

2 型糖尿病の薬物療法のアルゴリズム（第 2 版）

序文

日本糖尿病学会は、糖尿病診療に必要なアップデート事項を適宜コンセンサスステートメントとして刊行していくことを決定し、「コンセンサスステートメント策定に関する委員会」を設置した。2020年3月、そのコンセンサスステートメント第1報として、「糖尿病患者の栄養食事指導」をテーマに作成した。2022年9月、そのコンセンサスステートメント第2報として、「2型糖尿病治療アルゴリズム」をテーマに作成した。我が国における2型糖尿病治療アルゴリズム作成のコンセプトとして、糖尿病の病態に応じて治療薬を選択することを最重要視し、エビデンスと我が国における処方実態を勘案している。本コンセンサスステートメントは、我が国における糖尿病診療に関する考え方を、テーマごとにでき得る限り我が国も含む新しいエビデンスに基づき取り纏めるものであり、最善の糖尿病診療を行う上で活用していただきたい。それ故今回、2023年4月に持続性GIP/GLP-1受容体作動薬チルゼパチドが上市されたことを一つのきっかけとして、改訂を行った。

主な改訂点として、具体的には、Fig. 2のStep 1：病態に応じた薬剤選択、における肥満〔インスリン抵抗性を想定〕の最後にチルゼパチドを追記した。インスリン分泌不全、抵抗性は、糖尿病治療ガイドにある各指標を参考に評価し得る、の文言は改訂前より記載していたが、より病態を正確にとらえるための情報として、インスリン抵抗性はBMI、腹囲での肥満・内臓脂肪蓄積から類推するが、HOMA-IR等の指標の評価が望ましい、を追記した。Step 2：安全性への配慮、における例2)腎機能障害合併者には、グリニド薬を避ける、と記載されていた箇所に、腎排泄型の、と追記、例3)心不全合併者にはビグアナイド薬、チアゾリジン薬を避ける(禁忌)、と記載されていた順番を、チアゾリジン薬、ビグアナイド薬、に入れ替えた。Fig. 2の最下段に、目標HbA1cを達成できなかった場合は、Step 1に立ち返り、と記載されていたのを、冒頭に立ち返り、インスリン適応の再評価も含めて、に改めた。別表においては、チルゼパチドについて追記したのに加え、考慮すべき項目に、特徴的な副作用と、効果の持続性の2つを追記した。

本文においてもチルゼパチドや特徴的な副作用等、図、別表の改訂に関する追記に加えて、アルゴリズムの図には記載されていないが、考慮すべき併存疾患として本改訂から非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)を取り上げた。さらに、インスリンの絶対的適応と相対的適応、血糖コントロール目標における熊本宣言2013や高齢者糖尿病の血糖コントロール目標等についても詳細を追記した。今回の改訂においても、コンセンサスステートメントが、我が国での糖尿病診療の向上に貢献することを期待するとともに、新しいエビデンスを加えながら、より良いものに進化し続けていくことを改めて願っている。

坊内良太郎^{1)††} 近藤 龍也^{2)††} 太田 康晴^{3)††} 後藤 温⁴⁾
 田中 大祐⁵⁾ 佐藤 博亮⁶⁾ 矢部 大介⁷⁾ 西村 理明⁸⁾
 原田 範雄^{5)††} 神谷 英紀^{9)††} 鈴木 亮^{10)††} 山内 敏正^{11)†}

日本糖尿病学会コンセンサスステートメント策定に関する委員会 †委員長 ††委員

1) 国立国際医療研究センター研究所糖尿病研究センター糖尿病情報センター, 2) 熊本大学病院糖尿病・代謝・内分泌内科, 3) 山口大学大学院医学系研究科病態制御内科学講座, 4) 横浜市立大学大学院データサイエンス研究科ヘルスデータサイエンス専攻, 5) 京都大学大学院医学系研究科糖尿病・内分泌・栄養内科学, 6) 順天堂大学医学部附属浦安病院糖尿病・内分泌内科, 7) 岐阜大学医学系研究科糖尿病・内分泌代謝内科学/膠原病・免疫内科学, 8) 東京慈恵会医科大学糖尿病・代謝・内分泌内科, 9) 愛知医科大学医学部内科学講座糖尿病内科, 10) 東京医科大学糖尿病・代謝・内分泌内科学分野, 11) 東京大学大学院医学系研究科内科学専攻生体防御腫瘍学講座代謝・栄養病態学分野

Key words : 2 型糖尿病, 薬物療法, アルゴリズム, 血糖降下作用, 安全性, 併存症, 臓器保護, 治療継続率, 薬価

[糖尿病 66(10): 715~733, 2023]

1. 日本人・アジア人の 2 型糖尿病の特徴

2 型糖尿病は, インスリン分泌の低下により, あるいはインスリン感受性の低下 (インスリン抵抗性) に相対的インスリン分泌低下が種々の程度に加わってインスリン作用の不足をきたし, 慢性の高血糖状態に至る代謝疾患である¹⁾. インスリン分泌低下やインスリン抵抗性をきたす複数の遺伝因子に過食, 運動不足などの生活習慣, およびその結果としての肥満が環境因子として加わりインスリン作用不足を生じ, 2 型糖尿病が発症する。

日本人と欧米人の耐糖能別のインスリン分泌能, インスリン抵抗性を比較すると, 正常耐糖能の段階で日本人は欧米人と比較してインスリン分泌能が低く, 欧米人は正常耐糖能から糖尿病を発症する過程において急激なインスリン抵抗性の増大を示すが, 日本人はインスリン抵抗性の増大に比してインスリン分泌能が低い傾向を示す^{2,3)}. 東アジア人, 白人, 黒人のインスリン感受性とインスリン初期分泌を比較した研究でも, インスリン分泌能とインスリン感受性のバランスは人種により大きく異なり, 東アジア人と黒人は白人よりも糖尿病になりやすいことが示されている⁴⁾. 日本人の 2 型糖尿病の病態においては, 肥満の有無にかかわらずインスリン初期分泌の低下が特徴であるとの報告もある⁵⁾. 一方, 近年の久山町研究で膵β細胞機能不全 (Insulinogenic index/HOMA-IR 低値) とインスリン抵抗性 (HOMA-IR 高値) の 2 型糖尿病発症についての関連を検討されており, 膵β細胞機能不全とインスリン抵抗性はいずれも 2 型糖尿病の発症に関連する

が, 肥満者では両者を有する場合にリスクが著増することが示されている⁶⁾.

膵臓の組織学的な検討においては, 欧米人では非糖尿病患者においては肥満群において非肥満群よりも膵島量が有意に多く, 2 型糖尿病患者では, 肥満群, 非肥満群のいずれにおいても非糖尿病患者と比べて膵β細胞量が 50 % 近く減少していること, 日本人では肥満でも膵β細胞量の増加を認めないことが報告されている^{7,8)}. アミロイド沈着においても欧米人の 2 型糖尿病で 80 % 以上に認められるのに対し, 日本人ではわずか 30 % のみで見られるにすぎないとの報告もある^{9,10)}. 以上のように, 2 型糖尿病の膵病理所見は人種差も大きく, 糖尿病の病態の違いに繋がっている可能性がある。

2 型糖尿病の遺伝学的解析も進んでおり, *KCNQ1* はじめ多くの 2 型糖尿病疾患感受性遺伝子が日本人で同定されてきた¹¹⁻¹³⁾. 近年 2 型糖尿病のゲノムワイド関連解析の結果を統合したメタ解析が報告され, *GLP-1* (glucagon-like peptide-1) によって誘導されるインスリン分泌を 2 倍以上にする *GLP-1* 受容体 (*GLP-1R*) R131Q 変異が, 日本人集団では多数を占めたのに対し, 欧米人集団ではほとんど認められず, 民族横断的な分子生物学的パスウェイ解析においては, 若年成人発症型糖尿病 (maturity onset diabetes of the young; MODY) に関わるパスウェイが両民族集団において 2 型糖尿病と最も強く関連していること, インスリン分泌調節に関わるパスウェイは, 日本人集団においてのみ, 2 型糖尿病と有意な関連を示すことが明らかとなった¹⁴⁾.

以上のように、日本人と欧米人では2型糖尿病の病態が機能的にも、組織学的にも、遺伝的にも異なることは明らかで、日本人2型糖尿病の発症にはインスリン分泌能の低下がより深く関連していると考えられる。

2. 日本と欧米の2型糖尿病に対する治療戦略の違い

上述したように欧米の2型糖尿病の多くが肥満・インスリン抵抗性を主たる病態とするのに対し、日本人2型糖尿病はインスリン抵抗性とインスリン分泌不全の寄与度が症例によって異なることが特徴である。欧米ではメトホルミンの肥満2型糖尿病における細小血管症、大血管症、ならびに死亡リスクの低減効果、体重への影響、低血糖リスクの低さ、薬価の安さなどから^{15,16)}、長らくメトホルミンが第一選択薬として推奨されてきた^{17,18)}。しかしながら、米国糖尿病学会(ADA)は2022年のStandards of Medical Care in Diabetesの改訂で、第一選択となる治療は基本的にはメトホルミンと包括的な生活習慣改善が含まれるが、併存症(動脈硬化性心血管疾患など)、患者中心の治療要因、治療上の必要性に応じて大幅な変更が行われた¹⁹⁾。一方、本邦の2型糖尿病の治療においては、代謝異常の程度のみならず、インスリン分泌およびインスリン抵抗性、年齢や肥満の程度、慢性合併症の程度、肝・腎機能を評価し、その病態を考慮して、全てのクラスの薬剤から初回治療薬として選択することを可能としている点が特徴的であるが²⁰⁾、その背景には、熊本スタディ²¹⁾やJ-DOIT3 (Japan Diabetes Outcome Interventional Trial 3)²²⁾等の結果より、血糖マネジメント及び血糖をはじめとする多因子介入が日本人糖尿病患者の合併症抑制においていかに重要であるかを実証してきたエビデンスの蓄積がある。

