



## 2型糖尿病患者における アログリプチン/メトホルミン塩酸塩配合錠 (イニシンク配合錠)の服薬アドヒアランスに関する 意識調査アンケートの検討

医療法人健清会 那珂記念クリニック

遅野井 健/斎藤三代子/遅野井雄介/仲田真依子/大淵健介/加藤 誠

### Attitude Survey Using Questionnaire of Alogliptin and Metformin Hydrochloride Combination Tablets (Inisync Combination Tablets) on Medication Adherence in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Takeshi OSONOI / Miyoko SAITO / Yusuke OSONOI / Maiko NAKATA / Kensuke OFUCHI / Makoto KATO

Naka Kinen Clinic

#### ● 抄録

**背景:** 糖尿病診療において、薬物治療は重要な役割を果たしている。医療従事者側が期待する服用薬剤数や服用回数の減少による患者の服薬アドヒアランス向上を目指した配合剤への変更は、患者がどのように感じているかは不明である。今回、アログリプチン/メトホルミン塩酸塩配合錠(イニシンク配合錠)へ変更した患者を対象に、アンケート調査による患者の服薬アドヒアランスに関する意識を明らかにすることを目的とした。

**方法:** 食事・運動療法に加え糖尿病治療薬として、DPP-4阻害薬とメトホルミンの併用もしくはいずれか単剤を服用していた日本人の2型糖尿病患者に対し、イニシンク配合錠に変更した連続33例の患者を対象とした。有効性評価はイニシンク投与前後のHbA1cの変化とし、患者の服薬アドヒアランスに関する意識調査はイニシンク配合錠投与1カ月後にアンケート方式で実施した。

**結果:** イニシンク配合錠への変更において、DPP-4阻害薬とメトホルミンを併用していた患者15例はHbA1c(投与前:7.0%,平均投与期間9.7カ月後:7.1%)に影響を及ぼさなかったが、DPP-4阻害薬を投与していた患者16例はHbA1c(投与前:7.0%,平均投与期間10.5カ月後:6.7%, $P < 0.01$ )が有意に低下した。患者の服薬アドヒアランスに関する意識調査において、6割以上の患者が薬剤変更を特に意識していなかった。一方、イニシンク配合錠は約6割の患者で「剤型が大きい」と感じ、その中で「飲みにくい」と感じた患者は約半数であり、「飲み易さ」には個人差があった。また、薬剤変更への期待は7割以上の患者が「血糖値の改善」を挙げている。服用薬剤数および服用回数の減少に対して、5割以上の患者が「良かった」と回答し、否定的な回答は全くなかった。

**結論:** 患者において、配合剤による変更は服用薬剤数・服用回数の低減メリットもあるが、血糖値改善を期待した服薬アドヒアランスの向上が重要であると示唆された。

**Key words:** イニシンク配合錠, アンケート, アドヒアランス, 2型糖尿病

## 緒 言

わが国の糖尿病患者数は生活習慣と社会環境の変化に伴って急速に増加し、糖尿病が疑われる成人の推計は2016年には1,000万人に上っている。2型糖尿病の治療は食事療法と運動療法が基本であるが、それでも血糖値が下がらない場合、さらに薬物療法を加えた血糖コントロールが必要となる。糖尿病治療における薬物療法は近年、DPP-4阻害薬、GLP-1受容体作動薬、SGLT2阻害薬など次々と新薬が開発され、また経口血糖降下薬を組み合わせた配合剤も複数開発され、薬物治療の選択肢は非常に増えてきている。

