

(案)

令和5年9月20日
第15回重篤副作用総合対策検討会
資料2-2

重篤副作用疾患別対応マニュアル

高血糖

平成21年5月
(平成30年6月改定)
(令和5年 月改定)
厚生労働省

本マニュアルの作成に当たっては、学術論文、各種ガイドライン、厚生労働科学研究事業報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の保健福祉事業報告書等を参考に、厚生労働省の委託により、関係学会においてマニュアル作成委員会を組織し、一般社団法人日本病院薬剤師会とともに議論を重ねて作成されたマニュアル案をもとに、重篤副作用総合対策検討会で検討され取りまとめられたものである。

○ 一般社団法人日本糖尿病学会マニュアル作成委員会

西村 理明 東京慈恵医科大学医学部糖尿病・代謝・内分泌内科教授
大橋 健 国立がん研究センター中央病院総合内科（糖尿病腫瘍科）
科長
窪田 直人 東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・代謝内科/病態栄養
治療部 准教授

（敬称略）

○ 一般社団法人日本病院薬剤師会

林 昌洋 国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬事専門役
新井 さやか 千葉大学医学部附属病院薬剤部
飯久保 尚 東邦大学医療センター大森病院薬剤部
小原 拓 東北大学病院薬剤部准教授
萱野 勇一郎 大阪府済生会中津病院薬剤部長
後藤 伸之 福井大学医学部附属病院薬剤部教授・薬剤部長
谷藤 亜希子 神戸大学医学部附属病院薬剤部薬剤主任
濱 敏弘 がん研有明病院薬剤部相談役
舟越 亮寛 医療法人鉄蕉会 亀田総合病院薬剤管理部長
矢野 良一 大阪医科薬科大学薬学部臨床薬学教育研究センター
教授
若林 進 杏林大学医学部付属病院薬剤部

（敬称略）

○ 重篤副作用総合対策検討会

飯島 正文 昭和大学名誉教授
新百合ヶ丘総合病院 皮膚疾患研究所所長
※五十嵐 隆 国立成育医療研究センター理事長
犬伏 由利子 一般財団法人消費科学センター理事
薄井 紀子 東京慈恵会医科大学客員教授

| | |
|--------|---------------------------------|
| 笠原 忠 | 自治医科大学客員教授・慶應義塾大学名誉教授 |
| 川名 三知代 | 公益社団法人日本薬剤師会理事 |
| 黒岩 義之 | 財務省診療所健康管理医／横浜市大名誉教授 |
| 齋藤 嘉朗 | 国立医薬品食品衛生研究所副所長 |
| 多賀谷 悦子 | 東京女子医科大学内科学呼吸器内科学分野 教授・基幹分野長 |
| 滝川 一 | 帝京大学医療技術学部学部長・教授、医学部名誉教授 |
| 西谷 敏彦 | 日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PV 部会副部会長 |
| 林 昌洋 | 国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬事専門役 |
| 細川 秀一 | 公益社団法人日本医師会 常任理事 |
| 森田 寛 | お茶の水女子大学名誉教授／堀野医院副院長 |
| 山縣 邦弘 | 筑波大学医学医療系腎臓内科学 教授 |

※座長 (敬称略)

本マニュアルについて

従来の安全対策は、個々の医薬品に着目し、医薬品毎に発生した副作用を収集・評価し、臨床現場に添付文書の改訂等により注意喚起する「警報発信型」、「事後対応型」が中心である。しかしながら、

- ① 副作用は、原疾患とは異なる臓器で発現することがあり得ること
- ② 重篤な副作用は一般に発生頻度が低く、臨床現場において医療関係者が遭遇する機会が少ないものもあること

などから、場合によっては副作用の発見が遅れ、重篤化することがある。

厚生労働省では、従来の安全対策に加え、医薬品の使用により発生する副作用疾患に着目した対策整備を行うとともに、副作用発生機序解明研究等を推進することにより、「予測・予防型」の安全対策への転換を図ることを目的として、平成17年度から「重篤副作用総合対策事業」をスタートしたところである。

本マニュアルは、本事業の第一段階「早期発見・早期対応の整備」（4年計画）として、重篤度等から判断して必要性の高いと考えられる副作用について、患者及び臨床現場の医師、薬剤師等が活用する治療法、判別法等を包括的にまとめたものである。今般、一層の活用を推進するため、関係学会の協力を得つつ、最新の知見を踏まえた改定・更新等を実施したものである。

医薬品を適正に使用したにもかかわらず副作用が発生し、それによる疾病、障害等の健康被害を受けた方を迅速に救済することを目的として、医薬品副作用被害救済制度が創設されている。医療関係者におかれては、医薬品副作用被害救済制度を患者又は家族等に紹介していただくとともに、請求に必要な診断書等の作成に協力していただくようお願いする。

制度の概要及び請求に必要な資料、その他の関連情報は、参考3、4を参照のこと。

記載事項の説明

本マニュアルの基本的な項目の記載内容は以下のとおり。ただし、対象とする副作用疾患に応じて、マニュアルの記載項目は異なることに留意すること。

患者の皆様へ

- ・ 患者さんや患者の家族の方に知っておいて頂きたい副作用の概要、初期症状、早期発見・早期対応のポイントをできるだけわかりやすい言葉で記載した。

医療関係者の皆様へ

【早期発見と早期対応のポイント】

- ・ 医師、薬剤師等の医療関係者による副作用の早期発見・早期対応に資するため、ポイントになる初期症状や好発時期、医療関係者の対応等について記載した。

【副作用の概要】

- ・ 副作用の全体像について、症状、検査所見、病理組織所見、発生機序等の項目毎に整理し記載した。

【副作用の判別基準（判別方法）】

- ・ 臨床現場で遭遇した症状が副作用かどうかを判別（鑑別）するための基準（方法）を記載した。

【判別が必要な疾患と判別方法】

- ・ 当該副作用と類似の症状等を示す他の疾患や副作用の概要や判別（鑑別）方法について記載した。

【治療法】

- ・ 副作用が発現した場合の対応として、主な治療方法を記載した。
ただし、本マニュアルの記載内容に限らず、服薬を中止すべきか継続すべきかも含め治療法の選択については、個別事例において判断されるものである。

【典型的症例】

- ・ 本マニュアルで紹介する副作用は、発生頻度が低く、臨床現場において経験のある医師、薬剤師は少ないと考えられることから、典型的な症例について、可能な限り時間経過がわかるように記載した。

