

X. 高年齢者糖尿病の注射薬

1. GLP-1 受容体作動薬

CQ X-1 高年齢者糖尿病で GLP-1 受容体作動薬は心血管イベントを抑制するか？

【ステートメント】

- 高年齢者糖尿病で GLP-1 受容体作動薬は心血管イベントを抑制する¹⁻⁵⁾

【推奨グレード A】 (合意率 83%)

個々の薬剤の RCT において高年齢者に限定して検討したサブグループ解析または後付け解析において、プラセボに比較してリスク低減効果が示唆されるもののその効果は統計学的に有意なものはない。なお、これらの試験において高年齢者における心血管死亡を個別のアウトカムとして検討したデータはない。

最近発表された高年齢糖尿病患者への心血管イベント抑制効果を検討した GLP-1 受容体作動薬の臨床試験のシステマティックレビューとメタ解析¹⁾では、65歳以上の糖尿病について6件(エキセナチド、デュラグルチド、リラグルチド、リキシセナチド、セマグルチド)のRCTを含むメタ解析により、複合心血管エンドポイント(3p-MACE:心血管死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性の梗塞)を統計学的有意に16%抑制した。この報告では心血管死亡という個別のアウトカムについても、対象RCTは2件と少ないが65歳以上の糖尿病患者で心血管死亡の抑制が19%で認められ、統計学的に有意であった。また、上記2つのアウトカムについて、GLP-1 受容体作動薬は高年齢者においてもそのリスクを非高年齢者と同様に低減させたとしている。またこの報告では75歳以上と75歳未満について心血管イベント抑制効果を比較した検討もあり、75歳以上について2件のRCT、2,086症例とやや少数となるが、75歳未満と同様にGLP-1 受容体作動薬は3p-MACEを25%有意に抑制した。

他のGLP1-RAのRCTを用いたメタ解析/システマティックレビューにおいて、サブグループ解析として高年齢者の複合心血管エンドポイントを検討した報告は4つあった。Karagiannisらのメタ解析/システマティックレビューに含まれた6件のRCTに加えHARMONY試験(アルビグルチド)を加えて統合した3つの報告²⁻⁴⁾では、いずれも複合心血管エンドポイントを13~15%抑制した。上記の7件に加えさらにefpeglenatideのRCTであるAMPRITUDE-O試験を加えたメタ解析/システマティックレビュー⁵⁾では、同様に複合心血管エンドポイントを14%抑制した。Karagiannisら以外のメタ解析/システマティックレビューでは心血管死亡個

別のアウトカムを検討したものはなかった。

上述のメタ解析/システマティックレビューおよび RCT は白人患者および肥満合併患者の割合が高く、(白人の割合は概ね 70~90%、平均 BMI 30 以上または平均体重 90 kg 以上)、日本における適用を検討するには注意が必要である。またいずれも 2 型糖尿病を対象としたデータであり、1 型糖尿病およびその他の成因の糖尿病を対象とした試験はない。

【ステートメント文中に引用した文献の採用基準】

PubMed にて diabetes (糖尿病), aged, elderly (高齢者), GLP-1 receptor agonist, cardiovascular outcome (心血管アウトカム) をキーワードに検索し、システマティックレビュー、メタ解析、RCT を基本的に採用した。高齢者のみを対象とした糖尿病患者において GLP-1 受容体作動薬と心血管アウトカムについて解析した文献はなく、高齢者群をサブグループとして解析を行った文献を採用した。重複を省いた 179 件のうち、臨床研究でないもの、糖尿病が対象でないもの、本文や抄録に older, elderly, 高齢者を含まないものを除外した。ここからステートメントに関連する 5 件の論文を得た。

【抽出した PICO の概略】

P (Patients/Problem/Population) : 高齢者糖尿病

I (Interventions) : GLP-1 受容体作動薬

C (Comparisons/Controls/Comparators) : GLP-1 受容体作動薬非投与

O (Outcomes) : 心血管イベント

【推奨グレード判定の説明】

推奨グレード決定のための 4 項目のうち、費用は正味の利益に見合うか否かは明らかではなく、エビデンス総体の確実性はやや弱いですが、その他の項目はいずれも GLP-1 受容体作動薬の有効性を支持するものであり、強い推奨(推奨グレード A)と判定した。

推奨グレード決定のための 4 項目	判定 (はい・いいえ)	判定根拠
①エビデンス総体の確実性：推奨決定に影響を与える文献にエビデンスレベルが 1+または 1 のものが含まれているか？	いいえ	メタ解析 / システマティックレビューにおいて、高齢者糖尿病で GLP-1 受容体作動薬は心血管イベントを抑制することが示されている。
②益害/バランス：推奨の対象となる行為による益は害を上回るか？	はい	GLP-1 受容体作動薬は、心血管イベントを抑制する効果を有し、体重減少などの副作用に注意することで、益が害を上回る。
③患者の価値観：患者の価値観は一樣か？	はい	GLP-1 受容体作動薬は、投与初期に悪心を伴うことがあるが、心血管イベントの抑制効果や体重減少の副作用に対する患者の価値観は、ほぼ一樣と思われる。
④費用：費用は正味の利益 (益-害) に見合うものか？	いいえ	国内外を通じ、費用対効果に関する報告はないことから、現時点 (2022 年 5 月) では、費用は正味の利益に見合うものか否かは不確かである。

