



## 2 型糖尿病患者における 高血圧症・脂質異常症の治療薬の併用による 週 1 回 DPP-4 阻害剤の治療継続性への影響： Real world data を用いたレトロスペクティブコホート縦断研究

小林慎治<sup>1)</sup>／吉田詩織<sup>2)</sup>／中島章博<sup>2)</sup>／向當るり子<sup>1)</sup>／西村理明<sup>3)</sup>

### 抄録

**背景および目的：**経口糖尿病治療薬の一つであるジペプチジルペプチダーゼ 4 (DPP-4) 阻害剤には投与頻度が週 1 回の製剤があるが、併存疾患を持つ患者に対して、異なる投与頻度の治療薬の併用は、週 1 回製剤の治療継続性に関する懸念がある。そこで、2 型糖尿病患者において、高血圧症および脂質異常症の薬物治療の有無別に、週 1 回 DPP-4 阻害剤の治療継続性を調べることを目的とした。

**方法：**本研究は、診療報酬明細書データを用いたレトロスペクティブコホート研究である。2016 年 12 月から 2019 年 2 月に週 1 回 DPP-4 阻害剤による新規処方開始された 2 型糖尿病患者を対象とした。高血圧症治療薬処方のみあり群、脂質異常症治療薬処方のみあり群、高血圧症・脂質異常症治療薬処方いずれもあり群および高血圧症・脂質異常症治療薬処方いずれもなし群の 4 群における週 1 回 DPP-4 阻害剤の治療継続率を評価した。さらに各疾患の治療薬の処方実態を調べた。

**結果：**本研究の解析対象集団は 2,097 人であり、男性が 54%、平均年齢は 68.3 歳であった。内訳は、高血圧症・脂質異常症治療薬処方いずれもなし群は 681 人 (32%)、高血圧症治療薬処方のみあり群は 476 人 (23%)、脂質異常症治療薬処方のみあり群は 318 人 (15%) および高血圧症・脂質異常症治療薬処方いずれもあり群は 622 人 (30%) であった。週 1 回 DPP-4 阻害剤の 365 日後の治療継続率が最も高かった群は、高血圧症・脂質異常症治療薬処方いずれもあり群 (治療継続率 74%) であり、次に脂質異常症治療薬処方のみあり群 (72%)、高血圧症治療薬処方のみあり群 (69%) と続いた。高血圧症・脂質異常症治療薬処方いずれもなし群の治療継続率は最も低かった (60%)。Cox 比例ハザードモデルを用いた多変量解析の結果、高血圧症、脂質異常症のいずれの治療薬の処方がない患者に比べていずれかまたは両者を併用している患者は治療を継続しやすく、一方、認知症やリウマチ性疾患を併存する患者では治療を継続し難いことが示唆された。対象集団に処方された治療薬については、高血圧症治療薬では上位 5 つのすべてが 1 日 1 回の薬剤であったが、脂質異常症治療薬および経口糖尿病薬では 1 日 1～2 回および 1 日 2～3 回の薬剤も処方されていた。

**結論：**本研究において、高血圧症・脂質異常症治療薬処方いずれもあり群は、その他の群よりも、週 1 回 DPP-4 阻害剤の治療継続率が高い傾向を示した。毎日服用が必要な治療薬を処方されている患者において、週 1 回製剤の治療継続性には問題がない可能性が示された。以上より、週 1 回 DPP-4 阻害剤は、1 日 1 回または 2 回の高血圧症や脂質異常症の治療薬を服用している 2 型糖尿病患者の治療選択肢となり得る。

**キーワード：**DPP-4 阻害剤, 2 型糖尿病, 治療継続性

1) 帝人ファーマ株式会社 メディカルサイエンス部

2) 帝人ファーマ株式会社 開発統括部

3) 東京慈恵会医科大学 糖尿病・代謝・内分泌内科

## はじめに

2型糖尿病患者の多くは複数の疾患を併存しており、同時に2種類以上の病的状態が併存するマルチモビディティ状態になりやすいことが報告されている<sup>1)</sup>。そのため、2型糖尿病患者は多くの治療薬を服用することになり、ポリファーマシーや服薬の行為自体の負担の問題を抱えていることが多い<sup>2)3)</sup>。

ジペプチジルペプチダーゼ4 (DPP-4) 阻害剤は、本邦では2型糖尿病患者に広く処方されており<sup>2)4)</sup>、1日1回、1日2回、および週1回の3つの異なる投与頻度の製剤が使用可能である。週1回 DPP-4 阻害剤は、患者の利便性を重視して開発され、患者の服薬に伴う負担を減少させることにより、治療継続とアドヒアランス、治療満足度の改善を期待された薬剤である<sup>5)</sup>。このような背景を踏まえ、我々は投与頻度の異なる DPP-4 阻害剤の実臨床における治療継続性とアドヒアランス<sup>6)</sup>、および血糖コントロール状況<sup>7)</sup>を比較・検討するデータベース研究を実施した。その結果、12カ月時点の治療継続率は高い順に1日1回、週1回、1日2回であったが、アドヒアランスおよび血糖コントロール状況については投与頻度が異なっても同様であることを明らかにした。しかしながら、弘世らの報告によれば、医師は週1回 DPP-4 阻害剤について「服用する1日の薬剤数が減る」と考えつつも、「1種類だけ変えてもメリットを感じられない」、「週1回だと、逆に飲み忘れが心配になる」との印象を持っており、異なる投与頻度の治療薬の併用は、その治療継続性に対して懸念が存在する<sup>8)</sup>。

実臨床において2型糖尿病患者は、高血圧症や脂質異常症の併存が多く<sup>2)4)</sup>、これらの疾患のために1日1回および2回等の治療薬が処方されていることも多い。そのため、週1回 DPP-4 阻害剤の治療継続性が、高血圧症、脂質異常症の存在の有無、すなわち1日1回および2回等の薬剤の併用の有無によって異なるかを明らかにすることは、2型糖尿病患者の総合的な管理において重要な情報を提供できるものと考えられる。しかしながら、これまでそのような検討はなされていない。