【引用文献・参考資料】

- ・ 当該副作用に関連する情報をさらに収集する場合の参考として、本マニュアル作成に用いた引用文献や当該副作用に関する参考文献を列記した。

※ 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/>

高血糖

英語名 : Hyperglycemia

A. 患者の皆様へ



ここでご紹介している副作用は稀なもので、必ず起こるものではありません。ただし、副作用は気づかずに放置していると重くなり健康に影響を及ぼすことがあるので、早めに「気づいて」対処することが大切です。そこで、より安全な治療を行う上でも、本マニュアルを参考に患者さんご自身またはご家族に副作用の黄色信号として「副作用の初期症状」があることを知っていただき、気づいたら医師あるいは薬剤師に連絡してください。

血液中のブドウ糖濃度が高くなった状態である「高血糖」は、医薬品によって引き起こされる場合もあります。

副腎皮質ステロイド薬、高カロリー輸液、抗悪性腫瘍薬、免疫抑制薬、向精神薬などでみられることがあります。何らかのお薬を服用していて次のような症状がみられた場合には、放置せずに医師・薬剤師に連絡してください。

「口渇（のどがかわく）」、「多飲」、「多尿」、「体重減少」などがみられ、これらの症状が急に出現したり、持続したりする。

ただし、高血糖になっても症状がみられない場合も多く、他のことで医療機関を受診した時に、血糖値を測定してはじめて指摘されることもあります。

1. 高血糖とは？

高血糖とは、血液中のブドウ糖濃度が高くなった状態です。高血糖は、血糖値を下げるホルモンであるインスリンの作用が不足することによって起こります。インスリンの作用の不足は、インスリンを分泌する膵臓の^{ベータ}β細胞からのインスリンの分泌が低下している場合と、インスリンがブドウ糖を取り込ませる骨格筋などでインスリンの感受性が低下している（インスリンの効きが悪い）場合があります。

症状として、「口渇（のどがかわく）」、「多飲」、「多尿」、「体重減少」などが知られています。

ただし、高血糖になっていても症状がみられない場合も多く、他のことで医療機関を受診した時に、血糖値を測定してはじめて指摘されることもあります。

高血糖は医薬品によっても起こります。多くの医薬品が原因になり得ますが、代表的なものとしては、副腎皮質ステロイド薬、高カロリー輸液、抗悪性腫瘍薬、免疫抑制薬、向精神薬などでみられることがあります。

医薬品によって高血糖が起こる場合、インスリン分泌が低下している場合とインスリン感受性が低下しているインスリン抵抗性の場合、両方が合併している場合があります。

2. 早期発見のポイント

口渇、多飲、多尿、体重減少などの症状は、高血糖が進んだ場合の症状であり、気づいた場合は、すぐに医師を受診してください。血糖値が350～400 mg/dLを超えないと、症状が無い場合もありますので、他のことで医療機関を受診した時に、血糖値を測定してはじめて指摘されることもあります。

受診する際には、服用した医薬品の種類、服用からどのくらいたっているのか、などを医師に知らせてください。

なお、高血糖を起こす可能性がある医薬品、すなわち、副腎皮質ステロイド薬、高カロリー輸液、抗悪性腫瘍薬、免疫抑制薬、向精神薬などでの治療を受ける方は、あらかじめ、担当医から使用する

医薬品の種類、その特徴、効果、高血糖を含めた副作用とその監視のための検査計画などの説明があると思いますので、その指示に従ってください。



※ 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/>

※ 独立行政法人医薬品医療機器総合機構法に基づく公的制度として、医薬品を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用により入院治療が必要な程度の疾病等の健康被害について、医療費、医療手当、障害年金、遺族年金などの救済給付が行われる医薬品副作用被害救済制度があります。

(お問い合わせ先)

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 救済制度相談窓口

<http://www.pmda.go.jp/kenkouhigai.html>

電話：0120-149-931（フリーダイヤル）[月～金] 9時～17時（祝日・年末年始を除く）

B. 医療関係者の皆様へ

1. 早期発見と早期対応のポイント

高血糖が出現した直後は、症状が出ることはむしろ稀であり、早期発見には血糖値を測定することが必須である。

高血糖を起こしうる医薬品により高血糖が起きても中止できない場合は、糖尿病の専門医との連携の下、インスリン等を用いて血糖値の管理を行う。

(1) 副作用の好発時期

医薬品の開始当日から出現する可能性がある。また、医薬品の投与開始後しばらく経過してから出現する場合もある。

(2) 患者側のリスク因子

- ① 過去に血糖値が高値であることを指摘
- ② 肥満傾向にある
- ③ 高血圧を指摘、もしくは降圧薬を内服中
- ④ 糖尿病の家族歴がある
- ⑤ 高齢者
- ⑥ ADL 低下や認知症
- ⑦ 外食が多い、野菜の摂取量が少ない、清涼飲料水の多飲
- ⑧ 運動量・身体活動量が少ない
- ⑨ 妊娠糖尿病の既往

などがあげられる。

(3) 投薬上のリスク因子

内服・静注のみでなく、吸入・経皮による投与でも、投与量が多いと高血糖を起こすことがある。

(4) 患者もしくは家族等が早期に認識しうる症状

高血糖が増悪した場合は、口渇、多飲、多尿、体重減少等の症状が顕在化する。これらの症状のなかで、最も頻度が高いのは口渇である。血糖値がいくつ以上になるとこれらの症状が出現するのか、明確な閾値は示されていない。自覚症状は、高血糖がかなり進行してから出現することが多いので、症状を認めたら直ちに医療機関で血糖値検査を施行する。

(5) 早期発見に必要な検査と実施時期

血糖値測定が高血糖の発見には必須である。高血糖を起こしうる医薬品の開始当日から、定期的に血糖値測定を行うべきである。

空腹時血糖値は正常範囲でも、食後血糖値のみ著しく上昇する場合がありますので、可能であれば食後2時間目の血糖値の測定が望ましい。

HbA1c値は平均血糖値の指標であり、高血糖が出現した直後では正常範囲内にあることをしばしば経験するので、必ず血糖値測定を併用する。また、貧血・肝硬変等を伴う症例ではHbA1c値は実際より低値を示すことがある。

空腹時血糖値 126 mg/dL、随時血糖値 160 mg/dL、HbA1c 6.5%を超えると高血糖、あるいはそれに準じた状態である。

2. 副作用の概要

一般に、薬の血糖上昇作用が患者の適応能力を超えると、高血糖が顕在化すると考えられる。従って、糖尿病・耐糖能障害の患者で高血糖を来しやすいが、薬の血糖上昇作用が強ければ、糖尿病などを指摘されていない患者でも高血糖が出現しうる。高血糖の出現機序には、高カロリー輸液などによる過剰のブドウ糖供給に伴うものと、原因薬物がインスリン分泌障害あるいはインスリン抵抗性を誘発し、患者の耐糖能を悪化させることによるものの2つに分けられる。