一方で、主に高齢者では複数の病気、複数の慢性的な症状を有するため、病気や症状に応じた治療により薬剤数が増加する「ポリファーマシー」が問題提起されている。わが国においても、80歳以上の高齢者の3割以上がポリファーマシー状態といわれている<sup>1)</sup>。ポリファーマシーは薬物相互作用による有害事象の発生や患者の服薬アドヒアランスの低下、さらに自己負担費用増加も要因に含まれる「臨床イナーシャ (Clinical Inertia)」と呼ばれる、治療目標が達成されていないにもかかわらず、医療従事者が新たな薬剤の開始を躊躇すること、を誘引することが重要な問題点である。特に臨床イナーシャは米国糖尿病学会と欧州糖尿病学会が2018年に発表した「2型糖尿病の血糖管理に関するコンセンサス・リポート」でも取り上げられ<sup>2)</sup>、実際、2型糖尿病と診断されメトホルミンの治療を受けたHbA1c値8%超の患者のうち、28%は薬剤の追加投与を受けていなかったとの先行研究がある<sup>3)</sup>。

このような問題点の解決策の1つとして、配合剤への変更が考えられる。医療従事者側が考える配合剤への変更は、服用薬剤数や服用回数の減少による患者の服薬アドヒアランス改善と治療効果の向上を期待しているが、薬剤変更に対する患者の意識については明らかになっていない。そこで、本研究はアログリプチン/メトホルミン塩酸塩配合錠 (イニシンク配合錠) へ変更した2型糖尿病患者を対象に、アンケート調査による患者の服薬アドヒアランスに関する意識を明らかとすることを目的とした。

## 対象と方法

### 1. 対象および調査期間

2017年8月～2018年10月までに当クリニックを受診し、2型糖尿病と診断され、DPP-4阻害薬とメトホルミンの併用もしくはいずれか単剤を服用していた患者において、イニシンク配合錠 (1錠中アログリプチンとして25 mg およびメトホルミン塩酸塩500 mg含有) への変更を行った連続33例の患者を対象とした。

### 2. 調査項目

性別、年齢、HbA1c、Body Mass Index (BMI)、推算糸球体濾過値 (eGFR)、糖尿病治療薬剤、1日服用錠剤数

### 3. アンケートの評価項目

イニシンク配合錠投与1カ月後の来院日にアンケートを実施した。なお、質問項目はイニシンク配合錠変更に関する意識調査を共通項目とし、さらにDPP-4阻害薬とメトホルミンの併用からイニシンク配合錠へ変更した患者では「服用薬剤数」および「服用回数」の調査項目を、いずれか単剤の服用からイニシンク配合錠へ変更した患者では「変更後の有害事象」の調査項目を追加して調査した (図1)。

### 4. 評価項目

有効性評価：イニシンク配合錠投与後のHbA1c値および1日服用錠剤数

アンケート調査評価：各質問項目での回答の集計結果

### 5. 統計解析

数値は平均値 ± 標準偏差 (SD) で示し、有効性評価は投与前値に対するpaired Student's t-testを用い、有意水準0.05未満を統計学的有意とした。

## 結 果

### 1. 患者背景

対象患者のイニシンク配合錠投与前の背景の内訳を表1に示した。対象患者数は33例であり、性別の割合は同程度 (男/女: 17/16例) で、平均年齢は68.7 ± 10.6歳、BMIは22.7 ± 2.2 kg/m<sup>2</sup>と比較的標準体重の高齢者が多く含まれていた。また、HbA1cは7.1 ± 0.5%、eGFRは65.9 ± 13.7 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>であった。DPP-4阻害薬とメトホルミンの併用またはそれぞれの単剤を投与した患者

