外来診察時の血液検査結果説明前に

実施した。

本研究は当院倫理審査委員会の承認を得て、個人情報の保護に十分配慮して行った。

3. 統計解析

方法2で調査した項目が本剤切替え前後の患者群で差異がないかについて統計解析を行った。両群間の体重、バイタルサイン、血液検査結果の比較には対応のあるPaired t-testを用いた（ただし、非正規分布を示す空腹時インスリン、1,5-AG、HOMA-R、 γ -GTP、アミラーゼ、TGの比較にはウィルコクソンの符号順位検定を用いた）。DTSQスコアの両群間の比較にはウィルコクソンの符号順位検定を用いた。p<0.05の場合を有意差ありと判定した。

表1 患者背景 (mean±SD)

対象患者 (人)	27
性別 男性/女性 (人)	17/10
平均罹病期間 (年)	12.0±7.0
平均年齢 (歳)	69.9±7.6
平均体重 (kg)	59.0±8.9
トレラグリプチン切替え前の各DPP-4 阻害薬使用患者 (人)	
シタグリプチン	13
ビルダグリプチン	8
リナグリプチン	5
アログリプチン	1

表2 トレラグリプチン切替え前後の各調査項目の比較

	Daily群	Weekly群	n	p
体重 (kg)	59.0±8.9	58.9±9.0	27	0.79
BMI (kg/m ²)	22.9±3.3	22.9±3.3	27	0.81
収縮期血圧 (mmHg)	130.1±21.9	133.8±20.2	27	0.21
拡張期血圧 (mmHg)	73.5±10.2	74.7±10.8	27	0.49
脈拍数 (/min)	74.2±10.6	75.7±11.4	27	0.15
空腹時血糖値 (mg/dL)	141.6±24.0	144.2±23.2	22	0.50
空腹時インスリン (μU/mL)	5 (3.5-6.7)	5.7 (4.1-7.6)	22	0.06
HbA1c (%)	6.9±0.5	6.9±0.6	27	0.87
1,5-AG (μg/mL)	9.8 (6.5-12)	9.4 (5.8-12.8)	27	0.21
HOMA-R	1.7 (1.1-2.4)	2 (1.4-2.7)	22	0.08
白血球数 (×10 ³)	56.6±14.4	56.3±15.9	27	0.84
赤血球数 (×10 ⁴)	446.7±47.2	445.6±51.4	27	0.66
血色素量 (g/dL)	13.6±1.2	13.8±1.3	27	0.60
血小板数 (×10 ⁴)	18.4±3.0	18.8±3.2	27	0.27
Alb (g/dL)	4.3±0.6	4.3±0.6	27	0.31
AST (IU/L)	23.5±8.9	23.5±9.3	27	0.99
ALT (IU/L)	18.9±7.2	20.6±8.9	27	0.08
γ-GTP (IU/L)	22 (18-45)	22 (19-55)	27	0.10
T-Bil (mg/dL)	0.9±0.2	0.8±0.2	27	0.08
BUN (mg/dL)	16.7±5.1	16.8±5.1	27	0.99
Cr (mg/dL)	0.9±0.2	0.9±0.2	27	0.88
CCr (mL/min)	67.8±19.6	67.4±19.2	27	0.64
UA (mg/dL)	5.5±1.2	5.6±1.3	27	0.41
アミラーゼ (IU/L)	72 (61-91)	80 (66-110)	27	0.11
TG (mg/dL)	102 (81-150)	105 (77-173)	27	0.33
HDL-C (mg/dL)	58.4±14.5	56.5±15.5	27	0.06
LDL-C (mg/dL)	127.3±31.3	126.1±30.0	27	0.73
Na (mEq/L)	140.2±1.5	140.0±1.7	27	0.41
K (mEq/L)	4.4±0.4	4.3±0.3	27	0.41
CL (mEq/L)	105.2±1.9	104.7±2.0	27	0.10

mean±SDまたは中央値 (四分位範囲)

・結果・

1. 患者背景

対象となった患者背景を表1に示す。対象患者は27名 (男性17名, 女性10名) で, 平均罹病期間は12.0±7.0年, 平均年齢は69.9±7.6歳, 平均体重は59.0±8.9 kgであった。本剤切替え前のDPP-4阻害薬使用状況は, シタグリプチン13名, ビルダグリプチン8名, リナグリプチン5名, アログリプチン1名だった。各連日投与型のDPP-4阻害薬および本剤は標準的な投与量であった。