(1) 自覚症状

高血糖の症状の発現には個人差があり、症状がないことも多々ある。従って、症状は高血糖の重篤さを必ずしも反映しない。典型的な症状は、倦怠感、集中力の欠如、口渇、多飲である。徴候としては、多尿、夜間尿の出現、体重減少などが挙げられる。インスリン欠乏が高度のときは、ケトアシドーシスの合併により、嘔気、嘔吐、腹痛を呈することもある。

なお、SGLT2阻害薬を服用中の患者で全身倦怠、悪心・嘔吐、腹痛などを伴う場合には、血糖値が正常に近くてもケトアシドーシス〔正常血糖ケトアシドーシス (euglycemic ketoacidosis)] を起こしている可能性があるため、直ちに血中ケトン体（即時にできない場合は尿ケトン体）を確認するとともに専門医にコンサルテーションする。

(2) 身体所見

特に高血糖に特徴的な所見はないが、脱水が著明な場合には、皮膚粘膜乾燥、頻脈が認められ、さらに、ケトアシドーシスや極度の高血糖により血漿浸透圧亢進を伴う場合には、意識レベルの低下を認める場合がある。

(3) 検査所見

高血糖を疑った場合は、まず血糖値の上昇を確認する。高血糖が急性に出現した場合には、HbA1c やグリコアルブミンの増加を伴わないケースも

ある。ケトーシスの合併は治療の緊急性に関わるため、尿ケトン体のチェックは必須である。

(4) 発生機序と医薬品ごとの特徴

薬による高血糖の機序は単純に説明できるものでなく、それぞれの医薬品によって異なる。下記に高血糖をきたす代表的な医薬品の想定されている発症機序と特徴を示す。

a. 副腎皮質ステロイド薬

副腎皮質ステロイド薬は、末梢組織での蛋白の異化を亢進させ、アミノ酸放出を促進する。このアミノ酸は肝での糖新生の基質となり、肝糖新生が促進する。同時に、副腎皮質ステロイド薬は、肝に直接作用し、糖新生及び糖放出を亢進させ、その結果、高血糖が誘発される。副腎皮質ステロイド薬が耐糖能に与える影響は必ずしも肝臓に対する作用のみではないが、肝における糖新生亢進が主な高血糖の原因であると考えられている。従ってインスリン抵抗性を反映し高インスリン血症が認められる場合が多い。

b. 高カロリー輸液

高濃度ブドウ糖含有製剤の経静脈投与は、通常の摂食時の経口的な栄養摂取に比し、体内の糖処理能力に及ぼす負荷が極めて大きく、容易に患者の適応能力を超える。従って、糖尿病と診断されている患者はもちろんのこと、糖尿病と診断はされていなくとも、耐糖能に異常のある患者では高血糖が認められる場合がある。

c. 抗悪性腫瘍薬^{1~4)}

悪性黒色腫や非小細胞性肺癌・胃癌などの治療に用いられる「免疫チェックポイント阻害薬」抗ヒト PD-1/PD-L1 抗体投与後の劇症 1 型糖尿病を含めた 1 型糖尿病発症に関する報告は、海外含め多数存在する。その発症は投与後数週間から約 1 年後と、発症様式が急速なものから緩徐なものまで多岐にわたる。劇症 1 型糖尿病は、発症後直ちに治療を開始しなければ致命的な疾患であるため、「免疫チェックポイント阻害薬使用患者における 1 型糖尿病の発症に関する Recommendation」に沿って対応することが推奨される。

参照：<http://www.jds.or.jp/uploads/files/recommendation/nivolumab.pdf>

d. 免疫抑制薬⁵⁾

免疫抑制薬であるシクロスポリンやタクロリムスは、インスリン分泌障害とインスリン抵抗性の両者を介して耐糖能を悪化させることが知られている。

e. 第二世代抗精神病薬⁶⁾

第二世代抗精神病薬であるオランザピン、クエチアピンに催糖尿病作用があることが報告されている。これらの薬剤の副作用の一部は、体重増加作用に基づく二次的なものである。第二世代抗精神病薬を統合失調症患者に使用した場合には、投与後最初の数ヶ月で急激に体重が増加し、1年後にも体重はプラトーに達しないケースがあることが知られており、体重増加に伴うインスリン抵抗性の亢進が高血糖発現に関与すると考えられている。ただし、オランザピン投与中の患者は第一世代抗精神病薬投与中の患者に比し、体重で補正してもそれ以上に血糖値が高いことが知られており、これらの薬剤はインスリン作用や膵島機能に直接作用する可能性もある。

f. インターフェロン製剤^{7,8)}

インターフェロン製剤投与により高血糖が認められる症例では、インスリン抵抗性の亢進により高血糖をきたす頻度が高いが、一方で、まれにインターフェロン製剤投与で、膵島細胞に対する自己抗体が出現し、1型糖尿病の臨床像を呈する場合がある。このような症例では、糖尿病性ケトアシドーシスを合併することがある。

g. サイアザイド系利尿薬と β 遮断薬

サイアザイド系利尿薬はカリウム喪失に基づく膵 β 細胞からのインスリン分泌低下作用を介して耐糖能悪化を誘発する。 β 遮断薬はインスリン分泌抑制作用とともに、インスリン感受性を悪化させ耐糖能悪化を誘発する。

h. フェニトイン（ジフェニルヒダントイン）⁹⁾

フェニトインは膵 β 細胞のインスリン分泌機構を直接阻害する。フェニトイン中毒では高血糖性非ケトン性昏睡の報告がある。

i. ペンタミジン¹⁰⁾

カリニ肺炎治療薬であるペンタミジンは膵 β 細胞崩壊作用を有するため、投与初期にインスリンが逸脱し、しばしば低血糖が誘発されるが、その後、膵 β 細胞数減少のため、高血糖が誘発される。

j. プロテアーゼ阻害薬^{11, 12)}

HIV 感染症に用いられるサキナビル、リトナビルなどのプロテアーゼ阻害薬の投与は、リポジストロフィーを誘発することが知られている。リポジストロフィーは、インスリン抵抗性の原因となるため高血糖を誘発する可能性がある。その治療として、チアゾリジン誘導体の投与が効果的と考える報告があるが、一方でチアゾリジン誘導体投与は、プロテアーゼ阻害薬によるリポジストロフィーに、有用ではないとの結果が報告されている。

k. グレリン様作用薬

グレリン様作用薬のアナモレリンは成長ホルモン・IGF-1 分泌促進による筋蛋白質合成促進作用や、食欲亢進作用を有し、がん悪液質治療薬として用いられるが、高血糖や糖尿病を誘発することがある。グレリンの投与はインスリン分泌を抑制し血糖値を上昇させるという報告が多く、アナモレリンによる血糖上昇にも食欲亢進のみでなくインスリン分泌への影響が想定されるが、詳細はまだ不明である。

