

血糖降下薬による治療（インスリンを除く）

Q 5-1 血糖降下薬の適応はどう考えるべきか？

【ステートメント】

- インスリン非依存状態の糖尿病で、十分な食事療法、運動療法を2～3ヵ月間行っても良好な血糖コントロールが得られない場合、血糖降下薬の適応となる¹⁻³⁾。ただし血糖降下薬の開始時期については、病態、治療歴、血糖コントロール目標などを考慮して判断する。速やかな糖毒性の是正が必要と判断すれば、早期からのインスリンも含めた血糖降下薬が適応となりうる。
- 1型糖尿病を含むインスリン依存状態、急性代謝失調（糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖状態、乳酸アシドーシス）、重度の肝障害・腎障害があり食事療法でコントロールがつかない場合、食事療法以外の介入が必要な妊娠中の糖代謝異常、重篤な感染症、全身管理が必要な外科手術、静脈栄養時の血糖コントロールを行う場合などインスリン治療の絶対的適応がある場合は、血糖降下薬による治療は行ってはならず、直ちにインスリン治療を開始しなくてはならない。

インスリンの絶対的適応がある場合は（6章「インスリンによる治療」参照）、直ちにインスリン治療を開始する。インスリン非依存状態でも、著明な高血糖（空腹時血糖値 250mg/dL以上、随時血糖値 350mg/dL以上）を認める場合、痩せ型で栄養状態が不良な場合、ステロイド治療による高血糖を認める場合、インスリン以外の薬物療法では良好なコントロールができない場合、速やかな糖毒性の是正が必要な場合はインスリン療法を考慮する。

その他のインスリン非依存状態の場合は血糖降下薬の適応となるが、食事療法、運動療法による血糖コントロールの改善効果が期待される場合が多いため、2～3ヵ月は食事療法、運動療法を行い、それでも良好な血糖コントロールが得られない場合に、はじめて血糖降下薬による治療を開始するのが妥当である¹⁾。また、食事療法、運動療法を実践しているにもかかわらず患者個別に設定された血糖コントロール目標に到達しない場合も、血糖降下薬の使用を考慮する。

Q 5-2 血糖降下薬の選択はどのように行うか？

【ステートメント】

- 現在日本で使用可能な血糖降下薬は7系統に大別される。インスリン分泌促進系薬剤であるスルホニル尿素(SU)薬、速効型インスリン分泌促進薬(グリニド薬)、DPP-4(dipeptidyl-peptidase 4)阻害薬、インスリン抵抗性改善薬であるビグアナイド薬、チアゾリジン薬、さらにブドウ糖吸収遅延によって食後血糖を改善させる α グルコシダーゼ阻害薬、腎臓でのブドウ糖再吸収を抑制しブドウ糖排泄を促進させるSGLT2(sodium-glucose cotransporter 2)阻害薬がある。またインスリン以外の注射薬としてGLP-1(glucagon-like peptide 1)受容体作動薬がある。
- 薬物の選択は、それぞれの薬物作用の特性や副作用を考慮に入れながら、各患者の病態に応じて行う。また薬物投与は患者への説明と同意のもと、単剤をなるべく少量から開始する。必要に応じて徐々に増量するか、作用機序が異なる血糖降下薬の追加あるいはインスリン治療の併用、インスリン治療への変更を検討する。

アメリカ糖尿病学会(American Diabetes Association: ADA)とヨーロッパ糖尿病学会(European Association for the Study of Diabetes: EASD)が発表した合同声明(ADA/EASDのコンセンサスガイドライン)では2型糖尿病の診断と同時または診断後早期に、有効性、安全性、費用対効果の面からビグアナイド薬のメトホルミンを第一選択薬として開始することを推奨している^{a)}。しかし、2型糖尿病の病態やライフスタイルが異なる日本では、第一選択薬を特に指定せず、病態に応じた薬剤選択を推奨している。

血糖降下薬は、禁忌でないこと、病態に適した作用機序、併発症抑制のエビデンス、低血糖のリスクなどを考慮して選択し、患者への説明と同意のもとに開始すべきである。急激な血糖コントロールに伴う生体への悪影響や薬物による副作用を最小限に抑えるために、単剤を少量から開始し、血糖コントロールが不十分な場合には徐々に増量するか、作用機序が異なる血糖降下薬の追加あるいはインスリン治療の併用、インスリン治療への変更を検討する。効果が不十分なまま漫然と放置してはならない。

細小血管症の抑制効果は、血糖コントロールレベルに強く関連し、薬物間の差はないと考えられている³⁻⁶⁾。一方、大血管症の抑制効果については、血糖コントロールレベルとの関連に加え、薬物間の差が指摘されている。SU薬は糖尿病発症早期からの投与で血糖コントロール改善に伴って大血管症を抑制する可能性が示されている⁶⁾。また、肥満糖尿病患者に対するメトホルミンの大血管症発症抑制効果の報告もあるが^{7,8)}、SU薬との併用ではその効果は認められていない^{7,9)}。SGLT2阻害薬であるエンパグリフロジンと日本の承認用量を超えたカナグリフロジン、GLP-1受容体作動薬であるリラグルチドや日本の承認用量を超えたデュラグルチド投与は、心血管イベント発症リスクの高い患者において、その発症を有意に抑制することが示されている¹⁰⁻¹³⁾。ただし、これらの大血管症抑制効果に関しては、根拠となる臨床試験の時代背景が異なるため、それぞれの試験の医療環境や標準治療レベルに相当の開きがある。したがって、エビデンスの比較は、簡単にできるものではない。

血糖コントロールによる大血管症抑制効果を検証するために行われたACCORD試験は、

強化療法群での総死亡率が22%増加したために3.5年目に中止され、その後はすべて標準療法となり経過が追跡された。総死亡率増加の原因は明らかでないが、性急に増薬が行われた強化療法群では重症低血糖の発症率が16.2%と上昇しており、その後の解析でも低血糖と死亡との関与が疑われた¹⁴⁾。また、メタ解析でも重症低血糖と心血管イベント発症との関連が指摘されている¹⁵⁾。一方で追跡解析では強化療法群で非致死性心筋梗塞の発症が有意に抑制されたと報告されており¹⁶⁾、重症低血糖を起こさないよう注意しながら厳格に血糖コントロールを行うことが大血管症抑制につながる可能性を示唆している。

こうした点からも薬物の選択においては、低血糖の予防が重要である。SU薬はメトホルミンの約4~5倍、チアゾリジン薬の約4倍、低血糖を起こしやすいとされている。メトホルミンとSU薬の併用は、メトホルミンとチアゾリジン薬の併用の約6倍低血糖を起こしやすくとされる。メトホルミンとDPP-4阻害薬の低血糖リスクは同程度であり、またメトホルミンとSU薬の併用は、メトホルミンとリラグルチドの併用より低血糖が多いとされる¹⁷⁾。特に低血糖が起りやすい高齢者に関して日本糖尿病学会の「高齢者糖尿病の血糖コントロール目標」はSU薬などの重症低血糖が危惧される薬剤を使用している場合は、使用していない場合に比べて血糖コントロール目標を緩やかに設定している(19章「高齢者の糖尿病」参照)。

体重増加を助長すると血糖改善効果は減弱するが、SU薬やチアゾリジン薬を使用する際に食事療法が行えていないと体重増加をきたすことがある。一方、メトホルミンをSU薬と併用し、体重を約2.7kg減らすことができたという報告がある¹⁷⁾。また、GLP-1受容体作動薬はSU薬に比べると約2.7kg体重を減少させるという¹⁸⁾。2剤併用した場合、メトホルミンとSU薬、メトホルミンとチアゾリジン薬、メトホルミンと基礎インスリン、メトホルミンとDPP-4阻害薬に比べ、メトホルミンとGLP-1受容体作動薬の併用療法で最も体重が減ったという¹⁷⁾。SGLT2阻害薬も体重を減らすことが知られている^{19~23)}。

血糖降下作用に関して、いずれの系統の薬剤においても、投薬開始時のHbA1cが高いほどHbA1cの改善効果が大きい^{24~29)}。一方で、最近のメタ解析では、いずれの系統の薬剤においても、投薬開始時の体重は、HbA1cの改善効果に影響しないという結果が出た³⁰⁾。

血糖降下薬と発癌の関連性については明確なエビデンスはなく糖尿病の薬剤選択において主要な因子にはならないが、癌発症のハイリスク患者では考慮すべき因子となる^{b)}。

Q 5-3 スルホニル尿素(SU)薬の特徴は何か？

【ステートメント】

- 膵β細胞からのインスリン分泌を促進させるため血糖降下作用は強く、細小血管症抑制のエビデンスもある³⁾。インスリン分泌の保たれている患者では効果を発揮しやすいが、その反面、低血糖を起こしやすい。また、食事療法、運動療法がおろそかになると体重増加が起こりやすい¹⁷⁾。

最も古くから用いられている薬剤であり、膵β細胞膜上のSU受容体に結合し、血糖非依存性にインスリン分泌を促進させ、空腹時血糖値も食後血糖値も低下させる。長期間臨床の場で使用されていて細小血管症抑制のエビデンスがあるため、年齢、体重を問わず、有用で

ある³⁾。血糖降下作用は強く、低血糖を起こしやすいとされており¹⁷⁾、特にグリベンクラミドはその頻度が高い^{31,32)}。高齢者では低血糖のリスクが高いため、ごく少量からの投与開始がすすめられる。また、腎機能、肝機能障害の進行した患者でも低血糖の危険性が増大するため、ほとんどのSU薬では高度の腎機能、肝機能障害者への投与は禁忌である。

1型糖尿病や膝疾患に伴う糖尿病など、 β 細胞機能が高度に低下した症例では使用してはならない。また、高度の肥満などインスリン抵抗性の強い患者にはよい適応ではない。診断されたばかりの患者、空腹時Cペプチド値が保たれている患者、インスリン治療歴のない患者で効果を示しやすい^{1,33)}。長期間使用していると血糖コントロールが次第に悪化してくることがあるが、他の系統の薬物より効果の永続性(durability)が悪いかどうかについては、一定の成績が得られていない^{3,7,34,35)}。また、食事療法、運動療法がおろそかになると体重が増加しやすい¹⁷⁾。