本研究の目的は、2型糖尿病患者において、高血圧症および脂質異常症の薬物治療の有無別に週1回 DPP-4 阻害剤の治療継続性を評価することであっ

た。さらに、これらの薬物治療の影響も含めて、週1回 DPP-4 阻害剤の治療中止に関連する因子を探索した。加えて、各疾患の治療薬の処方実態についても調査した。

## 対象と方法

### 1. 研究デザインおよびデータソース

本研究は、投与頻度の異なる DPP-4 阻害剤の治療継続性とアドヒアランスを調査したレトロスペクティブコホート研究 (UMIN 試験 ID: UMIN000049468)<sup>9)</sup> のデータセットを用いた Post-hoc 分析である。2015年12月から2020年2月までの診療報酬明細書 (レセプト) データを含む DeSC データベースを使用した。本データベースは、組合管掌健康保険組合、国民健康保険および後期高齢者医療広域連合から提供されたレセプトデータデータに基づき作成された匿名加工情報によって構成されている。データベースには、診断コード、処方薬や処置コード、健康診断などの医療情報が含まれ、個人が同じ保険組合に所属している限り、複数の医療機関を受診したとしても医療情報を追跡することが可能である<sup>9)</sup>。

### 2. 研究対象集団

本研究では、2016年12月から2019年2月に DPP-4 阻害剤が新たに処方された2型糖尿病患者を対象とした先行研究<sup>9)</sup>の解析対象集団のうち、週1回 DPP-4 阻害剤 (オマリグリプチン、トレラグリプチンコハク酸塩) による新規処方が開始された患者を抽出した。2型糖尿病は国際疾病分類第10版 (ICD10 コード) の E11, E14 を選択した。週1回 DPP-4 阻害剤の処方開始日における疾患の併存と薬物治療状況を基に、高血圧症治療薬処方のみあり群、脂質異常症治療薬処方のみあり群、高血圧症・脂質異常症治療薬処方いずれもあり群 (以下、いずれもあり群) および高血圧症・脂質異常症治療薬処方いずれもなし群 (以下、いずれもなし群) の4つの併存疾患の治療薬処方群に分類した。併存疾患の治療薬処方群の定義を表1に示す。なお、4群の分類に際して、糖尿病、高血圧症、脂質異常症以外の併存疾患の治療薬は考慮していない。

### 3. 評価項目および統計解析

患者背景については、カテゴリー変数項目はカテゴリーごとに患者数および割合を集計し、連続変数

表1 併存疾患の治療薬処方群の定義

併存疾患の治療薬処方群	定義
高血圧症治療薬処方のみあり群	高血圧症治療薬の処方期間に週1回 DPP-4 阻害剤の処方開始日を含む患者（ただし、脂質異常症治療薬処方のみあり群の条件に該当する患者は除く）。なお、高血圧症治療薬の処方は、高血圧症の傷病名（ICD10 コード：I10-I15）付与下で、解剖治療化学分類（ATC 分類）の C02, C03, C07, C08, C09, C11 のいずれかの薬剤（ただし、一般名がベラパミル塩酸塩、トラセミド、トルバプタン、ソタロール塩酸塩、ペプリジル塩酸塩水和物を除く）の処方とする。
脂質異常症治療薬処方のみあり群	脂質異常症治療薬の処方期間に週1回 DPP-4 阻害剤の処方開始日を含む患者（ただし、高血圧症治療薬処方のみあり群の条件に該当する患者は除く）。なお、脂質異常症治療薬の処方、脂質異常症の傷病名（ICD10 コード：E78）付与下で、ATC 分類の C10A, C10B, C11A のいずれかの薬剤の処方とする。
高血圧症・脂質異常症治療薬処方いずれもあり群	高血圧症治療薬処方のみあり群と脂質異常症治療薬処方のみあり群のいずれの定義も満たす患者。
高血圧症・脂質異常症治療薬処方いずれもなし群	高血圧症治療薬処方のみあり群、脂質異常症治療薬処方のみあり群及び高血圧症・脂質異常症治療薬処方いずれもあり群のいずれにも該当しない患者。

項目は記述統計量（平均値、標準偏差）を算出した。治療継続期間について、併存疾患の治療薬処方群ごとに Kaplan-Meier Plot を作成し、中央値および 95% 信頼区間を算出し、処方開始日から 90 日、180 日、365 日後における Kaplan-Meier 推定量およびその 95% 信頼区間を算出した。また、Cox 比例ハザードモデルを用いた単変量および多変量解析を行い、ハザード比およびその 95% 信頼区間を算出した。多変量解析の説明変数は、性別、年齢、週 1 回 DPP-4 阻害剤を新規処方した施設病床数、経口糖尿病薬・高血圧症治療薬・脂質異常症治療薬以外の併用薬剤数、併存疾患、および血糖降下薬の併用薬剤クラス数とした。さらに、週 1 回 DPP-4 阻害剤の処方開始日に処方されていた経口糖尿病薬、高血圧症治療薬、脂質異常症治療薬についてそれぞれ、薬剤クラス、投与頻度ごとに処方患者数および割合を算出し、処方の多い順に上位 5 剤を表にまとめた。

## 結 果

### 1. 患者背景

患者背景を表 2 に示した。週 1 回 DPP-4 阻害剤を新規処方された患者は合計 2,097 人であり、各群における患者数は、いずれもなし群は 681 人（32%）、高血圧症治療薬処方のみあり群は 476 人（23%）、脂質異常症治療薬処方のみあり群は 318 人（15%）およびいずれもあり群は 622 人（30%）で