CQ X-2 高齢者糖尿病で GLP-1 受容体作動薬は複合腎イベントを抑制するか？

【ステートメント】

- 高齢者糖尿病で GLP-1 受容体作動薬は複合腎イベントを抑制する可能性がある⁶⁻⁸⁾

【推奨グレード B】 (合意率 92%)

高齢糖尿病患者に限定して、GLP-1 受容体作動薬の腎アウトカムに与える効果を検討した報告は少なく、メタ解析はない。

デュラグルチドの大規模 RCT である REWIND 試験の後付け解析⁶⁾では、66 歳以上の高齢者サブグループにおいて、顕性アルブミン尿の発症、eGFR の持続的 30% 以上の低下、または透析もしくは腎移植からなる慢性腎代替療法の新規発症と定義した複合腎エンドポイントを検討したところ、デュラグルチド群でプラセボに比して有意に 16% のリスク低減を示しており、この効果は非高齢者を含めた結果と同等であった。しかしこの試験では白人、肥満合併患者の割合が多く日本における適用には留意が必要である。また、使用したデュラグルチドの投与量は 1.5mg/週と日本の用量の倍で使用されたことも注意が必要である。

70 歳以上の高齢 2 型糖尿病患者においてリキシセナチドの効果を検討した RCT である Get-GOAL-O 試験の後付け解析⁷⁾では、副次的アウトカムとしてリキシセナチド 20 μ g/週とプラセボ投与 (+全員に基礎インスリンを併用している)における 6 ヶ月後の eGFR 変化を報告しているが、両群で eGFR 変化には有意差は認められなかった。しかしこの試験ではサンプルサイズが 106 人と少なく解釈には注意が必要である。

観察研究としては、台湾の電子カルテデータベースを用いて傾向スコアマッチングの手法を用いてデュラグルチドとリラグルチドの効果を比較した研究において⁸⁾、65 歳以上の高齢者のサブ解析で投与 12 ヶ月後の eGFR 変化を比較したところ、両群の間で統計的に有意な群間差は認められなかった (デュラグルチド: -1.26 mL/min [SD: 0.99], リラグルチド: -1.97 mL/min [SD: 0.89], 群間差: 0.71 mL/min, 95%CI $-1.92 \sim 3.34$)。この研究はアジア人のデータからなっており本邦において参考になるが、全体の平均 HbA1c 9.4% と高いことは留意が必要である。

上記はいずれも 2 型糖尿病を対象としたデータであり、1 型糖尿病およびその他の成因の糖尿病を対象とした試験はない。

【ステートメント文中に引用した文献の採用基準】

PubMed にて diabetes mellitus (糖尿病), aged, elderly (高齢者), GLP-1 receptor agonist, kidney (腎臓) をキーワードに検索し、そのうち主にプラセボと GLP-1 受容体作動薬の糖尿病患者への腎機能への効果を検討した論文のなかから高齢者群のサブグループ解析を行っているものを本文を確認したうえで抽出し採用した。重複を省いた 101 件のうち、臨床研究でないもの、糖尿病が対象でないもの、本文や抄録に older, elderly, 高齢者を含まないものを除外した。また、この検索方法において該当文献が少数であったため適宜観察研究も検索範囲として追加し、製剤の異なる 2 種類の GLP-1 受容体作動薬を比較した観察研究も 1 編追加

してステートメントに関連する論文を得た。

【抽出した PICO の概略】

P (Patients/Problem/Population) : 高齢者糖尿病

I (Interventions) : GLP-1 受容体作動薬

C (Comparisons/Controls/Comparators) : GLP-1 受容体作動薬非投与

O (Outcomes) : 複合腎イベント

【推奨グレード判定の説明】

推奨グレード決定のための4項目のうち、エビデンス総体の確実性、費用は正味の利益に見合うか否かは明らかではない。その他の項目(益害バランス、患者の価値観)はいずれも腎機能低下の抑制を目的としたGLP-1受容体作動薬の投与を支持するものであるが、エビデンス総体の確実性が弱いことを考慮して、弱い推奨(推奨グレードB)と判定した。

推奨グレード決定のための4項目	判定 (はい・いいえ)	判定根拠
①エビデンス総体の確実性：推奨決定に影響を与える文献にエビデンスレベルが1+または1のものが含まれているか？	いいえ	事前設定 RCT サブ解析において、GLP-1 受容体作動薬は複合腎イベントを抑制する可能性が示されているが、文献にエビデンスレベルが1+または1のものは含まれていない。
②益害バランス：推奨の対象となる行為による益は害を上回るか？	はい	GLP-1 受容体作動薬は、心血管イベントや複合腎イベントを抑制する効果を有し、体重減少などの副作用に注意することで、益が害を上回る。
③患者の価値観：患者の価値観は一樣か？	はい	GLP-1 受容体作動薬は、投与初期に悪心を伴うことがあるが、心血管死亡や複合腎イベントの抑制効果や体重減少の副作用に対する患者の価値観は、ほぼ一樣と思われる。
④費用：費用は正味の利益(益-害)に見合うものか？	いいえ	国内外を通じ、費用対効果に関する報告はないことから、現時点(2022年5月)では、費用は正味の利益に見合うものか否かは不確かである。