SU薬はその種類により、副作用・エビデンスに多少の相違点が認められるが^{36~38)}、早期からSU薬を用いて血糖コントロールを行えば大血管症を抑制することが示唆されている⁶⁾。また、ピオグリタゾンと比較したRCTでは、大血管症リスクに有意差がなかった³⁹⁾。一方で、その使用の長期化などによって大血管症が起こりやすくなる可能性も指摘されており^{40,41)}、さらなる検討が必要である。

Q 5-4 ビグアナイド薬の特徴は何か？

【ステートメント】

- 欧米での第一選択薬になっている。肝臓からのブドウ糖放出抑制や、末梢組織でのインスリン感受性促進作用により効果を発揮し、肥満2型糖尿病患者では、大血管症抑制のエビデンスもある^{7,8,42,a)}。まれに重篤な乳酸アシドーシスの起こる危険があり、適応患者を見極める必要がある。

ビグアナイド薬はインスリン抵抗性改善薬として、肝臓からのブドウ糖放出の抑制および筋肉を中心とした末梢組織でのインスリン感受性を高める作用を有している。SU薬やチアゾリジン薬と同等あるいはそれ以上の血糖降下作用を示すが、単剤では低血糖を起こしにくく、また体重も増えにくいという利点がある。TG (triglyceride) や LDL-C (low-density lipoprotein cholesterol) を低下させる効果も認められている^{17,43,44)}。

メトホルミンには肥満2型糖尿病患者に対する大血管症抑制のエビデンスがあり経済性にも優れるため、欧米の主要なガイドラインの第一選択薬として推奨されている^{7,8,45,a)}。中国でもメトホルミンの心血管イベント抑制作用が報告された⁴⁶⁾。日本人においても十分な血糖改善効果が認められ^{42,47)}、また日本人対象の観察研究で心血管イベントが有意に抑制される可能性が示唆されている⁴⁸⁾。メトホルミンは用量依存性に効果を発揮することが知られている⁴⁹⁾。少量から開始して徐々に増量することで、副作用として出現することのある胃腸障害による治療中断を避けることができる。

「メトホルミンの適正使用に関する Recommendation」では、まれに重篤な乳酸アシドーシスが起こる危険があるため、全身状態が悪い患者には投与しないことを大前提とし、eGFRが

30 (mL/分/1.73m²) 未満の場合や、脱水、脱水状態が懸念される下痢、嘔吐などの胃腸障害のある患者、過度のアルコール摂取の患者、高度の心血管・肺機能障害がある患者、外科手術前後の患者への投与は禁忌とされている。また、軽度～中等度の肝機能障害がある患者や高齢者（特に75歳以上）への投与も慎重に行い、利尿作用を有する薬剤（利尿薬、SGLT2阻害薬など）との併用時には、特に脱水に対する注意が必要である。2019年6月には添付文書が改訂され、eGFRごとのメトホルミン最高用量の目安が示された（45≤eGFR<60；1,500mg、30≤eGFR<45；750mg）。さらに、eGFRが30～60 (mL/分/1.73m²) の患者では、ヨード造影剤検査の前あるいは造影時にメトホルミンを中止して48時間後にeGFRを再評価して再開することが推奨されている⁵¹。

SU薬との併用投与では大血管症抑制効果がみられなくなり、死亡率が高くなるという報告がある^{7,50}。一方、日本人を含む観察研究の結果では死亡率低下を示唆する報告もある⁵¹。メトホルミンの使用により、癌発症のリスクが抑えられる可能性が示されているが、否定的な報告もありさらに検討が必要である^{52,53}。また、メトホルミンを長期に使用するとビタミンB₁₂が不足する場合がある⁵⁴。末梢神経障害や貧血を認める患者では注意が必要である。

Q 5-5 αグルコシダーゼ阻害薬の特徴は何か？

【ステートメント】

- 腸管での糖の分解を抑制して吸収を遅らせるため、食直前に内服することで、食後の高血糖や高インスリン血症を抑えることができる。副作用として放屁や下痢がしばしばみられる。低血糖時にはブドウ糖で対処しないと改善しない。

デンプンなどの炭水化物は、唾液・膵液中のαアミラーゼによりオリゴ糖や二糖類に分解され、その後、小腸粘膜細胞の刷子縁に存在するマルターゼ、スクラーゼ、グルコアミラーゼなどのαグルコシダーゼにより単糖類に分解される。αグルコシダーゼ阻害薬は小腸内でαグルコシダーゼの活性を阻害し、二糖類の分解を阻害して糖質の吸収を遅延させることで、食後の高血糖・高インスリン血症を抑える効果がある。現在、アカルボース、ボグリボース、ミグリトールの3種類が販売されているが、アカルボースはαアミラーゼ阻害作用も有している。

単独投与でのHbA_{1c}や空腹時血糖の改善効果は他の経口血糖降下薬やインスリンに比べて弱い、ユニークな作用機序を有しているため他の薬物との併用に適している⁵⁵。1型糖尿病患者でも使用できる血糖降下薬であり、インスリンとの併用で食後高血糖が抑制されることが示されている⁵⁶。大血管症発症リスクの低下を示唆する報告があるが十分なエビデンスはない⁵⁷。

低血糖時にはブドウ糖などの単糖類で対処する。毎食直前の投与が必要であり、服薬コンプライアンスの不良に注意する。副作用として腹部膨満感、放屁や下痢がしばしばみられるが、その場合は薬を一度減量し再度漸増することで改善をみることが多い。まれに重篤な肝障害が起こることがある⁵⁷。腹部手術歴のある場合に腸閉塞を、肝硬変がある場合に高アンモニア血症などを誘発する可能性があり、いずれも慎重投与となっている。

α グルコシダーゼ阻害薬により、耐糖能異常における糖尿病への進行抑制が示されており⁵⁸⁾、耐糖能異常(空腹時血糖が126mg/dL未満かつ75g経口ブドウ糖負荷試験の血糖2時間値が140~199mg/dL)と判断され、糖尿病発症抑制の基本である食事療法・運動療法を3~6ヵ月間行っても改善されず、かつ高血圧症、脂質異常症(高TG血症、低HDL-C血症など)、肥満(BMI 25以上)、2親等以内の糖尿病家族歴のいずれかを有する場合、糖尿病発症予防目的での使用が保険上認められている。

Q 5-6 チアゾリジン薬の特徴は何か？

【ステートメント】

- 末梢組織でのインスリン感受性亢進、肝臓からのブドウ糖放出抑制作用により血糖を改善する。体液貯留作用と脂肪細胞の分化促進作用があるため、体重がしばしば増加する。ときに浮腫、心不全、骨折などをきたすことがあるため注意が必要である^{59~63)}。

チアゾリジン薬はPPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ) と呼ばれる核内受容体型転写因子のアゴニストである⁶⁴⁾。脂肪細胞の分化を促して白色脂肪細胞における脂肪蓄積を促進させ、これにより、肥満に伴う骨格筋や肝臓の異所性脂肪蓄積を改善する⁶⁵⁾。またPPAR γ の活性化は脂肪組織の質を改善して炎症性サイトカインの分泌を抑制し、アディポネクチンの分泌を促進して、インスリン抵抗性を改善させる⁶⁶⁾。実際にグルコースクランプを用いた検討でも肝臓および骨格筋におけるインスリン作用を増強させ⁶⁷⁾、肝臓からのブドウ糖放出を抑制する。女性や高インスリン血症のある場合で特に血糖改善効果は大きい^{68~70)}。また、インスリン治療導入を抑制する効果も認められている^{71,72)}。

ピオグリタゾンは、HDL-Cを上昇させ、TGを低下させる効果を有している^{68,72,73)}。インスリン抵抗性のある非糖尿病患者への投与で脳卒中の再発抑制効果が認められており⁷⁴⁾、糖尿病患者への投与で大血管症の二次予防効果とともに動脈硬化進行抑制の効果も示唆されているが^{63,71,75)}、日本人を対象としたランダム化比較試験(randomized controlled trial: RCT)では、大血管症の抑制効果は認められていない^{72,76)}。

副作用として体液貯留作用と脂肪細胞の分化を促進する作用があるため、体重がしばしば増加し、ときに浮腫を認める。こうした副作用のため少量からの投薬開始が望ましい。循環血漿量の増加により心機能を悪化させる可能性があり、心不全やその既往がある場合は投与禁忌である。再現性をもって骨折の増加が認められており^{59,60,62,63,77)}。女性のほうがより起こしやすいことを示唆する結果もあるため^{60,78)}、特に閉経後の高齢女性では使用の可否を慎重に検討する必要がある。重篤な肝・腎機能障害がある場合は投与禁忌である。さらにピオグリタゾン高用量の長期使用で膀胱癌発生率が高くなる可能性が示唆されてきた⁷⁹⁾。最近のデータではその可能性は否定的であるが、膀胱癌治療中の患者では使用を避け、リスクの高い場合は慎重に検討する必要がある^{80~83)}。

Q 5-7 速効型インスリン分泌促進薬（グリニド薬）の特徴は何か？

【ステートメント】

- インスリン分泌を速やかに促進し、食後の高血糖を是正する薬剤である。短時間でその作用が消失するため、低血糖の発症リスクが低い。

SU薬と同様にβ細胞のSU受容体を介してインスリン分泌を促進するが、SU薬に比べて作用発現時間が速く、作用持続時間は短い（3～4時間）ため、一般に常用量での相対力価は弱い。その機序から、SU薬とは併用しない。1型糖尿病や膵疾患に伴う糖尿病など、β細胞機能が高度に低下した症例では使用してはならない。

食後高血糖がみられる患者に、特に適した薬物である。食後に服用すると吸収が阻害されて効果が十分に得られず、また食前30分では低血糖の危険性が増すため、食直前の服用が必要である。

日本ではナテグリニドとミチグリニドが使用されてきたが、2011年から使用可能になったレパグリニドは、海外の報告によると増量によりSU薬と同等のHbA1c低下効果を示すとの報告がある^{84,85)}。日本でのナテグリニドとの比較試験において、HbA1c低下効果はレパグリニドが有意に大きかった⁸⁶⁾。この効果には、食後血糖改善に加えて食前血糖の低下効果が寄与したと考えられている。