◎イニシク配合錠に変更した患者の共通質問項目		◎DPP-4 阻害薬とメトホルミンの併用から変更した患者に対する質問項目	
I. 最近、のみ薬が変更になりましたがどう思いますか？		VII. 変更により『飲む錠数が減ったこと』についてどう思いますか？	
①	特に感じない	①	特に感じない
②	良くなったと思う	②	良かったと思う
③	悪くなったと思う	③	良かったと思わない
④	その他	VIII. 変更により『飲む回数が増えたこと』についてどう思いますか？	
II. 錠剤の『大きさ』についてどう思いますか？		①	特に感じない
①	特に感じない	②	良かったと思う
②	ちょうど良い	③	良かったと思わない
③	大きいと思う	◎DPP-4 阻害薬またはメトホルミンから変更した患者に対する質問項目	
III. この錠剤の『飲み易さ』についてどう思いますか？		IX. 薬が変更された後に何か気になる症状はありましたか？(複数回答可)	
①	特に感じない	①	特に何もなし
②	飲みにくい	②	便秘または下痢になった
③	飲みやすい	③	食欲がおちた
IV. この錠剤を『飲むこと』についてどう思いますか？		④	食欲が増した
①	特に何も感じない	⑤	体重が増えた
②	できれば飲みたくない	⑥	体重が減った
③	じつはもう飲んでいない	⑦	尿の回数が増えた
V. この錠剤を『飲み続けること』についてどう思いますか？		⑧	尿の回数が増えた
①	特に感じない(続ける)		
②	是非とも飲み続ける		
③	医師の指示だから飲み続ける		
④	医師の指示でも飲み続けたくない		
VI. 薬が変更されたことに何を期待しますか？(複数回答可)			
①	特に何もなし		
②	血糖(HbA1c)が良くなる		
③	服用が楽になる		

図1 イニシク配合錠投与1カ月後の来院日に実施したアンケートの質問項目

表1 患者背景

項目	全患者	イニシク配合錠変更前の処方		
		DPP-4 阻害薬 +メトホルミン	DPP-4 阻害薬	メトホルミン
例数	33	15	16	2
男/女	17/16	8/7	9/7	1/1
年齢(歳)	68.7 ± 10.6	69.9 ± 12.3	68.4 ± 8.3	61.5
HbA1c (%)	7.1 ± 0.5	7.0 ± 0.6	7.0 ± 0.3	7.8
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.7 ± 2.2	22.4 ± 2.6	22.9 ± 1.9	23.9
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	65.9 ± 13.7	64.8 ± 11.6	68.0 ± 16.1	56.5
1日服用錠剤数(錠)	6.8 ± 3.7	7.9 ± 4.0	5.8 ± 3.4	6.0
併用糖尿病 治療薬(例数)	α-グルコシダーゼ阻害薬 インスリン製剤	8 3	10 0	1 0

数値は平均値 ± SD

間の背景に特記すべき事項はなかった。

対象患者の1日服用錠剤数は6.8 ± 3.7錠であり、主にメトホルミン塩酸塩250mg錠(500mg/日:10例, 750mg/日:5例, 1250mg/日:1例, 1500mg/日:1例)およびα-グルコシダーゼ阻害薬(1日3回1錠投与:17例)を処方されて

いることが錠剤数増加につながっていた。

## 2. 有効性評価

1) イニシク配合錠投与前後でのHbA1cの変化  
イニシク配合錠投与した患者の投与前後のHbA1cを図2に示した。DPP-4阻害薬とメトホルミンの併用からイニシク配合錠へ変更した15例

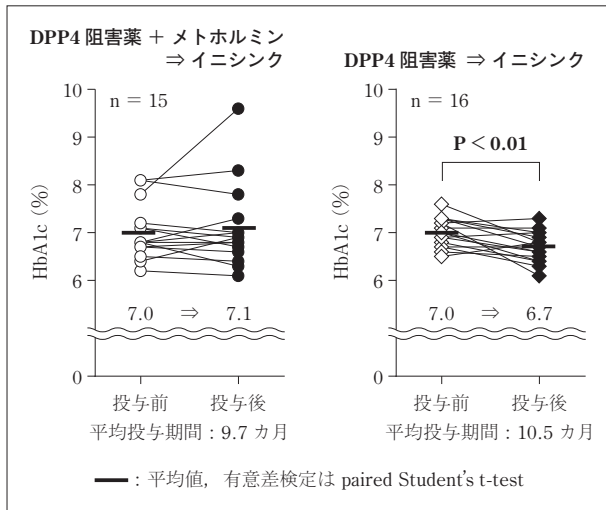


図2 イニシンク配合錠投与前後でのHbA1cの変化

(平均投与期間9.7カ月)では、HbA1c値(投与前:  $7.0 \pm 0.6\%$ , 投与後:  $7.1 \pm 0.9\%$ )に影響を及ぼさなかったが、DPP-4阻害薬からイニシンク配合錠へ変更した16例(平均投与期間10.5カ月)では、HbA1c値(投与前:  $7.0 \pm 0.3\%$ , 投与後:  $6.7 \pm 0.3\%$ ,  $P < 0.01$ )の有意な減少が認められた。