3. 副作用の判別基準（判別方法）

診断は自覚症状（倦怠感、集中力の欠如、口渇、多飲など。インスリン欠乏が高度でケトアシドーシスを合併した場合は、嘔気、嘔吐、腹痛など）や徴候（多尿、夜間尿の出現、体重減少など）、身体所見（脱水が著明な場合には、皮膚粘膜乾燥、頻脈など。ケトアシドーシスや極度の高血糖により血漿浸透圧亢進を伴う場合には、意識レベルの低下など。）によって疑われ、最終的には検査所見（血糖値、尿糖、尿ケトン体など）によって高血糖が診断される。

起因医薬品の同定に関しては、特に糖代謝を悪化させやすい医薬品の投与歴を詳細に検討し、時期・期間と上記の臨床経過を照らし併せて総合的に行う。原疾患に対する治療法で、糖代謝を悪化させやすいが代替薬が存在するものに関しては、治療法変更による高血糖の改善によって起因医薬品の同定の参考となることは有り得る。中止できない場合は、糖尿病の専門医との連携の下でインスリン等を用いて血糖値の管理を行う。

4. 判別が必要な疾患と判別方法

(1) 判別が必要な疾患

医薬品あるいは他の疾患による血糖上昇作用が患者の適応能力を超えると、高血糖が顕在化すると考えられる。従って、医薬品あるいは他の疾

患による血糖上昇作用が強ければ、糖尿病などを指摘されていない患者でも高血糖が出現しうる。高血糖の原因が、元々の糖尿病の増悪、糖代謝を悪化させやすい他の疾患の増悪、投与した医薬品による糖代謝の増悪等、何れの場合においても、必要量のインスリンの補充などの適切な治療によって高血糖は改善され得る。しかしながら、元々糖尿病、耐糖能障害を有していたかどうか、特に糖代謝を悪化させやすい他の疾患、膵外分泌疾患や内分泌疾患、肝疾患や感染症、免疫機序による特殊な病態や遺伝的症候群などが存在しているかどうか、それらが増悪している可能性がないかどうかを明らかにすることは重要である。

(2) 判別方法

詳細な問診や自覚症状・徴候・身体所見などのチェック、さらに種々の検査所見を総合して、高血糖に関連する原疾患の増悪なのか、高血糖を起こしうる医薬品による高血糖なのかなどを判別する。

5. 治療方法

高血糖を起こしうる医薬品により高血糖が起きた場合も、通常 of 糖尿病による高血糖の治療方法と何ら変わる所はない。急性代謝失調を認める場合と認めない場合で異なる。重篤な急性合併症である糖尿病昏睡に糖尿病性ケトアシドーシスと、ケトン体産生量の比較的少ない高浸透圧高血糖状態がある。

インスリンが絶対的に欠乏し、生命維持のためインスリン治療が不可欠のインスリン依存状態の病態から発症する糖尿病性ケトアシドーシスの場合、血糖値が 500 mg/dL（ただし血糖値は 300 mg/dL 前後のこともあり得る）以上あり、尿ケトン体が強陽性で、嘔吐や腹痛などの消化器症状とともに脱水が加わって起こる意識障害によって診断される。糖尿病の専門医との連携の下で直ちに生理食塩水とインスリンの静注を開始し、至急、糖尿病専門医のいる医療機関に移送する。

高カロリー輸液や副腎皮質ステロイド薬、降圧利尿薬、免疫抑制薬や薬剤による肝障害・腎障害などによって著しい脱水が先行し循環不全から発症する高浸透圧高血糖状態の場合も糖尿病の専門医との連携が必要であり、直ちに生理食塩水とインスリンの静注を開始し、至急、糖尿病専門医のいる医療機関に移送する。

明らかなアシドーシスや脱水などがなく、あるいは高浸透圧高血糖状態への移行がないことを確認出来た場合は、速やかに糖尿病専門医を受診させるようにする。当日中に糖尿病専門医を受診できない場合は、糖尿病専門医と連携しながら、インスリン投与を開始する。

なお、高血糖を起こしうる医薬品により高血糖が起きた場合で、中止できない場合、糖尿病の専門医との連携の下、インスリン等を用いて血糖値の管理を行う。原疾患に対して代替の治療法が存在する場合は、可能であれば変更する。

6. 症例

副腎皮質ステロイド薬投与により発症した高血糖

【症例 1】 60 歳代の男性

【現病歴】

入院 4 日前から 37.5°C の発熱、乾性咳および労作時呼吸困難感を自覚し受診した。血液検査所見にて汎血球減少症および CRP 値の上昇、胸部 X 線にて両肺のスリガラス様陰影を認め、入院となった。2 年前までの健診で高血糖を指摘されたことはない。

【入院時検査所見】

170.5 cm、67.4 kg、意識清明、血圧 119/86 mmHg、体温 37.0°C

尿検査所見：尿糖（－）、尿ケトン（－）、尿蛋白（＋）

血液生化学所見：WBC 12,300/ μ L、CRP 7.02 mg/dL、昼食前血糖 154 mg/dL、HbA1c 5.4%

【入院後経過】

入院 3 日目に気管支鏡検査を施行し、間質性肺炎と診断した。

入院 6～8 日目までの 3 日間、ステロイドパルス療法（コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム 500 mg/日点滴）を施行した。

入院 9 日目からプレドニゾン内服 60 mg を開始した。

入院 13 日目に口渇と全身倦怠感が出現した。昼食前血糖 443 mg/dL であり、ステロイド投与により惹起された糖尿病と診断し、インスリン治療を開始した。

【考察】

プレドニゾン開始以前より耐糖能異常があった可能性も否定できないが、ステロイド投与後顕著化した高血糖と考えられた。

| 入院病日 | 1日ステロイド投与量 | 血糖値 (mg/dl) | | | | インスリン量 (U/日) |
|------|------------------|-------------|-----|-----|-----|--------------|
| | | 朝前 | 昼前 | 夕前 | 眠前 | |
| 3日目 | | | 154 | | | |
| 6~8日 | メチルプレドニゾン 500 mg | | | | | |
| 9日目 | プレドニゾン 60 mg | | | | | |
| 13日目 | プレドニゾン 60 mg | | 443 | 388 | 289 | 8 |
| 14日目 | プレドニゾン 60 mg | 119 | 141 | 443 | 279 | 13 |
| 15日目 | プレドニゾン 60 mg | 137 | 251 | 219 | 280 | 19 |
| 28日目 | プレドニゾン 40 mg | 104 | 153 | 191 | 208 | 29 |