3. 日本における2型糖尿病の初回処方の実態

2型糖尿病に対する治療戦略の違いが治療薬の選択に大きく影響することは想像に難くない。本邦からの2型糖尿病の処方実態に関する報告は散見されるが^{23,24)}、サンプルサイズの小ささ、高齢者のデータの乏しさなどの観点から、全国規模の調査が求められていた。日本糖尿病学会(JDS)は本アルゴリズム策定に向けて、本邦の2型糖尿病の初回処方の実態を明らかにすることを目的とした研究を実施した²⁵⁾。匿名レセプト情報・匿名特定健診等情報データベース(NDB)に2014年度下半期から2017年度に登録された100万人以上の2型糖尿病患者において、最も処方された糖尿病治療薬は、欧米とは異なり²⁶⁾、DPP-4 (dipeptidyl

peptidase-4) 阻害薬であり、ビグアナイド薬、SGLT2 (sodium-glucose cotransporter 2) 阻害薬がそれに続いた。これらの処方に最も強く影響した因子は年齢であり、高齢者ほどDPP-4阻害薬の処方割合が高く、ビグアナイド薬およびSGLT2阻害薬の処方割合は著明に減少した。都道府県別の解析では、ビグアナイド薬およびDPP-4阻害薬の処方に地域差が認められ、施設別(JDS認定教育施設と非認定教育施設)の解析から、非認定教育施設のうち38.2%において、10例以上の初回投与症例の中で1例もビグアナイド薬が処方されていないこと、DPP-4阻害薬の処方にもJDS認定教育施設と非認定教育施設の間に大きな違いがあることがわかった(非認定教育施設の中には、ほぼ100%の患者にDPP-4阻害薬を使用している施設も少なからずあった)。これらの結果から、日本人2型糖尿病の特性に合わせた薬剤選択がなされていること、JDSが取りまとめたメトホルミン、SGLT2阻害薬に関するリコメンデーション^{27,28)}における高齢者へのこれらの薬剤の使用に関する注意喚起が広く実地医家にも浸透していると考えられたが、一方でDPP-4阻害薬およびビグアナイド薬処方の地域差・施設差を認めたことは、JDSが提唱する「代謝異常の程度のみならず、年齢や肥満の程度、慢性合併症の程度、肝・腎機能、ならびにインスリン分泌能やインスリン抵抗性の程度を評価し、その病態を考慮して」糖尿病治療薬を選択することを再度周知の必要があり、そこに向けて、適切な薬剤選択を促すアルゴリズム等のツールを必要としていることが示唆された。

4. 2型糖尿病の薬物療法アルゴリズム作成のコンセプト [Fig. 1]

日本人を含めたアジア人の2型糖尿病は欧米の2型糖尿病とその病態が異なることから、JDSは欧米とは異なる2型糖尿病の治療戦略を長きにわたって提唱してきた。実際に、我が国の2型糖尿病に対する初回処方の選択も欧米と大きく異なることが明らかになったが²⁵⁾、この事実は日本糖尿病学会の提唱する治療戦略が専門医に限らず実地医家にも広く浸透していることを示唆する。イメグリミン、チルゼパチド以外の糖尿病治療薬は上市されてから一定期間が過ぎているため、前述の調査における処方実態は、多くの医師が各薬剤の血糖降下作用や安全性を理解した上で使用した結果と考えられる。一方で、処方割合の高いDPP-4阻害薬とビグアナイド薬で認められた施設差、地域差の解消が糖尿病診療の均てん化のためには必要である。近年、GLP-1受容体作動薬やSGLT2阻害薬の糖尿病の併存症(動脈硬化性心血管疾患、心不全、慢性腎臓



Fig. 1 2型糖尿病治療アルゴリズム作成のコンセプト

病)に対する有用性の報告が海外を中心に蓄積してきており、これらのクラスの薬剤の選択においては、additional benefits (心・腎などの臓器保護効果、死亡リスク低減効果など)を考慮すべきであると思われる。以上より、①日本人・アジア人の2型糖尿病の病態に合った薬剤選択を行えること、②本邦における処方実態を反映したものであること、③考慮すべき併存疾患がある場合は additional benefits を期待した薬剤選択を可能とすること、を基本的なコンセプトとして2型糖尿病の薬物療法のアルゴリズムの作成にあたった。なお、アルゴリズムにおける候補薬剤の並び(優先度)は処方実態等を勘案し決定したが、薬剤の選択は個々の状況に応じて判断する。

5. アルゴリズム解説 [Fig. 2]

1) インスリンの適応の評価と目標 HbA1c の設定

2型糖尿病の薬物療法は、安全性を大前提とし、まずインスリンの絶対的および相対的適応があるかどうかを判断することとした。インスリンの適応には、絶対的適応と相対的適応があり、絶対的適応には以下に示すものが含まれる：①インスリン依存状態、②高血

糖性の昏睡(糖尿病ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖状態)、③重症の肝障害、腎障害を合併しているとき、重症感染症、外傷、中等度以上の外科手術(全身麻酔施行例など)のとき、④糖尿病合併妊婦(妊娠糖尿病で、食事療法だけでは良好な血糖コントロールが得られない場合も含む)、⑤静脈栄養時の血糖コントロール。これらの多くは入院を要するため、糖尿病専門医への紹介が望ましい。相対的適応には以下に示すものが含まれる：①インスリン非依存状態の例でも、著明な高血糖(たとえば、空腹時血糖値 250 mg/dL 以上、随時血糖値 350 mg/dL 以上)を認める場合、②経口薬療法のみでは良好な血糖コントロールが得られない場合、③やせ型で栄養状態が低下している場合、④ステロイド治療時に高血糖を認める場合、⑤糖毒性を積極的に解除する場合。次に血糖コントロールの目標の設定について、本邦の2型糖尿病の半数以上が65歳以上の高齢者である実情を鑑みて、目標 HbA1c を「熊本宣言 2013」および「高齢者糖尿病の血糖コントロール目標(HbA1c 値)」をもとに決定することとした^{20,29)}。熊本宣言 2013 は本邦における熊本スタディのエビデンスに基づき、合併症予防の観点から HbA1c の目標値を7%未満とし、より厳格な目標を目指す症例には6%未満、厳格な管理が困難な症例(低血糖リスクが高い症例など)においては、より緩徐な目標である HbA1c 8%未満を目指すことを示したものである。高齢者糖尿病の血糖コントロール目標は、ADL や認知機能、併存症の有無、また重症低血糖リスクが高い薬剤(インスリン、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))の使用の有無により、高齢者の目標 HbA1c 値を個別に定めることを推奨したものである。安全に血糖管理を行うために HbA1c の目標値の設定に十分な配慮が必要であり、併存症や ADL、認知機能、使用薬剤の情報を含めた詳細な情報収集が重要である。

2) 2型糖尿病における肥満合併の評価の重要性 (Step 1)

2型糖尿病の病態であるインスリン分泌不全およびインスリン抵抗性を臨床的に評価するには、インスリン分泌指数(II, insulinogenic index)やC-peptide indexなどのインスリン分泌能に関する指標やHOMA-IRなどのインスリン抵抗性に関する指標が有用であるが、common diseaseである2型糖尿病全例に対してそれらの評価を行うことは現実的には困難と考えられる。非専門医が適正な薬剤選択を行う一助になることを重要な命題とした本アルゴリズムにおいては、2型糖尿病の病態をある程度判別できる臨床指標として肥満の有無を採用した。本邦における肥満の定



薬物療法開始後は、およそ3か月ごとに治療法の再評価と修正を検討する

目標HbA1cを達成できなかった場合は、病態や合併症に沿った食事療法、運動療法、生活習慣改善を促すと同時に、冒頭に立ち返り、インスリン適応の再評価も含めて薬剤の追加等を検討する

Fig. 2 2型糖尿病の薬物療法のアルゴリズム

義は Body mass index (BMI) 25 kg/m² 以上であり³⁰⁾, 2 型糖尿病の薬剤選択においては BMI を評価することを推奨する。肥満度 (BMI) とインスリン抵抗性には正相関があるため³¹⁾, 肥満度が高い症例ではインスリン抵抗性の 2 型糖尿病の病態への寄与度が高いと考えられ, それに合った薬剤選択を考慮する。ただし, 日本人を含めたアジア人は欧米人に比較し, 低い BMI においても内臓脂肪蓄積が多く, BMI により非肥満に分類される場合も内臓脂肪蓄積によるインスリン抵抗性を認める症例が散見される^{4, 32, 33)}。BMI に加えウエスト周囲長を同時に評価することで, 内臓脂肪蓄積過剰の有無をより正確に判断できると考えられる。なお, 日本人において内臓脂肪蓄積過剰が疑われるウエスト周囲長は, 男性 85 cm 以上, 女性 90 cm 以上である³⁰⁾。肥満症例における薬剤の候補としては, インスリン分泌非促進系のビグアナイド薬, SGLT2 阻害薬, チアゾリジン薬などに加え, インスリン分泌促進系薬剤の中では体重減少効果が期待できる GLP-1 受容体作動薬やインスリン抵抗性改善作用を併せ持つイメグリミンも良い適応であると考えられる。2023 年 4 月に上市された持続性 GIP/GLP-1 受容体作動薬チルゼパチドは日本人においても血糖改善効果が非常に高く, 同時に用量依存性の強力な体重減少効果も認めることから^{34, 35)}, 肥満・インスリン抵抗性を基盤とした糖尿病においては糖代謝のみならず, 脂質代謝改善効果なども期待できるため良い適応であろう。

非肥満の 2 型糖尿病の多くは, インスリン分泌不全が病態の主体であるため, インスリン分泌促進系薬剤を中心に薬剤選択を行う。DPP-4 阻害薬は本邦の 2 型糖尿病の初回処方として最も多く選択されており, 中でも高齢者での処方割合は極めて高く, DPP-4 阻害薬の高齢者における安全性への期待の大きさが示唆される²⁵⁾。アジア人においては血糖降下作用がより強いとする報告も見られ^{36, 37)}, 安全性と有効性の観点から非肥満の 2 型糖尿病には良い適応であると考えられる。DPP-4 阻害薬の心血管系への安全性を検討した多くの大規模試験の成績も見る限り心血管疾患のリスクを高める可能性は低いと思われるが³⁸⁻⁴⁰⁾, 一部の DPP-4 阻害薬では心不全リスクを高めることが報告されており, 心不全リスクの高い症例においては注意が必要である⁴¹⁾。スルホニル尿素 (SU) 薬は血糖非依存性のインスリン分泌促進薬であり, 低血糖リスクが高い⁴²⁾。食後高血糖が顕著な症例ではグリニド薬や α -グルコシダーゼ阻害薬も良い候補薬となる。メトホルミンは日本人において非肥満においても肥満と同程度の HbA1c 低下作用を示すことから, 非肥満例でも候補薬の一つとなりうる^{43, 44)}。非肥満者のなかには高齢者を中心としてやせ (BMI 18.5 kg/m² 未満) の症例が含まれ

てくる。体重減少をきたしやすい糖尿病治療薬 (GLP-1 受容体作動薬および SGLT2 阻害薬) を痩せの症例に使用する場合には¹⁶⁾, サルコペニアやフレイルなどの老年症候群のリスクを高める可能性があるため, 注意が必要である。前述したように日本人 2 型糖尿病を対象としたチルゼパチドの臨床試験において, 体重減少効果が顕著であることが明示されており^{34, 35)}, BMI 23 kg/m² 未満の症例や, 高齢者での使用実績がないことから, 安全性の観点から非肥満の症例における候補薬剤に挙げることは見送った。

3) 安全性への配慮 (Step 2)

糖尿病治療薬に求められる最重要事項は「安全に血糖を下げること」である。本アルゴリズムでは, 有効性と安全性への配慮から血糖降下作用の強さ, 低血糖リスク, 各種臓器障害 (腎機能障害, 肝障害 (特に肝硬変), 心血管障害, および心不全) を有する症例における各糖尿病治療薬の注意すべき点 (特に禁忌), また新たに特徴的な副作用を加え Table 1 にまとめた。加えて, 特に注意を要する例として 1) 低血糖リスクの高い SU 薬およびグリニド薬の高齢者への使用に関する注意喚起, 2) 頻度の高い併存症である腎機能障害合併時の薬剤選択の注意点, 3) 心不全合併例における禁忌薬をフロー中に記載した。

