

## 5 章 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？

#### 【ポイント】

- 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に血糖降下薬の適応となる。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療法も含めた薬物療法が適応となり得る。
- 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療法の絶対的適応がある場合は、インスリン以外の血糖降下薬による治療は行ってはならず、直ちにインスリン療法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、直ちにインスリン療法を開始する（Q6-2参照）。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、速やかな糖毒性の解除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インスリン以外の血糖降下薬も適応となるが、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、それでも年齢や併存症などを考慮して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<sup>1-3)</sup>（Q2-3参照）。



## 5-2

## 血糖降下薬の選択はどのように行うか？

### 【ポイント】

- 現在日本で使用可能なインスリン以外の血糖降下薬は、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬、SGLT2 阻害薬、チアゾリジン薬、ビグアナイド薬、イメグリミン、DPP-4 阻害薬、GLP-1 受容体作動薬、GIP/GLP-1 受容体作動薬、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 10 系統に大別される。
- 血糖降下薬の選択は、それぞれの薬物作用の特性を考慮に入れながら、各患者の病態に応じて行う。また、それぞれの薬剤の「安全性 (低血糖リスクを含む副作用や安全性、禁忌など)」や「糖尿病の併存症 (動脈硬化性心血管疾患、心不全、慢性腎臓病など) に対する有用性」、および患者背景 (服薬遵守率や医療費など) を総合的に勘案して選択する。
- 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。血糖コントロール目標を達成できない場合、徐々に増量するか作用機序の異なる血糖降下薬の追加あるいはインスリン療法の併用、インスリン療法への変更を検討する。

現在日本で使用可能なインスリン以外の血糖降下薬は 10 系統に大別される。インスリン分泌非促進系薬剤には、ブドウ糖吸収遅延によって食後血糖を改善させる  $\alpha$ -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、インスリン抵抗性改善薬であるチアゾリジン薬、ビグアナイド薬の 4 系統がある。インスリン分泌促進系薬剤のうち、血糖依存性のインスリン分泌促進薬として、イメグリミン、DPP-4 (dipeptidyl-peptidase 4) 阻害薬、GLP-1 (glucagon-like peptide 1) 受容体作動薬、GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide)/GLP-1 受容体作動薬チルゼパチドの 4 系統があり、血糖非依存性のインスリン分泌促進薬として、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 2 系統がある。GLP-1 受容体作動薬の一部およびチルゼパチドは注射薬である。

本邦ではこれまで Kumamoto study<sup>4)</sup> や J-DOIT3<sup>5)</sup> の結果を踏まえて、血糖コントロールおよび血糖を含む多因子介入が合併症抑制に重要であり、個人毎の病態を考慮してすべてのクラスの血糖降下薬からどの治療薬を選択するかを決定することが推奨されてきた。この病態に応じた治療薬の選択という考え方は、これまでと変わらない。

一方で、糖尿病を専門としない医師においても 2 型糖尿病治療のための薬物療法の指針の必要性が高まってきた。このような背景のもと、2022 年 9 月に日本糖尿病学会のコンセンサスステートメントとして、わが国における「2 型糖尿病の薬物療法のアルゴリズム」が発表された (2023 年 10 月改訂)<sup>6)</sup>。

このアルゴリズムでは、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つつ、エビデンスと NDB (National Database) に基づくわが国における処方実態<sup>6)</sup> が勘案されている。具体的には、Step 1 として病態に応じた薬剤選択、Step 2 として安全性への配慮、Step 3 として Additional benefits (心・腎などの臓器保護効果、死亡リスク低減効果など) を考慮すべき併存疾患、Step 4 として考慮すべき患者背景 (服薬遵守率と医療費)、をあげて薬剤を選択するアルゴリズムを提示している。

病態を考慮して治療薬を選択するために、今回のアルゴリズムは、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ている。しかしながら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ため注意を要する<sup>7-9)</sup>。BMIだけでなく、ウエスト周囲長やインスリン分泌指数（insulinogenic index：II）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を含めて総合的に評価することで、より正確な病態を判断できる。

肥満合併症例における薬剤の候補としては、ビグアナイド薬、SGLT2阻害薬、GLP-1受容体作動薬、DPP-4阻害薬、チアゾリジン薬、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬、イメグリミン、チルゼパチドがあげられる。具体的な解説は別項（Q13-3）を参照されたい。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。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ひとつとなり得る<sup>10,11)</sup>。DPP-4阻害薬はアジア人において血糖降下作用がより強いとする報告もみられ<sup>12,13)</sup>、非肥満の2型糖尿病にはよい適応であると考えられる。

安全性に関して、低血糖リスクの高いSU薬およびグリニド薬の使用に特に注意が必要である。糖尿病治療に関連した重症低血糖の調査委員会の報告によると、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<sup>b)</sup>。特に高齢者や腎機能低下者で重症低血糖の発現頻度が高いとする報告もあり注意が必要である<sup>14)</sup>（SU薬およびナテグリニドは重篤な腎機能障害では禁忌）。高齢者の注意点に関しては別項（Q19-7）も参照されたい。その他にも各種臓器障害（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）を踏まえたうえで薬剤を選択する。

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。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については別項（Q9-4、Q9-5、Q12-5、Q12-6、Q12-7）を参照されたい。

その他に考慮すべき患者背景として服薬遵守率と医療費があげられる。糖尿病治療薬の服薬遵守率は系統的レビューとメタ解析のエビデンス<sup>15,16)</sup>をもとに、服薬遵守率が高い薬剤としてDPP-4阻害薬が、低い薬剤として食直前投与が必要な $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬とグリニド薬がある。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。

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、施設属性などで補正）を勘案した各薬剤の経済的負担度は、ビグアナイド薬が最も安く、チアゾリジン薬、 $\alpha$ -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<sup>6)</sup>。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、ビグアナイド薬など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などを考慮する。

血糖コントロールの目標は、目標HbA1cを「熊本宣言2013」<sup>c)</sup>および「高齢者糖尿病の血糖コントロール目標（HbA1c値）」<sup>d)</sup>をもとに決定する。合併症予防の観点からは、HbA1c7%未

満が妥当であるが、年齢や併存症などを考慮して目標を設定する (Q2-3 参照)。目標 HbA1c を達成できなかった場合は治療強化の遅れを避けるため治療法の再評価と修正を検討することになる (Q5-13, Q5-14 参照)。

### Q 5-3 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬の特徴は何か？

#### 【ポイント】

- 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の対応を原則とする。

デンプンなどの炭水化物は、唾液・膵液中の  $\alpha$ -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  $\alpha$ -グルコシダーゼにより単糖類に分解され吸収される。 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬は小腸内で  $\alpha$ -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。