高カロリー輸液により発症した高浸透圧高血糖状態

【症例 2】 70 歳代の男性

【既往歴】 高血圧、脳梗塞の既往はあったが、糖尿病と診断されたことはなかった。

【現病歴】

入院当日に突然構音障害が発症した。CT、MRI で左頭頂葉の脳梗塞と診断し、入院となった。入院時は意識清明、随時血糖値は 146 mg/dL だった。濃グリセリン・果糖の配合薬の点滴にて治療を開始し、経過は順調だった。

入院 13 日目にタール便が出現し、上部内視鏡にて出血性胃潰瘍と診断し、中心静脈栄養を開始した。

入院 15 日目に中心静脈栄養を 700 kcal に増量した。

入院 17 日目に中心静脈栄養を 1,400 kcal に増量した。

入院 21 日目に 38.4°C の発熱があり、意識レベルが JCS II-30 に低下した。また、血圧の低下と乏尿 (480mL/日) も認め、血糖値が 1,790mg/dL であり、高浸透圧高血糖状態と診断した。入院時からこの時点まで血糖検査は行われていなかった。

【入院 21 日目検査所見】

尿所見：尿糖 4+、尿ケトン (-)

生化学所見：血糖値 1,790 mg/dL、BUN 67 mg/dL、Cr 5.97 mg/dL、Na 157 mEq/L、血清浸透圧 437 mOsm/L

血液ガス所見：pH 7.296、PCO₂ 50.6 Torr、PO₂ 72 Torr、HCO₃⁻ 24.1 mEq/L

【経過】

補液との速効型インスリン静脈内持続点滴（5 U/hr）で治療を開始した。しかし、血小板数が $6.7 \times 10^4/\text{mL}$ と減少し、DIC の合併が考えられた。

入院 24 日目に死亡した。

【考察】

中心静脈栄養が原因で生じた高浸透圧高血糖状態と考えられた。

田中正巳、中村博志、岡村ゆかり、宮崎康：高血糖性高浸透圧性昏睡を示した高齢者 5 例の臨床像。糖尿病 49： 797-800, 2006 より改変引用

免疫チェックポイント阻害薬投与により発症した劇症 1 型糖尿病

【症例 3】 50 歳代の男性

【現病歴】

8 年前に肺腺癌に罹患し、右中肺野切除術を受けた。

5 年前に第 9 胸椎転移に対して放射線療法を施行した。その際の随時血糖は 106 mg/dL だった。その後、両側肺に多発転移を認め、全身化学療法が順次施行されたが効果不十分だったため、抗 PD-1 抗体ニボルマブ（ 3 mg/kg ）が開始された。

本薬開始時、2 ヶ月後（5 回投与終了後）の空腹時血糖値は 97 mg/dL 、 86 mg/dL 、HbA1c は 5.5% 、 5.2% と異常を認めなかった。

投与 2 ヶ月半後から口渇、多飲、多尿、体重減少（3 日間で $2\sim 3 \text{ kg}$ 減）を自覚し、近医を受診した。その際の随時血糖が 516 mg/dL 、HbA1c 6.3% 、尿ケトン陽性のため緊急入院となり、ニボルマブを中止した。

補液とスライディングスケール法による速効型インスリン投与後も血糖値に改善が得られず、第 7 病日に当院に転院した。

【入院時現症】

身長 172.0 cm 、体重 67.9 kg 。意識清明、血圧 $120/87 \text{ mmHg}$ 、脈拍数 $88/\text{分}$ 整、呼吸回数 $18/\text{分}$ 、体温 37.0°C 。その他の身体的所見に異常なし。

【入院時検査所見】

随時血糖 474 mg/dL 、HbA1c 6.9% 、グリコアルブミン 23.8% 、尿ケトン（+）
血液ガス：pH 7.371 、 HCO_3^- 23.6 mmol/L 、総ケトン $780 \mu\text{mol/L}$ 、アセト酢酸 $150 \mu\text{mol/L}$ 、3-ヒドロキシ酪酸 $630 \mu\text{mol/L}$ と 3-ヒドロキシ酪酸優位の血中ケトン体上昇を認め、糖尿病ケトアシドーシスと診断した。尿中 C ペプチド値 ならびに第 12 病日に施行したグルカゴン負荷前後の血中 C ペプチド値はいずれも測定感度未満だった。膵島関連自己抗体は陰性だった。

【入院後経過】

劇症 1 型糖尿病と診断し、強化インスリン療法を開始した。インスリン投

与量は最大 84 単位/日まで増加したが、退院時には 64 単位/日（リスプロ朝食直前 26 単位、昼食直前 8 単位、夕食直前 14 単位、グラルギン朝 8 単位、夕 8 単位）まで減量可能となった。第 8 病日のアミラーゼも 83 U/L と上昇はなく、退院後も抗 GAD 抗体は一貫して陰性で、血糖コントロールは一時 HbA1c 6.2 %、GA 16.5 %まで改善したが、その後増悪し、退院 4 か月後の HbA1c と GA は 7.7 %、22.8 %であった。

【考察】

高血糖症状出現から 1 週間以内のケトosis発症、内因性インスリン分泌枯渇、血糖値と乖離した HbA1c 値、膵島関連自己抗体陰性から劇症 1 型糖尿病の診断は容易だった。劇症 1 型糖尿病は、発症後直ちに治療を開始しなければ致命的な疾患であり、「免疫チェックポイント阻害薬使用患者における 1 型糖尿病の発症に関する Recommendation に沿って対応されたのが良かったと考えられた。

※ 参考 URL <http://www.jds.or.jp/modules/important/index.php?page=article&storyid=58>