グリニド薬は副作用として低血糖が起こりうるが、SU薬より頻度は少ない⁸⁵⁾。しかし、肝・腎障害のある患者では低血糖リスクが高まるため慎重に使用する。透析患者にはナテグリニドは禁忌、ミチグリニドとレパグリニドは慎重投与となっている。

Q 5-8 DPP-4 阻害薬の特徴は何か？

【ステートメント】

- 血糖値に依存して食後のインスリン分泌を促進させると同時にグルカゴン分泌を抑制する。その結果、主に食後の高血糖を改善させる。単独投与では低血糖のリスクは極めて少ないが、SU薬やインスリンとの併用の際は、低血糖の発症頻度が増加する可能性があり、併用薬の減量を考慮すべきである^{87～91)}。
- 大血管症の発症を増加させず^{92～95)}、基本的には安全性が高いと考えられる。急性膵炎や水疱性類天疱瘡などの発症に関しては注意が必要である。

日本では1日1～2回投与製剤として、シタグリプチン、ビルダグリプチン、アログリプチン、リナグリプチン、テネリグリプチン、アナグリプチン、サキサグリプチンが承認されている。経口血糖降下薬であり、GLP-1受容体作動薬と同様に血糖値に依存して食後のインスリン分泌を促進し、主に食後高血糖を改善する。単独投与では低血糖のリスクは極めて少ない。日本人を対象とした臨床研究では、SU薬との併用による低血糖の発症頻度に関する報告

は様々であるが^{87,88,90,96}、ときに重篤な低血糖の発症が報告されているため⁹⁰、SU薬の用量が多い場合には、安全のため減量し、併用を開始することを検討すべきである。また、メタ解析では、インスリンとの併用により低血糖の発症頻度や体重の増加を伴うことなく血糖を低下させることが示されているが^{97,98}、併用により低血糖のリスクが増加するとの報告もある⁹¹。したがって、安全のため併用の際は、インスリン製剤の減量を検討する必要がある。胆汁排泄型のリナグリプチンやテネリグリプチンは薬物動態にさほど影響を受けないため透析を含めて腎機能障害時の用法、用量の変更は必要ない。しかし、その他の薬剤は腎排泄型のため、腎機能に応じて用量調節をする必要がある。

2015年には週1回投与製剤であるトレラグリプチンとオマリグリプチンが承認された。週1回投与製剤は1日1回投与製剤と比較して血糖降下作用に関して非劣性であることが示され、副作用の発症頻度に関しても有意な差は認めなかった^{99~101}。また、1日1回投与製剤から週1回投与製剤のDPP-4阻害薬への変更は、血糖コントロールを悪化させず、安全性にも問題がなく、利便性や融通性に優れていると報告されている^{102,103}。

DPP-4阻害薬は基本的には体重を増加させにくい^{92~95}。DPP-4阻害薬の効果が高い可能性がある臨床像として、ベースラインのHbA1c高値、BMI低値や糖尿病罹病期間が短いなどがあげられている^{104~106}。さらに、メタ解析においてもアジア人、特にBMI低値の場合にDPP-4阻害薬の効果がよい可能性が示されている¹⁰⁷。

心血管イベントの発症に関して、大規模臨床試験でDPP-4阻害薬は、プラセボに対する非劣性が証明されている^{92~95}。また、DPP-4阻害薬は、微量アルブミン尿の出現と進行を抑制することが示されている^{92,95,108}。しかしながら、サキサグリプチンを用いた大規模臨床試験ではサキサグリプチン投与群で心不全による入院の頻度が有意に増加していた。特に、65歳以上、罹病歴10年以上あるいはBMI30以上の患者でサキサグリプチン投与により心不全の発症が増加する可能性が示唆されている。ただし、その後のメタ解析では、サキサグリプチン以外のDPP-4阻害薬投与群と対照群で心不全の発症は有意な差を認めなかった^{109,110}。

安全性に関しては、対照薬と比較してDPP-4阻害薬は、低血糖、消化器症状や感染症や骨折の発症を増加させないことがメタ解析で報告されている^{111~113}。また、大規模試験において、DPP-4阻害薬は、急性膵炎や癌などの発症を増加させることがないことが示されている^{92~95,114}。日本人を対象とした後ろ向き研究においても急性膵炎の発症に影響を与えないとされている¹¹⁵。一方で、最近のメタ解析では、プラセボと比較してDPP-4阻害薬は急性膵炎の発症を増加させる可能性が示されており¹¹⁶、更なる検討が必要と考えられる。さらに、DPP-4阻害薬投与後に水疱性類天疱瘡が発症した報告が散見され、早期の診断と治療が重要と考えられる¹¹⁷。この副作用出現はHLA型HLA-DQB1*03:01が関与することが明らかとなっている¹¹⁸。

Q 5-9 GLP-1 受容体作動薬の特徴は何か？

【ステートメント】

- 注射製剤であり、血糖値に依存して食後のインスリン分泌を促進すると同時にグルカゴン分泌を抑制する。その結果として、空腹時および食後高血糖を改善させる。単独投与では低血糖のリスクは少ない。SU薬やインスリン製剤との併用においても血糖降下作用を認めるが、低血糖の発症頻度を増加させる可能性があり、SU薬やインスリン製剤の減量を検討する必要がある^{119, 120)}。
- 副作用として消化器症状があげられる。胃腸障害の発現を軽減するため、低用量より投与を開始し、用量の漸増を行うことが必要である。急性膵炎の発症リスクの増加に関しては否定的である^{121~125)}。また、心血管イベント発症リスクの高い患者において、リラグルチドや日本の承認用量を超えたデュラグルチド投与は大血管症の発症を有意に抑制することが示されている^{12, 13)}。

日本ではリラグルチド、エキセナチド、リキシセナチド、徐放型エキセナチド製剤（1回注/週）、デュラグルチド（1回注/週）が使用可能である。注射製剤であり、DPP-4阻害薬と同様に血糖値に依存して食後のインスリン分泌を促進するとともにグルカゴン分泌を抑制する。空腹時および食後の高血糖を改善し、単独投与では低血糖のリスクは少ないが、SU薬やインスリン製剤との併用で低血糖の発症頻度が増加するので、併用する場合はSU薬やインスリン製剤の減量を検討する必要がある^{120, 126)}。また、内因性のインスリン分泌が低下している症例でのインスリンからの切り替えは高血糖をもたらすリスクがある¹²⁷⁾。

メタ解析では対照群と比較して、HbA1c改善および体重増加の抑制が認められた^{128, 129)}。この体重増加抑制効果には、GLP-1受容体作動薬の食欲抑制作用が関与している可能性がある^{130, 131)}。また、短期作用型のGLP-1受容体作動薬（エキセナチド、リキシセナチド）は食後高血糖の改善効果が優れている可能性が示されている^{132~134)}。しかしながら、短期作用型と長期作用型で体重減少に関する差は認めていない¹³⁵⁾。リキシセナチド、リラグルチドとデュラグルチド（1回注/週）はインスリン治療との併用が保険で認められており、それぞれ、基礎インスリンあるいは強化インスリン治療中の患者に追加した場合にも、血糖コントロールの改善を認めている^{120, 136, 137)}。

経口血糖降下薬で十分な血糖コントロールが達成できていない2型糖尿病患者へのリラグルチド、徐放型エキセナチドあるいはデュラグルチド（1回注/週）の追加は、同様の注射製剤であるインスリングルルギンを追加した場合の血糖改善効果と非劣性あるいは優性であることが示されている^{138~141)}。デュラグルチド（1回注/週）とリラグルチドの比較では、血糖改善効果や副作用の発症頻度に関して有意な差がないことが報告された^{142, 143)}。しかしながら、リラグルチドに比較してデュラグルチド（1回注/週）あるいは徐放型エキセナチド（1回注/週）では、患者報告アウトカムにおける利便性、融通性や継続性が高く¹⁴⁴⁾、注射の遵守率が高いことも示されている^{145, 146)}。

GLP-1受容体作動薬の副作用として消化器症状があげられる^{120, 138)}。胃腸障害の発現を軽減するため、低用量より投与を開始し、用量の漸増を行うことが必要であると考えられる。急

性膵炎のリスクを増大させるとの報告もあるが、最近のメタ解析や大規模試験の結果からは否定的である¹²¹⁻¹²⁵。心血管イベント発症リスクの高い患者を対象にした大規模試験で、リキシセナチド、および徐放型エキセナチド製剤はプラセボと比較して大血管症の発症に関して非劣性であることが確認されている^{123,147}。さらには、プラセボと比較してリラグルチドや日本の承認用量を超えたデュラグルチドは、主要心血管イベントの発症を有意に抑制することが報告されている^{12,13}。これらの試験では、リキシセナチド、リラグルチドやデュラグルチドは消化器症状を増加させたものの、安全性が高いことも確認された。同様に、メタ解析ではプラセボと比較してGLP-1受容体作動薬が、主要心血管イベントの発症を有意に抑制し、膵癌や膵炎の発症リスクを増加させないことが報告されている¹⁴⁸。また、日本の承認用量を超えたデュラグルチドが複合腎イベントの発症を有意に抑制する可能性も示唆された¹⁴⁹。動物実験の成績からは、膵β細胞に対する保護効果が期待され、2型糖尿病患者においても、その作用を認める可能性が示唆されているが^{150,151}、今後の十分な検証が必要である。

Q 5-10 SGLT2 阻害薬の特徴は何か？

【ステートメント】

- 近位尿細管でのブドウ糖の再吸収を抑制して、尿糖排泄を促進し、血糖低下作用を発揮する。インスリンと独立した血糖改善作用を介して血糖コントロールの改善が得られ、体重の減少も認められる。
- エンパグリフロジンと日本の承認用量を超えたカナグリフロジンは、心血管イベントの発症リスクの高い患者において、大血管症の発症を有意に抑制することが示されている^{10,11}。
- 副作用としては、性器感染症の頻度を増加させ、体液量減少関連イベントを増加させる傾向がある^{10,152}。その他、急性腎障害、ケトン体増加関連事象の発症には注意が必要である。