X-3 高齢者糖尿病で GLP-1 受容体作動薬を使用する場合にはどのような点に注意すべきか？

【ポイント】

- GLP-1 受容体作動薬使用による悪心・嘔吐、便秘・下痢、食欲不振、低栄養などに注意する。

高齢者における GLP-1 受容体作動薬と膵炎・膵がんを対象としたシステマティックレビューは存在していない。成人における観察研究ではエキセナチドの使用により他の糖尿病治療薬と比較して、急性膵炎発症の OR が 11 倍多く認められたと報告され⁹⁾、他の大規模保険データベースを用いたケースコントロール研究においても懸念されたが¹⁰⁾、観察研究における交絡因子の調整の不十分さなどの方法論的な限界をあげ、FDA および EMA は 2014 年にインク

レチン製剤と急性膵炎の因果関係は不明であると結論づけた¹¹⁾。最近の大規模臨床試験データを用いたメタ解析では GLP-1 受容体作動薬と急性膵炎の関連性は否定的である^{4,5,12)}。一方、GLP-1 受容体作動薬投与による無症候性膵酵素上昇は糖尿病患者においても非糖尿病肥満患者においても知られており、将来の急性膵炎発症を意味するものではないと報告されている^{7,13~16)}。GLP-1 受容体作動薬を投与された患者における膵酵素上昇は、膵腺房細胞の適応的な成長を反映している可能性が示唆されている¹⁷⁾。現時点では GLP-1 受容体作動薬と膵炎の因果関係は確定してはおらず、本邦の GLP-1 受容体作動薬の添付文書には膵炎の既往のある患者には注意が促されており、GLP-1 受容体作動薬を投与している患者において腹痛など急性膵炎に矛盾しない症状を認めた場合は、薬剤を中止し早急な受診を促す必要があると考えられる。

エキセナチドを投与された糖尿病患者の膵癌発症が他の経口血糖降下薬と比較して2倍以上であることが報告されたことから⁹⁾、GLP-1 受容体作動薬と膵癌の関連について FDA から警告がなされた¹⁸⁾。基礎的な研究結果から GLP-1 受容体作動薬投与により膵前癌病変を認めた可能性が示唆されたもの^{19,20)}、FDA/EMA は GLP-1 受容体作動薬と膵癌の因果関係は不明であると結論づけた¹¹⁾。その後の欧米のデータベースをもとにした大規模観察研究においてはインクレチン製剤と膵癌の関連性は否定的とする報告がなされ²¹⁾、最近の心血管アウトカム試験のメタ解析においても否定的と報告されている^{4,5,12,22)}。しかし、これまでの研究は追跡期間が比較的短期間であり、今後さらなる報告が待たれる。

なお、GLP-1 受容体作動薬を1型糖尿病に使用することは添付文書上禁忌になっている。

GLP-1 受容体作動薬のすべての製剤に共通する頻度の高い副作用として消化器症状があり、悪心、嘔吐、下痢が主に認められる^{23~29)}。その頻度については文献ごとに用量や患者背景の違いなどからばらつきはありものの^{7,23~26)}、さまざまな製剤において約10%の患者には上記の症状を認める可能性がある²⁷⁾。こうした消化器症状は一過性的の場合が多く導入後時間の経過とともに減少する傾向があるものの^{23,26)}、耐容できない場合消化器症状を理由に GLP-1 受容体作動薬の投与を中止とせざるを得ないケースはある³⁰⁾。消化器症状の発現を軽減するためには、用量調整のできる製剤では少量から開始し、消化器症状の発現によく注意しながら時間をかけて漸増することが有効である^{26,27)}。数週間から数ヶ月の増量後、症状に耐えられない場合はより低い用量を選択する必要がある²⁶⁾。なお短時間作用型の製剤より長時間作用型の製剤のほうが血糖コントロールへの優位性に加えて消化器症状の発現が少ないことが知られているため^{12,27,31)}、製剤の変更も選択肢として検討されうる。長時間作用型インスリンと GLP-1 受容体作動薬の配合剤が発売されているが、これら配合剤の使用は GLP-1 受容体作動薬単独の投与と比べて消化器症状の発現が少なかったとする報告があり^{25,32,33)}、投与方法の簡便化にもつながるため、特にすでにインスリンを併用している症例では合剤の使用も検討されうる。

なお、添付文書上では重度の胃腸障害がある場合、腹部手術の既往または腸閉塞の既往がある場合は注意が必要とされているため、この点には留意する必要がある。経口セマグルチドの投与は胃摘出術を受けた患者への投与は吸収の観点から他剤での治療を考慮するよう勧奨されている。また GLP-1 受容体作動薬には食欲抑制効果および体重減少効果が認められるため、消化器症状の発現と併せてフレイル、サルコペニア、その他低栄養をきたしている高齢者への投与はかえって好ましくない副作用が生ずる場合があり²⁹⁾、これらの集団の投与にあたっては慎重な判断が必要である。現在上市されている GLP-1 受容体作動薬の大半は皮下注射により投与されるが、視力および ADL、認知機能の低下を伴う高齢者の場合、適切な投与が難しい場合がありアドヒアランスの低下にもつながりうる^{26,30)}。