あった。全体の平均年齢（標準偏差）は 68.3 歳（10.5）であり、いずれもなし群は 65.7 歳（11.7）、高血圧症治療薬処方のみあり群は 69.7 歳（10.4）、脂質異常症治療薬処方のみあり群は 66.6 歳（9.7）およびいずれもあり群は 70.7 歳（8.7）であった。

本研究には男性がやや多く含まれた（54%）。各群の男女の割合は異なる傾向にあり、いずれもなし群および高血圧症治療薬処方のみあり群は男性の割合が高く（それぞれ 60% および 58%）、脂質異常症治療薬処方のみあり群およびいずれもあり群は女性の割合が低かった（それぞれ 42% および 49%）。

### 2. 週 1 回 DPP-4 阻害剤の治療継続率および治療中止に関連する因子

週 1 回 DPP-4 阻害剤の治療継続率および治療継続期間の Kaplan-Meier Plot を図 1 に示した。365 日時点において最も治療継続率が高かった群は、いずれもあり群（治療継続率 74%）であり、次に脂質異常症治療薬処方のみあり群（72%）、高血圧症治療薬処方のみあり群（69%）と続いた。いずれもなし群の治療継続率は最も低く（60%）、90 日後、180 日後の時点でもこの傾向は変わらなかった。週 1 回 DPP-4 阻害剤による治療中止までの時間に関する Cox 比例ハザードモデルを用いた多変量解析の結果（表 3）、各群のハザード比 [95% 信頼区間] はいずれもなし群を基準とした場合、高血圧症治療薬処方のみあり群は 0.71 [0.58, 0.88]、脂質異常症治療薬処方のみあり群は 0.61 [0.47,

表2 患者背景

	全例 (N=2,097)	高血圧症・脂質異常症 治療薬処方 いずれもなし群 (N=681)	高血圧症治療薬 処方のみあり群 (N=476)	脂質異常症治療薬 処方のみあり群 (N=318)	高血圧症・脂質異常症 治療薬処方 いずれもあり群 (N=622)
性別 n (%)					
男性	1,124 (53.6%)	409 (60.1%)	276 (58.0%)	133 (41.8%)	306 (49.2%)
女性	973 (46.4%)	272 (39.9%)	200 (42.0%)	185 (58.2%)	316 (50.8%)
年齢 (歳) <sup>1)</sup>					
平均値 (標準偏差)	68.3 (10.5)	65.7 (11.7)	69.7 (10.4)	66.6 (9.7)	70.7 (8.7)
年齢分布 <sup>1)</sup> n (%)					
18-44 歳	70 (3.3%)	42 (6.2%)	10 (2.1%)	15 (4.7%)	3 (0.5%)
45-64 歳	493 (23.5%)	197 (28.9%)	108 (22.7%)	83 (26.1%)	105 (16.9%)
65-74 歳	995 (47.4%)	302 (44.3%)	204 (42.9%)	173 (54.4%)	316 (50.8%)
75 歳以上	539 (25.7%)	140 (20.6%)	154 (32.4%)	47 (14.8%)	198 (31.8%)
施設病床数 <sup>1)</sup> n (%)					
19床以下	1,548 (73.8%)	493 (72.4%)	354 (74.4%)	238 (74.8%)	463 (74.4%)
20-199床	190 (9.1%)	62 (9.1%)	42 (8.8%)	31 (9.7%)	55 (8.8%)
200-399床	143 (6.8%)	54 (7.9%)	28 (5.9%)	23 (7.2%)	38 (6.1%)
400床以上	211 (10.1%)	70 (10.3%)	50 (10.5%)	25 (7.9%)	66 (10.6%)
不明・欠測	5 (0.2%)	2 (0.3%)	2 (0.4%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
経口糖尿病薬、高血圧症治療薬、脂質異常症治療薬以外の併用薬剤数 <sup>2)</sup> n (%)					
なし	779 (37.1%)	375 (55.1%)	150 (31.5%)	117 (36.8%)	137 (22.0%)
1-4 剤	1,019 (48.6%)	253 (37.2%)	243 (51.1%)	160 (50.3%)	363 (58.4%)
5-9 剤	261 (12.4%)	45 (6.6%)	76 (16.0%)	36 (11.3%)	104 (16.7%)
10 剤以上	38 (1.8%)	8 (1.2%)	7 (1.5%)	5 (1.6%)	18 (2.9%)
高血圧症治療薬数 <sup>2)</sup> n (%)					
なし	999 (47.6%)	681 (100.0%)	0 (0.0%)	318 (100.0%)	0 (0.0%)
1 剤	646 (30.8%)	0 (0.0%)	295 (62.0%)	0 (0.0%)	351 (56.4%)
2 剤	295 (14.1%)	0 (0.0%)	124 (26.1%)	0 (0.0%)	171 (27.5%)
3 剤以上	157 (7.5%)	0 (0.0%)	57 (12.0%)	0 (0.0%)	100 (16.1%)
脂質異常症治療薬数 <sup>2)</sup> n (%)					
なし	1,157 (55.2%)	681 (100.0%)	476 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
1 剤	790 (37.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	270 (84.9%)	520 (83.6%)
2 剤	137 (6.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	42 (13.2%)	95 (15.3%)
3 剤以上	13 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (1.9%)	7 (1.1%)
経口糖尿病治療薬数 (DPP-4 阻害剤を除く) <sup>2)</sup> n (%)					
なし	1,603 (76.4%)	566 (83.1%)	359 (75.4%)	227 (71.4%)	451 (72.5%)
1 剤	347 (16.5%)	87 (12.8%)	85 (17.9%)	62 (19.5%)	113 (18.2%)
2 剤	121 (5.8%)	24 (3.5%)	26 (5.5%)	24 (7.5%)	47 (7.6%)
3 剤以上	26 (1.2%)	4 (0.6%)	6 (1.3%)	5 (1.6%)	11 (1.8%)
併存疾患 <sup>3)</sup> n (%)					
冠動脈疾患	372 (17.7%)	54 (7.9%)	94 (19.7%)	45 (14.2%)	179 (28.8%)
糖尿病性網膜症	365 (17.4%)	140 (20.6%)	77 (16.2%)	54 (17.0%)	94 (15.1%)
糖尿病性神経障害	77 (3.7%)	21 (3.1%)	17 (3.6%)	19 (6.0%)	20 (3.2%)
心筋梗塞	57 (2.7%)	7 (1.0%)	6 (1.3%)	3 (0.9%)	41 (6.6%)
鬱血性心不全	332 (15.8%)	50 (7.3%)	96 (20.2%)	39 (12.3%)	147 (23.6%)
末梢血管疾患	327 (15.6%)	71 (10.4%)	72 (15.1%)	52 (16.4%)	132 (21.2%)
脳血管疾患	419 (20.0%)	77 (11.3%)	111 (23.3%)	60 (18.9%)	171 (27.5%)
認知症	98 (4.7%)	30 (4.4%)	35 (7.4%)	7 (2.2%)	26 (4.2%)
慢性肺疾患	444 (21.2%)	124 (18.2%)	97 (20.4%)	73 (23.0%)	150 (24.1%)
リウマチ性疾患	90 (4.3%)	25 (3.7%)	14 (2.9%)	23 (7.2%)	28 (4.5%)
消化性潰瘍	384 (18.3%)	95 (14.0%)	99 (20.8%)	57 (17.9%)	133 (21.4%)
肝疾患	515 (24.6%)	128 (18.8%)	125 (26.3%)	95 (29.9%)	167 (26.8%)
片麻痺または対麻痺	14 (0.7%)	3 (0.4%)	3 (0.6%)	1 (0.3%)	7 (1.1%)
腎疾患	98 (4.7%)	17 (2.5%)	35 (7.4%)	9 (2.8%)	37 (5.9%)
悪性腫瘍 (血液がん含む)	224 (10.7%)	80 (11.7%)	50 (10.5%)	30 (9.4%)	64 (10.3%)
AIDS/HIV <sup>4)</sup>	1 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
骨粗鬆症	354 (16.9%)	66 (9.7%)	87 (18.3%)	67 (21.1%)	134 (21.5%)