日本では、イブラグリフロジン、ダパグリフロジン、ルセオグリフロジン、トホグリフロジン、カナグリフロジン、エンパグリフロジンが承認されている。経口血糖降下薬であり、インスリン分泌を促進させることなく、腎糸球体で濾過されたブドウ糖の近位尿細管における再吸収を抑制して、血糖の上昇を抑制する。尿中へのブドウ糖排泄の増加により体重が減少すると考えられる。国内の臨床試験では、低血糖の発症頻度を増加させることなく、HbA1cを有意に低下させ、体重も減少させた^{19,20,153-155}。また、血圧および脂質代謝にも一部好影響を与えた^{19,153,154}。加えて、メトホルミンやインスリン治療中の患者に併用しても低血糖の発現頻度を増加させることなく、単独投与とほぼ同様の血糖降下作用や体重減少効果を認めた^{156,157}。しかし、中等度の腎機能障害（特に、推算糸球体濾過率[estimated glomerular filtration rate : eGFR] 30~44 mL/分/1.73m²)を合併する2型糖尿病患者ではダパグリフロジンは体重や血圧を低下させるものの血糖コントロールは改善させなかった¹⁵⁸。薬剤間で一定の基準が定められていないが、eGFR 30 mL/分/1.73m²未満の重度腎機能障害の症例では、血糖降下作用は期待できない。

本剤投与により脂肪分解が促進し、ケトン体の産生増加が起りやすい。この点に関して、アメリカ食品医薬品局 (Food and Drug Administration : FDA) は、SGLT2 阻害薬の使用によ

り入院を必要とするケトアシドーシスが増加する可能性が生じることを注意喚起している^{d)}。メタ解析では対照薬に比較してSGLT2阻害薬は、糖尿病性ケトアシドーシスの発症のリスクを増加させないとされている^{159,160)}。1型糖尿病患者に関しても、イプラグリフロジンとダバグリフロジンの使用が日本で可能となった。しかしながら、プラセボに比較して、ダバグリフロジンはケトアシドーシスの発症が多いことが報告されており¹⁶¹⁾、1型糖尿病患者に使用する際には十分な注意が必要である^{e)}。一方で、DPP-4阻害薬に比較してSGLT2阻害薬は、糖尿病性ケトアシドーシスの発症リスクを約2倍増加させるとの報告もある¹⁶²⁾。SGLT2阻害薬投与中の糖尿病性ケトアシドーシスは高血糖を伴わないこともあり、注意が必要である¹⁶³⁻¹⁶⁵⁾。特に、極端な炭水化物制限を行うと高血糖を伴わない糖尿病性ケトアシドーシスを引き起こす可能性がある¹⁶⁶⁾。浸透圧利尿により急性腎障害、体液量減少関連イベントが起きやすいので注意が必要である。この点に関して、65歳以上の高齢者を対象としたわが国の市販後調査で、75歳以上あるいは利尿薬を併用している症例での発症頻度が増加しており¹⁶⁷⁾、このような症例への投与は慎重にするべきである。また、性器感染症の頻度の増加が認められているため¹⁵²⁾、尿路感染症の既往のある患者への使用は慎重に行う必要がある^{e)}。

一方で、メタ解析では、対照群と比較してSU薬やインスリン治療との併用で低血糖の頻度は増加していない^{168,169)}。心血管イベントの発症に関しては、心血管イベント発症リスクの高い患者においてプラセボと比較してエンパグリフロジンや日本の承認用量を超えたカナグリフロジンは、その発症を有意に抑制することが大規模試験で示された^{10,11)}。また、ダバグリフロジンが、プラセボと比較して心血管死や心不全による入院を有意に抑制することも示唆された¹⁷⁰⁾。東アジア人を対象としたサブグループ解析では、本試験と同様にエンパグリフロジンが心血管イベントの発症を抑制する可能性が示された¹⁷¹⁾。また、心不全による入院のイベントや腎症の進行あるいは複合腎イベントの発症も有意に抑制させることが示唆された^{10,11,170)}。副作用に関しては、性器感染症を増加させたものの、安全性も高いことが証明された。カナグリフロジン投与群で下肢切断のリスクが約2倍に増加していることが示された¹¹⁾。しかしながら、その後の試験では、カナグリフロジンによる下肢切断の増加は認められておらず¹⁷²⁾、今後の検討が必要である。さらに、カナグリフロジンが慢性腎臓病を合併した2型糖尿病患者の腎・心血管複合イベントの発症を有意に抑制することが報告された¹⁷²⁾。癌の発症に関しては、最近のメタアナリシスでは、SGLT2阻害薬は癌全体の発症を増加はさせないことが示されている¹⁷³⁾。しかし、安全性に関しては、引き続き今後発表される予定の大規模試験での検証が必要である。実臨床においては「SGLT2阻害薬の適正使用に関する委員会」のRecommendationを十分に踏まえたうえで、安全性を最優先して本薬剤の適応を判断すべきである^{e)}。

Q 5-11 血糖降下薬の併用は有効か？

【ステートメント】

- 第一選択薬の単独投与によっても血糖コントロール目標値に到達しない場合は、第一選択薬の増量、より血糖改善効果の強い血糖降下薬への変更、作用機序の異なる血糖降下薬の併用を考慮する。しかしながら、いかなる薬剤の併用でも、血糖降下作用における明らかな相乗効果が認められることはなく、日本では併用療法に関するガイドラインは確立されていない。
- 第一選択薬の単独投与によっても血糖コントロールが十分でない場合には、作用機序の異なる他の血糖降下薬との併用が選択されるが、いずれの併用も確実な血糖降下作用を認める^{156, 174~184)}。また、SU薬とグリニド薬およびDPP-4阻害薬とGLP-1受容体作動薬の組み合わせを含まない様々な種類の3剤以上の血糖降下薬の併用でも血糖降下作用を認めている^{185~189)}。

血糖降下薬の単独投与で良好な血糖コントロールを得られた患者でも、次第に血糖コントロールが悪化する場合が多い^{34, 35, 190)}。食事療法、運動療法がおろそかになれば血糖降下薬の効果は低下するので、血糖降下薬開始後も、食事療法、運動療法の実践状況に常に注意を払う必要がある。また、併発疾患や併用薬によっても血糖コントロールが悪化することもあるので、注意が必要である。

第一選択薬の単独投与によっても血糖コントロール目標値に到達しない場合は、第一選択薬の増量、より血糖改善効果の強い血糖降下薬への変更、作用機序の異なる血糖降下薬の併用を考慮する。どの方法が最善かについてのエビデンスはなく、日本では併用療法に関するガイドラインは確立されていない。作用機序の異なる血糖降下薬の併用は、ほとんどの組み合わせで血糖コントロールの改善効果が認められる^{191~196)}。最近の報告では、わが国ではDPP-4阻害薬が第一選択薬として使用されるケースが最も多く、DPP-4阻害薬と作用機序の異なるメトホルミン¹⁷⁴⁾、 α グルコシダーゼ阻害薬¹⁷⁵⁾、ピオグリタゾン¹⁷⁶⁾、SGLT2阻害薬¹⁷⁷⁾やグリニド薬¹⁷⁸⁾と併用することで血糖コントロールの改善が認められる。

日本人の血糖降下薬の併用療法の現状とその血糖コントロールとの関連性に関する知見は、糖尿病データマネジメント研究会 (Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group : JDDM) から報告されている¹⁹⁷⁾。この研究では、インスリン分泌能の低い日本人では、SU薬が用いられることが多かったが、適正な血糖コントロールを達成するために、SU薬の単剤療法よりSU薬と他剤との併用療法の割合が増加してきていることが示されている。実際に、インスリン抵抗性改善薬¹⁹¹⁾、DPP-4阻害薬⁸⁸⁾、GLP-1受容体作動薬¹¹⁹⁾やSGLT2阻害薬¹⁹⁸⁾などをSU薬に追加すると血糖コントロールの改善が得られる。他方、ADA/EASDのコンセンサスガイドラインは、禁忌に該当しない限り、肥満度にかかわらず、メトホルミンを第一選択薬としている^{a)}。日本においてもメトホルミンを第一選択薬として使用するケースが増加していることは前述したJDDMからの報告で示されている¹⁹⁷⁾。メトホルミンで十分な血糖コントロールが得られない場合に、作用機序の異なるSU薬¹⁷⁹⁾、グリニド薬¹⁸⁰⁾、 α グルコシダーゼ阻害薬¹⁸¹⁾、ピオグリタゾン¹⁸²⁾、DPP-4阻害薬¹⁸³⁾、GLP-1受容体作動薬¹⁸⁴⁾やSGLT2阻害薬¹⁵⁶⁾などいずれの血糖降下薬を追加しても血糖コントロールの改善が認められる。さらに、臨床

上使用されるケースが多いメトホルミンとSU薬の併用療法に加えて、3剤目として α グルコシダーゼ阻害薬¹⁸⁵⁾、ピオグリタゾン¹⁸⁶⁾、DPP-4阻害薬¹⁸⁷⁾、GLP-1受容体作動薬¹⁸⁸⁾やSGLT2阻害薬¹⁸⁹⁾のいずれを追加した場合にも血糖コントロールの改善が得られる。JDDMの結果からも3剤あるいは4剤併用療法の割合は増加してきており、薬剤を増やすことで血糖コントロールが改善することが示されている。しかし、薬剤数あるいは内服回数の増加によりアドヒアランスが低下することが問題である¹⁹⁹⁾。最近では、様々な配合錠が上市されており、それらの使用によりアドヒアランスの向上や経済的負担の軽減につながる事が期待できる。その際、副作用出現時の対応やシックデイや造影剤使用時などに関する事前の指導が重要である。併用療法によって良好な血糖コントロールが達成できれば、細小血管症抑制効果が期待できる。一方で、血糖降下薬の併用では低血糖の発症の頻度が増加する機会が多く、注意が必要である。また、併用療法で良好な血糖コントロールを達成しても大血管症が抑制されるというエビデンスはまだ不十分である^{200~202)}。SU薬とメトホルミンとの併用により死亡率が上昇することを示唆するデータはあるが、十分に検証されていない^{7,50)}。

Q 5-12 血糖降下薬による治療でも血糖コントロールが不十分な場合は、どのように対応するか？

【ステートメント】

- 血糖降下薬の併用によっても血糖コントロールが不十分な場合、食事・運動療法の再評価とともに、基礎インスリンの追加投与や強化インスリン治療への変更を考慮すべきである。