## 2) イニシンク配合錠投与前後での1日服用錠剤数の変化

イニシンク配合錠投与した患者の投与前および投与後1カ月の1日服用錠剤数を図3に示した。DPP-4阻害薬とメトホルミンの併用からイニシンク配合錠へ変更した15例では、1日服用錠剤数(投与前:  $7.9 \pm 4.0$ 錠, 投与後:  $4.7 \pm 2.6$ 錠,  $P < 0.01$ )の有意な減少が認められたが、DPP-4阻害薬からイニシンク配合錠へ変更した16例では、1日服用錠剤数(投与前:  $5.8 \pm 3.4$ 錠, 投与後:  $5.7 \pm 3.9$ 錠)に変化はなかった。

## 3. アンケート評価

### 1) イニシンク配合錠変更に関する意識調査(共通質問項目)

イニシンク配合錠投与1カ月後の来院日に実施した共通質問項目のアンケート結果を図4に示した。DPP-4阻害薬とメトホルミンの併用およびそれぞれの単剤のどちらも薬剤変更には6割以上の患者(それぞれ15例中11例および18例中11例)が特に意識していなかった。一方、イニシンク配合錠は約6割の患者(33例中20例)で「剤型が大きい」と感じていたが、その中で「飲みにくい」と感じた患者は約半数(20例中9例)であり、「飲み易さ」

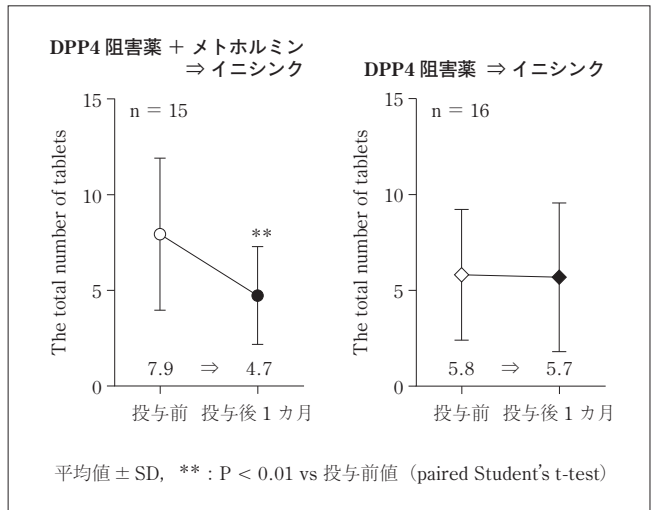


図3 イニシンク配合錠投与前後での1日服用錠剤数の変化

には個人差があった。さらに、イニシンク配合錠を「飲むこと」には約7割の患者(33例中24例)が無関心であったが、「できれば飲みたくない」という患者も3割弱(33例中8例)存在した。一方、「飲み続けること」に対しては約半数の患者(33例中16例)が「医師の指示」を理由に挙げていた。また、薬剤変更への期待は7割以上の患者(33例中25例)で血糖値の改善を挙げ、「服用が楽になる」と回答した患者(33例中5例)は2割にも満たなかった。

