

7. 引用文献・参考資料

- 1) 日本糖尿病学会：糖尿病診療ガイドライン 2016
- 2) 濱本純子、岡内省三、瀬分淑子、蛭川英典、木村友彦、辰巳文則、菅田有紀子、川崎史子、柱本 満、松木道裕、加来浩平：コハク酸シベンズリンにより低血糖を来たした高齢者の1例. 糖尿病 51: 777-781, 2008

添付文書に低血糖について記載されている主な医薬品（2017年12月現在）
（各添付文書中の項目で、副作用として低血糖があげられている薬物を抜粋）

表1、インスリン製剤

薬効分類	一般名
超速効型	インスリンアスパルト
	インスリンリスプロ
	インスリングルリジン
速効型	生合成ヒト中性インスリン
	ヒトインスリン
混合型アナログ	インスリンアスパルト混合製剤
	インスリンリスプロ混合製剤
混合型	生合成ヒト二相性イソフェンインスリン水性懸濁
中間型アナログ	中間型インスリンリスプロ
中間型	生合成ヒトイソフェンインスリン水性懸濁
	ヒトイソフェンインスリン水性懸濁
持効型溶解	インスリングラルギン
	インスリンデテミル
	インスリンデグルデク

表2、その他の糖尿病治療薬

薬効分類	一般名	備考
スルホニル尿素薬	グリクロピラミド	
	アセトヘキサミド	
	クロルプロパミド	
	グリクラジド	
	グリベンクラミド	
	グリメピリド	
速効型インスリン分泌促	ナテグリニド	

進薬	ミチグリニドカルシウム水和物	
	レパグリニド	
ビグアナイド薬	メトホルミン塩酸塩	
	ブホルミン塩酸塩	
α-グルコシダーゼ阻害薬	ボグリボース	他の糖尿病用薬との併用で低血糖があらわれることがある。また、他の糖尿病用薬を併用しない場合でも低血糖が報告されている。
	アカルボース	他の糖尿病用薬との併用で低血糖があらわれることがある。また、他の糖尿病用薬を併用しない場合でも低血糖が報告されている。
	ミグリトール	他の糖尿病用薬との併用で低血糖があらわれることがある。また、他の糖尿病用薬を併用しない場合でも低血糖が報告されている。
チアゾリジン薬	ピオグリタゾン塩酸塩	他の糖尿病用薬との併用で、低血糖症状があらわれることがある。
DPP-4 阻害薬	シタグリプチンリン酸塩水和物	経口糖尿病用薬との併用で低血糖があらわれることがある。また、インスリン製剤併用時に低血糖が多くみられている。特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されている。また、他の糖尿病用薬を併用しない場合でも低血糖が報告されている。
	ビルダグリプチン	
	アログリプチン安息香酸塩	
	アナグリプチン	
	リナグリプチン	
	サキサグリプチン水和物	他の糖尿病用薬との併用で低血糖症があらわれることがある。また、他の糖尿病用薬と併用しない場合も低血糖症が報告されている。
	テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物	
オマリグリプチン	経口糖尿病用薬との併用で低血糖があら	

		われることがある。また、他の糖尿病用薬と併用しない場合も低血糖が報告されている。
	トレラグリプチンコハク酸塩	
SGLT-2 阻害薬	イプラグリフロジン L-プロリン	
	ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物	
	エンパグリフロジン	
	カナグリフロジン水和物	
	トホグリフロジン水和物	他の糖尿病用薬（特にスルホニルウレア剤）との併用で低血糖（初期症状：脱力感、高度の空腹感、発汗等）があらわれることがある。また、他の糖尿病用薬と併用しない場合も低血糖が報告されている。
	ルセオグリフロジン水和物	他の糖尿病用薬（特に、スルホニルウレア剤）との併用で低血糖があらわれることがある。また、他の糖尿病用薬を併用しない場合においても低血糖が報告されている。
配合薬	ピオグリタゾン塩酸塩 メトホルミン塩酸塩	
	グリメピリド ピオグリタゾン塩酸塩	
	ボグリボース/ミチグリニドカルシウム水和物	
	アログリプチン安息香酸塩 ピオグリタゾン塩酸塩	
	アログリプチン安息香酸塩 メトホルミン塩酸塩	
	ビルダグリプチン メトホルミン塩酸塩	
	テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物/カナグリフロジン水和物	
GLP-1 受動体作動薬	リラグルチド(遺伝子組換え)	
	エキセナチド	
	デュラグルチド(遺伝子組換え)	