血糖降下薬の併用によっても血糖コントロールが不十分な場合、食事・運動療法の再評価とともに、基礎インスリンの追加投与や強化インスリン治療への変更（「6. インスリンによる治療」参照）を考慮すべきである。少なくとも、血糖コントロールが悪いまま漫然と同じ血糖降下薬治療を続けてはならない。DAWN Japanでは日本人のインスリン治療の導入のタイミング、インスリン治療に関する医師の意識や行動、患者の意識、インスリン治療導入の際の医師と患者の意思疎通の実態を調査している²⁰³⁾。この結果からは、早期にインスリン治療を導入して厳格な血糖コントロールを行うべきということを医師が理解していても、インスリン導入に伴う様々な問題から、実際にインスリン治療の導入を勧めるタイミングは遅れることが示されている。したがって、適切な時期にインスリン治療を導入するためには、簡便かつ確実な血糖コントロールの改善が得られる方法が好ましい。この方法のひとつとして、血糖降下薬に基礎インスリンを補充する療法があげられ、実際にADA/EASDのコンセンサスガイドラインにも記載されている^{a)}。この方法は、1種類のインスリンで注射回数が1回にもかかわらず、血糖コントロールの改善が得られる。日本人のデータにおいても血糖降下薬で血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者に持効型インスリンを追加することにより、血糖コントロールの改善が得られることが示されている²⁰⁴⁾。本法でも血糖コントロールが十分に得られない場合には、超速効型インスリンを追加していく方法や1日2回以上の混合型インスリンの注射法への変更を検討していくべきである。最近では、追加インスリンの代わりに、GLP-1受容体作動薬を基礎インスリンに追加する方法が報告されている。基礎インスリンに

超速効型インスリンを追加した場合に比較して GLP-1 受容体作動薬を追加した場合には、血糖コントロールが同等あるいはやや優性で、低血糖の発症リスクも少なく、体重が減少することが示されている。また、GLP-1 受容体作動薬を追加した場合のほうが、注射回数も少なく、患者の QOL を損なわないと考えられ、インスリン分泌が保たれている症例ではよい適応となる可能性がある^{205~208)}。

文献

[引用文献]

- 1) United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). 13 : Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years. *BMJ* **310** : 83-88, 1995
- 2) Stratton IM, Adler AI, Neil HA et al : Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35) : prospective observational study. *BMJ* **321** : 405-412, 2000
- 3) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* **352** : 837-853, 1998
- 4) Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al : Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* **358** : 2560-2572, 2008
- 5) Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E et al : Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus : a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* **28** : 103-117, 1995
- 6) Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al : 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* **359** : 1577-1589, 2008
- 7) Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* **352** : 854-865, 1998
- 8) Selvin E, Bolen S, Yeh HC et al : Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications : a systematic review. *Arch Intern Med* **168** : 2070-2080, 2008
- 9) Lamanna C, Monami M, Marchionni N et al : Effect of metformin on cardiovascular events and mortality : a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* **13** : 221-228, 2011
- 10) Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al : Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* **377** : 644-657, 2017
- 11) Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al : Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* **373** : 2117-2128, 2015
- 12) Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al : Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* **375** : 311-322, 2016
- 13) Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR et al : Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND) : a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* **394** : 121-130, 2019
- 14) Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM et al : The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes : retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* **340** : b4909, 2010
- 15) Goto A, Arah OA, Goto M et al : Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease : systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ* **347** : f4533, 2013
- 16) Gerstein HC, Miller ME, Genuth S et al : Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* **364** : 818-828, 2011
- 17) Bennett WL, Wilson LM, Bolen S et al : Oral diabetes medications for adults with type 2 diabetes : An Update, Agency for Healthcare Research and Quality (US), Rockville (MD), 2011
- 18) Monami M, Marchionni N, Mannucci E : Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes : a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Endocrinol* **160** : 909-917, 2009
- 19) Kaku K, Kiyosue A, Inoue S et al : Efficacy and safety of dapagliflozin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes inadequately controlled by diet and exercise. *Diabetes Obes Metab* **16** : 1102-1110, 2014
- 20) Kashiwagi A, Kazuta K, Yoshida S et al : Randomized, placebo-controlled, double-blind glycemic control trial of novel sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibitor ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig* **5** : 382-391, 2014

- 21) Inagaki N, Kondo K, Yoshinari T et al : Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes inadequately controlled with diet and exercise : a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III study. *Expert Opin Pharmacother* **15** : 1501-1515, 2014
- 22) Seino Y, Sasaki T, Fukatsu A et al : Efficacy and safety of luseogliflozin as monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus : a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Curr Med Res Opin* **30** : 1245-1255, 2014
- 23) Kaku K, Watada H, Iwamoto Y et al : Efficacy and safety of monotherapy with the novel sodium/glucose cotransporter-2 inhibitor tofogliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus : a combined Phase 2 and 3 randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group comparative study. *Cardiovasc Diabetol* **13** : 65, 2014
- 24) Jones AG, Lonergan M, Henley WE et al : Should Studies of Diabetes Treatment Stratification Correct for Baseline HbA1c? *PLoS One* **11** : e0152428, 2016
- 25) Diamant M, Van Gaal L, Stranks S et al : Once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3) : an open-label randomised trial. *Lancet* **375** : 2234-2243, 2010
- 26) Gale EA, Beattie SD, Hu J et al : Recruitment to a clinical trial improves glycemic control in patients with diabetes. *Diabetes Care* **30** : 2989-2992, 2007
- 27) Bloomgarden ZT, Dodis R, Viscoli CM et al : Lower baseline glycemia reduces apparent oral agent glucose-lowering efficacy : a meta-regression analysis. *Diabetes Care* **29** : 2137-2139, 2006
- 28) DeFronzo RA, Stonehouse AH, Han J et al : Relationship of baseline HbA1c and efficacy of current glucose-lowering therapies : a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabet Med* **27** : 309-317, 2010
- 29) Giugliano D, Maiorino M, Bellastella G et al : Relationship of baseline HbA1c, HbA1c change and HbA1c target of < 7% with insulin analogues in type 2 diabetes : a meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract* **65** : 602-612, 2011
- 30) Cai X, Yang W, Gao X et al : Baseline body mass index and the efficacy of hypoglycemic treatment in type 2 diabetes : a meta-analysis. *PLoS One* **11** : e0166625, 2016
- 31) Holstein A, Plaschke A, Egberts EH : Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. *Diabetes Metab Res Rev* **17** : 467-473, 2001
- 32) Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC et al : A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events : a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. *Diabetes Care* **30** : 389-394, 2007
- 33) Blaum CS, Velez L, Hiss RG et al : Characteristics related to poor glycemic control in NIDDM patients in community practice. *Diabetes Care* **20** : 7-11, 1997
- 34) Kahn SE, Haffner SM, Heise MA et al : Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* **355** : 2427-2443, 2006
- 35) Turner RC, Cull CA, Frighi V et al : Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus : progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* **281** : 2005-2012, 1999
- 36) Monami M, Luzzi C, Lamanna C et al : Three-year mortality in diabetic patients treated with different combinations of insulin secretagogues and metformin. *Diabetes Metab Res Rev* **22** : 477-482, 2006
- 37) Monami M, Balzi D, Lamanna C et al : Are sulphonylureas all the same? A cohort study on cardiovascular and cancer-related mortality. *Diabetes Metab Res Rev* **23** : 479-484, 2007
- 38) Schramm TK, Gislason GH, Vaag A et al : Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction : a nationwide study. *Eur Heart J* **32** : 1900-1908, 2011
- 39) Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A et al : Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* **5** : 887-897, 2017
- 40) Phung OJ, Schwartzman E, Allen RW et al : Sulphonylureas and risk of cardiovascular disease : systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* **30** : 1160-1171, 2013
- 41) Li Y, Hu, Ley SH et al : Sulfonylurea use and incident cardiovascular disease among patients with type 2 diabetes : prospective cohort study among women. *Diabetes Care* **37** : 3106-3113, 2014
- 42) 加来浩平, 田嶋尚子, 河盛隆造 : 2型糖尿病におけるメトホルミンの使用実態に関する観察研究 (MORE Study). *糖尿病* **49** : 325-331, 2006
- 43) DeFronzo RA, Goodman AM : Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med* **333** : 541-549, 1995
- 44) Johansen K : Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM. Meta-analysis. *Diabetes Care* **22** : 33-37,