単独投与での血糖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<sup>17)</sup>。日本人肥満2型糖尿病患者でミグリトール投与により体重が減少したとの報告がある<sup>18)</sup>。また、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<sup>19)</sup>。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<sup>20)</sup>。わが国では、耐糖能異常に対する介入試験でボグリボースの投与は2型糖尿病の有意な発症抑制効果が認められ<sup>21)</sup>、耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制目的でのボグリボース 0.2mg 錠の使用が保険上認められている (Q21-10 参照)。

単剤では低血糖を引き起こさないが、低血糖を起こし得る薬と併用する患者の低血糖時には二糖類や多糖類ではなくブドウ糖で対処する必要があるためブドウ糖の携帯を指導する。毎食直前の投与が必要であり、服薬アドヒアラ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<sup>20)</sup>。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。

## Q 5-4 SGLT2 阻害薬の特徴は何か？

### 【ポイント】

- 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低下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。
- 心血管疾患の既往を含むハイリスク 2 型糖尿病患者において、主要心血管イベント (MACE：心血管死 or 非致死性心筋梗塞 or 非致死性虚血性脳卒中) の発症を有意に抑制することが示されている<sup>22~24)</sup>。
- 心不全患者を対象とした臨床試験において、糖尿病の有無にかかわらず、心不全の増悪および心血管死を有意に低下させることが示されている<sup>25~29)</sup>。
- 慢性腎臓病患者を対象とした臨床試験において、糖尿病の有無にかかわらず、アルブミン尿を有する慢性腎臓病患者の腎症進行予防効果が示されている<sup>30, e~g)</sup>。
- 副作用として、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<sup>31, 32)</sup>。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、イプラグリフロジン、ダバグリフロジン、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<sup>33~37)</sup>。また、血圧および脂質代謝にも一部好影響を与えた<sup>33, 35, 36)</sup>。加えて、メトホルミンやインスリン療法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<sup>38, 39)</sup>。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/1.73m<sup>2</sup>) を合併する 2 型糖尿病患者ではダバ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<sup>40)</sup>。薬剤間で一定の基準が定められていないが、eGFR 30 mL/分/1.73m<sup>2</sup> 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<sup>41)</sup>。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 (DKA) の発症リスクを増加させないとされている<sup>41, 42)</sup>。一方で、DPP-4 阻害薬に比較して SGLT2 阻害薬は、DKA の発症リスクを約 2 倍増加させるとの報告もある<sup>43)</sup>。また、より最近の RCT のメタ解析では、対照薬と比較し 2 型糖尿病患者の DKA のリスクを高める可能性が示唆され (SGLT2 inhibitors : 62/34,961 [0.18%] vs. control : 23/25,211 [0.09%], Peto odds ratio [OR] 2.13), 特に高齢患者 (60 歳以上) および SGLT2 阻害薬の使用期間が長い患者 (>52 週) では相対的リスクが高いとする報告もある<sup>44)</sup>。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であるが、プラセボに比較して、ダパ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<sup>45)</sup>、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<sup>1)</sup>。SGLT2阻害薬投与中のDKAは高血糖を伴わないこともあり得る<sup>46~48)</sup>。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(正常血糖ケトアシドーシス)を引き起こす可能性がある<sup>49)</sup>。シックデイや術前に休薬の必要がある。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<sup>50)</sup>、このような症例への投与は慎重にすべきである。また、性器感染症の頻度の増加が認められているため<sup>32)</sup>、性器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<sup>1)</sup>。メタ解析では、対照群と比較してSU薬やインスリン療法との併用で低血糖の頻度は増加していない<sup>51~53)</sup>。一方で、市販後調査でインスリンやSU薬などインスリン分泌促進薬との併用により重症低血糖の発生が報告されている。「SGLT2阻害薬の適正使用に関する委員会」のRecommendation<sup>1)</sup>でもインスリン、SU薬または速効型インスリン分泌促進薬を投与中の患者へSGLT2阻害薬を追加する場合には、低血糖に十分留意して、あらかじめそれらの用量を減量することと、患者にも低血糖に関する教育を十分に行うことが推奨されている(具体的な方法については「SGLT2阻害薬の適正使用に関する委員会」のRecommendation参照)。

心血管疾患の既往を含むハイリスク2型糖尿病を対象として、主要心血管イベント(MACE:心血管イベント死or非致死性心筋梗塞or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<sup>55)</sup>)はいずれも有意なMACE発症抑制効果が示されており<sup>22~24)</sup>、メタ解析でも同様の結果が得られている<sup>54~56)</sup>。また、東アジア人を対象としたサブグループ解析でも、同様に心血管イベントの発症を抑制する可能性が示された<sup>57)</sup>(CQ12-5参照)。

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、2型糖尿病の有無にかかわらず、心不全の増悪および心血管死を有意に低下させることが示されており<sup>25,26)</sup>、メタ解析でも同様の結果であった<sup>27)</sup>。さらに左室駆出率が保たれた心不全患者においても、やはり2型糖尿病の有無にかかわらず、心不全の増悪および心血管死を有意に低下させることが報告されている<sup>28,29)</sup>(CQ12-6参照)。腎複合イベントを主要評価項目とするSGLT2阻害薬の有効性を検証した3つの大規模臨床試験(CREDENCE試験<sup>30)</sup>、DAPA-CKD試験<sup>e)</sup>、EMPA-KIDNEY試験<sup>f)</sup>)、ならびに、これらを含む13の臨床試験のメタ解析<sup>g)</sup>の結果より、アルブミン尿を有する2型糖尿病患者におけるSGLT2阻害薬の腎保護効果のエビデンスが示されている(現時点ではUACR 200mg/gCr以上、eGFR 20mL/分/1.73m<sup>2</sup>以上)(CQ9-4参照)。

日本人の健康診断・保険請求データベースを用いたレトロスペクティブ・コホート研究で、心不全、心筋梗塞、狭心症、脳卒中、心房細動の発症抑制効果<sup>58)</sup>および年間のeGFR減少抑制効果<sup>59)</sup>に、SGLT2阻害薬の薬剤間での差はなかったと報告されている。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<sup>53)</sup>。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<sup>60)</sup>。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<sup>30)</sup>、他のSGLT2阻害薬でも観察されていない<sup>22,24)</sup>。癌の発症に関しては、最近のメタ解析では、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<sup>61)</sup>。一方で、悪性腫瘍との関連は依然明らかでない点もあるので<sup>62)</sup>、引き続き検証が必要である。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<sup>1)</sup>。日本人高齢糖尿病患者へのエンパグリフロジンの安全性について検討された EMPA-ELDERLY 試験<sup>1)</sup>で、エンパグリフロジンは65歳以上の高齢糖尿病患者においても体重と脂肪量を減少させる一方、筋肉量の減少は認めず、有害事象もプラセボと比較して大きな差は認めなかった。しかしながら本試験において BMI 22 未満は除外されており、引き続きやせ型の高齢者への投与は慎重にすべきである。