週1回投与の製剤はこのような場合有用な選択肢となる²⁹⁾。特に、デュラグルチドは投与デバイスも注射針が一体となっており比較的簡便な方法で操作することができるため、患者本人による投与が難しい場合の家族の投与も比較的容易である。また、近年処方可能となった経口セマグルチドは注射手技が不要であるためこのような場合に選択肢として検討される。ただし65歳以上の高齢者は若年者に比較して消化器症状を主とする有害事象が多く認められる可能性があり²⁸⁾、この点には注意が必要である。また、適切な薬効を得るために、朝食状態にて120mL以下の少量の水とともに内服し、少なくとも30分間は絶食とする必要がある。こうした服用方法が実行可能であるかは開始前によく検討する必要がある。基礎インスリンと併用する場合は基礎インスリンとGLP-1受容体作動薬の合剤を利用することは投与の簡便化の観点からも検討に値する²⁵⁾。

なお、他の糖尿病治療薬と併用する場合、SU薬およびインスリンと併用する場合はGLP-1受容体作動薬の追加により低血糖のリスクが高まるため、血糖コントロールが許容する場合は低血糖のリスクを減らすために個々の症例に応じてSU薬、インスリンをそれまでの25～50%の用量に減量するか中止することを検討する必要がある²⁶⁾。また、DPP-4阻害薬とGLP-1受容体作動薬の併用は作用機序が重複しているため、GLP-1受容体作動薬を開始する場合はすでに投与されているDPP-4阻害薬を中止する必要がある²⁶⁾。DPP-4阻害薬を含む合剤を使用している場合はDPP-4阻害薬の中止を失念することが多いと考えられ注意が必要である。

2. インスリン療法

Q X-4 高齢者糖尿病でインスリンを使用する場合にはどのような点に注意すべきか？

【ポイント】

- インスリン治療において、低血糖への対策を立てて、患者や介護者に対処法を説明する。
- 認知機能やQOLに配慮して注射回数をできるだけ少なくすることが望ましい。

インスリン療法は血糖コントロール改善ひいては糖尿病合併症の抑制に有効な治療法であるが、代表的な副作用である低血糖は特に高齢糖尿病患者においてしばしば問題になる。

低血糖は転倒による骨折、QOL低下をもたらすのみならず、認知機能低下や心血管イベント発症、さらには血行動態の変化、不整脈などを起点として死亡リスクの増大につながる事が知られている^{29, 34, 35)}。

特に、高齢者は合併症、フレイル、認知機能低下の併存により特に低血糖に脆弱であり重大な転帰をとるリスクが高い³⁶⁾。

また、低血糖を繰り返すことにより起こりやすい低血糖の無自覚化も特に高齢者ではよく

認められる現象であり^{37,38)}、低血糖への対処能力が低下しさらに認知機能低下によるセルフケア能力低下ならびに死亡を含む重大な転帰をとる可能性が高まる。

インスリン療法のなかでも特に頻回注射による強化インスリン療法は、その注射回数および自己血糖測定、その結果に応じたインスリン用量調整などにより、特に視力およびADL低下のある高齢者のセルフケアの大きな負担になりやすく、QOL低下につながりうる^{29,39)}。また、強化インスリン療法は低血糖のリスクが高まる³⁹⁾。

このような経緯から、高齢糖尿病患者において治療に伴う負担を低減しアドヒアランスを向上させる観点から、複雑なレジメンから成り立つインスリン療法を単純化することの提唱が近年ではなされるようになった^{35,40,41)}。この場合の治療の単純化とは、インスリン注射回数や中止を含めたレジメンの単純化、血糖コントロール目標の緩和、インスリン投与量の固定など、複雑なインスリン治療の負担を可能な限り軽減すべきとされている⁴¹⁾。

具体的な単純化の方法として、Munshiらはアルゴリズムを提案しているが、このアルゴリズムでは、基礎インスリンをグラルギンに変更または追加し、食事時インスリンに代わる非インスリン製剤（主にメトホルミンの漸増による）を追加することにより食事時のインスリンの減量または中止を図ることで、インスリンレジメンを簡素化するものであった⁴⁰⁾。65名の患者を対象とした比較的小規模な臨床試験ではあるが、この方法で65歳以上の低血糖の既往のある2型糖尿病患者において血糖コントロールを損なうことなく低血糖リスクおよび糖尿病治療に伴う苦痛を減少させたと報告している。最新のADA糖尿病診療ガイドラインでも既存の治療に追加する非インスリン製剤をメトホルミンに限定してはならないが概ねMunshiらのアルゴリズムを踏襲した内容となっている²⁹⁾。

インスリンレジメンの単純化の具体的な方法については個々の症例において合併症、副作用、ADL、セルフケア能力などを鑑みて個別に検討する必要があるが、強化インスリン療法からGLP-1受容体作動薬、SGLT2阻害薬などといった非インスリン製剤を追加することによりインスリンを基礎インスリン1回投与に切り替えを図ることは若年者を含む305人のRCTや、介入研究などから概ね血糖コントロールを悪化させず低血糖リスク、インスリン投与量を低減できたとする報告が多い^{41~43)}。