各種糖尿病治療薬の HbA1c 低下効果を検証したネットワークメタ解析の結果によると, GLP-1 受容体作動薬が最も HbA1c の降下作用が強く, メトホルミン, ピオグリタゾン, SU 薬が続いた⁴⁵⁾。メトホルミンの血糖降下作用には用量依存性があり, 高用量では強力な血糖降下作用を示す。また, チアゾリジン薬は脂肪組織や骨格筋などのインスリン感受性を改善することにより血糖降下作用を示すため, 肥満例においてその効果が大きい。チルゼパチドは日本人 2 型糖尿病において GLP-1 受容体作動薬デュラグルチドより HbA1c を有意に低下させ, HbA1c 5.7 % 未満の達成率も高かったことから, 血糖正常化を目指す場合には良い選択肢となると考えられる^{34, 35)}。

低血糖リスクに対する安全性は糖尿病治療薬に求められる安全性指標の中でも最も重要なものの一つである。単剤においては, 血糖非依存性インスリン分泌促進薬である SU 薬とグリニド薬以外の低血糖リスクは概して低い。SU 薬は低血糖リスクの高い糖尿病治療薬の一つである。糖尿病治療に関連した重症低血糖の調査委員会報告によると, 重症低血糖で搬送された 2 型糖尿病患者の約 3 割 (非インスリン使用者の約 85 %) が SU 薬服用者であった⁴²⁾。特に注意が必要な点として, 重症低血糖搬送 2 型糖尿病の多くは高齢者であり, 高齢者に対する SU 薬の使用は特に注意が必

Table 1 安全な血糖管理達成のための糖尿病薬の血糖降下作用・低血糖リスク・禁忌・服薬継続率・コストのまとめ—本邦における初回処方の頻度順の並びで比較—

| 考慮する項目 | DPP-4阻害薬 | ビグアナイド薬 | SGLT2阻害薬 | スルホニル尿素 (SU) 薬 | α -グルコシダーゼ阻害薬 | チアゾリジン薬 | 速効型インスリン分泌促進薬 (グリニド薬) | GLP-1受容体作動薬 | イメグリミン | チルゼパチド |
|-----------------|------------------------|---|--------------------------|------------------------------|----------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|--|---|
| 血糖降下作用 | 中 | 高 (用量依存性あり) | 中 | 高 | 食後高血糖改善 | 中 (肥満者では効果大) | 食後高血糖改善 | 高 | 中 | 高 |
| 低血糖リスク (単剤において) | 低 | 低 | 低 | 高 | 低 | 低 | 中 | 低 | 低 | 低 |
| 体重への影響 | 不変 | 不変～減 | 減 | 増 | 不変 | 増 | 増 | 減 | 不変 | 減 BMI 23kg/m ² 未満の患者での有効性及び安全性は検討されていない |
| 腎機能 | 一部の腎排泄型薬剤では減量要 | 腎障害例では減量要 重篤な腎機能障害では禁忌 | 重篤な腎機能障害では効果なし | 要注意 (低血糖) 重篤な腎機能障害では禁忌 | | 重篤な腎機能障害では禁忌 | 要注意 (低血糖) ナテグリニドは重篤な腎機能障害では禁忌 | エキセナチドは重篤な腎機能障害では禁忌 | eGFR45ml/min/1.73 m ² 未満には非推奨 | |
| 肝機能 | ビルダグリブチンは重篤な肝機能障害では禁忌 | 重篤な肝機能障害では禁忌 | | 重篤な肝機能障害では禁忌 | | 重篤な肝機能障害では禁忌 | 要注意 (低血糖) | | 重度肝機能障害のある患者での臨床試験なし | |
| 心血管障害 | | 心筋梗塞など循環動態不安定な症例では禁忌 | | 重症低血糖のリスクに特別な配慮が必要 | | | | | | |
| 心不全 | 一部の薬剤では心不全リスクを高める可能性あり | 禁忌 | | | | 禁忌 | | | | |
| 特徴的な副作用 | 水溶性類天疱瘡 間質性肺炎 | 消化器症状 乳酸アシドーシス ビタミンB12欠乏 (長期服用例) | 尿路・性感感染症 正常血糖ケトアシドーシス | 血球減少 再生不良性貧血 | 肝機能障害 消化器症状 (特に腹部膨満) | 浮腫 骨密度低下 膀胱がんのリスク (長期服用例) | 肝機能障害 | 消化器症状 急性膵炎 胆石 胆嚢・胆管炎 | 消化器症状 | 消化器症状 急性膵炎 胆石 胆嚢・胆管炎 |
| 服薬継続率 | 高 (特に週1回薬剤) | 中 (消化器症状など) | 中 (頻尿・性感感染症など) | 中 (体重増加・低血糖など) | 低 (服用法・消化器症状など) | 中 (浮腫・体重増加など) | 低 (服用法・低血糖など) | 中 (注射・服用法、消化器症状など) | 中 (消化器症状) | 中 (消化器症状) |
| コスト | 中 | 低 | 中～高 | 低 | 中 | 低 | 中 | 高 | 中 | 高 |
| 効果の持続性 | 低～中 | 中 | 高 | 低 | 低 | 高 | | 高 | | |

要である。

糖尿病治療薬による体重への影響は上述した肥満の是正および老年症候群の予防の観点から重要な要素である。SGLT2阻害薬は、プラセボ対照群に比して2 kg程度の体重減少が報告されており¹⁶⁾、肥満2型糖尿病に適している。GLP-1受容体作動薬も体重減少効果が報告されている薬物であり、肥満2型糖尿病に適する。体重減少効果はプラセボ対照群に比して平均2 kg程度と報告されている¹⁶⁾。近年報告された日本人2型糖尿病に対する経口セマグルチドの有用性の検討でも、高用量では有意な体重減少(2.0～3.0 kg)が認められている^{46,47)}。GLP-1受容体作動薬の体重減少効果は薬剤によって異なるため、GLP-1受容体作動薬に体重減少効果を期待する場合は、より体重減少効果の高いセマグルチド等の使用を考慮する。 α -グルコシダーゼ阻害薬においてもミグリトール投与により日本人肥満2型糖尿病患者の体重が減少したとの報告がある⁴⁸⁾。一方、SU薬では、プラセボ対照群に比して体重を2 kg程度増加させたとの報告が多く、ピオグリタゾンも、1～4 kgの体重増加をきたすとの報告があり⁴⁹⁾、浮腫も併発しやすい。BMI 23 kg/m²以上の日本人2型糖尿病において、チルゼパチド5, 10, 15 mgはGLP-1受容体作動薬デュラグルチド0.75 mgよりも有意に体重を減少させており³⁴⁾、海外で実施されたSURPASS-2試験においても、チルゼパチド5, 10, および15 mg群は

いずれもGLP-1受容体作動薬セマグルチド1.0 mg群よりも有意に体重が減少していたことから⁵⁰⁾、チルゼパチドの体重減少効果は既存の糖尿病治療薬の中で最も高いと考えられる。肥満度の高い2型糖尿病では良い適応であるものの、本邦においてはBMI 23 kg/m²未満の症例の使用実績がほとんどないことから、現時点では非肥満(特にやせ)の症例への適応については極めて慎重に判断する必要がある。

腎機能障害合併例においては、多くの糖尿病治療薬の使用に際し注意が必要である。血糖非依存性インスリン分泌促進薬(SU薬およびグリニド薬)の多くは腎排泄型であるため、腎機能低下者では低血糖リスクが高まる可能性がある(SU薬およびナテグリニドは重篤な腎機能障害では禁忌)⁴²⁾。レパグリニドは胆汁排泄型のグリニド薬であるため、他剤に比較すると腎障害例でも比較的 safely に使用可能である。また、ミチグリニドも代謝産物に血糖降下作用がないため、腎機能低下例にも比較的 safely に使用できる。メトホルミンは腎機能低下例においては乳酸アシドーシスのリスクが高まることから、eGFR 30 mL/min/1.73 m²未満の症例においては禁忌、30 ≤ eGFR (mL/min/1.73 m²) < 45の症例、45 ≤ eGFR (mL/min/1.73 m²) < 60の症例においてはそれぞれ1日最高投与量750 mg, 1,500 mgが目安とされている²⁸⁾。ピオグリタゾンは海外においては腎機能低下時でも使用可能とされているが、本

邦においては重篤な腎機能障害例では禁忌となっている。SGLT2 阻害薬は腎機能低下時にはその血糖降下作用が減弱するため、重度の腎機能低下例では血糖降下作用が期待できない点に注意が必要である。

肝機能障害においては、重度の場合にはビグアナイド薬、SU 薬、チアゾリジン薬が禁忌となる（重篤な肝障害はインスリンの相対的適応である）。心血管系については循環動態不安定な状況や心不全ではビグアナイド薬は禁忌とされているが、欧米では心不全合併糖尿病におけるメトホルミンの心不全入院や死亡リスク低下の報告⁵¹⁻⁵³から、心不全例のメトホルミンの禁忌は解除されている（ただし循環動態不安定な急性心不全などは禁忌）。最近のうっ血性心不全合併 2 型糖尿病におけるメトホルミンの使用と総死亡および心不全入院の関連を見た観察研究のメタ解析においても、メトホルミンによる総死亡および心不全による入院リスクの有意な低減が認められ⁵⁴、さらに左室駆出率の低下した心不全⁵⁵および左室駆出率が保たれた心不全⁵⁶を合併した 2 型糖尿病におけるメトホルミン使用は予後を有意に改善することも示されている。わが国においても代償期の心不全におけるメトホルミンの使用についての安全性に関するエビデンスの蓄積が待たれる。チアゾリジン薬はステージ C 以上の症候性心不全患者には禁忌であり、ステージ A、ステージ B においても、体液貯留に対して用量調節や塩分制限、利尿薬併用などを考慮する必要があるとされている。

今回のアルゴリズムの改訂における安全性へのさらなる配慮として、各糖尿病薬に特徴的な副作用について Table 1 に追記した。本ステートメントではいくつかについて概説する。頻度は低いものの DPP-4 阻害薬開始後に自己免疫性水泡症の一つである水泡性類天疱瘡を発症する場合がある。同疾患は全身性に水泡、びらんを発症するため、時に細菌感染を起こし、敗血症および DIC を併発することがあるため注意が必要である⁵⁷。ビグアナイド薬による重篤な副作用には乳酸アシドーシスがあり、多くは高度腎機能障害合併例の報告であるものの、腎機能正常の非高齢者での発症の報告もあり、特に脱水や過剰飲酒に注意が必要である。チアゾリジン薬は長期使用により骨密度低下のリスクが高まること、女性では骨折リスクが高まること⁵⁸が日本人データで示されているため⁵⁸、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。またチアゾリジン薬の長期使用は膀胱がんのリスク増加と関連する可能性があるため（ただし発生率は非常に低く、リスク増加も小さい⁵⁹⁻⁶¹）、膀胱がん合併者ではその使用は避ける。チアゾリジン薬開始時には膀胱がん発症のリスクを説明し、定期的に尿検査を実施する必要がある。GLP-1 受容体作動薬使用によりリスクが