2. トレラグリプチン切替え前後の各調査項目の比較

本剤切替え前 (以下, Daily群) と本剤切替え8週後 (以下, Weekly群) の各調査項目の比較を表2に示す (mean±SD)。空腹時血糖値, 空腹時インスリン, HOMA-R, HbA1c, 1,5-AGの糖尿病治療の指標すべての項目に関して, 両群間で差はなかった。また, BMI, バイタルサイン, その他の血液検査項目に関しても, 両群間で差はなかった。なお血液検査時に空腹でなかった患者が5名おり, 空腹時血糖値, 空腹時インスリン, それらから計算されるHOMA-Rは5症例をデータ欠損とした。

3. トレラグリプチン切替え前後の治療満足度の比較

Daily群とWeekly群の治療満足度の中央値と四分位範囲を表3に示す。各質問のスコアを比較した結果, 質問4「最近のあなたの治療法は, あなたにとってどの程度便利なものだと感じていますか?」, 質問5「最近のあなたの治療法は, あなたにとってどの程度融通性があると感じていますか?」, 質問7「この治療法をあなたと同じ種類の糖尿病をもつ人に勧めますか?」に関して, Weekly群のスコアが上回った。その他の質問では両群間に差異はなかった。

・考察・

今回我々は, 患者の希望により, 従来の1日投与DPP-4阻害薬から週1回投与本剤へ切替え際の, 実臨床での検査値および患者の治療満足度を評価した。

まず, 臨床検査値に関しては, 過去1~2カ月の血糖コントロールの指標であるHbA1c, 食後過血糖の指標である1,5-AGともに両群間で差はなかった。さらに, 空腹時血糖値, 空腹時インスリン, インスリン抵抗指数HOMA-Rに関しても差は認められなかった。また, 体重や血圧, 脈拍などのバイタルサイン, その他の血液検査の平均値に差がなかったことや, 各症例において基準値から異常値への変動がなかったこと, さらに, 患者本人から副作用の訴えも特になかったことから, 本調査において, 本剤の治療中断を必要とする有害事象は認めら

表3 トレラグリプチン切替え前後のDTSQスコア

	Daily群	Weekly群	p
質問1	4 (4-5)	5 (4-5)	0.20
質問2	1 (0-2)	0 (0-2)	0.06
質問3	0 (0-2)	0 (0-1)	0.40
質問4	3 (3-5)	5 (4-6)	0.02*
質問5	3 (3-5)	5 (4-6)	0.001**
質問6	4 (3-5)	4 (4-5)	0.95
質問7	4 (3-5)	5 (4-6)	0.01*
質問8	4 (3-5)	5 (3-6)	0.07

中央値 (四分位範囲)

*: p<0.05, **: p<0.01

れなかった。

次に、本剤切替え前後の糖尿病治療満足度を比較した。近年、糖尿病患者の治療結果は、HbA1cなどの血糖コントロールの指標だけで評価されるべきではなく、患者の治療に対する満足度や心理学的な側面からの評価が重要視されている。DTSQは、食事・運動療法、経口薬治療、インスリン治療などすべての糖尿病患者に適用でき、新しい薬剤と古い薬剤との比較にも有用で、生化学的なデータとは質の異なる結果の発見にもつながる⁷⁾。

対象がDPP-4阻害薬単剤で治療を行っていた軽度糖尿病患者であったことから、質問2と3で問うた高血糖や低血糖の頻度に関しては、両群とも低いスコアとなった。質問6では、両群とも各自の内服薬を同程度理解したうえで治療に向き合っていることが窺えた。一方で、質問4, 5, 7では差が認められた。本剤は従来のDPP-4阻害薬よりも、便利かつ融通性に優れ、それぞれの生活に柔軟に対応できるため、ほかの患者に勧めたいという結果につながったものと考えられる。実際に、対象患者27名のうち25名が本剤の継続を希望した。残り2名の継続拒否の理由は、「結果に大差なく、他疾病治療薬も連日投与であり元の薬に戻したい」、「体重減少のために、ほかの薬を試したい」であった。ただし、本アンケートの調査対象が、本剤への変更を希望した患者であるため、本剤の優位な結果に影響した可能性は否定できない。