また、基礎インスリンをインスリンデグルデクといったより長時間型のインスリンに切り替えることは血糖コントロールを悪化させず重症低血糖リスクを減少させるため⁴⁴⁾、基礎インスリン製剤の変更も検討されうる。

また、高齢者においてしばしば難しい低血糖の同定およびインスリンレジメンの最適化のために、指先穿刺による血糖自己測定(SMBG)の代わりに持続血糖モニター(CGM)を行うことは、高齢者糖尿病においてSMBGに比して低血糖リスクを低減する⁴⁵⁾。別の1型糖尿病高齢者を対象とした研究ではCGMにより血糖コントロールもSMBGと比して改善したとする報告もある⁴⁶⁾。インスリン頻回注射を行っている2型糖尿病患者においてCGMの効果を調べた研究でも、低血糖には通常治療群と差はなかったものの、血糖コントロールが改善したと報告している⁴⁷⁾。

文献

- 1) Karagiannis, T, et al. GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors for older people with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diab Res Clin Prac* 2021; **4**: 108737. [レベル 2]
- 2) Pinto LC, Rados DV, Remonti LR, et al. Patient-centered management of type 2 diabetes mellitus based on specific clinical scenarios: systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; **105**: dga534. [レベル 2]
- 3) D'Andrea E, Kesselheim AS, Franklin JM, et al. Heterogeneity of antidiabetic treatment effect on the risk of major adverse cardiovascular events in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2020; **19**: 154. [レベル 2]
- 4) Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, et al. 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. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; **7**: 776-785. [レベル 2]
- 5) Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021 **9**: 653-662. [レベル 2]
- 6) 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* 2019; **394**: 131-138. [レベル 2]
- 7) Dailey GE, Dex TA, Roberts M, et al. Efficacy and safety of lixisenatide as add-on therapy to basal insulin in older adults with type 2 diabetes in the GetGoal-O Study. *J Diabetes* 2019; **11**: 971-981. [レベル 3]
- 8) Chang KC, Shao SC, Kuo S, et al. Comparative effectiveness of dulaglutide versus liraglutide in Asian type 2 diabetes patients: a multi-institutional cohort study and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2020; **19**: 172. [レベル 3]
- 9) Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, et al. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology* 2011; **141**: 150-156.
- 10) Singh S, Chang HY, Richards TM, et al. Glucagonlike peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study. *JAMA Intern Med* 2013; **25**: 1-6.
- 11) Egan AG, Blind E, Dunder K, et al. "Pancreatic safety of incretin-based drugs--FDA and EMA assessment," *N Engl J Med* 2014; **370**: 794-797.
- 12) Cao C, Yang S, Zhou Z. GLP-1 receptor agonists and pancreatic safety concerns in type 2 diabetic patients: data from cardiovascular outcome trials. *Endocrine* 2020; **68**: 518-525.
- 13) Lando HM, Alattar M, Dua AP. Elevated amylase and lipase levels in patients using glucagonlike peptide-1 receptor agonists or dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors in the outpatient setting. *Endocr Pract* 2012; **18**: 472-477.
- 14) Steinberg WM, Rosenstock J, Wadden TA, et al. Impact of liraglutide on amylase, lipase, and acute pancreatitis in participants with overweight/obesity and normoglycemia, prediabetes, or type 2 diabetes: secondary analyses of pooled data from the SCALE clinical development program. *Diabetes Care* 2017; **40**: 839-848.
- 15) Steinberg WM, Buse JB, Ghorbani MLM, et al.; Nauck, the LEADER Steering Committee, on behalf of the LEADER Trial Investigators. Amylase, lipase, and acute pancreatitis in people with type 2 diabetes treated with liraglutide: results from the LEADER Randomized Trial. *Diabetes Care* 2017; **40**: 966-972.
- 16) Malloy J, Gurney K, Shan K, et al. Increased variability and abnormalities in pancreatic enzyme concentrations in otherwise asymptomatic subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2012; **5**: 419-424.
- 17) Wewer Albrechtsen NJ, Albrechtsen R, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor signaling in acinar cells causes growth-dependent release of pancreatic enzymes. *Cell Rep* 2016; **17**: 2845-2856.
- 18) Administration, F. a. D. FDA Drug Safety Communication: FDA investigating reports of possible increased risk of pancreatitis and pre-cancerous findings of the pancreas from incretin mimetic drugs for type 2 diabetes. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm343187.htm> [2023年4月閲覧]
- 19) Gier B, Matveyenko AV, Kirakossian D, et al. Chronic GLP-1 receptor activation by exendin-4 induces expansion of pancreatic duct glands in rats and accelerates formation of dysplastic lesions and chronic pancreatitis in the KrasG12D mouse model. *Diabetes* 2012; **61**: 1250-1262.
- 20) Butler AE, Campbell-Thompson M, Gurlo T, et al. Marked expansion of exocrine and endocrine pancreas with incretin therapy in humans with increased exocrine pancreas dysplasia and the potential for