高まる疾患としては、胆石、胆嚢炎、胆管炎、胆汁うっ滞性黄疸が挙げられる。胆石合併例や急性胆道系感染症の既往がある症例ではその適応を慎重に判断する必要がある。大規模臨床試験のメタ解析においては膵癌や膵炎のリスクの上昇は認められていない⁶²。SGLT2 阻害薬の服用については、正常血糖ケトアシドーシスに対する注意が必要である。SGLT2 阻害薬の投与により、尿糖排泄が増加し、血糖および血中インスリンが低下し、グルカゴン/インスリン比が増加するため、肝臓での糖産生の増加および脂肪組織での脂肪分解の亢進が起り、エネルギー代謝が脂肪利用に傾くことになる。インスリンの欠乏やシックデイなどの際には、ケトン体が急増し、血糖値が正常であるにもかかわらずケトアシドーシスをきたすリスクがある。また尿路・性器感染症も SGLT2 阻害薬に特徴的な副作用で、発症頻度も高いことから注意が必要である⁶³。チルゼパチドは本邦において使用実績に乏しいものの、その薬理作用からは GLP-1 受容体作動薬と同様の胆石、急性胆道系感染症のリスクが想定され、海外からの副作用をまとめた研究では頻度は低いものの（いずれも 1% 未満）胆石、急性胆道系感染症、急性膵炎が報告されており⁶⁴、これらの発現には注意を要する。

4) Additional benefits を考慮すべき併存疾患 (Step 3)

海外を中心に SGLT2 阻害薬および GLP-1 受容体作動薬の慢性腎臓病（特に顕性腎症）、心血管疾患、および心不全に対する効果を検証した大規模臨床試験の成績が多数報告され、その有用性が示されていることから、本アルゴリズムでは additional benefits を考慮すべき疾患として心血管疾患、心不全、慢性腎臓病（特に顕性腎症）を取り上げている。残念ながら本邦からの報告に乏しく、採用したエビデンスのほとんどが海外からのものであることに注意が必要であるが、これらの併存症に対する SGLT2 阻害薬および GLP-1 受容体作動薬の有用性は妥当と思われる。しかしながら、一部の心血管イベント（非致死性脳卒中）に対する抑制効果は HbA1c の低下で説明できるとする報告もあり⁶⁵、これらの治療薬による臓器保護効果が血糖コントロールと完全に独立したものではない可能性があり、今後、さらなるメカニズムの解明が待たれるところである。また、最近上市されたチルゼパチドについては、SGLT2 阻害薬や GLP-1 受容体作動薬と同様、心血管系アウトカム⁶⁶の安全性評価についてのメタ解析がすでに実施されており、少なくとも主要心血管疾患の発症や総死亡および心血管死のリスクを高めないことが明らかとなっている⁶⁶。チルゼパチドは GLP-1 および GIP 受容体へ高い親和性で結合するが、in vitro

の検討から GIP 受容体結合親和性は内因性 GIP と同等、GLP-1 受容体結合親和性は内因性 GLP-1 の5倍低いと報告されており、生体内で GLP-1 受容体作動薬とは異なる薬理作用を有すると考えられる。チルゼパチドの心・腎イベント等の抑制効果が明らかとなるか今後のエビデンスの蓄積が待たれる。

i) 心血管疾患

心血管疾患の合併もしくはハイリスクの2型糖尿病患者を対象とし、主要有害心血管イベント (MACE: 心血管死+非致死性心筋梗塞+非致死性虚血性脳卒中) を主要評価項目とした SGLT2 阻害薬の大規模臨床試験 (EMPA-REG, CANVAS, DECLARE TIMI 58) はいずれも MACE の有意な発症抑制効果を示しており⁶⁷⁻⁶⁹、これらの試験のメタ解析でも同様の結果が得られている^{70,71}。一方、GLP-1 受容体作動薬についてはヒト由来 GLP-1 受容体作動薬の大規模臨床試験のいくつか (LEADER, SUSTAIN6, Harmony outcomes) において MACE の有意な減少を認めており⁷²⁻⁷⁴、メタ解析でも同様の結果であった⁶⁹。日本人を対象とした大規模臨床試験がないこと、日本人の心血管疾患の発症リスクは欧米人より低いことなどを考慮する必要はあるが、上述した多数の質の高いエビデンスに基づき、心血管疾患を合併した2型糖尿病においては、SGLT2 阻害薬、次いで GLP-1 受容体作動薬を推奨度の高い候補薬とした。

ii) 心不全

糖尿病患者は症状がなくても、将来の心不全のリスクが高い「前心不全状態」と考えられており、心不全の評価と適切な治療は重要である。心血管疾患リスクの高い2型糖尿病患者を対象とした心血管安全性試験において、SGLT2 阻害薬 (エンパグリフロジン, カナグリフロジン, ダパグリフロジン) の心不全予防に対する有用性が示されており⁶⁷⁻⁶⁹、アジア人サブ解析においても同様の結果が得られている⁷⁵。また、日本や韓国を含む国々において SGLT2 阻害薬と DPP-4 阻害薬の心血管安全性を比較したリアルワールド・エビデンスにおいて、SGLT2 阻害薬の心不全予防に対する有用性が確認されている⁷⁶。さらに、2型糖尿病の有無にかかわらず左室駆出率の低下した心不全患者を対象とした臨床試験において、心不全の増悪及び心血管死を有意に低下させることが示されており^{77,78}、メタ解析でも同様の結果であった⁷⁹。さらに左室駆出率が保たれた心不全患者においても、2型糖尿病の有無にかかわらず、心不全の増悪及び心血管死を有意に低下させることも報告されている^{80,81}。以上のエビデンスから、心不全合併2型糖尿病においては、SGLT2 阻害薬を第一選択薬とした。

心血管安全性試験における GLP-1 受容体作動薬の心

不全予防に対する有用性は一貫しないものの、メタ解析においては GLP-1 受容体作動薬がクラスとして心不全予防に有用であることが示されている⁸²。しかしながら日本人における有用性は現時点では明らかでない。一方、左室駆出率の低下した急性心不全を対象にリラグルチドの安全性を評価した FIGHT 試験において、糖尿病合併例では心不全リスクがむしろ増大することが報告されており⁸³、心不全の病態、ステージ毎の有用性や作用機序について引き続き研究が必要である。

iii) 慢性腎臓病 (特に顕性腎症)

心血管疾患リスクの高い2型糖尿病患者を対象とした心血管安全性試験のサブ解析、探索的解析において、SGLT2 阻害薬 (エンパグリフロジン, カナグリフロジン, ダパグリフロジン) の複合腎イベント抑制に対する有用性が示されている⁶⁷⁻⁶⁹。カナグリフロジンの試験においては厳格な複合腎エンドポイント (血清クレアチニンの倍化+末期腎不全+腎死) を設定した再解析が行われ、有意なイベント抑制、腎機能低下の軽減、アルブミン尿の減少が認められた⁸⁴。さらに、腎エンドポイントを主要評価項目に設定した SGLT2 阻害薬の有用性について検討した大規模臨床試験 DAPA-CKD, CREDENCE および EMPA-Kidney の結果が報告された⁸⁵⁻⁸⁷。DAPA-CKD の対象は2型糖尿病の有無を問わない慢性腎臓病 (eGFR 25~75 mL/分/1.73 m², 尿中アルブミン・クレアチニン比 [ACR] 200~5,000 mg/g) の患者 (非糖尿病患者を 32.5 % 含む)、一方 CREDENCE の対象はアルブミン尿を有する慢性腎臓病を伴う2型糖尿病患者 (eGFR 30~<90 mL/分/1.73 m², 尿中 ACR >300~5,000 mg/g), EMPA-Kidney の対象は eGFR 20~<45 mL/分/1.73 m², もしくは eGFR 45~<90 mL/分/1.73 m² かつ尿中 ACR 200 mg/g 以上の患者 (54.0 % が非糖尿病) であるが、ダパグリフロジン, カナグリフロジン, エンパグリフロジンいずれも有意な複合腎イベントの抑制効果が示されている。DAPA-CKD の探索的な解析において、慢性腎臓病の原疾患別のダパグリフロジンの腎保護効果の検討がなされ、原疾患による交互作用は認めなかったが、糖尿病性腎症における腎保護効果が明確となった⁸⁸。DAPA-CKD および CREDENCE における糖尿病患者のほとんどは顕性アルブミン尿 (尿中 ACR 300 mg/g 以上) の症例であることから、現時点での2型糖尿病における SGLT2 阻害薬の腎保護の明確なエビデンスは顕性腎症期相当の症例にほぼ限られたものであると解釈できる。この点を踏まえ、アルブミン尿 (特に顕性腎症期相当) を有する症例においては、血糖降下作用にかかわらず SGLT2 阻害薬を第一選択薬として考慮すべきであると記載している。一方、非アルブミン

尿症例においては、SGLT2 阻害薬または、後述する GLP-1 受容体を考慮すべきである。なお、高度腎機能障害 (eGFR 20 mL/分/1.73 m² 未満) を合併した糖尿病症例に対する SGLT2 阻害薬の腎保護効果は明らかでなく、また糖尿病薬としての効果も期待できない点には注意が必要である。

心血管疾患リスクの高い 2 型糖尿病患者を対象としたサブ解析において、GLP-1 受容体作動薬であるリラグルチドは主に持続性の顕性アルブミン尿の発症抑制により、複合腎エンドポイントの発症を抑制することが明らかになっている⁸⁹⁾。さらに、セマグルチドは心血管疾患リスクの高い 2 型糖尿病患者における腎複合エンドポイントを⁷³⁾、デュラグルチドは eGFR が 30~<60 mL/分/1.73 m² である 2 型糖尿病における eGFR の低下を抑制し、アルブミン尿を有意に減少させた⁹⁰⁾。腎機能低下 (eGFR 60 mL/min/1.73 m² 未満) を伴う 2 型糖尿病において複合心血管アウトカム (心血管死・非致死性心筋梗塞・非致死性脳梗塞) を減少させたとの報告⁹¹⁾ もあることから、アルブミン尿合併 2 型糖尿病における第二選択薬とした。非アルブミン尿症例には SGLT2 阻害薬または GLP-1 受容体作動薬を考慮する。