1) DPP-4 阻害剤の処方開始日における変数を集計。

2) 当該薬剤の処方期間が DPP-4 阻害剤の処方開始日を含む薬剤について集計。

3) DPP-4 阻害剤の処方開始月の前 12 カ月間を集計。

4) AIDS/HIV : 後天性免疫不全症候群

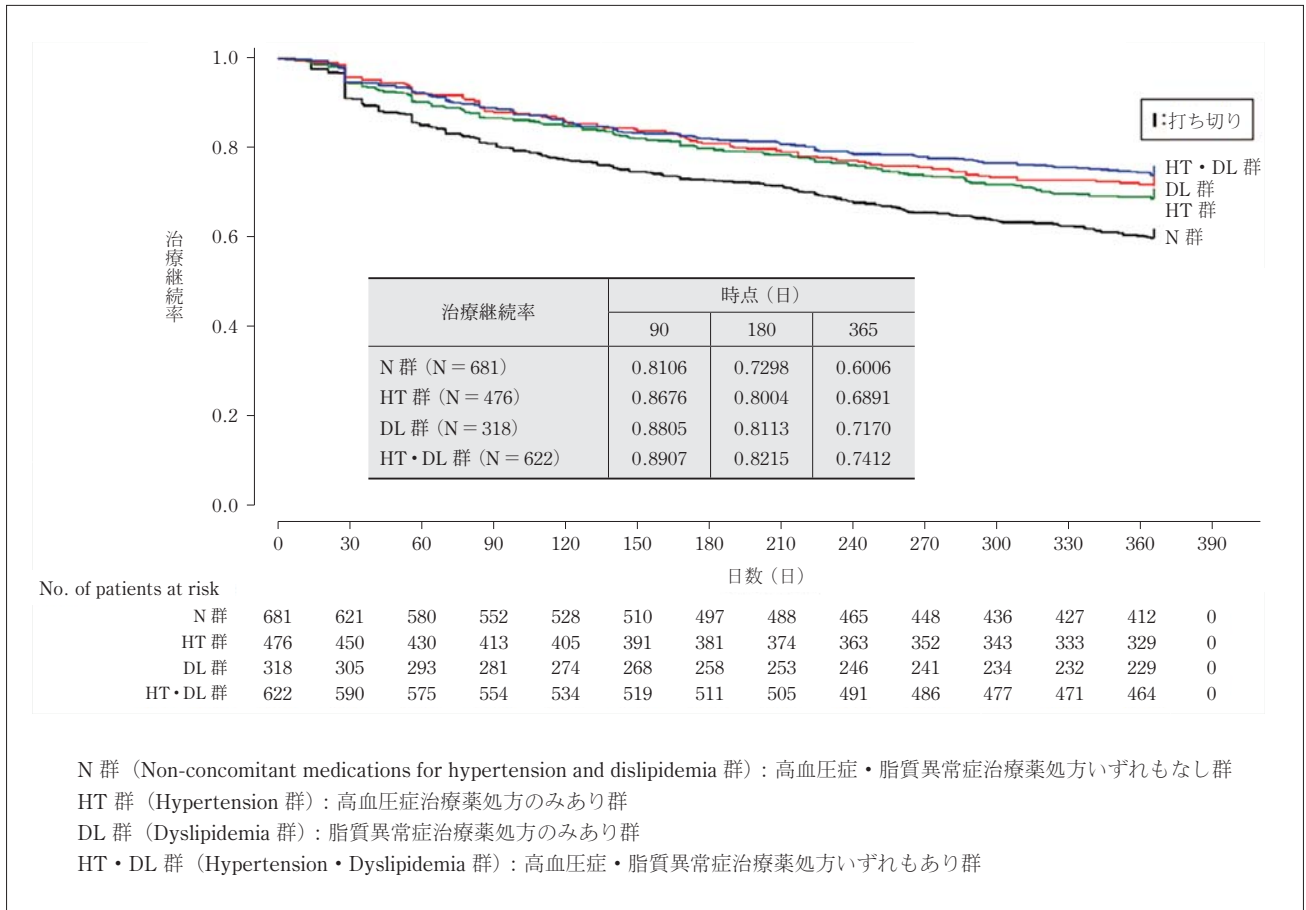


図1 週1回 DPP-4 阻害剤の治療継続性 (高血圧症・脂質異常症治療薬の併用の有無による比較)