### 2) イニシンク配合錠投与1カ月後の来院日に実施した追加質問項目のアンケート結果

イニシンク配合錠投与1カ月後の来院日に実施した追加質問項目のアンケート結果を図5に示した。DPP-4阻害薬とメトホルミンの併用からイニシンク配合錠へ変更した患者では、服用錠剤数の減少および服薬回数の減少に対して、それぞれ約7割(15例中10例)および約5割(15例中8例)の患者で「良かった」と回答し、否定的な回答は全くなかった。DPP-4阻害薬またはメトホルミンからイニシンク配合錠へ変更後の有害事象の調査では、半数以上の患者(18例中10例, 含む無回答1例)で訴求がなく、4例に「尿の回数が増えた」、3例に「食欲がおちた」、2例に「食欲が増した」および「体重が増えた」の軽度な有害事象が発生し、「便秘または下痢」は1例もいなかった。

## 考 察

本研究は配合剤へ薬剤変更した患者の服薬アドヒ

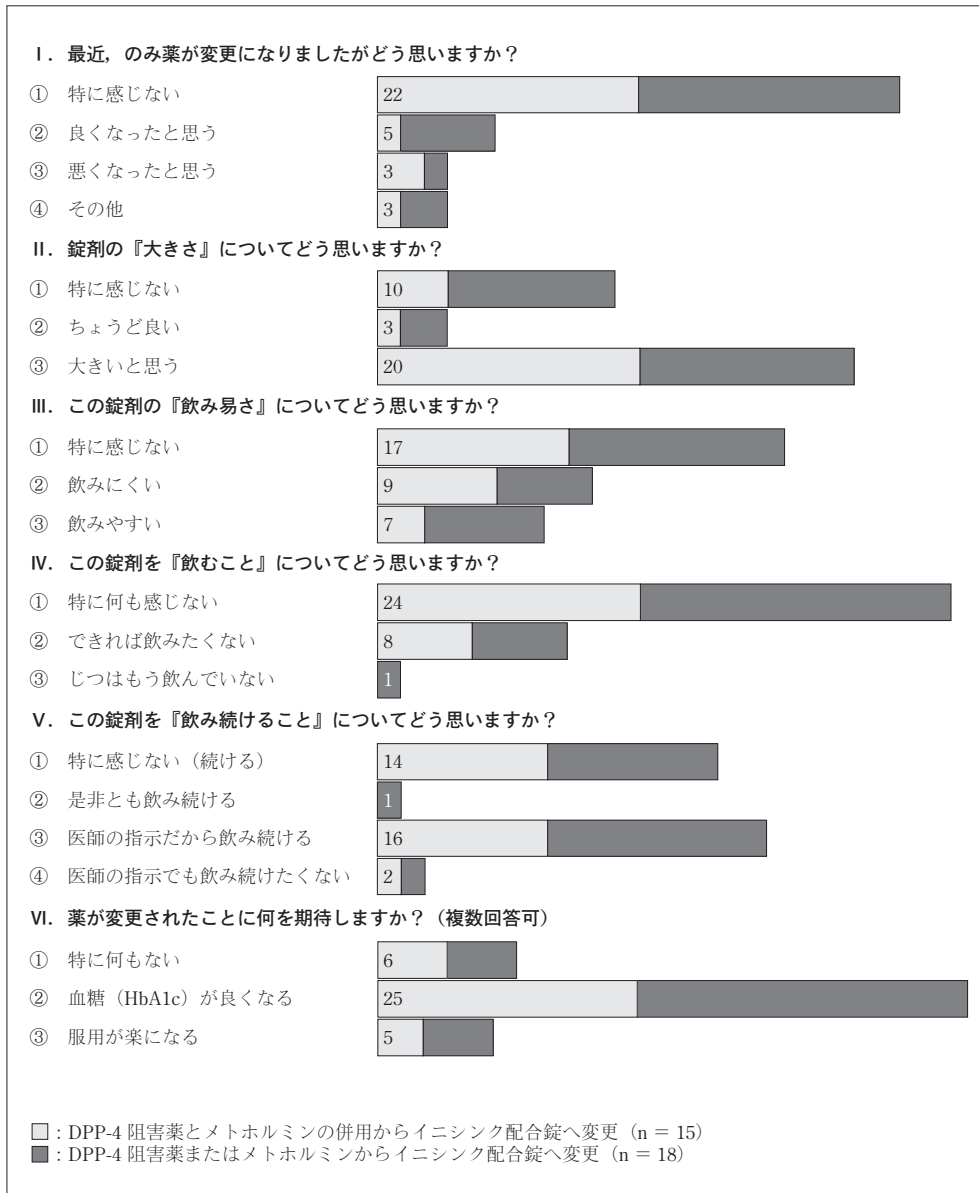


図4 イニシク配合錠投与1カ月後の来院日に実施した共通質問項目のアンケート結果

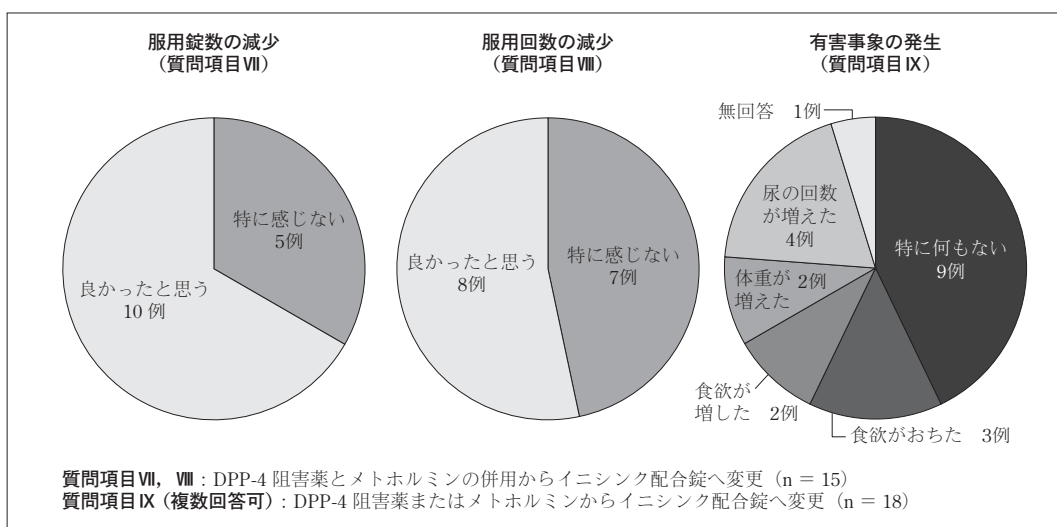


図5 イニシク配合錠投与1カ月後の来院日に実施した追加質問項目のアンケート結果



アランスに関する意識調査を行った。その結果、2型糖尿病患者におけるイニシンク配合錠への変更は、医療従事者側が期待した服用薬剤数や服用回数の減少による患者の服薬アドヒアランス向上に加えて、患者側では血糖値改善を期待した服薬アドヒアランス向上があり、そこには錠剤の大きさはあまり関与せず、医療従事者側と患者側のどちらにもメリットのある、さらなる血糖改善手段であることが見出された。

