

氏 名	堤 貴大
博士の専攻分野の名称	博 士（医 学）
学 位 記 番 号	医工農博4甲 第104号
学 位 授 与 年 月 日	令和6年9月26日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当
専 攻 名	医学専攻
学 位 論 文 題 名	デュラグルチド導入に伴う患者自己負担額の変化の検討 (Changes in Self-Paid Costs by the Initiation of Dulaglutide Treatment)
論 文 審 査 委 員	委員長 教 授 望月 修一 委 員 准教授 三宅 邦夫 委 員 講 師 築地 長治

学位論文内容の要旨

○研究の目的

GLP-1受容体作動薬は単剤での低血糖リスクが小さく、体重を増加させずに血糖値降下作用を有することから、2型糖尿病に対する薬物療法において重要な役割を担っている。週1回 GLP-1受容体作動薬 (GLP1-RA) デュラグルチドは、注射頻度の少なさやデバイスの利便性から、導入に伴う患者の心理的抵抗が少ないことが知られる。一方で薬価は1本3,419円（2020年3月時点）と比較的高額であり患者自己負担額の大幅な増加が予想されるが、患者像によって自己負担額がどのように変化するか明らかではない。本研究では、デュラグルチド導入に伴う自己負担額の変化を検討した。

○方法

山梨大学医学部附属病院糖尿病・内分泌内科およびリウマチ・膠原病内科においてデュラグルチドを導入し、6ヶ月以上使用した2型糖尿病74例に対して後ろ向きに検討した。糖尿病治療薬剤費（注射製剤および経口剤）、在宅自己注射指導管理料、血糖自己測定器加算および注射針費の合計を「糖尿病治療薬剤関連費」とし、デュラグルチド導入時と導入後において検討した。薬価は2019年9月1日時点のものを用いた。患者自己負担率は2019年9月1日時点で患者が加入している保険種にて個々に検討した。群間比較にはt検定、 χ^2 乗検定またはWilcoxonの符号不順位検定を用いた。多変量解析は重回帰分析を用い、多重共線性に関して独立変数はVariance Inflation Factorが5未満となることを確認した。

○結果

デュラグルチド導入後、糖尿病治療薬剤関連費が15,001円/月増加した。デュラグルチド導入時にインスリンを使用していた例（8,293円/月増加）、デュラグルチド以外のGLP-1RAを使用していた例（561円/月増加）、および注射製剤非使用例（23,132円/月増加）の比較において顕著な差が認められた。加えて自己負担額に大きく影響した、導入時の注射製剤の有無および自己負担率別の検討を行った。注射製剤使用例（n=39）においては、1ヶ月あたりの自己負担額の増加は自己負担率3割（n=22）では1,704円/月、2割（n=4）では564円/月、

1割（n=13）では688円/月であった。同様に注射製剤非使用例（n=28）では、自己負担率3割（n=18）では7,282円/月、2割（n=5）では4,626円/月、1割（n=5）では2,057円/月増加した。

デュラグルチド導入時にインスリンを使用していた37例の1日あたりの総注射回数は3回（中央値）であり、デュラグルチド導入後に1回（中央値）へ有意に減少した。インスリン単位数は、総単位数、基礎および追加インスリン単位数いずれも有意に減少した。併用禁止のためDPP-4阻害薬は全例で中止されたが、導入前後において他の経口血糖降下薬の使用頻度は有意な変化を認めなかった。

デュラグルチド導入による糖尿病治療薬剤関連費の増加が少ない患者像の検討のため、糖尿病治療薬剤関連費の変化量を従属変数とした多変量解析を行った。独立変数は、他のGLP-1RAの使用、インスリンの使用、年齢、罹患年数、導入時のHbA1cおよび導入時のBMIを選択した。その結果、他のGLP-1RAの使用（ $B=-15,062$, $p<0.001$ ）、インスリンの使用（ $B=-14,930$, $p<0.001$ ）、罹患年数（ $B=260$, $p<0.01$ ）および HbA1c（ $B=1,402$, $p<0.01$ ）が採択された。

○考察

本研究において全例を対象とした解析では、デュラグルチドの導入により糖尿病治療薬剤関連費は15,001円/月増加し、デュラグルチド導入により薬剤費に対する負担感が増加することが示唆された。一方で、導入に伴う糖尿病治療薬剤関連費の増加は導入前の薬物治療内容によって大きく異なることが示された。特に注射薬非使用例と比較して使用例では増加額が小さく、GLP-1受容体作動薬からの切り替えにおいては糖尿病治療薬剤関連費が561円/月の増加であったのに対し、注射薬非使用例においては、23,132円/月増加しており、DPP4阻害薬が中止となりながらも費用の増加が顕著であった。従って注射薬非使用例においては、十分かつ具体的に費用の変化を説明する必要があると考えられた。加えてデュラグルチド導入による糖尿病治療薬剤関連費の増加が少ない患者像として、①他のGLP-1RA使用例、②インスリン使用例、③HbA1cが高い例および④罹患年数が短い例が抽出された。①についてはデュラグルチドが注入器用注射針加算および注射針処方が不要なGLP-1RAであることからこれらの費用が不要となったことが主要因と考えられた。②、③については、デュラグルチドの治療効果によりインスリン単位数ならびに注射回数が減少し、インスリン自体の薬剤費と注射針費用が減少することが寄与したと考えられた。④については、本検討の対象者の糖尿病罹患年数が10年以上と比較的長く、長期の糖尿病罹患歴例では内因性インスリン分泌能が低下し、GLP-1RAのインスリン分泌を介した血糖降下作用が得られにくいことからインスリンの減量につながりにくかった可能性が考えられた。