アルゴリズムには記載されていないが、考慮すべき併存疾患として本改訂から非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) を取り上げた。2 型糖尿病にしばしば合併する NAFLD について、NAFLD の進展抑制が期待される薬剤を選択することが考慮される。日本消化器病学会・日本肝臓学会 NAFLD/NASH 診療ガイドライン 2020 (改訂第 2 版) では、チアゾリジン薬の投与推奨および SGLT2 阻害薬・GLP-1 受容体作動薬の投与提案がなされている⁹²⁾。日本人のエビデンスとして、ピオグリタゾンやその代謝物の血中濃度と、肝組織における NAFLD の活動性改善の関連が示唆された報告や⁹³⁾、SGLT2 阻害薬が NAFLD の組織像を改善させる可能性を示唆する報告が存在する^{94~96)}。ピオグリタゾンによる NAFLD 改善には、脂肪細胞小型化、アディポカイン正常化、エネルギー流入の正常化が寄与していることが想定されており^{97,98)}、SGLT2 阻害薬については、血中インスリン濃度の低下からの肝グリコーゲン含量低下、脂肪酸酸化の促進、脂肪組織の脂肪分解の亢進などが想定されている⁹⁹⁾。海外からの報告で、体重減少効果の大きい GLP-1 受容体作動薬セマグルチドの NASH 患者に対する投与は、肝線維化の悪化を伴わない NASH の組織学的な改善効果を示しており¹⁰⁰⁾、その機序としては中枢神経系を介する食事量・体重減少、脂肪酸合成遺伝子や炎症性遺伝子の発現低下を介する肝脂肪合成の抑制、炎症細胞浸潤抑制等が想定されている¹⁰¹⁾。GLP-1/GIP 受容体作動薬チルゼパチドは

日本人において用量依存性の強力な体重減少効果が示されており^{34,35)}、高用量では NAFLD (NASH) の肝脂肪化や炎症細胞浸潤、風船様腫大を軽減できるとされる体重減少率 7 % 以上を達成できる可能性がある。日本人 2 型糖尿病を対象とした臨床試験で GLP-1 受容体作動薬や GLP-1/GIP 受容体作動薬の NAFLD に対する改善効果が今後実証されることが期待される。

5) 考慮すべき患者背景 (Step 4)

本アルゴリズムでは、考慮すべき患者背景として服薬遵守率と医療費を挙げた (Fig. 2 および Table 1)。糖尿病患者における服薬遵守率は血糖コントロールに影響するのみならず、心血管疾患、死亡や入院リスクとも関連するため、服薬遵守率への配慮は糖尿病診療において非常に重要である。医療費については各糖尿病治療薬の薬価に加え、それ以外の医療費も含めた総医療費をもとに患者負担を考慮する必要がある。

糖尿病に代表される慢性疾患は長期的にわたる薬物療法の必要性を患者が理解し、決められた用法・用量を守ることが求められる。服薬遵守率の低下は糖尿病治療薬の効果を減弱させるのみならず、不適切な治療強化による低血糖リスクの増加やポリファーマシーの要因となる。残念ながら、糖尿病治療薬の服薬遵守率は新規処方では 68.6 %、全処方では 78.1 % にとどまると報告されている¹⁰²⁾。2 型糖尿病患者を対象とした 8 つの観察研究のメタ解析 (n = 318,125) によると、服薬遵守率が高い群 (80 % 以上) は低い群 (80 % 未満) と比較し、総死亡および入院の相対リスク (95% 信頼区間) は 0.72 (0.62-0.82) および 0.90 (0.87-0.94) であり、心血管疾患の発症リスクを高めるとの報告もある¹⁰³⁾。海外からの報告において、2 型糖尿病の服薬遵守率と HbA1c の変化には有意な関連があり (遵守率 10 % の増加で HbA1c はおおよそ 0.15 % 低下する)^{104,105)}、本邦の 2 型糖尿病患者 1,022 名を対象としたアンケート調査においても、同様の結果が得られており、服薬回数が多いほど、また高齢の患者で服薬遵守率が低く、一包化の有無で遵守度に有意な差が認められた¹⁰⁶⁾。2 型糖尿病における服薬遵守率についてのシステマティックレビューとメタ解析の報告がなされており¹⁰⁷⁾、メトホルミンと SU 薬およびチアゾリジン薬の服薬遵守率の比較においては、SU 薬およびチアゾリジン薬はメトホルミンより有意に高く、チアゾリジン薬と SU 薬の比較においてはチアゾリジン薬の優位性が示されている。DPP-4 阻害薬はチアゾリジン薬または SU 薬よりも遵守率が高かった。服薬治療歴のない日本人 2 型糖尿病のビッグデータ薬と DPP-4 阻害薬導入後に薬物療法の強化を要するかを比較した後ろ向き研究においては、DPP-4 阻害薬の優位性が示されている¹⁰⁸⁾。食

前内服のグリニド薬および α -グルコシダーゼ阻害薬については、SU薬、ビッグアナイド薬、チアゾリジン薬より服薬遵守率が低いと考えられるが¹⁰⁹、他の薬剤を食前内服に統一するなどの工夫により遵守率を保てる可能性もある¹⁰⁶。以上のエビデンスに基づき、服薬遵守率を別表にまとめ、薬剤選択の一助とすることとした。高齢化が著しい本邦においては、服薬回数をなるべく減らし、一包化や合剤の使用を含めた服薬管理が重要と考えられる。

高齢者の増加とともに本邦の医療費は増加の一途をたどっている¹¹⁰。健康保険組合連合会の行った令和元年度生活習慣関連疾患医療費に関する調査において、糖尿病の医療費は脳血管障害、虚血性心疾患や人工透析を含めた生活習慣病関連10疾患のうち、入院医療費の第3位、入院外医療費の第1位であり、1日あたりの医療費も人工透析に次いで第2位と患者の経済的負担は大きい¹¹¹。また、高額な医療費は患者の服薬遵守率を低下させるため¹¹²、糖尿病治療薬の治療効果の減弱につながる可能性がある。本邦における各糖尿病治療薬の薬価についてはばらつきが大きく、高額な薬剤の選択は患者にとって大きな負担となるため、配慮が必要と考えられる。また、患者の負担する医療費は薬剤費に限らない。NDBを用いた調査における日本人2型糖尿病の初回処方開始後1年間の総医療費(年齢、性別、併存症、施設属性等で補正)は、ビッグアナイド薬が最も安く、チアゾリジン薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬が続き、最も1年間の総医療費が高かったのはGLP-1受容体作動薬であった²⁵。各糖尿病治療薬の薬価と治療開始後の総医療費を勘案した各薬剤の経済的負担度について別表にまとめた。患者の経済的負担の軽減のためには、ジェネリックの使用、ビッグアナイド薬等の薬価の安い薬への薬剤変更、複数のクラスの薬を併用している場合は配合薬への切り替え等を考慮する。

アルゴリズムには記載していないものの、考慮すべき要因として効果の持続性(durability)を本改訂でTable 1に追加した。チアゾリジン薬のロシグリタゾン、メトホルミン、SU薬のグリブリの3剤の血糖改善効果の持続性について検証したADOPT試験において、チアゾリジン薬がメトホルミンやSU薬よりも効果の持続性に優れていることが報告されている¹¹³。またピオグリタゾンとグリクラジドの比較でもピオグリタゾンが血糖改善効果の持続性の観点から優れていることが示されている¹¹⁴。近年報告されたGRADE試験では、メトホルミン治療を受けている2型糖尿病にシタグリプチン、グリメピリド、リラグルチド、グラルギンを追加し、HbA1c 7%以上に達するまでの期間を追跡調査しており、効果の持続性の点でリラグルチ

ド、グラルギンの他剤に対する優越性が示された¹¹⁵。また、ADOPT試験等の大規模臨床試験を対象としたSU薬、メトホルミン、チアゾリジン薬、DPP-4阻害薬、SGLT2阻害薬の血糖改善効果の持続性についての検討から、チアゾリジン薬およびSGLT2阻害薬の効果の持続性が高いことが明らかとなった¹¹⁶。さらに、 α -グルコシダーゼ阻害薬開始後のHbA1c低下の持続性は3年程度との報告がある¹¹⁷。以上の報告から、効果持続性の高い薬剤としてチアゾリジン薬、SGLT2阻害薬、GLP-1受容体作動薬を挙げ、低いものとしてSU薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬を挙げた。

6) 定期的な治療効果の判定と治療調整の必要性の判断

本アルゴリズムにおいては、目標HbA1cを達成できなかった場合の治療強化の遅れを避けるため、薬物療法開始後およそ3か月ごとに治療法の再評価と修正を検討することとした。糖尿病の病態や腎症等の合併症に沿った食事療法、運動療法、生活習慣の改善を促すと同時に、アルゴリズムの冒頭に立ち返ってインスリンの適応も再評価した後、薬剤の追加、増量、変更等を検討する。

糖尿病患者における高血糖の放置は、その後の糖尿病細小血管症、大血管症の発症や死亡リスクを高め^{118,119}、不適切な血糖コントロールは糖尿病治療薬の開始や治療強化の遅れ(clinical inertia)によって少なくとも一部は引き起こされる¹²⁰。米国の研究において、糖尿病治療薬の開始および治療強化の対象となる糖尿病患者において、6か月以内に適正に治療開始および治療強化がなされなかった者の割合はそれぞれ37%および18%と報告されており¹²¹、別の報告においてもHbA1cが9%以上の2型糖尿病患者のうち44%は6か月以内に治療強化を受けていなかった¹²²。以上より、clinical inertiaは一般的であり、目標のHbA1cを達成できていない場合は速やかな治療調整が求められる。ADAは3~6か月ごとの治療効果の判定と治療調整を検討することを推奨しているが⁹、本アルゴリズムにおいては、本邦の糖尿病患者の通院頻度も加味して、治療法の再評価と修正を検討するサイクルをおよそ3か月ごととし、糖尿病の病態や腎症等の合併症に沿った食事療法、運動療法、生活習慣の改善を促すと同時に、薬物療法の修正を検討することとした。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 坊内良太郎: 講演料(住友ファーマ、アストラゼネカ、ノボノルディスクファーマ)、研究費・助成金などの総額(住友ファーマ)、太田康晴: 研究費・助成金などの総額(鈴木万平糖尿病財団)、奨学(奨励)寄附金などの総額(住友ファーマ、日本