1999

- 45) Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A et al : Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* (3) : CD002966, 2005
- 46) Hong J, Zhang Y, Lai S et al : Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care* 36 : 1304-1311, 2013
- 47) Nagasaka S, Aiso Y, Yoshizawa K et al : Comparison of pioglitazone and metformin efficacy using homeostasis model assessment. *Diabet Med* 21 : 136-141, 2004
- 48) Tanabe M, Nomiya T, Motonaga R et al : Reduced vascular events in type 2 diabetes by biguanide relative to sulfonylurea : study in a Japanese Hospital Database. *BMC Endocr Disord* 15 : 49, 2015
- 49) Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM et al : Efficacy of metformin in type II diabetes : results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. *Am J Med* 103 : 491-497, 1997
- 50) Evans JM, Ogston SA, Emslie-Smith A et al : Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes : a comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin. *Diabetologia* 49 : 930-936, 2006
- 51) Roussel R, Travert F, Pasquet B et al : Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Arch Intern Med* 170 : 1892-1899, 2010
- 52) Stevens RJ, Ali R, Bankhead CR et al : Cancer outcomes and all-cause mortality in adults allocated to metformin : systematic review and collaborative meta-analysis of randomised clinical trials. *Diabetologia* 55 : 2593-2603, 2012
- 53) Soffer D, Shi J, Chung J et al : Metformin and breast and gynecological cancer risk among women with diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 3 : e000049, 2015
- 54) de Jager J, Kooy A, Lehert P et al : Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency : randomised placebo controlled trial. *BMJ* 340 : c2181, 2010
- 55) Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP et al : Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* (2) : CD003639, 2005
- 56) Rabasa-Lhoret R, Burrelle Y, Ducros F et al : Use of an alpha-glucosidase inhibitor to maintain glucose homeostasis during postprandial exercise in intensively treated Type 1 diabetic subjects. *Diabet Med* 18 : 739-744, 2001
- 57) Chiasson JL, Josse RG, Hunt JA et al : The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus : a multicenter controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 121 : 928-935, 1994
- 58) Kawamori R, Tajima N, Iwamoto Y et al : Voglibose for prevention of type 2 diabetes mellitus : a randomised, double-blind trial in Japanese individuals with impaired glucose tolerance. *Lancet* 373 : 1607-1614, 2009
- 59) Meier C, Kraenzlin ME, Bodmer M et al : Use of thiazolidinediones and fracture risk. *Arch Intern Med* 168 : 820-825, 2008
- 60) Loke YK, Singh S, Furberg CD : Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes : a meta-analysis. *CMAJ* 180 : 32-39, 2009
- 61) Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H et al : Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD) : a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 373 : 2125-2135, 2009
- 62) Colhoun HM, Livingstone SJ, Looker HC et al : Hospitalised hip fracture risk with rosiglitazone and pioglitazone use compared with other glucose-lowering drugs. *Diabetologia* 55 : 2929-2937, 2012
- 63) Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K et al : Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes : the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA* 299 : 1561-1573, 2008
- 64) Olefsky JM : Treatment of insulin resistance with peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists. *J Clin Invest* 106 : 467-472, 2000
- 65) Okuno A, Tamemoto H, Tobe K et al : Troglitazone increases the number of small adipocytes without the change of white adipose tissue mass in obese Zucker rats. *J Clin Invest* 101 : 1354-1361, 1998
- 66) Kadowaki T, Yamauchi T : Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev* 26 : 439-451, 2005
- 67) Kawamori R, Matsuhisa M, Kinoshita J et al : Pioglitazone enhances splanchnic glucose uptake as well as peripheral glucose uptake in non-insulin-dependent diabetes mellitus. AD-4833 Clamp-OGL Study Group. *Diabetes Res Clin Pract* 41 : 35-43, 1998
- 68) Kawamori R, Kadowaki T, Onji M et al : Hepatic safety profile and glycemic control of pioglitazone in more than 20,000 patients with type 2 diabetes mellitus : postmarketing surveillance study in Japan. *Diabetes Res Clin Pract* 76 : 229-235, 2007

- 69) Tan MH, Baksi A, Krahulec B et al : Comparison of pioglitazone and gliclazide in sustaining glycemic control over 2 years in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* **28** : 544-550, 2005
- 70) Aronoff S, Rosenblatt S, Braithwaite S et al : Pioglitazone hydrochloride monotherapy improves glycemic control in the treatment of patients with type 2 diabetes : a 6-month randomized placebo-controlled dose-response study. The Pioglitazone 001 Study Group. *Diabetes Care* **23** : 1605-1611, 2000
- 71) Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ et al : Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events) : a randomised controlled trial. *Lancet* **366** : 1279-1289, 2005
- 72) Kaku K, Daida H, Kashiwagi A et al : Long-term effects of pioglitazone in Japanese patients with type 2 diabetes without a recent history of macrovascular morbidity. *Curr Med Res Opin* **25** : 2925-2932, 2009
- 73) Spanheimer R, Betteridge DJ, Tan MH et al : Long-term lipid effects of pioglitazone by baseline anti-hyperglycemia medication therapy and statin use from the PROactive experience (PROactive 14). *Am J Cardiol* **104** : 234-239, 2009
- 74) Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL et al : Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* **374** : 1321-1331, 2016
- 75) Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB et al : Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes : a randomized trial. *JAMA* **296** : 2572-2581, 2006
- 76) Yoshii H, Onuma T, Yamazaki T et al : Effects of pioglitazone on macrovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus at high risk of stroke : the PROFIT-J study. *J Atheroscler Thromb* **21** : 563-573, 2014
- 77) Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H et al : Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes : an interim analysis. *N Engl J Med* **357** : 28-38, 2007
- 78) Dormandy J, Bhattacharya M, van Troostenburg de Bruyn AR : Safety and tolerability of pioglitazone in high-risk patients with type 2 diabetes : an overview of data from PROactive. *Drug Saf* **32** : 187-202, 2009
- 79) Neumann A, Weill A, Ricordeau P et al : Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France : a population-based cohort study. *Diabetologia* **55** : 1953-1962, 2012
- 80) Tuccori M, Filion KB, Yin H et al : Pioglitazone use and risk of bladder cancer : population based cohort study. *BMJ* **352** : i1541, 2016
- 81) Lewis JD, Habel LA, Quesenberry CP et al : Pioglitazone use and risk of bladder cancer and other common cancers in persons with diabetes. *JAMA* **314** : 265-277, 2015
- 82) Levin D, Bell S, Sund R et al : Pioglitazone and bladder cancer risk : a multipopulation pooled, cumulative exposure analysis. *Diabetologia* **58** : 493-504, 2015
- 83) Wei L, MacDonald TM, Mackenzie IS : Pioglitazone and bladder cancer : a propensity score matched cohort study. *Br J Clin Pharmacol* **75** : 254-259, 2013
- 84) Manzella D, Grella R, Abbatecola AM et al : Repaglinide administration improves brachial reactivity in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* **28** : 366-371, 2005
- 85) Papa G, Fedele V, Rizzo MR et al : Safety of type 2 diabetes treatment with repaglinide compared with glibenclamide in elderly people : a randomized, open-label, two-period, cross-over trial. *Diabetes Care* **29** : 1918-1920, 2006
- 86) Kawamori R, Kaku K, Hanafusa T et al : Efficacy and safety of repaglinide vs nateglinide for treatment of Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig* **3** : 302-308, 2012
- 87) Tajima N, Kadowaki T, Odawara M et al : Addition of sitagliptin to ongoing glimepiride therapy in Japanese patients with type 2 diabetes over 52 weeks leads to improved glycemic control. *Diabetol Int* : 32-44, 2011
- 88) Kadowaki T, Kondo K : Efficacy and safety of teneligliptin added to glimepiride in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus : a randomized, double-blind, placebo-controlled study with an open-label, long-term extension. *Diabetes Obes Metab* **16** : 418-425, 2014
- 89) Hermansen K, Kipnes M, Luo E et al : Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes Obes Metab* **9** : 733-745, 2007
- 90) 岩倉敏夫, 藤本寛太, 田原裕美子 : シタグリプチンをグリメピリドに追加投与し, 3日後に重症低血糖症を起こした2型糖尿病の1例. *糖尿病* **53** : 505-508, 2010
- 91) Kadowaki T, Tajima N, Odawara M et al : Efficacy and safety of sitagliptin add-on therapy in Japanese patients with type 2 diabetes on insulin monotherapy. *Diabetol Int* **7** : 160-172, 2013
- 92) Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al : Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* **369** : 1317-1326, 2013
- 93) White WB, Cannon CP, Heller SR et al : Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* **369** : 1327-1335, 2013

- 94) Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al : Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* **373** : 232-242, 2015
- 95) Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE et al : Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk : The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA* **321** : 69-79, 2019
- 96) Kashiwagi A, Kadowaki T, Tajima N et al : Sitagliptin added to treatment with ongoing pioglitazone for up to 52 weeks improves glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig* **2** : 381-390, 2011
- 97) Kim YG, Min SH, Hahn S et al : Efficacy and safety of the addition of a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor to insulin therapy in patients with type 2 diabetes : a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* **116** : 86-95, 2016
- 98) Yang W, Cai X, Gao X et al : Addition of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors to insulin treatment in type 2 diabetes patients : a meta-analysis. *J Diabetes Investig* **9** : 813-821, 2018
- 99) Inagaki N, Onouchi H, Maezawa H et al : Once-weekly trelagliptin versus daily alogliptin in Japanese patients with type 2 diabetes : a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Diabetes Endocrinol* **3** : 191-197, 2015
- 100) Gantz I, Okamoto T, Ito Y et al and the Omarigliptin Study : a randomized, placebo- and sitagliptin-controlled trial of the safety and efficacy of omarigliptin, a once-weekly dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* **19** : 1602-1609, 2017
- 101) Goldenberg R, Gantz I, Andryuk PJ et al : Randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of treatment with the once-weekly dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor omarigliptin or the once-daily DPP-4 inhibitor sitagliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes Obes Metab* **19** : 394-400, 2017
- 102) Inagaki N, Sano H, Seki Y et al : Efficacy and safety of once-weekly oral trelagliptin switched from once-daily dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in patients with type 2 diabetes mellitus : an open-label, phase 3 exploratory study. *J Diabetes Investig* **9** : 354-359, 2018
- 103) Tosaki T, Kamiya H, Yamamoto Y et al : Efficacy and patient satisfaction of the weekly DPP-4 inhibitors trelagliptin and omarigliptin in 80 Japanese patients with type 2 diabetes. *Intern Med* **56** : 2563-2569, 2017
- 104) Maeda H, Kubota A, Tanaka Y et al : The safety, efficacy and predictors for HbA1c reduction of sitagliptin in the treatment of Japanese type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* **95** : E20-E22, 2012
- 105) Nomiya T, Akehi Y, Takenoshita H et al : Contributing factors related to efficacy of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* **95** : E27-E28, 2012
- 106) Ohmura H, Mita T, Taneda Y et al : Efficacy and safety of sitagliptin in Japanese patients with type 2 diabetes. *J Clin Med Res* **7** : 211-219, 2015
- 107) Kim YG, Hahn S, Oh TJ et al : Differences in the glucose-lowering efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors between Asians and non-Asians : a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* **56** : 696-708, 2013
- 108) Cornel JH, Bakris GL, Stevens SR et al : Effect of sitagliptin on kidney function and respective cardiovascular outcomes in type 2 diabetes : outcomes from TECOS. *Diabetes Care* **39** : 2304-2310, 2016
- 109) Kongwatharapong J, Dilokthornsakul P, Nathisuwan S et al : Effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor on heart failure : a meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol* **211** : 88-95, 2016
- 110) Monami M, Dicembrini I, Mannucci E : Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure : a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* **24** : 689-697, 2014
- 111) Liu X, Xiao Q, Zhang L et al : The long-term efficacy and safety of DPP-IV inhibitors monotherapy and in combination with metformin in 18 980 patients with type-2 diabetes mellitus-a meta-analysis. *Pharmacoeconomic Drug Saf* **23** : 687-698, 2014
- 112) Yang WJ, Cai XL, Han XY et al : DPP-4 inhibitors and risk of infections : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Res Rev* **32** : 391-404, 2016
- 113) Fu JY, Zhu JH, Hao YH et al : Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and fracture risk : an updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Sci Rep* **6** : 29104, 2016
- 114) Gantz I, Chen M, Suryawanshi S et al : A randomized, placebo-controlled study of the cardiovascular safety of the once-weekly DPP-4 inhibitor omarigliptin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* **16** : 112, 2017
- 115) Yabe D, Kuwata H, Kaneko M et al : Use of the Japanese health insurance claims database to assess the risk of acute pancreatitis in patients with diabetes : comparison of DPP-4 inhibitors with other oral antidiabetic drugs. *Diabetes Obes Metab* **17** : 430-434, 2015