アナモレリン投与により発症した高浸透圧高血糖状態

【症例 4】 79 歳男性

【現状歴】糖尿病の治療歴なく、HbA1c は 7%前後で推移していた方。非小細胞肺癌の悪液質に対して X 月に、アナモレリンの投与開始。X+1 月に強い倦怠感のために受診、HbA1c 11.3 %、血糖値 639 mg/dL、アシドーシスはなく血漿浸透圧高値を認め高浸透圧高血糖状態で同日入院。入院後にアナモレリンを中止し、強化インスリン療法を開始。その後、持効型インスリンと DPP4 阻害薬の投与に変更し退院。アナモレリン再開後は血糖値 250 mg/dL 前後に緩やかに推移。聴取からはアナモレリン投与前と比べ投与後で糖質摂取量の割合の増加を認めた。悪液質に伴う食思不振に対し、食べやすい食品を摂取するように指導されていたため、アナモレリン投与による食欲改善作用で糖質の摂取量が過剰となり 高浸透圧高血糖状態 に至ったと考えられた。

【考察】アナモレリンによる高血糖は、投与開始日から見られる場合と、投与開始後から 1 ヶ月前後に、食欲亢進等に起因して見られる場合があることに留意して経過観察すべきである。

※ 参考 URL https://www.jstage.jst.go.jp/article/tonyobyu/65/7/65_383/_pdf

7. 参考文献

1. Hughes J, Vudattu N, Sznol M, et al. Precipitation of autoimmune diabetes with anti-PD-1 immunotherapy. *Diabetes Care* 38: e55-e57, 2015.
2. Martin-Liberal J, Furness AJ, Joshi K, et al. Anti-programmed cell death-1 therapy and insulin-dependent diabetes: a case report. *Cancer Immunol Immunother* 64: 765-767, 2015.
3. Mellati M, Eaton KD, Brooks-Warrell BM, et al. Anti-PD-1 and anti-PDL-1 monoclonal antibodies causing type 1 diabetes. *Diabetes Care* 38: e137-138, 2015.
4. Gaudy C, Clévy C, Moestier S, et al. Anti-PD1 pembrolizumab can induce exceptional fulminant type 1 diabetes. *Diabetes Care* 38:e182-e183, 2015.
5. Pandit MK, Burke J, Gustafson AB, Minocha A, Peiris AN. Drug-induced disorders of glucose tolerance. *Ann Intern Med* 118: 529-539, 1993.
6. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 27: 596-601, 2004.
7. Fabris P, Betterle C, Floreani A, Greggio NA, de Lazzari F, Naccarato R, Chiaramonte M. Development of type 1 diabetes mellitus during interferon alfa therapy for chronic HCV hepatitis. *Lancet* 340:548, 1992.
8. Waguri M, Hanafusa T, Itoh N, Imagawa A, Miyagawa J, Kawata S, Kono N, Kuwajima M, Matsuzawa Y. Occurrence of IDDM during interferon therapy for chronic viral hepatitis. *Diabetes Res Clin Pract* 23: 33-36, 1994.
9. Nabe K, Fujimoto S, Shimodahira M, Kominato R, Nishi Y, Funakoshi S, Mukai E, Yamada Y, Seino Y, Inagaki N. Diphenylhydantoin suppresses glucose-induced insulin release by decreasing cytoplasmic H⁺ concentration in pancreatic islets. *Endocrinology* 147: 2717-2727, 2006.
10. Assan R, Perronne C, Assan D, Chotard L, Mayaud C, Matheron S, Zucman D. Pentamidine-induced derangements of glucose homeostasis. Determinant roles of renal failure and drug accumulation. A study of 128 patients. *Diabetes Care* 18: 47-55, 1995.
11. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 353: 2093-2099, 1999.
12. Carr A, Workman C, Carey D, Rogers G, Martin A, Baker D, Wand H, Law M, Samaras K, Emery S, Cooper DA. No effect of rosiglitazone for treatment of HIV-1 lipodystrophy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 363: 429-438, 2004.

表1 添付文書の重大な副作用に高血糖について記載されている主な医薬品（2022年10月現在）

（各添付文書中の項目で、副作用として高血糖があげられている薬物を抜粋）

| 分類 | 一般名（輸液、透析液は代表的製剤） |
|---------------|-------------------|
| 抗精神病薬 | リスペリドン |
| | クエチアピンフマル酸塩 |
| 双極性障害のうつ症状治療薬 | クエチアピンフマル酸塩 |

| | |
|--|----------------------------------|
| 抗精神病薬 | オランザピン |
| | ブロナンセリン |
| | ペロスピロン塩酸塩水和物 |
| | クロザピン |
| | 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 |
| 抗精神病薬 | ブレクスピプラゾール |
| 強心・喘息治療薬 | アミノフィリン水和物 |
| 未熟児無呼吸発作治療薬 | アミノフィリン水和物 |
| HMG-CoA 還元酵素阻害薬 | アトルバスタチンカルシウム水和物 |
| HMG-CoA 還元酵素阻害薬/ Ca 拮抗薬 | アトルバスタチンカルシウム水和物/アムロ ジピンベシル酸塩 |
| HMG-CoA 還元酵素阻害薬/ 小腸コレステロールトランスポーター 阻害薬 | アトルバスタチンカルシウム水和物 エゼチ ミブ |
| キサンチン系気管支拡張薬 | テオフィリン |
| 前立腺肥大症・癌治療薬 | クロルマジノン酢酸エステル |
| ソマトスタチンアナログ | パシレオチドパモ酸塩 |
| 切迫流・早産治療薬 | リトドリン塩酸塩 |
| グレリン様作用薬 | アナモレリン塩酸塩 |
| ブドウ糖含有高カロリー輸液用製剤 | ハイカリック |
| | ハイカリック NC |
| | リハビックス-K |
| | ハイカリック RF |
| | ピーエヌツイン |
| | ワンパル |
| | ミキシッド |
| | フルカリック |
| | エルネオパNF |
| ネオパレン | |
| 腹膜透析液 | ペリセート |
| | ミッドペリック |
| | ミッドペリックL |
| 免疫抑制薬 | ミゾリビン |
| | タクロリムス水和物 |
| 高インスリン血性低血糖症治療薬 | ジアゾキシド |
| 抗悪性腫瘍薬 | ストレプトゾシン |
| | ゲムツズマブオゾガマイシン(遺伝子組換え) |
| | ニロチニブ塩酸塩水和物 |
| | エベロリムス |
| | ボリノスタット |
| セリチニブ | |

| | |
|------------|----------------------|
| | シスプラチン |
| | テムシロリムス |
| | モガムリズマブ(遺伝子組換え) |
| | エンホルツマブ ベドチン(遺伝子組換え) |
| キノロン系経口抗菌薬 | メシル酸ガレノキサシン水和物 |
| 抗 HIV 薬 | リトナビル |
| | アタザナビル硫酸塩 |
| | ホスアンプレナビルカルシウム水和物 |
| | リトナビル ロピナビル |
| カリニ肺炎治療薬 | ペンタミジンイセチオン酸塩 |