## Q 5-5 チアゾリジン薬の特徴は何か？

### 【ポイント】

- 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<sup>63-67)</sup>。

チアゾリジン薬は、PPAR  $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ ) と呼ばれる核内受容体型転写因子のアゴニストである<sup>68)</sup>。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<sup>69)</sup>。また、PPAR  $\gamma$  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<sup>70)</sup>。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<sup>71)</sup>、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<sup>72-74)</sup>。また、インスリン療法導入を抑制する効果も認められている<sup>75,76)</sup>。

ピオグリタゾンでは日本での添付文書上の適応が2型糖尿病であるが、HDL-Cを上昇させ、TGを低下させる効果を有している<sup>72,76,77)</sup>。また、NASHを合併したIFGまたはIGTあるいは2型糖尿病患者への投与により、肝脂肪率の低下および肝繊維化の改善が認められている<sup>78,79)</sup>。また、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または心筋梗塞の再発抑制効果が認められており<sup>80)</sup>、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<sup>67,75,81)</sup>、日本人を対象としたRCTでは、大血管症の抑制効果は認められていない<sup>76,82)</sup>。

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<sup>63,64,66,67,83)</sup>、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<sup>64,84)</sup>、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<sup>85)</sup>。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<sup>86-89)</sup>。



## 5-6 ビグアナイド薬の特徴は何か？

### 【ポイント】

- 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<sup>90~92</sup>、まれに重篤な乳酸アシドーシスが起こる危険があり、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しにくく、また体重も増えにくいという利点がある。日本人においては非肥満でも肥満と同程度の HbA1c 低下作用を示すことや<sup>92,93</sup>、他の血糖降下薬と比較した非劣性と安全性が報告されている<sup>94</sup>。TG や LDL-C を低下させる効果も認められている<sup>95~97</sup>。

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では長らく第一選択薬として推奨されてきた<sup>91,92,98,k</sup>。しかしながら、アメリカ糖尿病学会 (American Diabetes Association : ADA) と欧州糖尿病学会 (European Association for the Study of Diabetes : EASD) のコンセンサスレポート 2022 年版<sup>l</sup>で、動脈硬化性心血管疾患、腎機能障害または心不全を合併し、これらに対して有効性を示す特定のクラスの薬剤が推奨される場合は、メトホルミンの併用は必須でないとされた。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<sup>99</sup>。日本人においても十分な血糖改善効果が認められ<sup>93,94,100</sup>、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<sup>101</sup>。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<sup>102</sup>。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/1.73m<sup>2</sup>) 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。eGFR 低下例においては、eGFR ごとに 45 ≤ eGFR < 60 で 1,500 mg、30 ≤ eGFR < 45 で 750 mg が最高用量の目安とされている。2020 年 3 月の改訂で、ヨード造影剤に関して、eGFR が 30~60 (mL/分/1.73m<sup>2</sup>) 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ヨード投与 48 時間後に eGFR で腎機能を評価した後に再開することが推奨されている<sup>m</sup>。

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<sup>90,103</sup>。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<sup>104</sup>。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から<sup>105~107</sup>、心不全例のメトホルミンの禁忌は解除されている (ただし急性心不全などで循環動態が不安定

なときは禁忌)。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<sup>108-110)</sup>。また、メトホルミンの長期使用ではビタミン B<sub>12</sub> が不足する場合があります<sup>111,112)</sup>。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。2022年9月に添付文書上の効能・効果として「多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発」および「多嚢胞性卵巣症候群の生殖補助医療における調節卵巣刺激」が追加された<sup>1)</sup>。妊娠初期の投与を避けるため、排卵または採卵までに本剤の投与中止が必要である。

## Q 5-7 イメグリミンの特徴は何か？

### 【ポイント】

- 2021年に承認された経口血糖降下薬である。
- グルコース濃度依存性インスリン分泌促進作用およびインスリン抵抗性改善作用により、血糖降下作用を発揮する<sup>113)</sup>。
- 他の経口血糖降下薬やインスリン製剤と併用可能である<sup>114,115)</sup>。

イメグリミンは2021年に承認され、メトホルミンとよく似た構造を持つが、その構造の違いからテトラヒドロトリアジン（グリミン）系という新規カテゴリーに区分される新たな経口血糖降下薬である。

イメグリミンは、膵β細胞におけるグルコース濃度依存性インスリン分泌促進作用および肝臓での糖新生抑制や骨格筋での糖取り込み能の改善によるインスリン抵抗性改善作用を有し、血糖降下作用を発揮する薬剤である<sup>113)</sup>。その詳細な作用機序は明確ではない点が多いが、ミトコンドリアを介した作用が想定されており、動物実験レベルではミトコンドリア機能に対する保護的作用を有することが示唆されている<sup>116)</sup>。国内の臨床試験では単独投与、他の経口血糖降下薬またはインスリン製剤との併用にてHbA<sub>1c</sub>を有意に低下させることが報告されている<sup>114,115,117)</sup>。

メトホルミンと類似した構造を有するため乳酸アシドーシスが懸念されるが、動物実験ではメトホルミンに比して乳酸アシドーシスのリスクが低いことが報告されている<sup>113,118)</sup>。実際に臨床試験の結果でも乳酸アシドーシスを含めた重大な副作用は認められていない。ただし、中等度腎機能障害または重度腎機能障害（eGFR<45 mL/分/1.73m<sup>2</sup>）のある患者を対象とした有効性および安全性を指標とした臨床試験は実施しておらず、このような患者への投与は推奨されないと添付文書に記載されている。



## 5-8

### DPP-4 阻害薬の特徴は何か？

#### 【ポイント】

- 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低いが、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<sup>119-123)</sup>。
- 大血管症の発症を増加させず<sup>124-127)</sup>、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、週1回投与製剤として、トレラグリプチン、オマリグリプチンが承認されている。

DPP-4 阻害薬は、GLP-1 受容体作動薬と同様に血糖値に依存してインスリン分泌を促進させるとともにグルカゴン分泌を抑制し、主に食後高血糖を改善する。単独投与では低血糖リスクは低いが、SU薬と併用する場合、重症低血糖に注意する必要がある。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<sup>119,120,122,128)</sup>、ときに重篤な低血糖の発症が報告されているため<sup>122)</sup>、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<sup>129,130)</sup>、併用により低血糖のリスクが増加するとの報告もある<sup>131)</sup>。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。また、ビルダグリプチンは重度の肝機能障害を有する患者に対して禁忌であり、注意が必要である。

DPP-4 阻害薬は基本的には体重を増加させにくい<sup>124-127)</sup>。特に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<sup>132-134)</sup>。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阻害薬の効果が高い可能性が示されている<sup>135,136)</sup>。