- glucagon-producing neuroendocrine tumors. *Diabetes* 2013; **62**: 2595-2604.
- 21) Azoulay L, Filion KB, Platt RW, et al. Canadian Network for Observational Drug Effect Studies, Incretin based drugs and the risk of pancreatic cancer: international multicentre cohort study. *BMJ* 2016; **352**: i581.
 - 22) Pinto LC, Falcetta MR, Rados DV, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and pancreatic cancer: a meta-analysis with trial sequential analysis. *Sci Rep* 2019; **9**: 2375.
 - 23) Shyangdan DS, Royle P, Clar C, et al. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2011: CD006423.
 - 24) Meier JJ, Rosenstock J. Therapy: gastrointestinal safety of incretin therapies: are we there yet? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; **13**: 630-632.
 - 25) Novodvorský P, Haluzik M. An update on the safety of insulin-GLP-1 receptor agonist combinations in type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Drug Saf* 2022; **21**: 349-361.
 - 26) Andreasen CR, Andersen A, Knop FK, Vilsbøll T. Understanding the place for GLP-1RA therapy: translating guidelines for treatment of type 2 diabetes into everyday clinical practice and patient selection. *Diabetes Obes Metab* 2021; **23** (Suppl 3): 40-52.
 - 27) Bettge K, Kahle M, Abd El Aziz MS, et al. Occurrence of nausea, vomiting and diarrhoea reported as adverse events in clinical trials studying glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a systematic analysis of published clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2017; **19**: 336-347.
 - 28) Mosenzon O, Miller EM, Warren ML. Oral semaglutide in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease, renal impairment, or other comorbidities, and in older patients. *Postgraduate Medicine* 2020; **132** (Suppl 2): 37-47.
 - 29) Strain WD, Down S, Brown P, et al. Diabetes and frailty: an expert consensus statement on the management of older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Ther* 2021; **12**: 1227-1247.
 - 30) Lee DSU, Lee H. Adherence and persistence rates of major antidiabetic medications: a review. *Diabetol Metab Syndr* 2022; **14**: 12.
 - 31) Huthmacher JA, Meier JJ, Nauck MA. Efficacy and safety of short- and long-acting glucagon-like peptide 1 receptor agonists on a background of basal insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2020; **43**: 2303-2312.
 - 32) Trujillo JM, Roberts M, Dex T, et al. Low incidence of gastrointestinal adverse events over time with a fixed-ratio combination of insulin glargine and lixisenatide versus lixisenatide alone. *Diabetes Obes Metab* 2018; **20**: 2690-2694.
 - 33) Handelsman Y, Chovanec C, Dex T, et al. Efficacy and safety of insulin glargine/lixisenatide (iGlarLixi) fixed-ratio combination in older adults with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2019; **33**: 236-242.
 - 34) International Hypoglycaemia Study Group. Hypoglycaemia, cardiovascular disease, and mortality in diabetes: epidemiology, pathogenesis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; **7**: 385-396.
 - 35) Chaytor NS, Barbosa-Leiker C, Ryan CM, et al. Clinically significant cognitive impairment in older adults with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications* 2019; **33**: 91-97.
 - 36) Seidu S, Kunutsor SK, Topsever P, et al. Deintensification in older patients with type 2 diabetes: a systematic review of approaches, rates and outcomes. *Diabetes Obes Metab* 2019; **21**: 1668-1679.
 - 37) Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, et al. The Management of Type 1 Diabetes in Adults. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2021; **44**: 2589-2625.
 - 38) Lin YK, Fisher SJ, Pop-Busui R. Hypoglycemia unawareness and autonomic dysfunction in diabetes: lessons learned and roles of diabetes technologies. *J Diabetes Investig* 2020; **11**: 1388-1402.
 - 39) American Diabetes Association Professional Practice Committee; American Diabetes Association Professional Practice Committee: Draznin B, Aroda VR, Bakris G, et al. 13. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022; **45** (Suppl 1): S195-S207.
 - 40) Munshi MN, Slyne C, Segal AR, et al. Simplification of insulin regimen in older adults and risk of hypoglycemia. *JAMA Intern Med* 2016; **176**: 1023-1025.
 - 41) Giugliano D, Longo M, Caruso P, et al. Feasibility of simplification from a basal-bolus insulin regimen to a fixed-ratio formulation of basal insulin plus a GIP-1RA or to basal insulin plus and SGLT2 inhibitor: BEYOND, a randomized, pragmatic trial. *Diabetes Care* 2021; **44**: 1353-1360.
 - 42) Taybani Z, Botyik B, Katko M, et al. Simplifying complex insulin regimens while preserving good glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Ther* 2019; **10**: 1869-1878.
 - 43) Giugliano D, Scappaticcio L, Longo M, et al. Simplification of complex insulin therapy: a story of dogma and therapeutic resignation. *Diabetes Res Clin Pract* 2021; **178**: 108958.
 - 44) Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; **377**: 723-773.

-
- 45) Pratley RE, Kanapka LG, Rickels MR, et al; Wireless Innovation for Seniors With Diabetes Mellitus (WISDM) Study Group. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Hypoglycemia in Older Adults With Type 1 Diabetes: a Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; **323**: 2397-2406.
 - 46) Ruedy KJ, Parkin CG, Riddlesworth TD, Graham C; DIAMOND Study Group. Continuous Glucose Monitoring in Older Adults With Type 1 and Type 2 Diabetes Using Multiple Daily Injections of Insulin: Results From the DIAMOND Trial. *J Diabetes Sci Technol* 2017; **11**: 1138-1146.
 - 47) Beck RW, Riddlesworth TD, Ruedy K, et al; DIAMOND Study Group. Continuous Glucose Monitoring Versus Usual Care in Patients With Type 2 Diabetes Receiving Multiple Daily Insulin Injections: a Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2017; **167**: 365-374.

