5 血糖降下薬による治療（インスリンを除く）

Q 5-1 血糖降下薬の適応はどう考えるべきか？

【ステートメント】

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

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

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

Q 5-2 血糖降下薬の選択はどのように行うか？

【ステートメント】

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Q 5-3　スルホニル尿素（SU）薬の特徴は何か？

【ステートメント】

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

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

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

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

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

Q 5-4 ビグアナイド薬の特徴は何か？

【ステートメント】

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

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

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

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

30（mL/分/1.73m^2）未満の場合や，脱水，脱水状態が懸念される下痢，嘔吐などの胃腸障害のある患者，過度のアルコール摂取の患者，高度の心血管・肺機能障害がある患者，外科手術前後の患者への投与は禁忌とされている．また，軽度～中等度の肝機能障害がある患者や高齢者（特に 75 歳以上）への投与も慎重に行い，利尿作用を有する薬剤（利尿薬，SGLT2 阻害薬など）との併用時には，特に脱水に対する注意が必要である．2019 年 6 月には添付文書が改訂され，eGFR ごとのメトホルミン最高用量の目安が示された（45≦eGFR＜60；1,500mg，30≦eGFR＜45；750mg）．さらに，eGFR が 30～60（mL/分/1.73m^2）の患者では，ヨード造影剤検査の前あるいは造影時にメトホルミンを中止して 48 時間後に eGFR を再評価して再開することが推奨されている[c]．

SU 薬との併用投与では大血管症抑制効果がみられなくなり，死亡率が高くなるという報告がある[7,50]．一方，日本人を含む観察研究の結果では死亡率低下を示唆する報告もある[51]．メトホルミンの使用により，癌発症のリスクが抑えられる可能性が示されているが，否定的な報告もありさらに検討が必要である[52,53]．また，メトホルミンを長期に使用するとビタミン B_{12} が不足する場合がある[54]．末梢神経障害や貧血を認める患者では注意が必要である．

Q 5-5　αグルコシダーゼ阻害薬の特徴は何か？

【ステートメント】

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

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

単独投与での HbA1c や空腹時血糖の改善効果は他の経口血糖降下薬やインスリンに比べて弱いが，ユニークな作用機序を有しているため他の薬物との併用に適している[55]．1 型糖尿病患者でも使用できる血糖降下薬であり，インスリンとの併用で食後高血糖が抑制されることが示されている[56]．大血管症発症リスクの低下を示唆する報告があるが十分なエビデンスはない[57]．

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

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

Q 5-6 チアゾリジン薬の特徴は何か？

【ステートメント】

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

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

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

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

Q 5-7　速効型インスリン分泌促進薬（グリニド薬）の特徴は何か？

【ステートメント】

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

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

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

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

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

Q 5-8　DPP-4 阻害薬の特徴は何か？

【ステートメント】

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

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

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

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

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

心血管イベントの発症に関して，大規模臨床試験で DPP-4 阻害薬は，プラセボに対する非劣性が証明されている[92~95]．また，DPP-4 阻害薬は，微量アルブミン尿の出現と進行を抑制することが示されている[92,95,108]．しかしながら，サキサグリプチンを用いた大規模臨床試験ではサキサグリプチン投与群で心不全による入院の頻度が有意に増加していた．特に，65 歳以上，罹病歴 10 年以上あるいは BMI 30 以上の患者でサキサグリプチン投与により心不全の発症が増加する可能性が示唆されている．ただし，その後のメタ解析では，サキサグリプチン以外の DPP-4 阻害薬投与群と対照群で心不全の発症は有意な差を認めなかった[109,110]．

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

Q 5-9　GLP-1 受容体作動薬の特徴は何か？

【ステートメント】

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

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

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

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

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

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

Q 5-10 SGLT2 阻害薬の特徴は何か？

【ステートメント】

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

日本では，イプラグリフロジン，ダパグリフロジン，ルセオグリフロジン，トホグリフロジン，カナグリフロジン，エンパグリフロジンが承認されている．経口血糖降下薬であり，インスリン分泌を促進させることなく，腎糸球体で濾過されたブトウ糖の近位尿細管における再吸収を抑制して，血糖の上昇を抑制する．尿中へのブドウ糖排泄の増加により体重が減少すると考えられる．国内の臨床試験では，低血糖の発症頻度を増加させることなく，HbA1c を有意に低下させ，体重も減少させた[19,20,153~155]．また，血圧および脂質代謝にも一部好影響を与えた[19,153,154]．加えて，メトホルミンやインスリン治療中の患者に併用しても低血糖の発現頻度を増加させることなく，単独投与とほぼ同様の血糖降下作用や体重減少効果を認めた[156,157]．しかし，中等度の腎機能障害（特に，推算糸球体濾過率［estimated glomerular filtration rate：eGFR］30～44 mL/分/1.73m^2）を合併する 2 型糖尿病患者ではダパグリフロジンは体重や血圧を低下させるものの血糖コントロールは改善させなかった[158]．薬剤間で一定の基準が定められていないが，eGFR 30 mL/分/1.73m^2 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こりやすい．この点に関して，アメリカ食品医薬品局（Food and Drug Administration：FDA）は，SGLT2 阻害薬の使用によ