	リキシセナチド	
--	---------	--

表 3、その他（重大な副作用に低血糖が記載されている医薬品）

薬効分類	一般名	添付文書の頻度記載について
パーキンソン病治療薬	セレギリン塩酸塩	
抗精神病薬	リスペリドン	
	クエチアピンプマル酸塩	
	オランザピン	
	アリピプラゾール水和物	
	パリペリドン	
	アセナピンマレイン酸塩	
	パリペリドンパルミチン酸エステル	
疼痛治療剤	プレガバリン	
β 遮断薬	カルテオロール塩酸塩	小児用細粒剤（小児で意識障害、痙攣があらわれることがある）
不整脈治療剤	ジソピラミド	
	リン酸ジソピラミド	
	シベンゾリンコハク酸塩	
	ピルメノール塩酸塩水和物	
アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）	ロサルタンカリウム	
	カンデサルタンシレキセチル	
	バルサルタン	
	テルミサルタン	
	オルメサルタンメドキシミル	
	イルベサルタン	
ARB・利尿薬配合剤	ヒドロクロロチアジド ロサルタンカリウム	
	カンデサルタンシレキセチル ヒドロクロロチアジド	
	バルサルタン ヒドロクロロチアジド	
	テルミサルタン ヒドロクロロチアジド	
	イルベサルタン トリクロルメチアジド	
ARB・Ca 拮抗薬配合剤	アムロジピンベシル酸塩 バルサ	

	ルタン	
	アゼルニジピン オルメサルタン メドキシミル	
	アムロジピンベシル酸塩 カンデ サルタンシレキセチル	
	アムロジピンベシル酸塩 テルミ サルタン	
	アムロジピンベシル酸塩 イルベ サルタン	
	シルニジピン バルサルタン	
ARB・Ca拮抗薬・利尿薬配 合剤	アムロジピンベシル酸塩 テルミ サルタン ヒドロクロロチアジド	
未熟児動脈管開存症治療 剤	インドメタシンナトリウム	
抗甲状腺剤	チアマゾール	インスリン自己免疫症候群（低血糖等）が あらわれることがある。
副腎皮質ホルモン合成阻 害剤	ミトタン	
子宮収縮抑制剤	リトドリン塩酸塩	新生児低血糖（新生児に低血糖があらわれ ることがある）
乳児血管腫治療剤	プロプラノロール塩酸塩	
肝性脳症改善アミノ酸製 剤	総合アミノ酸製剤(15)	
成分栄養剤	経腸成分栄養剤(消化態)	
肝不全用経口栄養剤	経腸成分栄養剤(消化態)	
消化態経腸栄養剤	経腸成分栄養剤(消化態)	
免疫調整剤	ヒドロキシクロロキン硫酸塩	
抗悪性腫瘍剤	ストレプトゾシン	耐糖能異常:高血糖、血中インスリン増加、 インスリンCペプチド増加、尿中ブドウ糖 陽性があらわれることがある。また、海外 では、急激なインスリン値の上昇による低 血糖症状があらわれた症例も報告されて いる。
	ベキサロテン	
経口用第三世代セフェム 系抗菌薬	セフテラムピボキシル	低カルニチン血症に伴う低血糖が、小児 （特に乳幼児）に対してピボキシル基を有 する抗生物質を投与した症例であらわれ ることがある。