アブストラクトテーブル

論文コード	対象	方法	結果	バイアスリスクは低い か (MA/SR, RCT 共通)	臨床疑問に 直接答えて いる (MA/SR, RCT 共通)	研究結果は ほぼ一致し ている (MA/SR のみ)	誤差は小さ く精度な結 果か (MA/SR, RCT 共通)	出版バイア スは疑われ ない (MA/SR のみ)
1) Karagiannis T, 2021 MA/SR [レベル 2]	2 型糖尿病。(全体)平均年齢:59.9 ~ 66.2 歳(全体の 48% は 65 歳以上, 9.6% は 75 歳以上)。*高齢者群はサブグループ解析。高齢者の定義:すべての試験は、60 歳をカットオフ値とした LEADER 試験と 66 歳をカットオフ値とした REWIND 試験を除き、65 歳以上を高齢者と定義している。高齢者を含むのは 6 件の RCT, 合計 20,889 人。うち、75 歳以上の高齢者を含むのは 2 件の RCT, 2,086 人。グローバル(東アジア人を含む)	エキセナチド、デュラグルチド、リラグルチド、リキシセナチド、セマグルチド vs. プラセボ。*各群の人数は記載なし[追跡期間:1.3~5.4年]	65 歳以上の高齢者において、GLP-1 受容体作動薬は有意に心血管死亡のリスクを低減させた(HR 0.81, 95% CI 0.67 ~ 0.99)。また、GLP-1 受容体作動薬は心血管死亡、非致死性脳卒中、心筋梗塞を含む複合アウトカム(3-p MACE)を、65 歳以上の高齢者(HR 0.86, 95% CI 0.80 ~ 0.92)ならびに 75 歳以上の高齢者(HR 0.75, 95% CI 0.61 ~ 0.92)においても非高齢者を含む全人口における効果と同様に低下させた。	はい	いいえ	はい	はい	はい
2) Pinto LC, 2020 MA/SR [レベル 2]	2 型糖尿病。(全体)平均年齢:60.2 ~ 66.2 歳, 平均 HbA1c 7.2 ~ 8.7%。*高齢者群はサブグループ解析。高齢者の定義:60 歳または 65 歳以上。高齢者のサブグループ解析に含まれたのは 5 件の RCT, 人数記載なし。グローバル(東アジア人を含む)	リキシセナチド、リラグルチド、セマグルチド(注射および経口剤)、エキセナチド、アルピグルチド、デュラグルチド vs. プラセボ。*各群の人数は記載なし[追跡期間:1.3~5.4年]	GLP-1 受容体作動薬は高齢者においても 3p-MACE(心血管死、非致死性脳卒中、非致死性心筋梗塞)からなる心血管イベントリスクをプラセボと比較して有意に低減させる(RR 0.85, 95% CI 0.78 ~ 0.92)。心血管死亡単独のアウトカムについては解析なし。	はい	いいえ	はい	はい	はい
3) D'Andrea E, 2020 MA/SR [レベル 2]	2 型糖尿病。(全体)平均年齢:60 ~ 66 歳, 平均 BMI:30.1 ~ 32.8。平均 HbA1c 7.3 ~ 8.8%。二次予防の割合:31 ~ 100%(100% は 2 件)。*高齢者群はサブグループ解析。高齢者の定義:65 歳以上。高齢者を含むのは 7 件の RCT, 合計 27,861 人。グローバル(東アジア人を含む)	リキシセナチド、リラグルチド、セマグルチド(注射および経口剤)、アルピグルチド、エキセナチド、デュラグルチド(13,782 人) vs. プラセボ(14,079 人)[追跡期間:中央値 2.9 年(IQR 2.2~3.7 年)]	GLP-1 受容体作動薬は高齢者においても 3p-MACE(心血管死、非致死性脳卒中、非致死性心筋梗塞)または 4p-MACE(心血管死、非致死性脳卒中、非致死性心筋梗塞、不安定狭心症による入院)からなる心血管イベント発症リスクを低減させる(HR 0.86, 95% CI 0.80 ~ 0.92)。心血管死亡単独アウトカムについては解析なし。	はい	いいえ	はい	はい	はい
4) Kristensen SL, 2019 MA/SR [レベル 2]	2 型糖尿病。(全体)平均年齢:60 ~ 66 歳, 平均 BMI:30.1 ~ 32.8。平均 HbA1c 7.3 ~ 8.7%。二次予防の割合:31 ~ 100%。*高齢者群はサブグループ解析。高齢者の定義:65 歳以上(REWIND は 66 歳以上, LEADER は 60 歳以上)。全体では 7 件の RCT, 高齢者合計 27,861 人を含む。グローバル(白人が 72 ~ 83%) (東アジア人を含む)	リキシセナチド、リラグルチド、セマグルチド(注射および経口剤)、エキセナチド、アルピグルチド、デュラグルチド(13,782 人) vs. プラセボ(14,079 人)[追跡期間:1.3~5.4 年]	GLP-1 受容体作動薬は高齢者においても 3p-MACE リスク(心血管死、非致死性脳卒中、非致死性心筋梗塞)からなる心血管イベント発症リスクを非高齢者と同様に低減させる(HR 0.87, 95% CI 0.81 ~ 0.93)。心血管死亡単独アウトカムについては解析なし。	はい	いいえ	いいえ	はい	はい