- 116) Chen S, Zhao E, Li W et al : Association between dipeptidyl peptidase-4 inhibitor drugs and risk of acute pancreatitis : a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* **96** : e8952, 2017
- 117) Yoshiji S, Murakami T, Harashima SI et al : Bullous pemphigoid associated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors : a report of five cases. *J Diabetes Investig* **9** : 445-447, 2018
- 118) Ujiie H, Muramatsu K, Mushiroda T et al : HLA-DQB1*03:01 as a biomarker for genetic susceptibility to bullous pemphigoid induced by DPP-4 inhibitors. *J Invest Dermatol* **138** : 1201-1204, 2018
- 119) Kaku K, Rasmussen MF, Clauson P et al : Improved glycaemic control with minimal hypoglycaemia and no weight change with the once-daily human glucagon-like peptide-1 analogue liraglutide as add-on to sulphonylurea in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* **12** : 341-347, 2010
- 120) Seino Y, Min KW, Niemoeller E : Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in Asian patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on basal insulin with or without a sulphonylurea (GetGoal-L-Asia). *Diabetes Obes Metab* **14** : 910-917, 2012
- 121) Storgaard H, Cold F, Gluud LL et al : Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* **19** : 906-908, 2017
- 122) Nauck MA, Frossard JL, Barkin JS et al : Assessment of pancreas safety in the development program of once-weekly GLP-1 receptor agonist dulaglutide. *Diabetes Care* **40** : 647-654, 2017
- 123) Pfeiffer MA, Claggett B, Diaz R et al : Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* **373** : 2247-2257, 2015
- 124) Steinberg WM, Buse JB, Ghorbani MLM et al : Amylase, lipase, and acute pancreatitis in people with type 2 diabetes treated with liraglutide : results from the LEADER randomized trial. *Diabetes Care* **40** : 966-972, 2017
- 125) Marso SP, Holst AG, Vilsboll T : Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* **376** : 891-892, 2017
- 126) Kaku K, Rasmussen MF, Clauson P et al : Improved glycaemic control with minimal hypoglycaemia and no weight change with the once-daily human glucagon-like peptide-1 analogue liraglutide as add-on to sulphonylurea in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* **12** : 341-347, 2010
- 127) Usui R, Yabe D, Kuwata H et al : Retrospective analysis of safety and efficacy of insulin-to-liraglutide switch in Japanese type 2 diabetes : a caution against inappropriate use in patients with reduced beta-cell function. *J Diabetes Investig* **4** : 585-594, 2013
- 128) Li ZX, Zhang Y, Quan XC et al : Efficacy and acceptability of glycemic control of glucagon-like peptide-1 receptor agonists among type 2 diabetes : a systematic review and network meta-analysis. *PLoS One* **11**(5) : e0154206, 2016
- 129) Potts JE, Gray LJ, Brady EM et al : The effect of glucagon-like peptide 1 receptor agonists on weight loss in type 2 diabetes : a systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis. *PLoS One* **10**(6) : e0126769, 2015
- 130) Flint A, Kapitza C, Zdravkovic M : The once-daily human GLP-1 analogue liraglutide impacts appetite and energy intake in patients with type 2 diabetes after short-term treatment. *Diabetes Obes Metab* **15** : 958-962, 2013
- 131) Inoue K, Maeda N, Kashine S et al : Short-term effects of liraglutide on visceral fat adiposity, appetite, and food preference : a pilot study of obese Japanese patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* **10** : 109, 2011
- 132) Cersosimo E, Gastaldelli A, Cervera A et al : Effect of exenatide on splanchnic and peripheral glucose metabolism in type 2 diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* **96** : 1763-1770, 2011
- 133) Rosenstock J, Hanefeld M, Shamanna P et al : Beneficial effects of once-daily lixisenatide on overall and postprandial glycemic levels without significant excess of hypoglycemia in type 2 diabetes inadequately controlled on a sulphonylurea with or without metformin (GetGoal-S). *J Diabetes Complications* **28** : 386-392, 2014
- 134) Matsumoto S, Yamazaki M, Kadono M et al : Effects of liraglutide on postprandial insulin and glucagon responses in Japanese patients with type 2 diabetes. *J Clin Biochem Nutr* **53** : 68-72, 2013
- 135) Thazhath SS, Marathe CS, Wu TZ et al : The glucagon-like peptide 1 receptor agonist exenatide inhibits small intestinal motility, flow, transit, and absorption of glucose in healthy subjects and patients with type 2 diabetes : a randomized controlled trial. *Diabetes* **65** : 269-275, 2016
- 136) Jendle J, Testa MA, Martin S et al : Continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide in combination with prandial insulin lispro : an AWARD-4 substudy. *Diabetes Obes Metab* **18** : 999-1005, 2016
- 137) Lane W, Weinrib S, Rappaport J et al : The effect of addition of liraglutide to high-dose intensive insulin therapy : a randomized prospective trial. *Diabetes Obes Metab* **16** : 827-832, 2014

- 138) D'Alessio D, Haring HU, Charbonnel B et al : Comparison of insulin glargine and liraglutide added to oral agents in patients with poorly controlled type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* **17** : 170-178, 2015
- 139) Inagaki N, Atsumi Y, Oura T et al : Efficacy and safety profile of exenatide once weekly compared with insulin once daily in Japanese patients with type 2 diabetes treated with oral antidiabetes drug(s) : results from a 26-week, randomized, open-label, parallel-group, multicenter, noninferiority study. *Clin Ther* **34** : 1892-1908, 2012
- 140) Kaneko S, Oura T, Matsui A et al : Efficacy and safety of subgroup analysis stratified by baseline HbA1c in a Japanese phase 3 study of dulaglutide 0.75mg compared with insulin glargine in patients with type 2 diabetes. *Endocr J* **64** : 1165-1172, 2017
- 141) Abd El Aziz MS, Kahle M, Meier JJ et al : A meta-analysis comparing clinical effects of short- or long-acting GLP-1 receptor agonists versus insulin treatment from head-to-head studies in type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab* **19** : 216-227, 2017
- 142) Dungan KM, Povedano ST, Forst T et al : Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6) : a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* **384** : 1349-1357, 2014
- 143) Miyagawa J, Odawara M, Takamura T et al : Once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide is non-inferior to once-daily liraglutide and superior to placebo in Japanese patients with type 2 diabetes : a 26-week randomized phase III study. *Diabetes Obes Metab* **17** : 974-983, 2015
- 144) Suzuki S, Oura T, Takeuchi M et al : Evaluation of the impact of once weekly dulaglutide on patient-reported outcomes in Japanese patients with type 2 diabetes : comparisons with liraglutide, insulin glargine, and placebo in two randomized studies. *Health Qual Life Outcomes* **15** : 123, 2017
- 145) Alatorre C, Fernandez Lando L, Yu M et al : Treatment patterns in patients with type 2 diabetes mellitus treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists : higher adherence and persistence with dulaglutide compared with once-weekly exenatide and liraglutide. *Diabetes Obes Metab* **19** : 953-961, 2017
- 146) Yu M, Xie J, Fernandez Lando L et al : Liraglutide versus exenatide once weekly : persistence, adherence, and early discontinuation. *Clin Ther* **38** : 149-160, 2016
- 147) Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ et al : Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* **377** : 1228-1239, 2017
- 148) Bethel MA, Patel RA, Merrill P et al : Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes : a meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* **6** : 105-113, 2018
- 149) Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR et al : Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* **394** : 131-138, 2019
- 150) Seino Y, Rasmussen MF, Clauson P et al : The once-daily human glucagon-like peptide-1 analog, liraglutide, improves beta-cell function in Japanese patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig* **3** : 388-395, 2012
- 151) Retnakaran R, Kramer CK, Choi H et al : Liraglutide and the preservation of pancreatic beta-cell function in early type 2 diabetes : the LIBRA trial. *Diabetes Care* **37** : 3270-3278, 2014
- 152) Li DD, Wang TS, Shen S et al : Urinary tract and genital infections in patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* **19** : 348-355, 2017
- 153) Inagaki N, Kondo K, Yoshinari T et al : Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes inadequately controlled with diet and exercise : a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III study. *Expert Opin Pharmacother* **15** : 1501-1515, 2014
- 154) Seino Y, Sasaki T, Fukatsu A et al : Efficacy and safety of luseogliflozin as monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus : a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Curr Med Res Opin* **30** : 1245-1255, 2014
- 155) Kaku K, Watada H, Iwamoto Y et al : Efficacy and safety of monotherapy with the novel sodium / glucose cotransporter-2 inhibitor tofogliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus : a combined Phase 2 and 3 randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group comparative study. *Cardiovasc Diabetol* **13** : 65, 2014
- 156) Bolinder J, Ljunggren O, Johansson L et al : Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab* **16** : 159-169, 2014
- 157) Wilding JPH, Woo V, Rohwedder K et al : Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin : efficacy and safety over 2 years. *Diabetes Obes Metab* **16** : 124-136, 2014
- 158) Kohan DE, Fioretto P, Tang WH et al : Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycaemic control. *Kidney Int* **85** : 962-971, 2014