ベーリンガーインゲルハイム), 矢部大介: 講演料 (ノボノルディスクファーマ, 日本ベーリンガーインゲルハイム, 日本イーライリリー, サノフィ, 協和キリン, 住友ファーマ), 研究費・助成金などの総額 (テルモ, 日本ベーリンガーインゲルハイム), 企業などが提供する寄附講座 (ノボノルディスクファーマ, 大正薬品, アークレー), 西村理明: 講演料 (サノフィ, 日本メドトロニック, 日本ベーリンガーインゲルハイム, 帝人ファーマ, キッセイ薬品工業, 日本イーライリリー, ノボノルディスクファーマ, アステラス製薬, アボット, 住友ファーマ, アストラゼネカ, 興和, 小野薬品工業), 研究費・助成金などの総額 (三菱電機), 奨学 (奨励) 寄附金などの総額 (大正製薬, 小野薬品工業, 日本ベーリンガーインゲルハイム, アボット, 住友ファーマ), 原田範雄: 研究費・助成金などの総額 (田辺三菱製薬), 奨学 (奨励) 寄附金などの総額 (田辺三菱製薬, 小野薬品工業, 住友ファーマ), 神谷英紀: 講演料 (ノボノルディスクファーマ, サノフィ, 住友ファーマ, 日本イーライリリー, 日本ベーリンガーインゲルハイム, 第一三共, アストラゼネカ, 小野薬品工業, キッセイ薬品工業, 田辺三菱製薬, 興和, ノバルティスファーマ, MSD, 三和化学研究所, 大塚製薬), 研究費・助成金などの総額 (小野薬品工業, 日本イーライリリー, キッセイ薬品工業), 奨学 (奨励) 寄附金などの総額 (小野薬品工業, 大正製薬, 住友ファーマ, 武田薬品工業, 田辺三菱製薬, 日本たばこ産業, ノボノルディスクファーマ), 鈴木 亮: 講演料 (ノボノルディスクファーマ, サノフィ, 住友ファーマ, アステラス製薬, 興和, MSD, 日本イーライリリー, 田辺三菱製薬, 帝人ヘルスケア), 研究費・助成金などの総額 (住友ファーマ) 奨学 (奨励) 寄附金などの総額 (日本ベーリンガーインゲルハイム), 山内敏正: 講演料 (小野薬品工業, 武田薬品工業, MSD, 住友ファーマ, 帝人ヘルスケア, 日本ベーリンガーインゲルハイム, ノボノルディスクファーマ), 研究費・助成金などの総額 (興和, ミノファージェン製薬, ニプロ), 奨学 (奨励) 寄附金などの総額 (ノボノルディスクファーマ, 田辺三菱製薬, 協和キリン, 武田薬品工業, 小野薬品工業, 大日本住友製薬), 企業などが提供する寄附講座 (小野薬品工業, 田辺三菱製薬, ノボノルディスクファーマ, 日本ベーリンガーインゲルハイム, 興和, 朝日生命保険相互会社)

文 献

- 1) 糖尿病診断基準に関する調査検討委員会 (2012) 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告 (国際標準化対応版). 糖尿病 55: 485-504
- 2) Fukushima M, Usami M, Ikeda M, Nakai Y, Taniguchi A, Matsuura T, Suzuki H, Kurose T, Yamada Y, Seino Y (2004) Insulin secretion and insulin sensitivity at different stages of glucose tolerance: a

cross-sectional study of Japanese type 2 diabetes. *Metabolism* 53: 831-835

- 3) Tripathy D, Carlsson M, Almgren P, Isomaa B, Taskinen MR, Tuomi T, Groop LC (2000) Insulin secretion and insulin sensitivity in relation to glucose tolerance: lessons from the Botnia Study. *Diabetes* 49: 975-980
- 4) Kodama K, Tojjar D, Yamada S, Toda K, Patel CJ, Butte AJ (2013) Ethnic differences in the relationship between insulin sensitivity and insulin response: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 36: 1789-1796
- 5) Matsumoto K, Miyake S, Yano M, Ueki Y, Yamaguchi Y, Akazawa S, Tominaga Y (1997) Glucose tolerance, insulin secretion, and insulin sensitivity in nonobese and obese Japanese subjects. *Diabetes Care* 20: 1562-1568
- 6) Yoshinari M, Hirakawa Y, Hata J, Higashioka M, Honda T, Yoshida D, Mukai N, Nakamura U, Kitazono T, Ninomiya T (2021) Comparison of the contributions of impaired beta cell function and insulin resistance to the development of type 2 diabetes in a Japanese community: the Hisayama Study. *Diabetologia* 64: 1775-1784
- 7) Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC (2003) Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 52: 102-110
- 8) Kou K, Saisho Y, Satoh S, Yamada T, Itoh H (2013) Change in β -cell mass in Japanese nondiabetic obese individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 98: 3724-3730
- 9) Westermark P, Wilander E (1978) The influence of amyloid deposits on the islet volume in maturity onset diabetes mellitus. *Diabetologia* 15: 417-421
- 10) Kamata K, Mizukami H, Inaba W, Tsuboi K, Tateishi Y, Yoshida T, Yagihashi S (2014) Islet amyloid with macrophage migration correlates with augmented β -cell deficits in type 2 diabetic patients. *Amyloid* 21: 191-201
- 11) Yasuda K, Miyake K, Horikawa Y, Hara K, Osawa H, Furuta H, Hirota Y, Mori H, Jonsson A, Sato Y, Yamagata K, Hinokio Y, Wang HY, Tanahashi T, Nakamura N, Oka Y, Iwasaki N, Iwamoto Y, Yamada Y, Seino Y, Maegawa H, Kashiwagi A, Takeda J, Maeda E, Shin HD, Cho YM, Park KS, Lee HK, Ng MC, Ma RC, So WY, Chan JC, Lyssenko V, Tuomi T, Nilsson P, Groop L, Kamatani N, Sekine A, Nakamura Y, Yamamoto K, Yoshida T, Tokunaga K, Itakura M, Makino H, Nanjo K, Kadowaki T, Kasuga M (2008) Variants in *KCNQ1* are associated with susceptibility to type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet* 40:

- 1092-1097
- 12) Unoki H, Takahashi A, Kawaguchi T, Hara K, Horikoshi M, Andersen G, Ng DP, Holmkvist J, Borch-Johnsen K, Jørgensen T, Sandbaek A, Lauritzen T, Hansen T, Nurbaya S, Tsunoda T, Kubo M, Babazono T, Hirose H, Hayashi M, Iwamoto Y, Kashiwagi A, Kaku K, Kawamori R, Tai ES, Pedersen O, Kamatani N, Kadowaki T, Kikkawa R, Nakamura Y, Maeda S (2008) SNPs in KCNQ1 are associated with susceptibility to type 2 diabetes in East Asian and European populations. *Nat Genet* 40: 1098-1102
 - 13) Yamauchi T, Hara K, Maeda S, Yasuda K, Takahashi A, Horikoshi M, Nakamura M, Fujita H, Grarup N, Cauchi S, Ng DP, Ma RC, Tsunoda T, Kubo M, Watada H, Maegawa H, Okada-Iwabu M, Iwabu M, Shojima N, Shin HD, Andersen G, Witte DR, Jørgensen T, Lauritzen T, Sandbæk A, Hansen T, Ohshige T, Omori S, Saito I, Kaku K, Hirose H, So WY, Beury D, Chan JC, Park KS, Tai ES, Ito C, Tanaka Y, Kashiwagi A, Kawamori R, Kasuga M, Froguel P, Pedersen O, Kamatani N, Nakamura Y, Kadowaki T (2010) A genome-wide association study in the Japanese population identifies susceptibility loci for type 2 diabetes at UBE2E2 and C2CD4A-C2CD4B. *Nat Genet* 42: 864-868
 - 14) Suzuki K, Akiyama M, Ishigaki K, Kanai M, Hosoe J, Shojima N, Hozawa A, Kadota A, Kuriki K, Naito M, Tanno K, Ishigaki Y, Hirata M, Matsuda K, Iwata N, Ikeda M, Sawada N, Yamaji T, Iwasaki M, Ikegawa S, Maeda S, Murakami Y, Wakai K, Tsugane S, Sasaki M, Yamamoto M, Okada Y, Kubo M, Kamatani Y, Horikoshi M, Yamauchi T, Kadowaki T (2019) Identification of 28 new susceptibility loci for type 2 diabetes in the Japanese population. *Nat Genet* 51: 379-386
 - 15) Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA (2008) 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359: 1577-1589
 - 16) Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, Wilson LM, Suarez-Cuervo C, Berger Z, Chu Y, Iyoha E, Segal JB, Bolen S (2016) Diabetes Medications as Monotherapy or Metformin-Based Combination Therapy for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 164: 740-751
 - 17) Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, Wexler DJ, Buse JB. (2018) Management of hyperglycaemia in Type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 61: 2461-2498
 - 18) Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, Wexler DJ, Buse JB. (2018) 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
 - 19) American Diabetes Association Professional Practice Committee (2022) 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care* 45 (Suppl. 1): S125-S143
 - 20) Araki E, Goto A, Kondo T, Noda M, Noto H, Origasa H, Osawa H, Taguchi A, Tanizawa Y, Tobe K, Yoshioka N (2020) Japanese Clinical Practice Guideline for Diabetes 2019. *Diabetol Int* 11: 165-223
 - 21) Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N, Shichiri M (1995) 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
 - 22) Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, Kato M, Okahata S, Katsuyama H, Haraguchi M, Morita A, Ohashi K, Hara K, Morise A, Izumi K, Ishizuka N, Ohashi Y, Noda M, Kadowaki T; J-DOIT3 Study Group (2017) Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-DOIT3): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 5: 951-964
 - 23) Kohro T, Yamazaki T, Sato H, Harada K, Ohe K, Komuro I, Nagai R (2013) Trends in antidiabetic prescription patterns in Japan from 2005 to 2011. *Int Heart J* 54: 93-97
 - 24) Nishimura R, Kato H, Kisanuki K, Oh A, Hiroi S, Onishi Y, Guelfucci F, Shimasaki Y (2019) Treatment patterns, persistence and adherence rates in patients with type 2 diabetes mellitus in Japan: a claims-based cohort study. *BMJ Open* 9: e025806
 - 25) Bouchi R, Sugiyama T, Goto A, Imai K, Ihana-Sugiyama N, Ohsugi M, Yamauchi T, Kadowaki T, Ueki K (2022) Retrospective nationwide study on the trends in first-line antidiabetic medication for patients with type 2 diabetes in Japan. *J Diabetes Investig* 13: 280-291
 - 26) Fang M, Wang D, Coresh J, Selvin E (2021) Trends in Diabetes Treatment and Control in U.S. Adults, 1999-2018. *N Engl J Med* 384: 2219-2228
 - 27) The Committee on the Proper Use of SGLT2 Inhibitors (2020) Recommendations on the proper use of