	セフジトレンピボキシル	低カルニチン血症に伴う低血糖が、小児（特に乳幼児）に対してピボキシル基を有する抗生物質を投与した症例であらわれることがある。
	セフカペンピボキシル塩酸塩水和物	低カルニチン血症に伴う低血糖が、小児（特に乳幼児）に対してピボキシル基を有する抗生物質を投与した症例であらわれることがある。
経口用カルバペネム系抗菌薬	テビペネムピボキシル	低カルニチン血症に伴う低血糖が、小児（特に乳幼児）に対してピボキシル基を有する抗生物質を投与した症例であらわれることがある。
深在性真菌症治療剤	ボリコナゾール	
ニューキノロン系抗菌薬	ノルフロキサシン	他のニューキノロン系抗菌剤で、重篤な低血糖があらわれる（高齢者、特に腎障害患者であらわれやすい）との報告がある。
	オフロキサシン	
	シプロフロキサシン塩酸塩水和物	
	塩酸ロメフロキサシン	
	トスフロキサシントシル酸塩水和物	
	レボフロキサシン水和物	
	プルリフロキサシン	
	モキシフロキサシン塩酸塩	
	メシル酸ガレノキサシン水和物	
	シタフロキサシン水和物	
	シプロフロキサシン	
パズフロキサシンメシル酸塩		
ST 合剤	スルファメトキサゾール トリメトプリム	
ニューモシスチス肺炎治療薬	ペンタミジンイセチオン酸塩	
グルカゴン	グルカゴン(遺伝子組換え)	

参考 1 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、医薬品医療機器等法）第 68 条の 10 に基づく副作用報告件数（医薬品別）

○注意事項

1) 医薬品医療機器等法 第 68 条の 10 の規定に基づき報告があったもののうち、PMDA の医薬品副作用データベース（英名：Japanese Adverse Drug Event Report database、略称；JADER）を利用し、報告の多い推定原因医薬品（原則として上位 10 位）を列記したものを列記したものを。

注)「件数」とは、報告された副作用の延べ数を集計したもの。例えば、1 症例で肝障害及び肺障害が報告された場合には、肝障害 1 件・肺障害 1 件として集計。また、複数の報告があった場合などでは、重複してカウントしている場合があることから、件数がそのまま症例数にあたらぬことに留意。

2) 医薬品医療機器等法に基づく副作用報告は、医薬品の副作用によるものと疑われる症例を報告するものであるが、医薬品との因果関係が認められないものや情報不足等により評価できないものも幅広く報告されている。

3) 報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また使用法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較できないことに留意すること。

4) 副作用名は、用語の統一のため、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 20.1 に収録されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。

年度	副作用名	医薬品名	件数
平成27年度 (平成29年11 月集計)	低血糖	インスリン デグルデク（遺伝子組換え）	3 1
		グリメピリド	3 0
		シベンゾリンコハク酸塩	2 2
		レパグリニド	2 1
		インスリン グラルギン（遺伝子組換え）	2 0
		ビルダグリプチン	1 5
		リナグリプチン	1 4
		インスリン リスプロ（遺伝子組換え）	1 2
		メトホルミン塩酸塩	1 0
		レボフロキサシン水和物	9
		インスリン ヒト（遺伝子組換え）	9
		その他	2 1 5
			合計
平成28年度 (平成29年11 月集計)	低血糖	グリメピリド	3 8
		シベンゾリンコハク酸塩	2 5
		インスリン デグルデク（遺伝子組換え）	2 0
		インスリン グラルギン（遺伝子組換え）	1 9
		メトホルミン塩酸塩	1 7
		シタグリプチンリン酸塩水和物	1 6
	ビルダグリプチン	1 4	

		レボフロキサシン水和物	1 4
		インスリン リスプロ（遺伝子組換え）	1 4
		グリベンクラミド	1 3
		その他	2 6 4
		合計	4 5 4

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver.20.1 における主な関連用語一覧

日米EU医薬品規制調和国際会議 (ICH) において検討され、取りまとめられた「ICH 国際医薬用語集 (MedDRA)」は、医薬品規制等に使用される医学用語 (副作用、効能・使用目的、医学的状态等) についての標準化を図ることを目的としたものであり、平成16年3月25日付薬食安発第0325001号・薬食審査発第0325032号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」の使用について」により、薬事法に基づく副作用等報告において、その使用を推奨しているところである。