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<sup>124-127)</sup>。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<sup>124,127,137)</sup>。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阻害薬において、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<sup>138,139)</sup>。

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<sup>140~142</sup>。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ない結果が示されている<sup>124~127,143</sup>。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<sup>144</sup>。一方で、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<sup>145</sup>、一貫した結論は出ていない。その他、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<sup>146</sup>。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<sup>147</sup>。また、DPP-4阻害薬投与後に、バセドウ病が増悪したことが報告されている<sup>148</sup>。

### Q 5-9 GLP-1受容体作動薬の特徴は何か？

#### 【ポイント】

- 日本では、1日1~2回の注射製剤、週1回の注射製剤の他に経口薬がある。
- 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、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<sup>149,150</sup>。
- 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<sup>151~155</sup>。
- 2型糖尿病患者の大血管症の進行抑制にGLP-1受容体作動薬が有効であることが示されている<sup>156~158</sup>。
- 2型糖尿病患者の腎症の進行抑制にGLP-1受容体作動薬が有効であることが示されている<sup>158,159</sup>。

日本では、1日1~2回の注射製剤であるリラグルチド、エキセナチド、リキシセナチド、週1回の注射製剤であるデュラグルチド、セマグルチド注射と、経口のセマグルチドが承認されている。

GLP-1受容体作動薬は、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させ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させ、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<sup>160,161</sup>。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<sup>162</sup>。

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<sup>163,164</sup>。この効果には、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<sup>165,166</sup>。また、短時間作用型の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<sup>167~170</sup>。しかしながら、短時間作用型と長時間作用型で

体重減少に関する差は認めていない<sup>170)</sup>。リキシセナチド、リラグルチド、デュラグルチド、セマグルチド注射と、経口のセマグルチドはインスリン療法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療法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<sup>150,171~174)</sup>。

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、持続性エキセナチド、デュラグルチドあるいはセマグルチド注射の追加は、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越性であることが示されている<sup>175~179)</sup>。デュラグルチド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<sup>180,181)</sup>。しかしながら、リラグルチドに比較して週1回注射製剤であるデュラグルチドでは、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<sup>182)</sup>、注射の遵守率が高いことも示されている<sup>183,184)</sup>。

経口のセマグルチドは、吸収促進薬 SNAC (Salcaprozate sodium) により、胃粘膜からの吸収を可能にした、経口 GLP-1 受容体作動薬である。他の経口血糖降下薬と比べて有意な HbA1c 低下効果と体重減少効果を認めており<sup>185,186)</sup>、服薬アドヒアランスの点からもその有用性が期待される。

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<sup>150,176)</sup>。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<sup>151~155)</sup>。

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、リキシセナチドや持続性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<sup>153,187)</sup>。さらには、リラグルチド、デュラグルチドやセマグルチド注射は、プラセボに比較して、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<sup>156~158)</sup>。これらの試験では、リキシセナチド、リラグルチド、デュラグルチドやセマ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に比較して 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<sup>188,189)</sup> (CQ12-7 参照)。

また、心血管イベント発症リスクの高い患者を対象としたサブ解析において、リラグルチド、デュラグルチドやセマグルチドは、複合腎イベントの発症を抑制することが報告されている<sup>158~160)</sup> (CQ9-5 参照)。

動物実験の成績からは、膵  $\beta$  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<sup>190,191)</sup>、今後の十分な検証が必要である。

**Q 5-10 GIP/GLP-1 受容体作動薬の特徴は何か？****【ポイント】**

- 日本では週1回注射製剤のチルゼパチドが使用可能である。GIP 受容体および GLP-1 受容体のデュアルアゴニストであり、両受容体に結合して活性化することで、グルコース濃度依存的に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。
- 臨床第Ⅲ相試験では、日本人2型糖尿病患者において単独投与<sup>192)</sup> および血糖降下薬1剤への追加投与<sup>193)</sup> で、HbA1cの減少と体重減少が報告されている。
- 国内の臨床試験下での有害事象として、悪心、便秘、下痢、食欲減退、鼻咽頭炎、SU薬およびインスリンとの併用では重症低血糖が報告されている。

日本では週1回注射製剤のチルゼパチドが使用可能である。GIP 受容体および GLP-1 受容体のデュアルアゴニストであり、両受容体に結合して活性化することで、グルコース濃度依存的に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。チルゼパチドはC20脂肪酸側鎖を含む39個のアミノ酸からなるペプチドであり、内因性アルブミンと結合して消失半減期が延長することにより作用が持続する。GLP-1 受容体作動薬と同様に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、用量の漸増を行う必要がある。

臨床第Ⅲ相試験では、日本人2型糖尿病患者においてチルゼパチド単独投与により<sup>192)</sup> 空腹時および食後の高血糖を改善し、52週時点でのHbA1cの減少量で対照薬（デュラグルチド）に対する優越性を認めた。また、用量依存的な体重減少を認めた。さらに、血糖降下薬1剤（SU薬、ピグアナイド、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬、チアゾリジン薬、グリニド系薬、SGLT2阻害薬）にチルゼパチドを追加投与することで<sup>193)</sup>、併用の血糖降下薬にかかわらず、40週時点でのHbA1c減少および体重減少においてプラセボに対する優越性を認めた。また、国外の臨床第Ⅲ相試験では、インスリンとの併用での血糖コントロール改善効果および体重減少効果が報告されている<sup>194)</sup>。また、同じく国外の臨床第Ⅲ相試験では40週時点でのHbA1cの減少量および体重減少量で対照薬（セマグルチド注射）に対する非劣性および優越性を示した<sup>195)</sup>。

国内の臨床試験下では、悪心、便秘、下痢、食欲減退、鼻咽頭炎が主な有害事象として報告された。単独投与では重症低血糖は認めなかったが、SU薬およびインスリンとの併用で重症低血糖が報告されている。

現時点で得られる情報は臨床試験データが中心であり、今後の実臨床での検証が待たれる。



## 5-11 スルホニル尿素 (SU) 薬の特徴は何か？

### 【ポイント】

- 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<sup>196)</sup>。
- インスリン分泌の保たれている患者では血糖降下作用を発揮しやすいが、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<sup>b)</sup>。

最も古くから用いられている血糖降下薬であり、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<sup>196)</sup>。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<sup>b)</sup>、特にグリベンクラミドはその頻度が高い<sup>197, 198)</sup>。高齢者では低血糖のリスクが高いため、グリクラジドは20mg、グリメピリドは0.5mgと低用量からの投与開始が勧められる。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、肝機能障害のある患者への投与は禁忌である。