表2 添付文書の重大な副作用に糖尿病について記載されている主な医薬品(2022年10月現在)

| 分類 | 一般名 | 内容 |
|----------------|------------------|-------------------------|
| 抗精神病薬 | リスペリドン | 高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡 |
| | クエチアピソフマル酸塩 | 高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡 |
| 双極性障害のうつ症状治療薬 | クエチアピソフマル酸塩 | 高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡 |
| 抗精神病薬 | ペロスピロン塩酸塩水和物 | 高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡 |
| | オランザピン | 高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡 |
| | アリピプラゾール水和物 | 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡 |
| | ブロナンセリン | 高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡 |
| | クロザピン | 高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡 |
| | パリペリドン | 高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡 |
| | アセナピンマレイン酸塩 | 高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡 |
| | パリペリドンパルミチン酸エステル | 高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡 |
| | ブレクスピプラゾール | 高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡 |
| 不整脈治療薬 | メキシレチン塩酸塩 | 1型糖尿病を発症 |
| HMG-CoA還元酵素阻害薬 | アトルバスタチンカルシウム水和物 | 高血糖、糖尿病 |

| | | |
|--|---|--------------------|
| HMG-CoA 還元酵素阻害薬 /Ca拮抗薬 | アトルバスタチンカルシウム 水和物/アムロジピンベシル 酸塩 | 高血糖、糖尿病 |
| HMG-CoA 還元酵素阻害薬 /小腸コレステロールト ランスポーター阻害薬 | アトルバスタチンカルシウム 水和物 エゼチミブ | 高血糖、糖尿病 |
| 成長ホルモン | ソマトロピン(遺伝子組換え) | 糖尿病 |
| 副腎皮質ホルモン | コルチゾン酢酸エステル | 糖尿病 |
| | ヒドロコルチゾン | 糖尿病 |
| | フルドロコルチゾン酢酸エス テル | 糖尿病 |
| | ヒドロコルチゾンコハク酸エ ステルナトリウム | 糖尿病 |
| | ヒドロコルチゾンリン酸エス テルナトリウム | 糖尿病 |
| | デキサメタゾン | 糖尿病 |
| | トリアムシノロン | 糖尿病 |
| | ベタメタゾン | 糖尿病 |
| | トリアムシノロンアセトニド | 糖尿病 |
| | ベタメタゾンリン酸エステル ナトリウム | 糖尿病 |
| | デキサメタゾンリン酸エステ ルナトリウム | 糖尿病 |
| | ベタメタゾンリン酸エステル ナトリウム/ベタメタゾン酢 酸エステル | 糖尿病 |
| | ベタメタゾン | 糖尿病 |
| | ベタメタゾンリン酸エステル ナトリウム | 糖尿病 |
| | プレドニゾロン | 糖尿病 |
| | メチルプレドニゾロン | 糖尿病 |
| | メチルプレドニゾロンコハク 酸エステルナトリウム | 糖尿病 |
| | メチルプレドニゾロン酢酸エ ステル | 糖尿病 |
| | プレドニゾロンコハク酸エス テルナトリウム | 糖尿病 |
| | プレドニゾロンリン酸エステ ルナトリウム | 糖尿病 |
| 副腎皮質ホルモン/抗ヒ スタミン薬 | d-クロルフェニラミンマレイ ン酸塩ベタメタゾン | 糖尿病 |
| 黄体ホルモン | クロルマジノン酢酸エステル | 糖尿病、糖尿病の悪化、高 血糖 |

| | | |
|---------------------|--------------------------------|---------------------|
| LH-RH アゴニスト | ゴセレリン酢酸塩 | 糖尿病の発症又は増悪 |
| | リュープロレリン酢酸塩 | 糖尿病の発症又は増悪 |
| GnRH 受容体拮抗薬 | デガレリクス酢酸塩 | 糖尿病増悪 |
| ソマトスタチンアナログ | パシレオチドパモ酸塩 | 高血糖、糖尿病の発症又は増悪 |
| 子宮内膜症治療薬 | ブセレリン酢酸塩 | 糖尿病の発症又は増悪 |
| 切迫流・早産治療薬 | リトドリン塩酸塩 | 高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス |
| グレリン様作用薬 | アナモレリン塩酸塩 | 高血糖、糖尿病 |
| 高尿酸血症治療薬 | アロプリノール | 1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む） |
| SGLT2 阻害薬 | イプラグリフロジンL-プロリン | 糖尿病性ケトアシドーシス |
| | ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物 | ケトアシドーシス |
| | ルセオグリフロジン水和物 | 糖尿病性ケトアシドーシス |
| | トホグリフロジン水和物 | 糖尿病性ケトアシドーシス |
| | カナグリフロジン水和物 | 糖尿病性ケトアシドーシス |
| | エンパグリフロジン | 糖尿病性ケトアシドーシス |
| SGLT2 阻害薬/DPP-4 阻害薬 | カナグリフロジン水和物/テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物 | 糖尿病性ケトアシドーシス |
| | エンパグリフロジン リナグリプチン | 糖尿病性ケトアシドーシス |
| | イプラグリフロジンL-プロリン シタグリプチンリン酸塩水和物 | 糖尿病性ケトアシドーシス |
| 免疫抑制薬 | ミゾリビン | 高血糖、糖尿病 |
| | タクロリムス水和物 | 糖尿病及び糖尿病の悪化、高血糖 |
| | ミコフェノール酸モフェチル | アシドーシス、低酸素症、糖尿病、脱水症 |

| | | |
|---------|-------------------|----------------------------|
| 悪性腫瘍薬 | エベロリムス | 高血糖、糖尿病の発症又は増悪 |
| | セリチニブ | 高血糖・糖尿病 |
| | L-アスパラギナーゼ | 膵内分泌機能障害（膵ランゲルハンス島炎）による糖尿病 |
| | シスプラチン | 高血糖、糖尿病の悪化 |
| | ニボルマブ(遺伝子組換え) | 1型糖尿病 |
| | ペムブロリズマブ(遺伝子組換え) | 1型糖尿病 |
| | アベルマブ(遺伝子組換え) | 1型糖尿病 |
| | アテゾリズマブ(遺伝子組換え) | 1型糖尿病 |
| | デュルバルマブ(遺伝子組換え) | 1型糖尿病 |
| 抗 HIV 薬 | インジナビル硫酸塩エタノール付加物 | 血糖値の上昇、糖尿病 |
| | リトナビル | 高血糖、糖尿病 |
| | ネルフィナビルメシル酸塩 | 糖尿病、血糖値の上昇 |
| | アタザナビル硫酸塩 | 糖尿病、糖尿病の悪化及び高血糖 |
| | ホスアンプレナビルカルシウム水和物 | 高血糖、糖尿病 |
| | リトナビルロピナビル | 高血糖、糖尿病 |
| 抗ウイルス薬 | リバビリン | 高血糖、糖尿病 |
| | テラプレビル | 糖尿病 |