0.78], いずれもあり群は 0.56 [0.45, 0.69] であった。また, 高血圧症, 脂質異常症以外の併存疾患では, 認知症がある場合のハザード比が 1.56 [1.10, 2.21], リウマチ性疾患がある場合のハザード比が 1.55 [1.10, 2.19] であった。

### 3. 高血圧症, 脂質異常症および糖尿病に対する治療薬の処方実態

高血圧症, 脂質異常症および糖尿病に対する治療薬について, 処方患者数の多い上位5つの薬剤クラスを表4に示した。高血圧症治療薬では上位5つのすべてが1日1回の薬剤であったが, 脂質異常症治療薬, 経口糖尿病薬では1日1~2回および1日2~3回の薬剤も処方されていた。

## 考 察

本研究では, 2型糖尿病患者における週1回 DPP-4 阻害剤の治療継続性を高血圧症・脂質異常症の薬物治療有無ごとに検討した。365日後の治療継続率が最も高かった群は, いずれもあり群 (治療

継続率 74%) であった。反対に治療継続率が最も低かった群は, いずれもなし群 (60%) であった。また, 週1回 DPP-4 阻害剤に併用されている高血圧症および脂質異常症の治療薬は1日1回が多かった。

本邦の医師へのアンケート調査では, 異なる投与頻度の治療薬の併用において, 週1回製剤の治療継続性に懸念が持たれていた<sup>8)</sup>。しかしながら本研究からは, いずれもあり群のように毎日服用が必要な治療薬を処方されている患者において, 週1回 DPP-4 阻害剤の治療継続率は比較的高い傾向を示すとの結果が得られており, 投与頻度の異なる薬剤の併用は, 週1回製剤の治療継続性において大きな問題とはならない可能性が示された。一方で治療中の2型糖尿病患者へのアンケート調査からは, 服用する1日の薬剤数が減る, 飲み忘れが減る等理由は様々であるが, 複数の薬剤の中の1種類だけでも週1回製剤への変更を希望する患者の割合は80%以上と高かった<sup>8)</sup>。そこで, 週1回製剤を希望する患

表3 週1回DPP-4阻害剤の治療中止に関連する因子

Variable	N	Median time [95%信頼区間] <sup>5)</sup>	単変量解析 未調整ハザード比 [95%信頼区間]	多変量解析 調整ハザード比 [95%信頼区間] <sup>6)</sup>
<b>併存疾患群</b>				
高血圧症・脂質異常症治療薬処方いづれもなし群	681	NR	1.00	1.00
高血圧症治療薬処方のみあり群	476	NR	0.72 [0.59, 0.88]	0.71 [0.58, 0.88]
脂質異常症治療薬処方のみあり群	318	NR	0.65 [0.51, 0.82]	0.61 [0.47, 0.78]
高血圧症・脂質異常症治療薬処方いづれもあり群	622	NR	0.59 [0.48, 0.71]	0.56 [0.45, 0.69]
<b>性別</b>				
男性	1,124	NR	1.00	1.00
女性	973	NR	0.95 [0.82, 1.11]	1.01 [0.85, 1.19]
<b>年齢<sup>1)</sup></b>				
18-44歳	70	NR [260.0, NE]	1.38 [0.94, 2.03]	1.29 [0.87, 1.90]
45-64歳	493	NR	1.00	1.00
65-74歳	995	NR	0.88 [0.73, 1.06]	0.90 [0.74, 1.08]
75歳以上	539	NR	0.83 [0.67, 1.03]	0.78 [0.61, 1.00]
<b>施設病床数<sup>1)</sup></b>				
19床以下	1,548	NR	1.00	1.00
20-199床	190	NR	0.85 [0.64, 1.12]	0.82 [0.62, 1.08]
200-399床	143	NR	1.20 [0.91, 1.59]	1.14 [0.86, 1.52]
400床以上	211	NR	0.93 [0.72, 1.21]	0.88 [0.67, 1.15]
不明・欠測	5	NR [57.0, NE]	0.60 [0.09, 4.28]	0.49 [0.07, 3.60]
<b>高血圧症治療薬数<sup>2)</sup></b>				
なし	999	NR	1.00	—
1剤	646	NR	0.75 [0.63, 0.90]	—
2剤	295	NR	0.61 [0.47, 0.78]	—
3剤以上	157	NR	0.90 [0.68, 1.21]	—
<b>脂質異常症治療薬数<sup>2)</sup></b>				
なし	1,157	NR	1.00	—
1剤	790	NR	0.69 [0.59, 0.82]	—
2剤	137	NR	0.70 [0.50, 0.99]	—
3剤以上	13	NR	0.37 [0.09, 1.48]	—
<b>経口糖尿病薬数 (DPP-4阻害剤を除く)<sup>2)</sup></b>				
なし	1,603	NR	1.00	—
1剤	347	NR	0.99 [0.80, 1.21]	—
2剤	121	NR	1.01 [0.73, 1.39]	—
3剤以上	26	NR [283.0, NE]	1.05 [0.54, 2.03]	—
<b>経口糖尿病薬、高血圧症治療薬、脂質異常症治療薬以外の併用薬剤数<sup>2)</sup></b>				
なし	779	NR	1.00	1.00
1-4剤	1,019	NR	1.00 [0.85, 1.18]	1.10 [0.91, 1.31]
5-9剤	261	NR	0.88 [0.68, 1.15]	0.94 [0.70, 1.26]
10剤以上	38	NR [184.0, NE]	1.46 [0.89, 2.39]	1.55 [0.92, 2.61]
<b>鬱血性心不全<sup>3)</sup></b>				
なし	1,765	NR	1.00	1.00
あり	332	NR	0.92 [0.74, 1.13]	0.95 [0.74, 1.20]
<b>糖尿病性網膜症<sup>3)</sup></b>				
なし	1,732	NR	1.00	1.00
あり	365	NR	0.88 [0.72, 1.08]	0.82 [0.66, 1.02]
<b>糖尿病性神経障害<sup>3)</sup></b>				
なし	2,020	NR	1.00	1.00
あり	77	NR	0.79 [0.51, 1.24]	0.69 [0.43, 1.12]