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。また、食事療法、運動療法が疎かになると体重が増加しやすいため<sup>97)</sup>、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、インスリン療法歴のない患者で効果を示しやすい<sup>199, 200)</sup>。遺伝子異常による一部の新生児糖尿病においても有効である(1章表4参照)。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り、二次無効<sup>201)</sup>が指摘されているが、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<sup>202~205)</sup>。また、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<sup>206~209)</sup>、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<sup>210)</sup>。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<sup>211~213)</sup>やグリベンクラミドによる心筋の虚血プレコンディショニングへの影響<sup>214)</sup>も指摘されており、さらなる検討が必要である。

**Q 5-12 速効型インスリン分泌促進薬（グリニド薬）の特徴は何か？****【ポイント】**

- インスリン分泌を速やかに促進し、食後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SU薬と比較し低い。

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的な力価は弱い。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<sup>215,216)</sup>。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<sup>217)</sup>。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る。また、日本人の高齢患者においてレパグリニドはSU薬に比して低血糖の頻度を増やすことなくHbA1c低下効果を示したとの報告がある<sup>218)</sup>。

グリニド薬は副作用として低血糖が起こり得るが、SU薬より頻度は少ない<sup>216)</sup>。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。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安全に使用可能である<sup>a)</sup>。

## Q 5-13 血糖降下薬の併用は有効か？

### 【ポイント】

- 第一選択薬の単独投与による治療を開始して3ヵ月間継続し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<sup>219~237</sup>。3剤以上の血糖降下薬の併用でも血糖降下作用を認める<sup>238~242</sup>が、SU薬とグリニド薬の組み合わせ、DPP-4阻害薬、GLP-1受容体作動薬、持続性GIP/GLP-1受容体作動薬との組み合わせでは使用できない。

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<sup>243~245</sup>。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る治療を開始して3ヵ月間継続しても血糖コントロール目標値に到達しない場合には、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。

このうち、作用機序の異なる血糖降下薬の併用については、その有用性が報告されている。DPP-4阻害薬は、最近本邦で第一選択薬として使用されるケースが最も多いと報告されているが<sup>219</sup>、単剤で十分な血糖コントロールが得られない場合には、作用機序の異なるビッグアニド薬<sup>220</sup>、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬<sup>244</sup>、チアゾリジン薬<sup>222</sup>、SGLT2阻害薬<sup>223,224</sup>やグリニド薬<sup>225</sup>との併用によりいずれも血糖コントロールの改善が認められる。また、ビッグアニド薬であるメトホルミンは、用量依存性の血糖降下作用が認められるが、単剤で十分な血糖コントロールが得られない場合には、作用機序の異なるDPP-4阻害薬<sup>226,227</sup>、GLP-1受容体作動薬<sup>228</sup>、SU薬<sup>229</sup>、グリニド薬<sup>230</sup>、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬<sup>231</sup>、チアゾリジン薬<sup>232</sup>やSGLT2阻害薬<sup>233</sup>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。なお、GLP-1受容体作動薬はDPP-4阻害薬あるいはSU薬と比べて有意なHbA1c低下を認めたことが報告されている<sup>234</sup>。

また、糖尿病データマネジメント研究会（Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group：JDDM）からの報告<sup>237</sup>では、SU薬単剤で十分な血糖コントロールが得られない場合には、インスリン抵抗性改善薬<sup>236</sup>、DPP-4阻害薬<sup>237</sup>、GLP-1受容体作動薬<sup>238</sup>やSGLT2阻害薬<sup>239</sup>などの血糖降下薬の追加により血糖コントロールの改善が認められる。この他にも、作用機序の異なる血糖降下薬の併用に関する有用性が報告されている<sup>240~242</sup>。

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 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬<sup>246)</sup>、ピオグリタゾン<sup>247)</sup>、DPP-4阻害薬<sup>248)</sup>、GLP-1受容体作動薬<sup>249)</sup>やSGLT2阻害薬<sup>250)</sup>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に注意が必要である<sup>251)</sup>。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ことを期待できる。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。また、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場合が多く、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<sup>252~254)</sup>。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<sup>255, 256)</sup>。



#### 5-14 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？

##### 【ポイント】

- 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ヵ月ごとに治療法の再評価と修正を検討する。
- 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療法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療法への変更（6章参照）を考慮すべきである。本邦の「2型糖尿病の薬物療法のアルゴリズム」<sup>a)</sup>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ヵ月ごとに治療法の再評価と修正を検討することを推奨している。

糖尿病患者における高血糖の放置は、その後の糖尿病性細小血管症、大血管症の発症や死亡リスクを高める<sup>257, 258)</sup>。また、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）が一因となり引き起こされる<sup>259)</sup>。複数の経口血糖降下薬やGLP-1受容体作動薬を併用しても血糖コントロールが不十分な場合は、インスリン療法の併用を考慮する。DAWN Japanでは日本人のインスリン療法導入のタイミング、インスリン療法に関する医師の意識や行動、患者の意識、インスリン療法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<sup>260)</sup>。この結果からは、早期にインスリン療法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、インスリン療法導入に伴う様々な問題から、実際にインスリン療法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療法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方法があげられ、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<sup>261)</sup>。この方法は、1種類のインスリンでの注射回数が1回にもかかわらず、血糖コントロールの改善を得られる。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<sup>262)</sup>。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もしくは1日2回以上の混合型インスリン/配合型インスリン投与へ変更を検討すべきである。また、持効型インスリン/GLP-1受容体作動薬配合薬も使用可能である<sup>263)</sup>。