イニシンク配合錠は2016年11月に武田薬品工業より発売された。本研究において、DPP-4阻害薬およびメトホルミンは1日2回もしくは3回投与で250 mg 錠を最大1500 mg まで処方している患者を対象に、イニシンク配合錠へ変更した。その際、メトホルミンは500 mg、1日1回投与となるため、血糖コントロール悪化の懸念もあったが、結果としてイニシンク配合錠変更後もHbA1c値は長期間維持された。メトホルミンの投与回数の減少においては、アログリプチン1日1回投与とメトホルミンの500 mgを1日1回もしくは250 mgを1日2回の24週間併用投与で比較した国内Phase3試験結果<sup>4)</sup>では、メトホルミンの投与回数は血糖コントロールに影響を及ぼさなかったと報告があり、投与用量が同じであれば、投与回数の影響は少ないものと示唆された。さらに最近の報告では、アログリプチン1日1回投与下において、メトホルミン500 mgの1日1回投与の方がメトホルミン250 mgの1日2回投与よりも低血糖領域(<80 mg/dL)の時間帯が少なくなるとのFreeStyle リブレ Proを用いたフラッシュグルコースモニタリングシステムの成績が出されている<sup>5)</sup>。一方、メトホルミンの1日投与用量の減少については報告がなく、本研究の少数例の結果では不変であったが、この点については今後の課題である。