NE: 推定不能 NR: 未到達

1) DPP-4阻害剤の処方開始日における変数を集計。

2) 当該薬剤の処方期間がDPP-4阻害剤の処方開始日を含む薬剤について集計。

3) DPP-4阻害剤の処方開始月の前12カ月間を集計。

4) 週1回DPP-4阻害剤処方開始日から90日前までの間に処方された血糖降下薬

5) Kaplan-Meier推定量に基づく

6) Cox比例ハザードモデルには、高血圧症治療薬数、脂質異常症治療薬数、経口糖尿病薬数(DPP-4阻害剤を除く)を除く変数を含めた

表3 週1回DPP-4阻害剤の治療中止に関連する因子(つづき)

Variable	N	Median time [95%信頼区間] <sup>5)</sup>	単変量解析 未調整ハザード比 [95%信頼区間]	多変量解析 調整ハザード比 [95%信頼区間] <sup>6)</sup>
冠動脈疾患 <sup>3)</sup>				
なし	1,725	NR	1.00	1.00
あり	372	NR	1.02 [0.84, 1.24]	1.15 [0.92, 1.44]
末梢血管疾患 <sup>3)</sup>				
なし	1,770	NR	1.00	1.00
あり	327	NR	1.00 [0.81, 1.23]	1.05 [0.84, 1.31]
脳血管疾患 <sup>3)</sup>				
なし	1,678	NR	1.00	1.00
あり	419	NR	1.05 [0.87, 1.27]	1.11 [0.90, 1.37]
認知症 <sup>3)</sup>				
なし	1,999	NR	1.00	1.00
あり	98	NR [325.0, NE]	1.45 [1.07, 1.98]	1.56 [1.10, 2.21]
慢性肺疾患 <sup>3)</sup>				
なし	1,653	NR	1.00	1.00
あり	444	NR	1.13 [0.94, 1.35]	1.17 [0.97, 1.41]
リウマチ性疾患 <sup>3)</sup>				
なし	2,007	NR	1.00	1.00
あり	90	NR [273.0, NE]	1.44 [1.04, 2.00]	1.55 [1.10, 2.19]
消化性潰瘍 <sup>3)</sup>				
なし	1,713	NR	1.00	1.00
あり	384	NR	1.00 [0.82, 1.21]	0.98 [0.79, 1.20]
肝疾患 <sup>3)</sup>				
なし	1,582	NR	1.00	1.00
あり	515	NR	1.08 [0.91, 1.28]	1.09 [0.91, 1.30]
片麻痺または対麻痺 <sup>3)</sup>				
なし	2,083	NR	1.00	1.00
あり	14	NR [149.0, NE]	1.09 [0.45, 2.62]	1.06 [0.43, 2.60]
腎疾患 <sup>3)</sup>				
なし	1,999	NR	1.00	1.00
あり	98	NR	0.93 [0.64, 1.34]	0.96 [0.65, 1.42]
悪性腫瘍(血液がん含む) <sup>3)</sup>				
なし	1,873	NR	1.00	1.00
あり	224	NR	1.13 [0.90, 1.44]	1.13 [0.88, 1.44]
骨粗鬆症 <sup>3)</sup>				
なし	1,743	NR	1.00	1.00
あり	354	NR	0.88 [0.71, 1.09]	0.91 [0.72, 1.17]
血糖降下薬の併用薬剤クラス数 <sup>4)</sup>				
なし	1,520	NR	1.00	1.00
インスリン	36	NR [259.0, NE]	1.36 [0.82, 2.28]	1.43 [0.84, 2.45]
単剤(他の血糖降下薬)	320	NR	0.93 [0.75, 1.16]	0.95 [0.76, 1.18]
併用(インスリン含む2剤以上)	65	NR [336.0, NE]	1.21 [0.81, 1.81]	1.43 [0.93, 2.20]
併用(他の血糖降下薬2剤)	117	NR	0.95 [0.68, 1.33]	1.00 [0.71, 1.42]
併用(他の血糖降下薬3剤以上)	39	NR [263.0, NE]	1.32 [0.80, 2.17]	1.65 [0.99, 2.76]

NE: 推定不能 NR: 未到達

1) DPP-4阻害剤の処方開始日における変数を集計。

2) 当該薬剤の処方期間がDPP-4阻害剤の処方開始日を含む薬剤について集計。

3) DPP-4阻害剤の処方開始月の前12カ月間を集計。

4) 週1回DPP-4阻害剤処方開始日から90日前までの間に処方された血糖降下薬

5) Kaplan-Meier推定量に基づく

6) Cox比例ハザードモデルには、高血圧症治療薬数、脂質異常症治療薬数、経口糖尿病治療薬数(DPP-4阻害剤を除く)を除く変数を含めた

表4 各疾患の治療薬の処方実態(それぞれ上位5位)