今回の調査では、本剤そのものが及ぼす影響を検証しやすくするため、単剤で従来の連日投与型DPP-4阻害薬を使用していた患者を対象としたが、糖尿病患者の服薬レジメンは複雑で、1日に複数の薬剤を服用している場合もある。しかし実際に、本剤に切替えることで服薬数を減らしたいという希望は、DPP-4阻害薬のみ服用している患者より、2剤以上服用している患者の割合が多かったという報告もある⁸⁾。従って、複数の薬剤を服用している場合でも、本剤の有用性や利便性が高い可能性

が考えられる。さらに、経口血糖降下薬における週1回製剤は本剤が世界初であるために前例がないが、骨粗鬆症の治療薬では週1回製剤が汎用されており、1日1回製剤よりも週1回製剤のほうが服薬アドヒアランスは高いことが示されている^{9,10)}。本調査では、内服状況に関するアンケートや、厳格な残薬確認を実施していないが、本剤においても、同様なことが期待できる。

本調査により、従来のDPP-4阻害薬から本剤に切替えた際の臨床検査値に差がないことや、良好な治療満足度も確認することができた。週1回投与で血糖コントロールを維持することは、患者の負担軽減に貢献するとともに、服薬アドヒアランスの向上に寄与することが期待される。しかしながら、今回の我々の調査は、本剤切替え後8週間という短期的かつ少数例における有効性の評価であるため、新規患者を含め、長期的な臨床検査値の追跡と服薬アドヒアランスの確認が今後の課題である。

・利益相反・

本論文においてすべての著者は、開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) PD Home, A Lindholm, A Riis : Insulin aspart vs. human insulin in the management of long-term blood glucose control in Type 1 diabetes mellitus : a randomized controlled trial, *Diabet Med*, 17, 762-770 (2000).
- 2) SG Ashwell, C Bradley, JW Stephens, E Witthaus, PD Home : Treatment satisfaction and quality of life with insulin glargine plus insulin lispro compared with NPH insulin plus unmodified human insulin in individuals with type 1 diabetes, *Diabetes Care*, 31, 1112-1117 (2008).
- 3) JH Best, KS Boye, RR Rubin, D Cao, TH Kim, M Peyrot : Improved treatment satisfaction and weight-related quality of life with exenatide once weekly or twice daily, *Diabet Med*, 26, 722-728 (2009).
- 4) RT Anderson, KM Narayan, P Feeney, D Jr Goff, MK Ali, DL Simmons, JA Sperl-Hillen, T Bigger, R Cuddihy, PJ O'Conner, A Sood, P Zhang, MD Sullivan : Effect of intensive glycemic lowering on health-related quality of life in type 2 diabetes : ACCORD trial, *Diabetes Care*, 34, 807-812 (2011).
- 5) V Hutchins, B Zhang, RL Fleurence, G Krishnarajah, J Graham : A systematic review of adherence, treatment satisfaction and costs, in fixed-dose combination regimens in type 2 diabetes, *Curr Med Res Opin*, 27, 1157-1168 (2011).
- 6) M Lind, J Jendle, O Torffvit, I Lager : Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) analogue combined with insulin reduces HbA1c and weight with low risk of hypoglycemia and high

treatment satisfaction, *Prim Care Diabetes*, **6**, 41-46 (2012).

- 7) 石井 均, C Bradley, A Riazi, S Barendse, 山本壽一: 糖尿病治療満足度質問表 (DTSQ) の日本語翻訳と評価に関する研究, *医学のあゆみ*, **192**, 809-814 (2000).
- 8) 鈴木大輔, 黒木啓代, 東田朝美, 伊藤優子, 伊従典世, 登坂真純, 田中志穂, 香遠智子, 鈴木朋子: 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*, **36**, 389-392 (2016).
- 9) JA Cramer, NO Lynch, AF Gaudin, M Walker, W Cowell:

The effect of dosing frequency on compliance and persistence with bisphosphonate therapy in postmenopausal women: a comparison of studies in the United States, the United Kingdom, and France, *Clin Ther*, **28**, 1686-1694 (2006).

- 10) 岩本雅弘, 吉尾 卓, 青木葉子, 長嶋孝夫, 岡崎仁昭, 上村健, 大西佐知子, 星野東明, 高鳥志乃, 簗田清次: ビスホスホネート週1回製剤切替え前後における患者嗜好調査, *Osteoporosis Japan*, **18**, 221-226 (2010).