これまでに服薬アドヒアランスに影響を及ぼす様々な因子について、多くの報告がある<sup>6)</sup>。そのため、本研究では配合剤への変更というテーマに絞り、患者の服薬アドヒアランスに及ぼす影響を調査した。DPP-4阻害薬とメトホルミンの併用からイニシンク配合錠へ変更した15例では1日服用錠剤数の有意な減少が認められ、実際に服用錠剤数および服薬回数の減少に関する患者意識についても、それぞれ7割および5割の患者で「良かった」と回

答があり、否定的な回答は全くなかった。既に併用されている場合、3~7錠が1錠へ変更になるため錠数軽減メリットは大きいと示唆された。一方、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬などの1日複数回投与の薬剤を処方されていると回数軽減には繋がりにくく、このことがメトホルミンの服薬回数の減少で「良かった」との回答が5割程度となった原因であると考えられた。

イニシンク配合錠への変更に関しては、DPP-4阻害薬とメトホルミンの併用およびそれぞれの単剤のどちらも6割以上の患者が特に意識していなかった。薬剤変更は患者にとって病態の悪化または改善を意識するケースは少ないと考えられた。一方で、イニシンク配合錠は約6割の患者で「剤型が大きい」と感じていた。イニシンク配合錠は長径13.7 mm、短径8.7 mm、厚さ約6.6 mmであり、アログリプチン(ネシーナ錠25 mg;長径10.1 mm、短径5.1 mm、厚さ3.4 mm)やメトホルミン(メトグルコ錠250 mg;直径9.1 mm、厚さ約4.0 mm)と比較すると大きいので、この点は改良できないが、その中で「飲みにくい」と感じた患者は約半数であり、「飲み易さ」は剤型の大きさよりも個人差が大きいと考えられた。

イニシンク配合錠を「飲むこと」には約7割の患者が無関心であったが、「できれば飲みたくない」という患者も3割弱存在した。薬剤服用は「当たり前」と思う一方で「服用したくない」心理も存在していると考えられた。また、「飲み続けること」に対しては約半数の患者が「医師の指示」を理由に挙げていた。服薬アドヒアランスは患者の意識・習慣が高いことも必要であるが、「医師の指示・説明」が充分になされていることが重要である。さらに、薬剤変更への期待は7割以上の患者で血糖値の改善を挙げ、「服用が楽になる」と回答した患者は2割にも満たなかった。薬剤変更に対する患者の「期待感」はさらなる血糖値(HbA1c)の改善であることも明白となった。

一般的に配合錠への変更は、異なる作用機序を持つ薬剤を1剤で併用できるため、服用錠剤数/服薬回数を減らすことができる利便性や服薬アドヒアランスの向上をともなって、有効性がより期待できること、薬剤の値段を抑えることができること、医療従事者にとっては臨床イナーシャを回避する手段の

1つであることが大きなメリットと考えられる。特に臨床イナーシャは「2型糖尿病の血糖管理に関するコンセンサス・レポート2018」<sup>2)</sup>や「高血圧治療ガイドライン2019」<sup>7)</sup>などに取り上げられ、生活習慣病の治療目標が達成されない明らかな寄与因子であり、長期的には合併症の発症・進展へつながる原因として近年、重要視されている。イニシンク配合錠への変更は錠剤の大きさが飲みにくさにつながる可能性や患者が病状悪化と勘違いする懸念などのデメリットを考えて、医療従事者側では処方躊躇する可能性があったが、本結果によりそれらはほぼ払拭されたと考える。日常診療において迅速かつ適切に患者中心の方法で治療を強化するためには、臨床イナーシャの問題を医療従事者が意識して臨む必要がある、今回のようにアンケートを実施することが臨床イナーシャの解決策の1つと考えられた。