## 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) 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
- 5) Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, et al; J-DOIT3 Study Group: 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, 2017
- 6) Bouchi R, Sugiyama T, Goto A, et al: 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, 2022
- 7) Kodama K, Tojjar D, Yamada S, et al: Ethnic differences in the relationship between insulin sensitivity and insulin response: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* **36**: 1789-1796, 2013
- 8) Ma RC, Chan JC: 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, 2013
- 9) Hsu WC, Araneta MR, Kanaya AM, et al: BMI cut points to identify at-risk Asian Americans for type 2 diabetes screening. *Diabetes Care* **38**: 150-158, 2015
- 10) 加来浩平, 田嶋尚子, 河盛隆造: 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, 2006
- 11) Odawara M, Kawamori R, Tajima N, et al: Longterm treatment study of global standard dose metformin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Int* **8**: 286-295, 2017
- 12) 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
- 13) Seino Y, Kuwata H, Yabe D: Incretin-based drugs for type 2 diabetes: focus on East Asian perspectives. *J Diabetes Investig* **7** (Suppl 1): 102-109, 2016
- 14) Koto R, Nakajima A, Miwa T, Sugimoto K: Multimorbidity, polypharmacy, severe hypoglycemia, and glyemic control in patients using glucose-lowering drugs for type 2 diabetes: a retrospective cohort study using health insurance claims in Japan. *Diabetes Ther* **14**: 1175-1192, 2023
- 15) McGovern A, Tippu Z, Hinton W, et al: Comparison of medication adherence and persistence in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* **20**: 1040-1043, 2018
- 16) Horii T, Iwasawa M, Shimizu J, Atsuda K: 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, 2020
- 17) 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
  - 18) Sugihara H, Nagao M, Harada T, et al: Comparison of three  $\alpha$ -glucosidase inhibitors for glycemic control and bodyweight reduction in Japanese patients with obese type 2 diabetes. *J Diabetes Investig* **5**: 206-212, 2014
  - 19) Rabasa-Lhoret R, Burelle 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
  - 20) Hanefeld M, Cagatay T, Petrowitsch D, et al: Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J* **25**: 10-16, 2004
  - 21) 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
  - 22) 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
  - 23) 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
  - 24) Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al: Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* **380**: 347-357, 2019
  - 25) McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al: Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* **381**: 1995-2008, 2019
  - 26) Packer M, Anker SD, Butler J, et al; EMPEROR-Reduced Trial Investigators: Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* **383**: 1413-1424, 2020
  - 27) Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al: 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, 2020
  - 28) Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al; EMPEROR-Preserved Trial Investigators: Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* **385**: 1451-1461, 2021
  - 29) Nassif ME, Windsor SL, Borlaug BA, et al: The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. *Nat Med* **27**: 1954-1960, 2021
  - 30) 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
  - 31) 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
  - 32) 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
  - 33) 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
  - 34) 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
  - 35) 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
  - 36) 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
  - 37) 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
  - 38) 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
  - 39) 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
- 40) 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 glycemic control. *Kidney Int* **85**: 962-971, 2014
  - 41) 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
  - 42) 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
  - 43) Fralick M, Schneeweiss S, Patorno E: Risk of diabetic ketoacidosis after initiation of an SGLT2 inhibitor. *N Engl J Med* **376**: 2300-2302, 2017
  - 44) Jiali Liu, Ling Li, Sheyu Li, et al: Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and the risk of diabetic ketoacidosis in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials *Diabetes Obes Metab* **22**: 1619-1627, 2020
  - 45) 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
  - 46) Rosenstock J, Ferrannini E: Euglycemic diabetic ketoacidosis: a predictable, detectable, and preventable safety concern with SGLT2 inhibitors. *Diabetes Care* **38**: 1638-1642, 2015
  - 47) Hine J, Paterson H, Abrol E, et al: SGLT inhibition and euglycaemic diabetic ketoacidosis. *Lancet Diabetes Endocrinol* **3**: 503-504, 2015
  - 48) 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
  - 49) 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
  - 50) 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
  - 51) 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
  - 52) 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
  - 53) Mukai J, Kanno S, Kubota R: A literature review and meta-analysis of safety profiles of SGLT2 inhibitors in Japanese patients with diabetes mellitus *Scientific Reports* **11**: 13472, 2021
  - 54) Home P: Cardiovascular outcome trials of glucose-lowering medications: an update. *Diabetologia* **62**: 357-369, 2019
  - 55) Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al: 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, 2019
  - 56) McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, et al: Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: a Meta-analysis. *JAMA Cardiol* **6**: 148-158, 2021
  - 57) 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®. *Circ J* **81**: 227-234, 2017
  - 58) Suzuki Y, Kaneko H, Komuro I: Comparison of cardiovascular outcomes between SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* **21**: 67, 2022
  - 59) Suzuki Y, Kaneko H, Okada A, et al: Kidney outcomes in patients with diabetes mellitus did not differ between individual sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors *Kidney Int* **102**: 1147-1153, 2022
  - 60) 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
  - 61) 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
  - 62) Nanjing Shi, Yetan Shi, Jingsi Xu, et al: SGLT-2i and risk of malignancy in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Public Health* **9**: 668368, 2021
  - 63) Meier C, Kraenzlin ME, Bodmer M, et al: Use of thiazolidinediones and fracture risk. *Arch Intern Med*

- 168: 820-825, 2008
- 64) Loke YK, Singh S, Furlberg CD: Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* **180**: 32-39, 2009
  - 65) 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
  - 66) 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
  - 67) 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
  - 68) Olefsky JM: Treatment of insulin resistance with peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists. *J Clin Invest* **106**: 467-472, 2000
  - 69) 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
  - 70) Kadowaki T, Yamauchi T: Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev* **26**: 439-451, 2005
  - 71) 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
  - 72) 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
  - 73) 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
  - 74) 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
  - 75) 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
  - 76) 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
  - 77) 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
  - 78) Cusi K, Orsak B, Bril F, et al: Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* **165**: 305-315, 2016
  - 79) Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al: A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* **355**: 2297-2307, 2006
  - 80) Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al: Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* **374**: 1321-1331, 2016
  - 81) 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
  - 82) 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
  - 83) 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
  - 84) 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
  - 85) 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
  - 86) Tuccori M, Filion KB, Yin H, et al: Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population based cohort study. *BMJ* **352**: i1541, 2016
  - 87) 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
  - 88) Levin D, Bell S, Sund R, et al: Pioglitazone and bladder cancer risk: a multipopulation pooled, cumulative exposure analysis. *Diabetologia* **58**: 493-504, 2015

- 89) Wei L, MacDonald TM, Mackenzie IS: Pioglitazone and bladder cancer: a propensity score matched cohort study. *Br J Clin Pharmacol* **75**: 254-259, 2013
- 90) 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
- 91) 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
- 92) 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
- 93) Odawara M, Kawamori R, Tajima N, et al: Longterm treatment study of global standard dose metformin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Int* **8**: 286-295, 2017
- 94) Nishimura R, Taniguchi M, Takeshima T, Iwasaki K: Efficacy and safety of metformin versus the other oral antidiabetic drugs in Japanese type 2 diabetes patients: a network meta-analysis. *Adv Ther* **39**: 632-654, 2022
- 95) 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
- 96) Johansen K: Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM. Meta-analysis. *Diabetes Care* **22**: 33-37, 1999
- 97) 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
- 98) Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, et al: Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* (3): CD002966, 2005
- 99) 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
- 100) Nagasaka S, Aiso Y, Yoshizawa K, et al: Comparison of pioglitazone and metformin efficacy using homeostasis model assessment. *Diabet Med* **21**: 136-141, 2004
- 101) 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
- 102) 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
- 103) 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
- 104) 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
- 105) Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, et al: Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care* **28**: 2345-2351, 2005
- 106) Andersson C, Olesen JB, Hansen PR, et al: 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, 2010
- 107) Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, et al: 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, 2013
- 108) 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
- 109) 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
- 110) Farkhondeh T, Amirabadizadeh A, Aramjoo H, et al: Impact of metformin on cancer biomarkers in non-diabetic cancer patients: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Curr Oncol* **28**: 1412-1423, 2021
- 111) de Jager J, Kooy A, Leher 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
- 112) Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, William C: Long-term metformin use and vitamin B12 Deficiency in The Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J Clin Endocrinol Metab* **101**: 1754-1761, 2016
- 113) Hallakou-Bozec S, Vial G, Kergoat M, et al: Mechanism of action of Imeglimin: a novel therapeutic agent for type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* **23**: 664-673, 2021
- 114) Dubourg J, Fouquieray P, Quinslot D, et al: Long-term safety and efficacy of imeglimin as monotherapy or