- SGLT2 inhibitors. *Diabetol Int* 11: 1-5
- 28) ビグアナイド薬の適正使用に関する委員会メトホルミンの適正使用に関する Recommendation メトホルミンの適正使用に関する Recommendation. https://www.nittokyo.or.jp/uploads/files/recommendation_metformin_200318.pdf
 - 29) Japan Diabetes Society (JDS)/Japan Geriatrics Society (JGS) Joint Committee on Improving Care for Elderly Patients with Diabetes, Haneda M, Ito H (2016) Glycemic targets for elderly patients with diabetes. *Diabetol Int* 7: 331-333
 - 30) 日本肥満学会編 (2016) 肥満症診療ガイドライン 2016. ライフサイエンス出版
 - 31) Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, Ewing SK, Liu K, Blaha MJ, Dave SS, Qureshi F, Kandula NR (2014) Understanding the high prevalence of diabetes in U.S. south Asians compared with four racial/ethnic groups: the MASALA and MESA studies. *Diabetes Care* 37: 1621-1628
 - 32) Ma RC, Chan JC (2013) Type 2 diabetes in East Asians: similarities and differences with populations in Europe and the United States. *Ann N Y Acad Sci* 1281: 64-91
 - 33) Hsu WC, Araneta MR, Kanaya AM, Chiang JL, Fujimoto W (2015) BMI cut points to identify at-risk Asian Americans for type 2 diabetes screening. *Diabetes Care* 38: 150-158
 - 34) Inagaki N, Takeuchi M, Oura T, Imaoka T, Seino Y (2022) Efficacy and safety of tirzepatide monotherapy compared with dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (SURPASS J-mono): a double-blind, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 10: 623-633
 - 35) Kadowaki T, Chin R, Ozeki A, Imaoka T, Ogawa Y (2022) Safety and efficacy of tirzepatide as an add-on to single oral antihyperglycaemic medication in patients with type 2 diabetes in Japan (SURPASS J-combo): a multicentre, randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 10: 634-644
 - 36) Kim YG, Hahn S, Oh TJ, Kwak SH, Park KS, Cho YM (2013) 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
 - 37) Seino Y, Kuwata H, Yabe D (2016) Incretin-based drugs for type 2 diabetes: Focus on East Asian perspectives. *J Diabetes Investig* 7 Suppl 1 (Suppl 1): 102-109
 - 38) White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Cushman WC, Zannad F; EXAMINE Investigators (2013) Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 369: 1327-1335
 - 39) Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR; TECOS Study Group (2015) Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 373: 232-242
 - 40) Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, Alexander JH, Pencina M, Toto RD, Wanner C, Zinman B, Woerle HJ, Baanstra D, Pfarr E, Schnaidt S, Meinicke T, George JT, von Eynatten M, McGuire DK; CARMELINA Investigators (2019) 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
 - 41) Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederick R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenson O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators (2013) Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 369: 1317-1326
 - 42) 日本糖尿病学会—糖尿病治療に関連した重症低血糖の調査委員会—難波光義, 岩倉敏夫, 西村理明, 赤澤宏平, 松久宗英, 渥美義仁, 佐藤 謙, 山内敏正 (2017) 糖尿病治療に関連した重症低血糖の調査委員会報告. *糖尿病* 60: 826-842
 - 43) 加来浩平, 田嶋尚子, 河盛隆造 (2006) 2型糖尿病治療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
 - 44) Odawara M, Kawamori R, Tajima N, Iwamoto Y, Kageyama S, Yodo Y, Ueki F, Hotta N (2017) Long-term treatment study of global standard dose metformin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Int* 8: 286-295
 - 45) Tsapas A, Avgerinos I, Karagiannis T, Malandris K, Manolopoulos A, Andreadis P, Liakos A, Matthews DR, Bekiari E (2020) Comparative Effectiveness of Glucose-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ann Intern Med* 173: 278-286
 - 46) Yamada Y, Katagiri H, Hamamoto Y, Deenadayalan S, Navarria A, Nishijima K, Seino Y; PIONEER 9 investigators (2020) Dose-response, efficacy, and

- safety of oral semaglutide monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 9): a 52-week, phase 2/3a, randomised, controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 8: 377-391
- 47) Yabe D, Nakamura J, Kaneto H, Deenadayalan S, Navarria A, Gislum M, Inagaki N; PIONEER 10 Investigators (2020) Safety and efficacy of oral semaglutide versus dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 10): an open-label, randomised, active-controlled, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 8: 392-406
- 48) Sugihara H, Nagao M, Harada T, Nakajima Y, Tanimura-Inagaki K, Okajima F, Tamura H, Inazawa T, Otonari T, Kawakami M, Oikawa S (2014) Comparison of three α -glucosidase inhibitors for glycemic control and bodyweight reduction in Japanese patients with obese type 2 diabetes. *J Diabetes Investig* 5: 206-212
- 49) Yki-Järvinen H (2004) Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 351: 1106-1118
- 50) Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK, Liu B, Cui X, Brown K; SURPASS-2 Investigators (2021) Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 385: 503-515
- 51) Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, Tsuyuki RT, and Johnson JA (2005) Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care* 28: 2345-2351
- 52) Andersson C, Olesen JB, Hansen PR, Weeke P, Norgaard ML, Jørgensen CH, Lange T, Abildstrøm SZ, Schramm TK, Vaag A, Køber L, Torp-Pedersen C, Gislason GH. (2010) Metformin treatment is associated with a low risk of mortality in diabetic patients with heart failure: a retrospective nationwide cohort study. *Diabetologia* 53: 2546-2553
- 53) Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Johnson JA, Tjosvold L, Vanderloo SE, McAlister FA. (2013) Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients. *Circ Heart Fail* 6: 395-402
- 54) Crowley MJ, Diamantidis CJ, McDuffie JR, Cameron CB, Stanifer JW, Mock CK, Wang X, Tang S, Nagi A, Kosinski AS, Williams JW Jr (2017) Clinical Outcomes of Metformin Use in Populations With Chronic Kidney Disease, Congestive Heart Failure, or Chronic Liver Disease: A Systematic Review. *Ann Intern Med* 166: 191-200
- 55) Halabi A, Sen J, Huynh Q, Marwick TH (2020) Metformin treatment in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-regression analysis. *Cardiovasc Diabetol* 19: 124
- 56) Benes J, Kotrc M, Kroupova K, Wohlfahrt P, Kovar J, Franekova J, Hegarova M, Hoskova L, Hoskova E, Pelikanova T, Jarolim P, Kautzner J, Melenovsky V (2022) Metformin treatment is associated with improved outcome in patients with diabetes and advanced heart failure (HF_rEF). *Sci Rep* 12: 13038
- 57) Arai M, Shirakawa J, Konishi H, Sagawa N, Terauchi Y (2018) Bullous Pemphigoid and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors: A Disproportionality Analysis Based on the Japanese Adverse Drug Event Report Database. *Diabetes Care* 41: e130-e132
- 58) Sasako T, Ueki K, Miyake K, Okazaki Y, Takeuchi Y, Ohashi Y, Noda M, Kadowaki T (2021) Effect of a Multifactorial Intervention on Fracture in Patients With Type 2 Diabetes: Subanalysis of the J-DOIT3 Study. *J Clin Endocrinol Metab* 106: e2116-e2128
- 59) Tuccori M, Filion KB, Yin H, Yu OH, Platt RW, Azoulay L (2016) Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population based cohort study. *BMJ* 352: i1541
- 60) Levin D, Bell S, Sund R, Hartikainen SA, Tuomilehto J, Pukkala E, Keskimäki I, Badrick E, Renehan AG, Buchan IE, Bowker SL, Minhas-Sandhu JK, Zafari Z, Marra C, Johnson JA, Stricker BH, Uitterlinden AG, Hofman A, Ruiter R, de Keyser CE, MacDonald TM, Wild SH, McKeigue PM, Colhoun HM; Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group; Diabetes and Cancer Research Consortium (2015) Pioglitazone and bladder cancer risk: a multipopulation pooled, cumulative exposure analysis. *Diabetologia* 58: 493-504
- 61) Lewis JD, Habel LA, Quesenberry CP, Strom BL, Peng T, Hedderson MM, Ehrlich SF, Mamtani R, Bilker W, Vaughn DJ, Nessel L, Van Den Eeden SK, Ferrara A (2015) Pioglitazone Use and Risk of Bladder Cancer and Other Common Cancers in Persons With Diabetes. *JAMA* 314: 265-277
- 62) Monami M, Nreu B, Scatena A, Cresci B, Andreozzi F, Sesti G, Mannucci E (2017) Safety issues with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (pancreatitis, pancreatic cancer and cholelithiasis): Data from randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 19: 1233-1241
- 63) Qiu M, Ding LL, Zhang M, Zhou HR (2021) Safety of four SGLT2 inhibitors in three chronic diseases: A meta-analysis of large randomized trials of SGLT2 inhibitors. *Diab Vasc Dis Res* 18: 14791641211011016

- 64) Mishra R, Raj R, Elshimy G, Zapata I, Kannan L, Majety P, Edem D, Correa R (2023) Adverse Events Related to Tirzepatide. *J Endocr Soc* 7: bvad016
- 65) Maiorino MI, Longo M, Scappaticcio L, Bellastella G, Chiodini P, Esposito K, Giugliano D (2021) Improvement of glycemic control and reduction of major cardiovascular events in 18 cardiovascular outcome trials: an updated meta-regression. *Cardiovasc Diabetol* 20: 210
- 66) Sattar N, McGuire DK, Pavo I, Weerakkody GJ, Nishiyama H, Wiese RJ, Zoungas S (2022) Tirzepatide cardiovascular event risk assessment: a pre-specified meta-analysis. *Nat Med* 28: 591-598
- 67) Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. (2015) Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 373: 2117-2128
- 68) Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. (2017) Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 377: 644-657
- 69) Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS; DECLARE-TIMI 58 Investigators. (2019) Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 380: 347-357
- 70) Home P (2019) Cardiovascular outcome trials of glucose-lowering medications: an update. *Diabetologia* 62: 357-369
- 71) Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Furtado RHM, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Sabatine MS (2019) SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 393: 31-39. doi: 10.1016/S0140-6736 (18) 32590-X
- 72) Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. (2016) Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 375: 311-322
- 73) Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsbøll T; SUSTAIN-6 Investigators. (2016) Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 375: 1834-1844
- 74) Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB Sr, Granger CB, Jones NP, Leiter LA, Rosenberg AE, Sigmon KN, Somerville MC, Thorpe KM, McMurray JJV, Del Prato S; Harmony Outcomes committees and investigators. (2018) Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 392: 1519-1529
- 75) Kaku K, Lee J, Mattheus M, Kaspers S, George J, Woerle HJ; EMPA-REG OUTCOME® Investigators. (2017) 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
- 76) Kosiborod M, Lam CSP, Kohsaka S, Kim DJ, Karasik A, Shaw J, Tangri N, Goh SY, Thuresson M, Chen H, Surmont F, Hammar N, Fenici P; CVD-REAL Investigators and Study Group. (2018) Cardiovascular Events Associated With SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL 2 Study. *J Am Coll Cardiol* 71: 2628-2639
- 77) McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. (2019) Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 381: 1995-2008
- 78) Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, Jamal W, Kimura K, Schnee J, Zeller C, Cotton D, Bocchi E, Böhm M, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure E, Giannetti N, Janssens S, Zhang J, Gonzalez Juanatey JR, Kaul S, Brunner-La Rocca HP, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone S, Pina I, Ponikowski P, Sattar N, Senni M, Seronde MF, Spinar J, Squire I,