イニシンク配合錠はDPP-4阻害薬アログリプチンとメトホルミンの配合剤である。本研究では、DPP-4阻害薬単剤からイニシンク配合錠への変更で血糖コントロールが有意に改善した。最近、アログリプチンは肥満2型糖尿病患者の体重を増加させ、メトホルミンは相反する効果を発揮したと報告がある<sup>8)</sup>。また、DPP-4阻害薬の大規模臨床試験(サキサグリプチンのSAVOR-TIMI 53試験、アログリプチンのEXAMINE試験およびシタグリプチンのTECOS試験)の心血管アウトカムのメタアナリシスにおいて、メトホルミンとDPP-4阻害薬の併用は心血管アウトカムの改善傾向がみられたが、ベースラインにメトホルミンが使用されていなかった患者では有害傾向を示した<sup>9)</sup>。このように、メトホルミンの使用はDPP-4阻害薬の負の効果を緩和する可能性が示唆され、イニシンク配合錠の重要なメリットと考えられた。ただし、メトホルミンの使用は、本研究のアンケートでは明らかでなかったが、消化器症状をはじめとする副作用について留意する必要がある。

## ま と め

2型糖尿病患者において、イニシンク配合錠へ薬剤変更した際の患者の服薬アドヒアランスに関する意識調査を行った結果、医療従事者側で考えていたデメリットは解消され、期待された服用薬剤数や服

用回数の減少による患者の服薬アドヒアランス向上のメリットが示唆されるとともに、患者側では血糖値改善を期待した服薬アドヒアランス向上があることもわかり、イニシンク配合錠へ薬剤変更は医療従事者側と患者側もどちらにもメリットのある、さらなる血糖改善手段であることが見出された。

## 利 益 相 反

開示すべき利益相反関係にある企業として、武田薬品工業より講演料および研究費提供を受けた。

## 文 献

- 1) Onoue H, Koyama T, Zamami Y, et al: Trends in Polypharmacy in Japan: A Nationwide Retrospective Study. *J Am Geriatr Soc* 2018; **66**: 2267-2273.
- 2) Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018; **41**: 2669-2701.
- 3) Pantalone KM, Wells BJ, Chagin KM, et al: Intensification of diabetes therapy and time until A1c goal attainment among patients with newly diagnosed type 2 diabetes who fail metformin monotherapy within a large integrated health system. *Diabetes Care* 2016; **39**: 1527-1534.
- 4) Kaku K, Sumino S, Katou M, et al: Randomized, double-blind, phase III study to evaluate the efficacy and safety of once-daily treatment with alogliptin and metformin hydrochloride in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2017; **19**: 463-467.
- 5) Takahara M, Shiraiwa T, Katakami N, et al: Different daily glycemic profiles after switching from once-daily alogliptin plus twice-daily metformin to their once-daily fixed-dose combination in Japanese type 2 diabetic patients. *Endocr J* 2019; **66**: 11-17.
- 6) 山本知世, 百田武司: 服薬アドヒアランスの評価に関する国内文献レビュー. *日本赤十字広島看護大学紀要* 2016; **16**: 57-65.
- 7) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. 高血圧治療ガイドライン2019. ライフサイエンス出版, 東京, 2019.
- 8) Takeshita Y, Kita Y, Kato K, et al: Effects of metformin and alogliptin on body composition in people with type 2 diabetes. *J Diabetes Invest.* 2019; **10**: 723-730.
- 9) Crowley MJ, Williams JW Jr, Kosinski AS, et al: Metformin Use May Moderate the Effect of DPP-4 Inhibitors on Cardiovascular Outcomes. *Diabetes Care* 2017; **40**: 1787-1789.