解析対象集団 (N = 2,097)								
経口糖尿病薬			高血圧症治療薬			脂質異常症治療薬		
薬剤クラス	投与頻度	n (%)	薬剤クラス	投与頻度	n (%)	薬剤クラス	投与頻度	n (%)
ピグアナイド薬	1日 2～3回	226 (10.8%)	カルシウム拮抗薬	1日1回	504 (24.0%)	HMG-CoA <sup>1)</sup> 還元酵素阻害薬	1日1回	663 (31.6%)
αグルコシダーゼ阻害薬	1日3回	119 (5.7%)	ARB <sup>2)</sup>	1日1回	477 (22.7%)	HMG-CoA還元酵素阻害薬	1日 1～2回	88 (4.2%)
スルフォニル尿素薬	1日 1～2回	116 (5.5%)	ARB・カルシウム拮抗薬配合剤	1日1回	227 (10.8%)	小腸コレステロールトランスポーター阻害薬	1日1回	83 (4.0%)
SGLT-2 <sup>3)</sup> 阻害薬	1日1回	87 (4.1%)	β受容体遮断薬	1日1回	115 (5.5%)	エイコサペンタエン酸	1日 2～3回	65 (3.1%)
チアゾリジン薬	1日1回	48 (2.3%)	利尿薬	1日1回	91 (4.3%)	フィブラート薬	1日1回	58 (2.8%)

※各薬剤の集計には重複を許容した

1) HMG-CoA : 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素A

2) ARB : アンジオテンシン受容体拮抗薬

3) SGLT-2 : ナトリウム-グルコース共輸送体2

者に対しては、治療継続性の低下を懸念することなく、ポリファーマシーを回避する目的で処方を検討しても良い可能性が示された。

本研究において、治療中止に関連する因子として特定された認知症とリウマチ性疾患の併存については、疾患特有の症状や状態が治療中止へ関与した可能性がある。認知症の併存は、我々の以前の研究<sup>6)</sup>においても、投与頻度によらずDPP-4阻害剤が投与された2型糖尿病患者の治療中止のリスク因子として挙がっていた。

本研究においては、いずれもなし群に比べて、高血圧症、脂質異常症治療薬を処方された患者は週1回DPP-4阻害剤の治療継続率が高い傾向を示していた。高血圧症、脂質異常症を有し、1日1回あるいは2回服用の薬を処方されている患者は、薬を服用する習慣があることから、投与頻度が異なる薬剤が新たに加わったとしても治療を継続できた可能性がある。それに加えて、2型糖尿病、高血圧症、脂質異常症と互に関連の高い疾患を併存している患者は、処方された通りに薬を服用することの重要性を十分に理解している可能性があることも治療継続性を高めている一因と推察される。Sagaraらの研究では、高血圧症治療において、併存症を有する患者は併存症のない患者に比べて高血圧症治療薬のアドヒアランスが良好であったとされ、治療継続性を評価した我々の報告は、この研究と同様の傾向を示した<sup>10)</sup>。

本研究にはいくつかの限界がある。本研究はレセ

プトデータを用いた観察研究であるため、薬剤を処方された患者の実際の服用状況(本当に薬を服用したか、正しい用法・用量であったか)や治療中止の理由などの情報は取得できなかった。また、使用したデータベースは高齢者が多く含まれており、週1回DPP-4阻害剤の治療継続性の日本全体の一般的な状況を必ずしも反映しているわけではない。さらに、本研究は週1回DPP-4阻害剤を処方された患者における分析であり、1日1回DPP-4阻害剤および1日2回DPP-4阻害剤を処方された患者との比較は行っていない。

## 結 論

本研究において、高血圧症、脂質異常症で毎日服用が必要な治療薬を処方されている患者は、週1回DPP-4阻害剤の治療継続率が比較的高い傾向を示したことから、投与頻度の異なる薬剤の併用は、週1回製剤の治療継続性において大きな問題とはならない可能性が示された。週1回DPP-4阻害剤は、1日1回または2回の高血圧症や脂質異常症の治療薬を服用している2型糖尿病患者の治療選択肢となり得ることが示唆された。

## 利 益 相 反

本研究は帝人ファーマ株式会社の資金提供を受けた。小林慎治、吉田詩織、中島章博、向當るり子は帝人ファーマ株式会社の従業員である。西村理明は本研究の医学専門家としての役割を担い、サノフィ株式会社、日本メドトロニック株式会社、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社、



帝人ファーマ株式会社, キッセイ薬品工業株式会社, 日本イーライリリー株式会社, ノボノルディスクファーマ株式会社, アステラス製薬株式会社, アボットジャパン合同会社, 住友ファーマ株式会社, アストラゼネカ株式会社, 興和株式会社, 小野薬品工業株式会社より講演料が提供され, 帝人ファーマ株式会社, 三菱電機株式会社より受託研究・共同研究費が提供されている。さらに大正製薬株式会社, 小野薬品工業株式会社, 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社, アボットジャパン合同会社, 住友ファーマ株式会社より奨学寄附金が提供されている。

### 謝 辞

本研究において, 統計解析にご助力いただきました株式会社タクミインフォメーションテクノロジー 芦沢宏治氏に感謝いたします。また本稿作成にあたり, 多岐にわたってご助言をいただいた帝人ファーマ株式会社 三輪哲也氏, 株式会社エディット 小貫美恵子氏に深謝いたします。

### 引用論文

- 1) Ohsugi M, Eiki JI, Iglay K, Tetsuka J, Tokita S, Ueki K. Comorbidities and complications in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: Retrospective analyses of J-DREAMS, an advanced electronic medical records database. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021; **178**: 108845.
- 2) Koto R, Nakajima A, Miwa T, Sugimoto K. Multimorbidity, Polypharmacy, Severe Hypoglycemia, and Glycemic Control in Patients Using Glucose-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes: A Retrospective Cohort Study Using Health Insurance Claims in Japan. *Diabetes Ther.* 2023; **14**: 1175-1192.
- 3) Horii T, Iwasawa M, Kabeya Y, Atuda K. Polypharmacy and oral antidiabetic treatment for type 2 diabetes characterized by drug class and patient characteristics: A Japanese database analysis. *Sci Rep.* 2019; **9**: 12992.
- 4) Bouchi R, Sugiyama T, Goto A, Imai K, Ihana-Sugiyama