| | | |
|------------|-------------------------------|--|
| インターフェロン製剤 | インターフェロンベータ | 糖尿病（1型及び2型） |
| | インターフェロンアルファ (NAMALWA) | 糖尿病（1型及び2型） |
| | インターフェロンアルファ- 2b(遺伝子組換え) | 糖尿病（1型及び2型） |
| | インターフェロンガンマ- 1a(遺伝子組換え) | 糖尿病 |
| | インターフェロンベータ- 1b(遺伝子組換え) | 糖尿病（1型及び2型） |
| | ペグインターフェロンアルフ ァ-2a(遺伝子組換え) | 糖尿病（1型及び2型） |
| | ペグインターフェロンアルフ ァ-2b(遺伝子組換え) | 糖尿病（1型及び2型） |
| | インターフェロンベータ- 1a(遺伝子組換え) | 糖尿病（1型及び2型） |
| インターロイキン製剤 | テセロイキン(遺伝子組換え) | 自己免疫現象によると思わ れる症状・徴候（強皮症、 溶血性貧血、糖尿病） |
| カリニ肺炎治療薬 | ペンタミジンイセチオン酸塩 | 高血糖、糖尿病 |

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。
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。
- 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. 26.0に記載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。

| 年度 | 副作用名 | 医薬品名 | 件数 | |
|---------------------|------|---------------------|----|-----|
| 令和2年度 (令和4年9月集計) | 高血糖 | アテゾリズマブ（遺伝子組換え） | 8 | |
| | | クエチアピンフマル酸塩 | 6 | |
| | | ニボルマブ（遺伝子組換え） | 6 | |
| | | ベバシズマブ（遺伝子組換え） | 6 | |
| | | ポナチニブ塩酸塩 | 5 | |
| | | オランザピン | 4 | |
| | | アビラテロン酢酸エステル | 3 | |
| | | イトラコナゾール | 3 | |
| | | イピリムマブ（遺伝子組換え） | 3 | |
| | | エトポシド | 3 | |
| | | エベロリムス | 3 | |
| | | エリ布林メシル酸塩 | 3 | |
| | | カルボプラチン | 3 | |
| | | スルファメトキサゾール・トリメトプリム | 3 | |
| | | フェブキソスタット | 3 | |
| | | ペムブロリズマブ（遺伝子組換え） | 3 | |
| | | ランソプラゾール | 3 | |
| | | その他 | 78 | |
| | | | 合計 | 146 |

| | | | |
|---------------------|-----|--------------------------------------|-----|
| 令和3年度 (令和4年9月集計) | 高血糖 | アナモレリン塩酸塩 | 34 |
| | | コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン (SARS-CoV-2) | 19 |
| | | プレドニゾロン | 18 |
| | | ニボルマブ(遺伝子組換え) | 15 |
| | | イピリムマブ(遺伝子組換え) | 14 |
| | | インスリン リスプロ(遺伝子組換え) | 13 |
| | | オランザピン | 12 |
| | | エンホルツマブ ベドチン(遺伝子組換え) | 9 |
| | | メチルプレドニゾロン | 7 |
| | | カルボプラチン | 5 |
| | | シタグリプチンリン酸塩水和物 | 5 |
| | | メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム | 5 |
| | | その他 | 146 |
| | | 合 計 | 302 |

※ 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. 26.0 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「高血糖」の表現を含む 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) には、「高血糖/糖尿病の発症 (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 |
|--|---|
| OPT : 基本語 (Preferred Term) 高血糖 | Hyperglycaemia |
| OLLT : 下層語 (Lowest Level Term) 薬剤誘発性高血糖 高血糖 高血糖 NOS ステロイド誘発性高血糖 ストレス誘発性高血糖 空腹時高血糖 食後高血糖 移植後高血糖 非糖尿病性高血糖 | Drug-induced hyperglycaemia Hyperglycaemia Hyperglycaemia NOS Hyperglycaemia steroid-induced Stress induced hyperglycaemia Fasting hyperglycaemia Postprandial hyperglycaemia Post transplant hyperglycaemia Nondiabetic hyperglycaemia |
| OPT : 基本語 (Preferred Term) 高血糖性意識消失 | Hyperglycaemic unconsciousness |
| OLLT : 下層語 (Lowest Level Term) 高血糖性意識消失 | Hyperglycaemic unconsciousness |
| OPT : 基本語 (Preferred Term) 高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群 | Hyperglycaemic hyperosmolar nonketotic syndrome |

| | |
|--|---|
| OLLT : 下層語 (Lowest Level Term) 糖尿病性高浸透圧性非ケトアシドーシス 高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群 高浸透圧性高血糖状態 高浸透圧高血糖症候群 高浸透圧性非ケトン性高血糖 | Diabetic hyperosmolar non-ketoacidosis Hyperglycaemic hyperosmolar nonketotic syndrome Hyperosmolar hyperglycaemic state Hyperosmolar hyperglycaemic syndrome Hyperosmolar non-ketotic hyperglycaemia |
| OPT : 基本語 (Preferred Term) 高血糖性痙攣 | Hyperglycaemic seizure |
| OLLT : 下層語 (Lowest Level Term) 高血糖性痙攣 | Hyperglycaemic seizure |
| OPT : 基本語 (Preferred Term) 糖尿病性ケトアシドーシス性高血糖昏睡 | Diabetic ketoacidotic hyperglycaemic coma |
| OLLT : 下層語 (Lowest Level Term) 糖尿病性ケトアシドーシス性高血糖昏睡 | Diabetic ketoacidotic hyperglycaemic coma |
| OPT : 基本語 (Preferred Term) 糖尿病性高血糖昏睡 | Diabetic hyperglycaemic coma |
| OLLT : 下層語 (Lowest Level Term) 高血糖昏睡 糖尿病性高血糖昏睡 | Coma hyperglycaemic Diabetic hyperglycaemic coma |

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30年度～令和4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. 26.0に収載されている用語 (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30年度～令和4年度 (令和5年8月集計) | 高血糖 | その他の泌尿生殖器官及び肛門用薬 (259) | 1 |
| | | 合計 | 1 |

※ 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>)