- in combination with existing antidiabetic agents in Japanese patients with type 2 diabetes (TIMES 2): a 52-week, open-label, multicentre phase 3 trial. *Diabetes Obes Metab* **24**: 609-619, 2022
- 115) Reilhac C, Dubourg J, Thang C, et al: Efficacy and safety of imeglimin add-on to insulin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes (TIMES 3): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial with a 36-week open-label extension period. *Diabetes Obes Metab* **24**: 838-848, 2022
- 116) Vial G, Chauvin MA, Bendridi N, et al: Imeglimin normalizes glucose tolerance and insulin sensitivity and improves mitochondrial function in liver of a high-fat, high-sucrose diet mice model. *Diabetes* **64**: 2254-2264, 2015
- 117) Dubourg J, Fouquieray P, Thang C, et al: Efficacy and safety of imeglimin monotherapy versus placebo in Japanese patients with type 2 diabetes (TIMES 1): a double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, multicenter phase 3 trial. *Diabetes Care* **44**: 952-959, 2021
- 118) Theurey P, Vial G, Fontaine E, et al: Reduced lactic acidosis risk with Imeglimin: comparison with metformin. *Physiol Rep* **10**: e15151, 2022
- 119) 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* **2** (1): 32-44, 2011
- 120) 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
- 121) 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
- 122) 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
- 123) 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
- 124) 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
- 125) 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
- 126) 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
- 127) 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
- 128) 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
- 129) 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
- 130) 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
- 131) 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
- 132) 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
- 133) Nomiyama 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
- 134) 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
- 135) 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
- 136) Seino Y, Kuwata H, Yabe D: Incretin-based drugs for type 2 diabetes: focus on East Asian perspectives. *J Diabetes Investig* **7** (Suppl 1): 102-109, 2016

- 137) 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
- 138) Kongwatharapong J, Dilokthornsakul P, Nathisuwan S, et al: Effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-son heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol* **211**: 88-95, 2016
- 139) 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
- 140) 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. *Pharmacoeconom Drug Saf* **23**: 687-698, 2014
- 141) 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
- 142) 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
- 143) 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
- 144) 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
- 145) 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
- 146) 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
- 147) 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
- 148) Sekizaki T, Kameda H, Atsumi T, et al: Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor might exacerbate Graves' disease: a multicenter observational case - control study. *J Diabetes Investig* **12**: 1978-1982, 2021
- 149) 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
- 150) 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 sulfonylurea (GetGoal-L-Asia). *Diabetes Obes Metab* **14**: 910-917, 2012
- 151) 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
- 152) 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
- 153) Pfeffer 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
- 154) 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
- 155) Marso SP, Holst AG, Vilsboll T: Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* **376**: 891-892, 2017
- 156) 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
- 157) 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
- 158) Marso SP, Bain SC, Vilsbøll T, et al: Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* **375**: 1834-1844, 2016
- 159) Mann JFE, Orsted DD, Buse JB, et al: Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* **377**: 839-848, 2017
- 160) 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
- 161) 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

- 162) 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
- 163) 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: e0154206, 2016
- 164) 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: e0126769, 2015
- 165) 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
- 166) 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
- 167) 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
- 168) 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 sulfonyleurea with or without metformin (GetGoal-S). *J Diabetes Complications* 28: 386-392, 2014
- 169) 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
- 170) 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
- 171) 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
- 172) 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
- 173) Rodbard HW, Lingvay I, Norwood P, et al: Semaglutide added to basal insulin in type 2 diabetes (SUSTAIN 5). *J Clin Endocrinol Metab* 103: 2291-2301, 2018
- 174) Zinman B, Vanita R Aroda, Araki E, et al: Efficacy, safety, and tolerability of oral semaglutide versus placebo added to insulin with or without metformin in patients with type 2 diabetes (The PIONEER 8 Trial). *Diabetes Care* 42: 2262-2271, 2019
- 175) 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
- 176) 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
- 177) 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
- 178) 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
- 179) Aroda VR, Bain SC, DeVries JH, et al: Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonyleureas) in insulin-naive patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 5: 355-366, 2017
- 180) 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
- 181) 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
- 182) 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
- 183) 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
- 184) 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
- 185) Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH, et al: Oral semaglutide versus empagliflozin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin: The PIONEER2 Trial. *Diabetes Care* **42**: 2272-2281, 2019
- 186) Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, et al: Effect of additional oral semaglutide vs sitagliptin on glycosylated hemoglobin in adults with type 2 diabetes uncontrolled with metformin alone or with sulfonylurea: The PIONEER 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA* **321**: 1466-1480, 2019
- 187) 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
- 188) 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
- 189) Home P: Cardiovascular outcome trials of glucose-lowering medications: an update. *Diabetologia* **62**: 357-369, 2019
- 190) 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
- 191) 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
- 192) Inagaki N, Takeuchi M, Oura T, et al: 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, 2022
- 193) Kadowaki T, Chin R, Ozeki A, et al: 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, 2022
- 194) Dahl D, Onishi Y, Norwood P, et al: Effect of subcutaneous tirzepatide vs placebo added to titrated insulin glargine on glycemic control in patients with type 2 diabetes: The SURPASS-5 Randomized Clinical Trial. *JAMA* **327**: 534-545, 2022
- 195) Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al; SURPASS-2 Investigators: Tirzepatide versus semaglutide once weekly in type 2 diabetes. *N Engl J Med* **385**: 503-515, 2021
- 196) 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
- 197) Holstein A, Plaschke A, Egberts EH: Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. *Diabetes Metab Rev* **17**: 467-473, 2001
- 198) 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
- 199) 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
- 200) 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
- 201) Harrower AD: Comparison of efficacy, secondary failure rate, and complications of sulfonylureas. *J Diabetes Complications* **8**: 201-203, 1994
- 202) 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
- 203) 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
- 204) Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* **355**: 2427-2443, 2006