○結論

デュラグルチド導入に伴う患者自己負担額の変化を解析し、導入による糖尿病治療薬剤関連費の増加が少なくなる可能性のある患者像を示した。本研究が患者自身の治療選択ならびに治療継続性の検討の一助となることが期待される。

論文審査結果の要旨

1. 学位論文研究テーマの学術的意義

GLP-1 受容体作動薬は単剤での低血糖リスクが小さく、体重を増加させずに血糖値降下作用を有することから、2 型糖尿病に対する薬物療法において重要な役割を担っている。週 1 回 GLP-1 受容体作動薬 (GLP1-RA) デュラグルチドは、注射頻度の少なさやデバイスの利便性から、導入に伴う患者の心理的抵抗が少ないことが知られる。一方で薬価は 1 本 3,419 円 (2020 年 3 月時点) と比較的高額であり患者自己負担額の大幅な増加が予想されるが、患者像によって自己負担額がどのように変化するかわからない。本研究では、デュラグルチド導入に伴う自己負担額の変化について後向きの横断研究を行い検討した。

本研究において全例を対象とした解析では、デュラグルチドの導入により糖尿病治療薬剤関連費は 15,001 円/月増加し、デュラグルチド導入により薬剤費に対する負担感が増加することが示唆された。特に注射薬非使用例においては、23,132 円/月増加しており、DPP4 阻害薬が中止となりながらも費用の増加が顕著であった。従って注射薬非使用例においては、十分かつ具体的に費用の変化を説明する必要があると考えられた。糖尿病治療薬剤関連費の増加が少ない患者像として、①他の GLP1-RA 使用例、②インスリン使用例、③HbA1c が低い例および④罹患年数が短い例が抽出された。①についてはデュラグルチドが注入器用注射針加算および注射針処方が不要な GLP-1RA であることからこれらの費用が不要となったことが主要因と考えられた。②、③については、デュラグルチドの治療効果によりインスリン単位数ならびに注射回数が減少し、インスリン自体の薬剤費と注射針費用が減少することが寄与したと考えられた。さらに③については HbA1c が低い患者では、導入後に他の薬剤を追加する必要がなく、費用の増加も少なかった可能性も考えられた。④については、本検討の対象者の糖尿病罹患年数が 10 年以上と比較的長く、長期の糖尿病罹患歴例では内因性インスリン分泌能が低下し、GLP-1RA のインスリン分泌を介した血糖降下作用が得られにくいことからインスリンの減量につながりにくかった可能性が考えられた。

本研究の成果は実臨床での患者の薬剤選択における意思決定やアドヒアランスの向上につながるものである。今後は費用解析だけではなく費用対効果を評価したうえで、研究の成果をどのように患者説明に生かし真のエンドポイントである患者の QOL の向上につながったか等のエビデンスの構築が期待される。

2. 学位論文及び研究の争点、問題点、疑問点、新しい視点

デュラグルチドを導入し、6 ヶ月以上使用した 2 型糖尿病 74 例に対して糖尿病治療薬剤費 (注射製剤および経口剤)、在宅自己注射指導管理料、血糖自己測定器加算および注射針費の合計を「糖尿病治療薬剤関連費」とし、デュラグルチド導入時と導入後において検討したことは患者説明の観点から意義はあるものとする。

ただし薬剤変更を行う目的も含め、今後は ICER (Incremental Cost-Effectiveness Ratio) 等を評価項目とした費用対効果についての評価を行うべきである。また本研究の真の目的は患者の治療行動を含む意思決定に影響を与えることにより疾病の予後改善を図ることであるとする。このため研究結果をどのように患者に伝えるのかについても検討するべきである。またそのような患者への介入により適切な治療が行えることによる予後改善効果までを見るような研究に発展するべきとする。

3. 実験及びデータの信頼性

学位申請論文に材料と方法は適切に記載されており、図表に示されている結果は明快で、その結果の解釈、考察は概ね妥当である。審査時の質疑応答、自己担当報告書から主たる研究手法の知識と技術を申請者が習得し、研究を自ら行っていることを確認した。本論文の共同著者全員からは学位論文が共著論文である場合の承諾書が提出されていることから論文作成においては指導者、共同研究者らに適切な助言、研究協力を受けていると判断される。本研究のデータに客観的な信頼性があると評価する。ただし多変量解析の解釈には誤りがあり、統計解析の手法や解釈については正しく理解したうえで研究を行うとともに、引き続き学習することが望まれる。また本研究の結果を臨床にどのように生かすのか臨床研究を行う意義をきちんと理解したうえで研究を行うことも望まれる。

4. 学位論文の改善点等

提出された学位申請論文は査読付き雑誌「糖尿病」に採択、出版されている。申請論文の書式、内容、図表、英文は博士論文として認められる水準にあるが、多変量解析の解釈には誤りがあり訂正が必須と判断した。またデュラグルチド導入時と導入後における効果について明確にする必要があるが論文本文中に記載がないことから、HbA1c の変化について評価した supplemental data を追加することが必要と判断した。

以上