下記に「低血糖」を包含するMedDRAのPT (基本語) とそれにリンクするLLT (下層語) を示す。

また、MedDRAでコーディングされたデータを検索するために開発されたMedDRA標準検索式 (SMQ) では、「低血糖 (SMQ)」があり、これを利用すれば、MedDRAでコーディングされたデータから包括的な症例検索が実施することができる。

名称	英語名
○PT：基本語 (Preferred Term) 低血糖	Hypoglycaemia
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) ケトン血性低血糖症 低血糖エピソード 低血糖、詳細不明 低血糖症NOS 低血糖症増悪 低血糖発作 低血糖反応 夜間低血糖 無症候性低血糖 空腹時低血糖	Ketotic hypoglycaemia Hypoglycaemic episode Hypoglycaemia, unspecified Hypoglycaemia NOS Hypoglycaemia aggravated Hypoglycaemic attack Hypoglycaemic reaction Hypoglycaemia night Asymptomatic hypoglycaemia Fasting hypoglycaemia
○PT：基本語 (Preferred Term) 新生児低血糖症	Hypoglycaemia neonatal
○PT：基本語 (Preferred Term) 低血糖ショック	Shock hypoglycaemic
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) インスリンショック	Insulin shock
○PT：基本語 (Preferred Term) 低血糖昏睡	Hypoglycaemic coma
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) インスリン性昏睡	Insulin coma
○PT：基本語 (Preferred Term) 低血糖性意識消失	Hypoglycaemic unconsciousness

○PT：基本語（Preferred Term） 低血糖性脳症	Hypoglycaemic encephalopathy
○PT：基本語（Preferred Term） 低血糖性痙攣	Hypoglycaemic seizure
○PT：基本語（Preferred Term） 無自覚性低血糖	Hypoglycaemia unawareness
○PT：基本語（Preferred Term） 偽性低血糖	Pseudohypoglycaemia
○PT：基本語（Preferred Term） 高インスリン血症性低血糖症	Hyperinsulinaemic hypoglycaemia
○LLT：下層語（Lowest Level Term） インスリン低血糖	Insulin hypoglycaemia
○PT：基本語（Preferred Term） 食後低血糖	Postprandial hypoglycaemia
○LLT：下層語（Lowest Level Term） 反応性低血糖	Reactive hypoglycaemia

参考3 医薬品副作用被害救済制度の給付決定件数

○注意事項

- 1) 平成24年度～平成28年度の5年間に給付が決定された請求事例について原因医薬品の薬効小分類（原則として上位5位）を列記したもの。
- 2) 一般的な副作用の傾向を示した内訳ではなく、救済事例に対する集計であり、単純に医薬品等の安全性を評価又は比較することはできないことに留意すること。
- 3) 1つの健康被害に対して複数の原因医薬品があるので、請求事例数とは合致しない。
- 4) 副作用による健康被害名は、用語の統一のため、ICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J ver. 20.0）に記載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。
- 5) 薬効小分類とは日本標準商品分類の医薬品及び関連製品（中分類87）における分類で、3桁の分類番号で示され、医薬品の薬効又は性質を表すものである。

年度	副作用による健康被害名	原因医薬品の薬効小分類 (分類番号)	件数
平成24～ 28年度 (平成29 年5月集 計)	低血糖	糖尿病用剤(396)	5
		その他のホルモン剤(抗ホルモン剤を含む)(249)	2
		精神神経用剤(117)	1
		その他の中枢神経系用薬(119)	1
		血圧降下剤(214)	1
		主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの(613)	1
		合成抗菌剤(624)	1
		合計	12

※ 副作用救済給付の決定に関する情報は独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページにおいて公表されている。

(<https://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0043.html>)

参考4 医薬品副作用被害救済制度について

○「医薬品副作用被害救済制度」とは

病院・診療所で処方された医薬品、薬局などで購入した医薬品、又は再生医療等製品（医薬品等）を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用による入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。