論文コード	対象	方法	結果	バイアスリスクは低い か (MA/SR, RCT 共通)	臨床疑問に 直接答えて いる (MA/SR, RCT 共通)	研究結果は ほぼ一致し ている (MA/SR のみ)	誤差は小さ く正確な結 果か (MA/SR, RCT 共通)	出版バイア スは疑われ ない (MA/SR のみ)
5) Sattar N, 2021 MA/SR [レベル 2]	2 型糖尿病. (全体 平均年齢: 60 ~ 66 歳, 平均 BMI: 30.1 ~ 32.8. ※高齢者 はサブグループ解 析. 高齢者の定義: 65 歳以上 (LEADER では 60 歳以上, REWIND では 66 歳以上), 8 件の RCT, 高齢者は合計 29,983 人. グロー バル (白人の割合: 70 ~ 87%) (東アジ ア人を含む)	リキシセナチド, セ マグルチド (注射お よび経口剤), リラ グルチド, エキセ ナチド, アルビグル チド, デュラグルチ ド, efpeglenatide (15,218 人) vs. プ ラセボ (14,765 人) [追跡期間: 1.3 ~ 5.4 年]	GLP-1 受容体作動薬 は高齢者においても 3p-MACE (心血管 死, 非致死性脳卒中, 非致死性心筋梗塞) からなる心血管イ ベントリスクを非高 齢者と同様に低減さ せる (HR 0.86, 95 % CI 0.80 ~ 0.92). 心血管死亡単独アウ トカムについては解 析なし.	はい	いいえ	はい	はい	はい
6) Gerstein HC, 2021 RCT [レベル 2]	心血管疾患の既往ま たは慢性腎臓病など の心血管リスクを有 する HbA1c 7%以上 の 2 型糖尿病 (全体 平均年齢: 64.5 歳, 平均 BMI: 32.7, 平 均 HbA1c 8.9 %, 二次予防の割合: 89%. ※高齢者はサ ブグループ解析. 高 齢者は合計 2,122 人. グローバル (白 人が 86%)	efpeglenatide 4mg または 6mg/ 週 皮下注射 (1,436 人) vs. プラセボ (686 人) [投与期間: 中央値 1.8 年]	65 歳以上の高 齢者において efpeglenatide は 3p-MACE (非致死 的心筋梗塞, 非致 死的脳卒中, 心血管 系または原因不明の 死亡) からなる心 血管イベント発症リ スクを 31%低減させ た (HR 0.69, 95 % CI 0.51 ~ 0.94). この 効果は 65 歳未満の グループ (HR 0.78, 95 % CI 0.56 ~ 1.09) に比べて大き い可能性が示唆され る. 心血管死亡単 独アウトカムにつ いては解析なし.	はい	いいえ	—	いいえ	—
7) Dailey GE, 2019 事後的 RCT サブ解析 [レベル 3]	経口糖尿病薬土基礎 インスリンでコント ロールされていない フレイルではない 70 歳以上の 2 型糖尿 病. 平均年齢: 73 歳 (75 歳以上の割合は 32.1 ~ 38.2%). 肥 満 (BMI ≥ 30) の 割合: プラセボ群 56 %, リキシセナ チド群 36 %. 平均 HbA1c 8.2 %, グ ローバル (アジア人は 5.7 ~ 10.9 %, 東ア ジア人を含まない)	リキシセナチド 20 μg/ 週 皮下注射 (53 人) vs. プラセボ (55 人) [投与期間: 24 週間]	リキシセナチド群で eGFR 変化はプラセ ボと比較して統計学 的に有意差なし (最 小二乗平均差: + 2.20mL/min, 標 準誤差: 2.18, p = 0.31). ※腎機能は 安全性評価の一環と して評価された	いいえ	いいえ	—	いいえ	—
8) Chang KC, 2020 後ろ向きコホート [レベル 3]	標準治療に加えて 新たにデュラグルチ ドまたはリラグルチ ドを開始した 18 歳 以上の 2 型糖尿病 患者 (台湾の国内 電子カルテデータ ベースを用いた傾 向スコアマッチン グ法による観察研 究). (全体) 平均 体重: 69 ~ 70kg, ベースラインの平 均 eGFR: 61 mL/ min/1.73m ² . ※高 齢者 (65 歳以上) は サブグループ解析, 高齢者群は 621 人, 高齢者の平均年齢は 不明, 高齢者群の平 均 HbA1c 9.4% [東 アジア人]	デュラグルチド vs. リラグルチド (※各群の薬剤使用 用量は不明). 高齢 者は両グループ合計 で 621 人 (グループ 毎の人数不明) [期間: 1 年]	65 歳以上の高齢者 群において, 薬剤開 始 12 ヶ月後の eGFR の変化量にはデュラ グルチドとリラグル チドで統計的に有意 な群間差は認められ なかった (0.71mL/ min, 95% CI - 1.92 ~ 3.34).	はい	いいえ	—	はい	—