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

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

Q 5-11 血糖降下薬の併用は有効か？

【ステートメント】

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

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

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

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

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

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

【ステートメント】

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

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

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

文献

［引用文献］

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

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

1999
45) Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A et al：Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev **(3)**：CD002966, 2005
46) Hong J, Zhang Y, Lai S et al：Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. Diabetes Care **36**：1304-1311, 2013
47) Nagasaka S, Aiso Y, Yoshizawa K et al：Comparison of pioglitazone and metformin efficacy using homeostasis model assessment. Diabet Med **21**：136-141, 2004
48) Tanabe M, Nomiyama T, Motonaga R et al：Reduced vascular events in type 2 diabetes by biguanide relative to sulfonylurea：study in a Japanese Hospital Database. BMC Endocr Disord **15**：49, 2015
49) Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM et al：Efficacy of metformin in type II diabetes：results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. Am J Med **103**：491-497, 1997
50) Evans JM, Ogston SA, Emslie-Smith A et al：Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes：a comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin. Diabetologia **49**：930-936, 2006
51) Roussel R, Travert F, Pasquet B et al：Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. Arch Intern Med **170**：1892-1899, 2010
52) Stevens RJ, Ali R, Bankhead CR et al：Cancer outcomes and all-cause mortality in adults allocated to metformin：systematic review and collaborative meta-analysis of randomised clinical trials. Diabetologia **55**：2593-2603, 2012
53) Soffer D, Shi J, Chung J et al：Metformin and breast and gynecological cancer risk among women with diabetes. BMJ Open Diabetes Res Care **3**：e000049, 2015
54) de Jager J, Kooy A, Lehert P et al：Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency：randomised placebo controlled trial. BMJ 340：c2181, 2010
55) Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP et al：Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev **(2)**：CD003639, 2005
56) Rabasa-Lhoret R, Burelle Y, Ducros F et al：Use of an alpha-glucosidase inhibitor to maintain glucose homoeostasis during postprandial exercise in intensively treated Type 1 diabetic subjects. Diabet Med **18**：739-744, 2001
57) Chiasson JL, Josse RG, Hunt JA et al：The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus：a multicenter controlled clinical trial. Ann Intern Med **121**：928-935, 1994
58) Kawamori R, Tajima N, Iwamoto Y et al：Voglibose for prevention of type 2 diabetes mellitus：a randomised, double-blind trial in Japanese individuals with impaired glucose tolerance. Lancet **373**：1607-1614, 2009
59) Meier C, Kraenzlin ME, Bodmer M et al：Use of thiazolidinediones and fracture risk. Arch Intern Med **168**：820-825, 2008
60) Loke YK, Singh S, Furberg CD：Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes：a meta-analysis. CMAJ **180**：32-39, 2009
61) Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H et al：Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD)：a multicentre, randomised, open-label trial. Lancet **373**：2125-2135, 2009
62) Colhoun HM, Livingstone SJ, Looker HC et al：Hospitalised hip fracture risk with rosiglitazone and pioglitazone use compared with other glucose-lowering drugs. Diabetologia **55**：2929-2937, 2012
63) Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K et al：Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes：the PERISCOPE randomized controlled trial. JAMA **299**：1561-1573, 2008
64) Olefsky JM：Treatment of insulin resistance with peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists. J Clin Invest **106**：467-472, 2000
65) Okuno A, Tamemoto H, Tobe K et al：Troglitazone increases the number of small adipocytes without the change of white adipose tissue mass in obese Zucker rats. J Clin Invest **101**：1354-1361, 1998
66) Kadowaki T, Yamauchi T：Adiponectin and adiponectin receptors. Endocr Rev **26**：439-451, 2005
67) Kawamori R, Matsuhisa M, Kinoshita J et al：Pioglitazone enhances splanchnic glucose uptake as well as peripheral glucose uptake in non-insulin-dependent diabetes mellitus. AD-4833 Clamp-OGL Study Group. Diabetes Res Clin Pract **41**：35-43, 1998
68) Kawamori R, Kadowaki T, Onji M et al：Hepatic safety profile and glycemic control of pioglitazone in more than 20,000 patients with type 2 diabetes mellitus：postmarketing surveillance study in Japan. Diabetes Res Clin Pract **76**：229-235, 2007

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

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

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

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

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

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

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

［参考とした資料］

a）Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al：Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018：A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care **41**：2669-2701, 2018
b）Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC et al：Diabetes and cancer：a consensus report. Diabetes Care **337**：1674-1685, 2010
c）日本糖尿病学会：「ビグアナイド薬の適正使用に関する委員会」から：メトホルミンの適正使用に関する Recommendation.（2016 年 5 月 12 日掲載）
http://www.jds.or.jp/modules/important/index.php?page=article&storyid=20
d）FDA Drug safety communications
http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM446954.pdf
e）日本糖尿病学会：「SGLT2 阻害薬の適正使用に関する委員会」から：SGLT2 阻害薬の適正使用に関する Recommendation.（2019 年 8 月 6 日掲載）
http://www.fa.kyorin.co.jp/jds/uploads/recommendation_SGLT2.pdf