昭和55年5月1日以降（再生医療等製品については、平成26年11月25日以降）に使用された医薬品等が原因となって発生した副作用による健康被害が救済の対象となります。

○救済の対象とならない場合

次のような場合は、医薬品副作用被害救済制度の救済給付の対象にはなりません。

- 1) 医薬品等の使用目的・方法が適正であったとは認められない場合。
- 2) 医薬品等の副作用において、健康被害が入院治療を要する程度ではなかった場合などや請求期限が経過した場合。
- 3) 対象除外医薬品による健康被害の場合（抗がん剤、免疫抑制剤などの一部に対象除外医薬品があります）。
- 4) 医薬品等の製造販売業者などに明らかに損害賠償責任がある場合。
- 5) 救命のためにやむを得ず通常の使用量を超えて医薬品等を使用し、健康被害の発生があらかじめ認識されていたなどの場合。
- 6) 法定予防接種を受けたことによるものである場合（予防接種健康被害救済制度があります）。
なお、任意に予防接種を受けた場合は対象となります。

○「生物由来製品感染等被害救済制度」とは

平成16年4月1日に生物由来製品感染等被害救済制度が創設されました。創設日以降（再生医療等製品については、平成26年11月25日以降）に生物由来製品、又は再生医療等製品（生物由来製品等）を適正に使用したにもかかわらず、その製品を介して感染などが発生した場合に、入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。感染後の発症を予防するための治療や二次感染者なども救済の対象となります。制度のしくみについては、「医薬品副作用被害救済制度」と同様です。

○7 種類の給付

給付の種類は、疾病に対する医療費、医療手当、障害に対する障害年金、障害児養育年金、死亡に対する遺族年金、遺族一時金、葬祭料の7種類があります。

○給付の種類と請求期限

- ・疾病（入院治療を必要とする程度）について医療を受けた場合

医療費	副作用による疾病の治療に要した費用（ただし、健康保険などによる給付の額を差し引いた自己負担分）について実費償還として給付。
医療手当	副作用による疾病の治療に伴う医療費以外の費用の負担に着目して給付。
請求期限	医療費→医療費の支給の対象となる費用の支払いが行われたときから5年以内。 医療手当→請求に係る医療が行われた日の属する月の翌月の初日から5年以内。

- ・障害（日常生活が著しく制限される程度以上のもの）の場合
（機構法で定める等級で1級・2級の場合）

障害年金	副作用により一定程度の障害の状態にある18歳以上の人の生活補償などを目的として給付。
障害児養育年金	副作用により一定程度の障害の状態にある18歳未満の人を養育する人に対して給付。
請求期限	なし

- ・死亡した場合

遺族年金	生計維持者が副作用により死亡した場合に、その遺族の生活の立て直しなどを目的として給付。
遺族一時金	生計維持者以外の方が副作用により死亡した場合に、その遺族に対する見舞等を目的として給付。
葬祭料	副作用により死亡した人の葬祭を行うことに伴う出費に着目して給付。
請求期限	死亡の時から5年以内。ただし、医療費、医療手当、障害年金または障害児養育年金の支給の決定があった場合には、その死亡のときから2年以内。

○救済給付の請求

給付の請求は、副作用によって重篤な健康被害を受けた本人またはその遺族が直接、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）に対して行います。

○必要な書類（医師の診断書・投薬・使用証明書・受診証明書等）

救済給付を請求する場合は、発現した症状及び経過と、それが医薬品を使用したことによるものだという関係を証明しなければなりません。そのためには、副作用の治療を行った医師の診断書や処方を行った医師の投薬・使用証明書、あるいは薬局等で医薬品を購入した場合は販売証明書が必要となりますので、請求者はそれらの書類の作成を医師等に依頼し、請求者が記入した請求書とともに、PMDA に提出します。また、医療費・医療手当を請求する場合は、副作用の治療に要した費用の額を証明する受診証明書も必要となります。

請求書、診断書などの用紙は、PMDA のホームページからダウンロードすることができます。

(<http://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0004.html>)