- 159) Wang Y, Desai M, Ryan PB et al : Incidence of diabetic ketoacidosis among patients with type 2 diabetes mellitus treated with SGLT2 inhibitors and other antihyperglycemic agents. *Diabetes Res Clin Pract* **128** : 83-90, 2017
- 160) Monami M, Nreu B, Zannoni S et al : Effects of SGLT-2 inhibitors on diabetic ketoacidosis : a meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract* **130** : 53-60, 2017
- 161) Dandona P, Mathieu C, Phillip M et al : Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Patients With Inadequately Controlled Type 1 Diabetes: The DEPICT-1 52-Week Study. *Diabetes Care* **41** : 2552-2559, 2018
- 162) Fralick M, Schneeweiss S, Paterno E : Risk of diabetic ketoacidosis after initiation of an SGLT2 inhibitor. *N Engl J Med* **376** : 2300-2302, 2017
- 163) Rosenstock J, Ferrannini E : Euglycemic diabetic ketoacidosis : a predictable, detectable, and preventable safety concern with SGLT2 inhibitors. *Diabetes Care* **38** : 1638-1642, 2015
- 164) Hine J, Paterson H, Abrol E et al : SGLT inhibition and euglycaemic diabetic ketoacidosis. *Lancet Diabetes Endocrinol* **3** : 503-504, 2015
- 165) Hayami T, Kato Y, Kamiya H et al : Case of ketoacidosis by a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in a diabetic patient with a low-carbohydrate diet. *J Diabetes Investig* **6** : 587-590, 2015
- 166) Yabe D, Iwasaki M, Kuwata H et al : Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor use and dietary carbohydrate intake in Japanese individuals with type 2 diabetes : a randomized, open-label, 3-arm parallel comparative, exploratory study. *Diabetes Obes Metab* **19** : 739-743, 2017
- 167) Terauchi Y, Yokote K, Nakamura I et al : Safety of ipragliflozin in elderly Japanese patients with type 2 diabetes mellitus (STELLA-ELDER) : Interim results of a post-marketing surveillance study. *Expert Opin Pharmacother* **17** : 463-471, 2016
- 168) Tang HL, Cui W, Li DD et al : Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in addition to insulin therapy for management of type 2 diabetes mellitus : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* **19** : 142-147, 2017
- 169) Orme M, Fenici P, Lomon ID et al : A systematic review and mixed-treatment comparison of dapagliflozin with existing anti-diabetes treatments for those with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by sulfonylurea monotherapy. *Diabetol Metab Syndr* **6** : 73, 2014
- 170) Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al : Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* **380** : 347-357, 2019
- 171) Kaku K, Lee J, Mattheus M et al : Empagliflozin and cardiovascular outcomes in Asian patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease- results from EMPA-REG OUTCOME((R)). *Circ J* **81** : 227-234, 2017
- 172) Perkovic V, Jardine MJ, Neal B et al : Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* **380** : 2295-2306, 2019
- 173) Tang H, Dai Q, Shi W et al : SGLT2 inhibitors and risk of cancer in type 2 diabetes : a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetologia* **60** : 1862-1872, 2017
- 174) 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* **19** : 463-467, 2017
- 175) Ono Y, Nakamura A, Cho KY et al : The glycemic/metabolic responses to meal tolerance tests at breakfast, lunch and dinner, and effects of the mitiglinide/voglibose fixed-dose combination on postprandial profiles in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Pharmacother* **15** : 311-324, 2014
- 176) Aoki C, Suzuki K, Kuroda H et al : Fixed-dose combination of alogliptin/pioglitazone improves glycaemic control in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus independent of body mass index. *Nagoya J Med Sci* **79** : 9-16, 2017
- 177) Kadowaki T, Inagaki N, Kondo K et al : Efficacy and safety of canagliflozin as add-on therapy to teneligliptin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus : results of a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* **19** : 874-882, 2017
- 178) Kaku K, Inagaki N, Kobayashi N : Long-term effects of mitiglinide in Japanese diabetics inadequately controlled with DPP-4 inhibitor or biguanide monotherapy. *Diabetes Ther* **5** : 97-111, 2014
- 179) Charpentier G, Fleury F, Kabir M et al : Improved glycaemic control by addition of glimepiride to metformin monotherapy in type 2 diabetic patients. *Diabet Med* **18** : 828-834, 2001
- 180) Moses R, Slobodniuk R, Boyages S et al : Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* **22** : 119-124, 1999
- 181) Van Gaal L, Maislos M, Scherthaner G et al : Miglitol combined with metformin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* **3** : 326-331, 2001
- 182) Einhorn D, Rendell M, Rosenzweig J et al : Pioglitazone hydrochloride in combination with metformin in

- the treatment of type 2 diabetes mellitus : a randomized, placebo-controlled study. The Pioglitazone 027 Study Group. *Clin Ther* **22** : 1395-1409, 2000
- 183) Taskinen MR, Rosenstock J, Tamminen I et al : Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes : a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab* **13** : 65-74, 2011
- 184) DeFronzo RA, Ratner RE, Han J et al : Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* **28** : 1092-1100, 2005
- 185) Derosa G, Salvadeo SA, D'Angelo A et al : Metabolic effect of repaglinide or acarbose when added to a double oral antidiabetic treatment with sulphonylureas and metformin : a double-blind, cross-over, clinical trial. *Curr Med Res Opin* **25** : 607-615, 2009
- 186) Scheen AJ, Tan MH, Betteridge DJ et al : Long-term glycaemic control with metformin-sulphonylurea-pioglitazone triple therapy in PROactive (PROactive 17). *Diabet Med* **26** : 1033-1039, 2009
- 187) Lukashevich V, Del Prato S, Araga M et al : Efficacy and safety of vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with dual combination of metformin and sulphonylurea. *Diabetes Obes Metab* **16** : 403-409, 2014
- 188) Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J et al : Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulphonylurea. *Diabetes Care* **28** : 1083-1091, 2005
- 189) Wilding JP, Charpentier G, Hollander P et al : Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea : a randomised trial. *Int J Clin Pract* **67** : 1267-1282, 2013
- 190) United Kingdom Prospective Diabetes Study 24 : a 6-year, randomized, controlled trial comparing sulphonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. *Ann Intern Med* **128** : 165-175, 1998
- 191) Hanefeld M, Brunetti P, Schernthaner GH et al : One-year glycemic control with a sulphonylurea plus pioglitazone versus a sulphonylurea plus metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* **27** : 141-147, 2004
- 192) Holman RR, Cull CA, Turner RC : A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (U.K. Prospective Diabetes Study 44). *Diabetes Care* **22** : 960-964, 1999
- 193) Charbonnel B, Roden M, Urquhart R et al : Pioglitazone elicits long-term improvements in insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes : comparisons with gliclazide-based regimens. *Diabetologia* **48** : 553-560, 2005
- 194) Horton ES, Clinkingbeard C, Gatlin M et al : Nateglinide alone and in combination with metformin improves glycemic control by reducing mealtime glucose levels in type 2 diabetes. *Diabetes Care* **23** : 1660-1665, 2000
- 195) Kaku K, Tanaka S, Origasa H et al : Addition of mitglinide to pioglitazone monotherapy improves overall glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes : a randomized double blind trial. *Endocr J* **56** : 657-664, 2009
- 196) Kaku K, Itayasu T, Hiroi S et al : Efficacy and safety of alogliptin added to pioglitazone in Japanese patients with type 2 diabetes : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label long-term extension study. *Diabetes Obes Metab* **13** : 1028-1035, 2011
- 197) Oishi M, Yamazaki K, Okuguchi F et al : Changes in oral antidiabetic prescriptions and improved glycemic control during the years 2002-2011 in Japan (JDDM32). *J Diabetes Investig* **5** : 581-587, 2014
- 198) Strojek K, Yoon KH, Hruha V et al : Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride : a randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* **13** : 928-938, 2011
- 199) Thayer S, Arondekar B, Harley C et al : Adherence to a fixed-dose combination of rosiglitazone/glimepiride in subjects switching from monotherapy or dual therapy with a thiazolidinedione and/or a sulphonylurea. *Ann Pharmacother* **44** : 791-799, 2010
- 200) Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al : Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* **358** : 2545-2559, 2008
- 201) Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al : Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* **360** : 129-139, 2009
- 202) Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S et al : Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus : a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* **373** : 1765-1772, 2009

- 203) Ishii H, Iwamoto Y, Tajima N : An exploration of barriers to insulin initiation for physicians in Japan : findings from the Diabetes Attitudes, Wishes And Needs (DAWN) JAPAN study. PLoS One 7 : e36361, 2012
- 204) 後藤広昌, 弘世貴久, 清水友章ほか : 2型糖尿病のスルホニル尿素薬効果不十分例におけるインスリン グラルギンの上乗せ効果—18カ月間の長期治療効果の検討. 糖尿病 50 : 591-597, 2007
- 205) Buse JB, Bergenstal RM, Glass LC et al : Use of twice-daily exenatide in Basal insulin-treated patients with type 2 diabetes : a randomized, controlled trial. Ann Intern Med 154 : 103-112, 2011
- 206) Diamant M, Nauck MA, Shaginian R et al : Glucagon-like peptide 1 receptor agonist or bolus insulin with optimized basal insulin in type 2 diabetes. Diabetes Care 37 : 2763-2773, 2014
- 207) Rosenstock J, Guerci B, Hanefeld M et al : Prandial options to advance basal insulin glargine therapy : testing lixisenatide plus basal insulin versus insulin glulisine either as basal-plus or basal-bolus in type 2 diabetes : The GetGoal Duo-2 Trial. Diabetes Care 39 : 1318-1328, 2016
- 208) Eng C, Kramer CK, Zinman B et al : Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes : a systematic review and meta-analysis. Lancet 384 : 2228-2234, 2014

[参考とした資料]

- a) 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 41 : 2669-2701, 2018
- b) Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC et al : Diabetes and cancer : a consensus report. Diabetes Care 337 : 1674-1685, 2010
- c) 日本糖尿病学会 : 「ビグアナイド薬の適正使用に関する委員会」から : メトホルミンの適正使用に関する Recommendation. (2016年5月12日掲載)
<http://www.jds.or.jp/modules/important/index.php?page=article&storyid=20>
- d) FDA Drug safety communications
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM446954.pdf>
- e) 日本糖尿病学会 : 「SGLT2 阻害薬の適正使用に関する委員会」から : SGLT2 阻害薬の適正使用に関する Recommendation. (2019年8月6日掲載)
http://www.fakyorin.co.jp/jds/uploads/recommendation_SGLT2.pdf