- N, Ohsugi M, Yamauchi T, Kadowaki T, Ueki K. Retrospective nationwide study on the trends in first-line antidiabetic medication for patients with type 2 diabetes in Japan. *J Diabetes Investig.* 2022; **13**: 280-291
- 5) Ito H, Ando S, Tsugami E, Araki R, Kusano E, Matsumoto S, Uemura K, Nishio S, Antoku S, Yamasaki T, Mori T, Togane M. Changes in medication adherence and unused drugs after switching from daily dipeptidyl peptidase-4 inhibitors to once-weekly trelagliptin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019; **153**: 41-48.
- 6) Miwa T, Yoshida S, Nakajima A, Koto R, Nishimura R. Comparison of medication persistence and adherence in type 2 diabetes using a once-weekly regimen of DPP-4 inhibitor compared with once-daily and twice-daily regimens: a retrospective cohort study of Japanese health insurance claims data. *Diabetol Int.* 2024; **15**: 483-494.
- 7) Koto R, Yoshida S, Nakajima A, Miwa T, Nishimura R. Glycemic control of once-weekly and other administration frequencies for DPP-4 inhibitor in patients with type 2 diabetes: a real-world retrospective cohort study. *Diabetol Int.* 2024; **15**: 632-637.
- 8) 弘世貴久, 大澤康典, 二瓶秋子. インフォームドチョイスと週1回投与型経口血糖降下剤に関する医師および患者の意識調査. *薬理と治療* 2021; **49**: 1081-1093
- 9) Okada A, Yasunaga H. Prevalence of Noncommunicable Diseases in Japan Using a Newly Developed Administrative Claims Database Covering Young, Middle-aged, and Elderly People. *JMA J.* 2022; **5**: 190-198.
- 10) Sagara K, Goto K, Maeda M, Murata F, Fukuda H. Medication adherence and associated factors in newly diagnosed hypertensive patients in Japan: the LIFE study. *J Hypertens.* 2024; **42**: 718-726.

# Impact on Treatment Persistence for Once-Weekly Dpp-4 Inhibitors Using Combination Therapy with Antihypertensives and Lipid-Lowering Drugs in Patients with Type 2 Diabetes:

A Longitudinal Retrospective Cohort Study Using Real-World Data

Shinji KOBAYASHI<sup>1)</sup> / Shiori YOSHIDA<sup>2)</sup> / Akihiro NAKAJIMA<sup>2)</sup> /  
Ruriko KOTO<sup>1)</sup> / Rimei NISHIMURA<sup>3)</sup>

1) Medical Science Department, Teijin Pharma Limited

2) Clinical Development Control Department, Teijin Pharma Limited

3) Division of Diabetes, Metabolism and Endocrinology, Department of Internal Medicine,  
Jikei University School of Medicine

## Abstract

**Objectives:** Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors constitute a class of oral antidiabetic agents, including formulations designed for once-weekly dosing. However, in patients requiring concurrent medications with varying dosing frequencies, there is concern that such complex regimens may adversely affect persistence to once-weekly DPP-4 inhibitor therapy. This study evaluated treatment persistence with once-weekly DPP-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes, comparing those receiving concomitant antihypertensive and/or lipid-lowering drugs with those not receiving these additional therapies.

**Methods:** This retrospective cohort study utilized health insurance claims data. The analysis included patients with type 2 diabetes who were newly prescribed once-weekly DPP-4 inhibitors between December 2016 and February 2019. Treatment persistence for once-weekly DPP-4 inhibitors was assessed among four patient groups: those prescribed antihypertensive drugs, those prescribed lipid-lowering drugs, those prescribed both, and those prescribed neither. Prescription patterns for the respective drug classes were also analyzed.

**Results:** The study cohort included 2,097 patients (54% male), with a mean age of 68.3 years. Among them, 681 patients (32%) were prescribed neither antihypertensive nor lipid-lowering drugs, 476 (23%) were prescribed antihypertensive drugs only, 318 (15%) were prescribed lipid-lowering drugs only, and 622 (30%) were prescribed both. The highest treatment persistence rate for once-weekly DPP-4 inhibitors at 365 days was observed in the group prescribed both antihypertensive and lipid-lowering drugs (treatment persistence rate 74%), followed by the lipid-lowering-only group (72%) and the antihypertensive-only group (69%). The group prescribed neither drug type had the lowest persistence rate (60%).

Multivariable analysis using a Cox proportional hazards model indicated that patients prescribed either or both antihypertensive and lipid-lowering drugs were more likely to persist with DPP-4 inhibitor therapy than those prescribed neither. Treatment persistence was notably lower among patients with dementia or rheumatic diseases. All of the top five antihypertensive drugs were administered once daily, while lipid-lowering drugs and oral antidiabetic drugs included both once-daily and multiple-times-daily dosing regimens.

**Conclusions:** Patients prescribed both antihypertensive and lipid-lowering drugs showed higher treatment persistence with once-weekly DPP-4 inhibitors compared with other groups. These findings suggest that the need for daily dosing of concomitant medications does not adversely affect adherence to once-weekly DPP-4 inhibitors. This supports the potential utility of once-weekly DPP-4 inhibitor, Type 2 diabetes, Treatment Persistence-4 inhibitors as a feasible treatment option for type 2 diabetes patients concurrently managing daily or twice-daily antihypertensive or lipid-lowering therapies.

**Key words:** Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, Type 2 diabetes, Treatment Persistence