- Taddei S, Wanner C, Zannad F; EMPEROR-Reduced Trial Investigators (2020) Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 383: 1413-1424
- 79) Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Brueckmann M, Ofstad AP, Pfarr E, Jamal W, Packer M (2020) SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet* 396: 819-829
- 80) Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, Brunner-La Rocca HP, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure-Valenzuela E, Giannetti N, Gomez-Mesa JE, Janssens S, Januzzi JL, Gonzalez-Juanatey JR, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone SV, Piña IL, Ponikowski P, Senni M, Sim D, Spinar J, Squire I, Taddei S, Tsutsui H, Verma S, Vinereanu D, Zhang J, Carson P, Lam CSP, Marx N, Zeller C, Sattar N, Jamal W, Schnaidt S, Schnee JM, Brueckmann M, Pocock SJ, Zannad F, Packer M; EMPEROR-Preserved Trial Investigators (2021) Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 385: 1451-1461
- 81) Nassif ME, Windsor SL, Borlaug BA, Kitzman DW, Shah SJ, Tang F, Khariton Y, Malik AO, Khumri T, Umpierrez G, Lamba S, Sharma K, Khan SS, Chandra L, Gordon RA, Ryan JJ, Chaudhry SP, Joseph SM, Chow CH, Kanwar MK, Pursley M, Siraj ES, Lewis GD, Clemson BS, Fong M, Kosiborod MN (2021) The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. *Nat Med* 27: 1954-1960
- 82) Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, Køber L, Petrie MC, McMurray JJV. (2019) Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *The Lancet Diabetes Endocrinol* 7: 776-785
- 83) Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, Givertz MM, Oliveira GH, Cole R, Mann DL, Whellan DJ, Kiernan MS, Felker GM, McNulty SE, Anstrom KJ, Shah MR, Braunwald E, Cappola TP; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. (2016) Effects of Liraglutide on Clinical Stability Among Patients With Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 316: 500-508
- 84) Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Erondy N, Shaw W, Barrett TD, Weidner-Wells M, Deng H, Matthews DR, Neal B (2018) Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 6: 691-704
- 85) Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators (2020) Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 383: 1436-1446
- 86) Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G, Chu PL, de Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Meininger G, Brenner BM, Mahaffey KW; CREDENCE Trial Investigators (2019) Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 380: 2295-2306
- 87) The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, Preiss D, Judge P, Mayne KJ, Ng SYA, Sammons E, Zhu D, Hill M, Stevens W, Walendzus K, Brenner S, Cheung AK, Liu ZH, Li J, Hooi LS, Liu W, Kadowaki T, Nangaku M, Levin A, Cherney D, Maggioni AP, Pontremoli R, Deo R, Goto S, Rossello X, Tuttle KR, Steubl D, Petrini M, Massey D, Eilbracht J, Brueckmann M, Landray MJ, Baigent C, Haynes R (2023) Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 388: 117-127
- 88) Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, Chertow GM, Greene T, Hou FF, McMurray JJV, Correa-Rotter R, Rossing P, Toto RD, Sjöström CD, Langkilde AM, Heerspink HJL; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators (2021) Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 9: 22-31
- 89) Mann JFE, Orsted DD, Brown-Frandsen K, Marso SP, Poulter NR, Rasmussen S, Tornøe K, Zinman B, Buse JB, Committee LS, Investigators (2017) Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 377: 839-848
- 90) Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, Busch RS, Zimmermann AG, Woodward DB, Botros FT (2018) Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 6: 605-617

- 91) Mann JFE, Fonseca V, Mosenzon O, Raz I, Goldman B, Idorn T, von Scholten BJ, Poulter NR (2018) Effects of Liraglutide Versus Placebo on Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease. *Circulation* 138: 2908-2918
- 92) (2020 年) NAFLD/NASH 診療ガイドライン 2020 改訂第 2 版 日本消化器病学会・日本肝臓学会編
- 93) Kawaguchi-Suzuki M, Bril F, Kalavalapalli S, Cusi K, Frye RF (2017) Concentration-dependent response to pioglitazone in nonalcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 46: 56-61
- 94) Akuta N, Kawamura Y, Fujiyama S, Saito S, Murai-shi N, Sezaki H, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Suzuki F, Suzuki Y, Kumada H (2022) Favorable impact of long-term SGLT2 inhibitor for NAFLD complicated by diabetes mellitus: A 5-year follow-up study. *Hepatol Commun* 6: 2286-2297
- 95) Takahashi H, Kessoku T, Kawanaka M, Nonaka M, Hyogo H, Fujii H, Nakajima T, Imajo K, Tanaka K, Kubotsu Y, Isoda H, Oeda S, Kurai O, Yoneda M, Ono M, Kitajima Y, Tajiri R, Takamori A, Kawaguchi A, Aishima S, Kage M, Nakajima A, Eguchi Y, Anzai K (2022) Ipragliflozin Improves the Hepatic Outcomes of Patients With Diabetes with NAFLD. *Hepatol Commun* 6: 120-132
- 96) Takeshita Y, Honda M, Harada K, Kita Y, Takata N, Tsujiguchi H, Tanaka T, Goto H, Nakano Y, Iida N, Arai K, Yamashita T, Mizukoshi E, Nakamura H, Kaneko S, Takamura T (2022) Comparison of Tofogliflozin and Glimepiride Effects on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Participants With Type 2 Diabetes: A Randomized, 48-Week, Open-Label, Active-Controlled Trial. *Diabetes Care* 45: 2064-2075
- 97) Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T, Murakami K, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O, Akanuma Y, Gavrilova O, Vinson C, Reitman ML, Kagechika H, Shudo K, Yoda M, Nakano Y, Tobe K, Nagai R, Kimura S, Tomita M, Froguel P, Kadowaki T (2001) The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med* 7: 941-946
- 98) Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, Yamashita S, Noda M, Kita S, Ueki K, Eto K, Akanuma Y, Froguel P, Foufelle F, Ferre P, Carling D, Kimura S, Nagai R, Kahn BB, Kadowaki T (2002) Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 8: 1288-1295
- 99) Obata A, Kubota N, Kubota T, Iwamoto M, Sato H, Sakurai Y, Takamoto I, Katsuyama H, Suzuki Y, Fukazawa M, Ikeda S, Iwayama K, Tokuyama K, Ueki K, Kadowaki T (2016) Tofogliflozin Improves Insulin Resistance in Skeletal Muscle and Accelerates Lipolysis in Adipose Tissue in Male Mice. *Endocrinology* 157: 1029-1042
- 100) Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratziu V, Sanyal AJ, Sejling AS, Harrison SA; NN9931-4296 Investigators (2021) A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med* 384: 1113-1124
- 101) Yabut JM, Drucker DJ (2023) Glucagon-like Peptide-1 Receptor-based Therapeutics for Metabolic Liver Disease. *Endocr Rev* 44: 14-32
- 102) Fischer MA, Stedman MR, Lii J, Vogeli C, Shrank WH, Brookhart MA, Weissman JS (2010) Primary medication non-adherence: analysis of 195,930 electronic prescriptions. *J Gen Intern Med* 25: 284-290
- 103) Khunti K, Seidu S, Kunutsor S, Davies M (2017) Association Between Adherence to Pharmacotherapy and Outcomes in Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *Diabetes Care* 40: 1588-1596
- 104) Schectman JM, Nadkarni MM, Voss JD (2002) The association between diabetes metabolic control and drug adherence in an indigent population. *Diabetes Care* 25: 1015-1021
- 105) Pladevall M, Williams LK, Potts LA, Divine G, Xi H, Lafata JE (2004) Clinical outcomes and adherence to medications measured by claims data in patients with diabetes. *Diabetes Care* 27: 2800-2805
- 106) 黒岡直子, 江口 潤, 芦田真理, 中島倫子, 和田 淳, 中島弘文 (2020) 2 型糖尿病患者を対象とした服薬アドヒアランス～良好な血糖管理に必要な服薬遵守度・遵守率の検討～. *糖尿病* 63: 609-617
- 107) McGovern A, Tippu Z, Hinton W, Munro N, Whyte M, de Lusignan S (2018) Comparison of medication adherence and persistence in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 20: 1040-1043
- 108) Horii T, Iwasawa M, Shimizu J, Atsuda K (2020) Comparing treatment intensification and clinical outcomes of metformin and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in treatment-naïve patients with type 2 diabetes in Japan. *J Diabetes Investig* 11: 96-100
- 109) Boccuzzi SJ, Wogen J, Fox J, Sung JC, Shah AB, Kim J (2001) Utilization of oral hypoglycemic agents in a drug-insured U.S. population. *Diabetes Care* 24: 1411-1415
- 110) 厚生労働省 令和元 (2019) 年度 国民医療費の概況 <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/>

- k-iryohi/19/dl/kekka.pdf
- 111) 健康保険連合会政策部調査分析グループ 令和元年度 生活習慣関連疾患医療費に関する調査 https://www.kenporen.com/toukei_data/pdf/chosa_r03_06_01.pdf
- 112) Kang H, Lobo JM, Kim S, Sohn M-W (2018) Cost-related medication non-adherence among U.S. adults with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 143: 24-33
- 113) Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G; ADOPT Study Group (2006) Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 355: 2427-2443
- 114) Tan MH, Baksi A, Krahulec B, Kubalski P, Stankiewicz A, Urquhart R, Edwards G, Johns D; GLAL Study Group (2005) Comparison of pioglitazone and gliclazide in sustaining glycemic control over 2 years in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28: 544-550
- 115) GRADE Study Research Group; Nathan DM, Lachin JM, Balasubramanyam A, Burch HB, Buse JB, Butera NM, Cohen RM, Crandall JP, Kahn SE, Krause-Steinrauf H, Larkin ME, Rasouli N, Tiktin M, Wexler DJ, Younes N (2022) Glycemia Reduction in Type 2 Diabetes - Glycemic Outcomes. *N Engl J Med* 387: 1063-1074
- 116) Cherukuri L, Smith MS, Tayek JA (2018) The durability of oral diabetic medications: Time to A1c baseline and a review of common oral medications used by the primary care provider. *Endocrinol Diabetes Metab J* 2: <http://researchopenworld.com/wp-content/uploads/2018/07/EDMJ-2018-105-John-A.-Tayek-USA.pdf>
- 117) Holman RR, Cull CA, Turner RC (1999) 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
- 118) Paul SK, Klein K, Thorsted BL, Wolden ML, Khunti K (2015) Delay in treatment intensification increases the risks of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 14: 100
- 119) Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, Moffet HH, Liu JY, Huang ES, Karter AJ (2019) The Legacy Effect in Type 2 Diabetes: Impact of Early Glycemic Control on Future Complications (The Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care* 42: 416-426
- 120) Phillips LS, Branch WT, Cook CB, Doyle JP, El-Kebbi IM, Gallina DL, Miller CD, Ziemer DC, Barnes CS (2001) Clinical inertia. *Ann Intern Med* 135: 825-834
- 121) Gilstrap LG, Mehrotra A, Bai B, Rose S, Blair RA, Chernew ME (2018) National Rates of Initiation and Intensification of Antidiabetic Therapy Among Patients With Commercial Insurance. *Diabetes Care* 41: 1776-1782
- 122) Ji X, Kong SX, Milinovich A, Weng W, Bauman J, Ganguly R, Burguera B, Kattan MW, Zimmerman RS (2018) Clinical Inertia in Type 2 Diabetes Management: Evidence From a Large, Real-World Data Set. *Diabetes Care* 41: e113-e114