- 205) Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR: 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
- 206) 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 Rev* **22**: 477-482, 2006
- 207) Monami M, Balzi D, Lamanna C, et al: Are sulphonylureas all the same? a cohort study on cardiovascular and cancer-related mortality. *Diabetes Metab Rev* **23**: 479-484, 2007
- 208) 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
- 209) Huang HK, Yeh JI: Comparison of mortality and cardiovascular event risk associated with various insulin secretagogues: a nationwide real-world analysis. *Diabetes Res Clin Pract* **152**: 103-110, 2019
- 210) 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
- 211) 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
- 212) Li Y, Hu Y, 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
- 213) Filion KB, Douros A, Azoulay L, et al: Sulfonylureas as initial treatment for type 2 diabetes and the risk of adverse cardiovascular events: a population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol* **85**: 2378-2389, 2019
- 214) Tomai F, Crea F, Gaspardone A, et al: Ischemic preconditioning during coronary angioplasty is prevented by glibenclamide, a selective ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel blocker. *Circulation* **90**: 700-705, 1994
- 215) Manzella D, Grella R, Abbatecola AM, et al: Repaglinide administration improves brachial reactivity in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* **28**: 366-371, 2005
- 216) 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
- 217) 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
- 218) Omori K, Nomoto H, Nakamura A, et al: Reduction in glucose fluctuations in elderly patients with type 2 diabetes using repaglinide: a randomized controlled trial of repaglinide vs sulfonylurea. *J Diabetes Investig* **10**: 367-374, 2019
- 219) Bouchi R, Sugiyama T, Ueki K, et al: 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, 2022
- 220) 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
- 221) 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
- 222) Aoki C, Suzuki K, Kuroda H, et al: Fixed-dose combination of alogliptin/pioglitazone improves glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus independent of body mass index. *Nagoya J Med Sci* **79**: 9-16, 2017
- 223) 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
- 224) Kaku K, Kadowaki T, Kaufman KD, et al: Efficacy and safety of ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control on sitagliptin. *Diabetes Obes Metab* **23**: 2099-2108, 2021
- 225) 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
- 226) Matthews DR, Paldanius PM, Del Prato, et al: Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* **394**: 1519-1529, 2019
- 227) 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
- 228) 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
- 229) 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
- 230) 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
- 231) 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
- 232) 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
- 233) 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
- 234) David MN, John ML, Naji Y, et al: Glycemia reduction in type 2 diabetes - glycaemic outcomes. *N Eng J Med* **12**: 1063-1074, 2022
- 235) Oishi M, Yamazaki K, Okuguchi F, et al: Changes in oral antidiabetic prescriptions and improved glycaemic control during the years 2002-2011 in Japan (JDDM32). *J Diabetes Investig* **5**: 581-587, 2014
- 236) Hanefeld M, Brunetti P, Scherthaner GH, et al: One-year glycaemic control with a sulphonylurea plus pioglitazone versus a sulphonylurea plus metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* **27**: 141-147, 2004
- 237) 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
- 238) 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
- 239) Strojek K, Yoon KH, Hrubá 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
- 240) Hanefeld M, Brunetti P, Scherthaner GH, et al: One-year glycaemic control with a sulphonylurea plus pioglitazone versus a sulphonylurea plus metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* **27**: 141-147, 2004
- 241) Kaku K, Tanaka S, Origasa H, et al: Addition of mitiglinide to pioglitazone monotherapy improves overall glycaemic control in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized double blind trial. *Endocr J* **56**: 657-664, 2009
- 242) Kaku K, Haneda M, George J, et al: Linagliptin as add-on to empagliflozin in a fixed-dose combination in Japanese patients with type 2 diabetes: glycaemic efficacy and safety profile in a two-part, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* **21**: 136-145, 2019
- 243) Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al: Glycaemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* **355**: 2427-2443, 2006
- 244) Turner RC, Cull CA, Frighi V, et al: Glycaemic control with diet, sulphonylurea, 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
- 245) 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
- 246) 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
- 247) 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
- 248) 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
- 249) Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, et al: Effects of exenatide (exendin-4) on glycaemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulphonylurea. *Diabetes Care* **28**: 1083-

- 1091, 2005
- 250) 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
- 251) 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
- 252) 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
- 253) 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
- 254) 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
- 255) 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
- 256) 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 sulphonylureas and metformin. *Diabetologia* **49**: 930-936, 2006
- 257) Paul SK, Klein K, Thorsted BL, et al: Delay in treatment intensification increases the risks of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* **14**: 100, 2015
- 258) Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, et al: The Legacy Effect in type 2 diabetes: impact of early glycaemic control on future complications (The Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care* **42**: 416-426, 2019
- 259) Phillips LS, Branch WT, Cook CB, et al: Clinical inertia. *Ann Intern Med* **135**: 825-834, 2001
- 260) 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
- 261) Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* **24**: 1-42, 2022
- 262) 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
- 263) Kaku K, Araki E, Tanizawa Y, et al: Superior efficacy with a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with insulin degludec and liraglutide in insulin-naïve Japanese patients with type 2 diabetes in a phase 3, open-label, randomized trial. *Diabetes Obes Metab* **21**: 2674-2683, 2019

### [参考とした資料]

- a) 坊内良太郎, 近藤龍也, 太田康晴ほか: 2型糖尿病の薬物療法のアルゴリズム (第2版). *糖尿病* **66**: 715-733, 2023
- b) 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, 西村理明ほか: 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, 2017
- c) 荒木栄一, 西川武志, 本島寛之ほか: 糖尿病治療における適正な血糖管理目標 (熊本宣言 2013). *日本臨床* **74**: 421-426, 2016
- d) Japan Diabetes Society (JDS)/Japan Geriatrics Society (JGS) Joint Committee on Improving Care for Elderly Patients with Diabetes, Haneda M, Ito H: Glycemic targets for elderly patients with diabetes. *Diabetol Int* **7**: 331-333, 2016
- e) Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al: Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* **383**: 1436-1446, 2020
- f) Herrington WG, Staplin N, Wannner C, et al: Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* **388**: 117-127, 2023
- g) Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group; SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium: Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet* **400**: 1788-1801, 2022
- h) FDA Drug safety communications  
<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/drug-safety-communications> [2024年4月22]

- 
- 日閲覧]
- i) 日本糖尿病学会「SGLT2 阻害薬の適正使用に関する委員会」：糖尿病治療における SGLT2 阻害薬の適正使用に関する Recommendation (2022 年 7 月 26 日改訂)  
<http://www.jds.or.jp/uploads/files/recommendation/SGLT2.pdf> [2024 年 4 月 22 日閲覧]
  - j) Yabe D, Shiki K, Homma G, et al; EMPA-ELDERLY Investigators: Efficacy and safety of the sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor empagliflozin in elderly Japanese adults (≥65 years) with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, 52-week clinical trial (EMPA-ELDERLY). *Diabetes Obes Metab* **25**: 3538-3548, 2023
  - k) 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
  - l) Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. **24**: 1-42, 2022
  - m) 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」：メトホルミンの適正使用に関する Recommendation (2020 年 3 月 18 日改訂)  
<http://www.jds.or.jp/uploads/files/recommendation/metformin.pdf> [2024 年 4 月 22 日閲覧]
  - n) ビグアナイド系経口血糖降下剤「メトホルミン塩酸塩錠」メトグルコ®添付文書(2022 年 9 月改訂: 第 4 版, 効能変更, 用法変更, 用量変更)