有害事象自発報告データベースに基づく経口血糖降下薬による 低血糖症発現リスクに関する研究

元岡佑美¹, 梅津亮牙^{1,a}, 阿部純子^{1,2}, 上田夏実¹, 加藤大和¹, 羽根由基¹

松井利亘¹, 笹岡沙也加¹, 畠平春奈¹, 紀ノ定保臣³, 中村光浩^{*1}

岐阜薬科大学医薬品情報学研究室¹, メディカルデータベース(株)², 岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科³

Evaluation of Hypoglycemia with Oral Hypoglycemic Agents by Using Spontaneous Adverse Event Reports Database

Yumi Motooka¹, Ryogo Umetsu^{1,a}, Junko Abe^{1,2}, Natsumi Ueda¹, Yamato Kato¹, Yuuki Hane¹,

Toshinobu Matsui¹, Sayaka Sasaoka¹, Haruna Hatahira¹, Yasutomi Kinoshita³ and Mitsuhiro Nakamura^{*1}

Laboratory of Drug Informatics Gifu Pharmaceutical University¹, Medical Database Co LTD²,

Department of Biomedical Informatics Gifu University Graduate School of Medicine³

Received January 9, 2016
Accepted April 4, 2016

Hypoglycemia with oral hypoglycemic agents (OHAs) is a major clinical problem in patients with type 2 diabetes mellitus. This study evaluated the relationship between OHAs treatment and hypoglycemia using spontaneous adverse event reports database such as the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) and the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) database. We found FAERS to contain 5,821,354 reports from January 2004 to June 2014 and JADER to contain 338,224 reports from April 2004 to November 2014. In FAERS and JADER, the lower limits of 95% confidence intervals of reporting odds ratio (ROR) for hypoglycemia reports were > 1 in most OHAs. The RORs indicate that hypoglycemia is likely associated with glimepiride and glibenclamide in sulfonylurea. The RORs in sulfonylurea and glinide increased with co-administration of α -glucosidase inhibitors. We applied the weibull shape parameter to time-to-event data in the JADER database. The shape parameter β of most OHAs were less than 1, which indicates that the hazard was considered to decrease over time. OHAs drug polypharmacy may influence signal strength, and may be associated with hyperglycemia. After considering the causality restraints of the current analysis, further robust epidemiological studies are recommended.

Key words — oral hypoglycemic agent, hypoglycemia, FDA-Adverse Event Reporting System, Japanese Adverse Drug Event Report

緒 言

経口血糖降下薬は、2型糖尿病の治療に使用され、その副作用として低血糖が知られている。患者の病態に応じて、作用機序の異なる経口血糖降下薬を投薬することで血糖コントロールを行う。低血糖になってもただちに治療を行えば危険性は低いいため、早期発見と早期対応が重要である。しかし、低血糖を繰り返している場合や、乳幼児、

高齢者は低血糖症状を自覚しにくいために対応が遅れる可能性がある。また一旦低血糖症状が改善しても、30分ほどで再度低血糖が起こることもある（厚生労働省、重篤副作用疾患別対応マニュアル“低血糖”，7頁，<http://www.pmda.go.jp/files/000144490.pdf>，2015年12月17日）。重篤副作用疾患別対応マニュアル“低血糖”によると経口血糖降下薬のなかでは、スルホニルウレア薬（SU薬）およびグリニド系速効性インスリン分泌促進薬（グ

*〒501-1196 岐阜市大学西 1-25-4

a 現)東北大学病院臨床研究推進センター開発推進部門

リニド薬)が低血糖を起こしやすい。また、ビッグアナイド薬 (BG 薬), α -グルコシダーゼ阻害薬 (α -GI 薬), チアゾリジン系薬 (TZD 薬), dipeptidyl peptidase-4 阻害薬 (DPP-4I 薬) および glucagon-like peptide-1 受動体作動薬 (GLP-1 薬) においては低血糖発現の頻度は少ないが, SU 薬およびグリニド薬との併用投与で低血糖を起こしやすくなるとされている (厚生労働省, 重篤副作用疾患別対応マニュアル “低血糖”, 9 頁, <http://www.pmda.go.jp/files/000144490.pdf>, 2015 年 12 月 17 日)^{1,2)}

臨床現場での医薬品の安全性の検討には, 市販後の有害事象自発報告データ (spontaneous reporting system: SRS) を用いた解析が有用とされる。^{3,4)} 梅津ら⁵⁾ は, 日本の独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: PMDA) が公開している医薬品副作用データベース (Japanese adverse drug event report: JADER) を用いた先行研究で SU 薬がほかの経口血糖降下薬に比して低血糖症との関連性が強いことを示している。しかし, 米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration: FDA) が公開している FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) における経口血糖降下薬の低血糖症発現傾向, 経口血糖降下薬を併用した場合の低血糖症発現傾向, および各経口血糖降下薬の低血糖発現時期の評価は, 未だ明らかにされていない。

各経口血糖降下薬単剤による低血糖症状の発現件数について, FAERS および JADER を用いて, 各経口血糖降下薬単剤処方時, 併用薬処方時における各薬剤群と低血糖の関連性を比較検討した。各経口血糖降下薬における報告のうち, 低血糖発現の報告が占める有害事象割合 (reporting ratio: RR) および報告オッズ比 (reporting odds ratio: ROR) を評価項目とした。さらに, JADER が有している薬剤の投与開始日および有害事象発現日といった時間情報を, Weibull 分布を用いた有害事象-時間解析^{6,7)} に応用した。

方 法

1. データベースの構成

FAERS のデータは, FDA のホームページ ([http://](http://www.fda.gov/)

www.fda.gov/, 2015 年 12 月 15 日) からダウンロードした。FAERS は, 患者情報 (DEMO), 薬剤情報 (DRUG), 有害事象情報 (REAC), 転帰 (OUTC), 副作用情報源 (RPSR), 投薬開始日と終了日 (THER) および処方意図 (INDI) の 7 つのテーブルから構成されている。解析対象は FDA への報告年月が 2004 年 1 月～2014 年 6 月のレコードとした。

JADER のデータは, PMDA のホームページ (<http://www.pmda.go.jp/>, 2015 年 12 月 15 日) からダウンロードした。JADER は, 症例一覧テーブル (demo), 医薬品情報テーブル (drug), 原疾患テーブル (hist), および有害事象テーブル (reac) の 4 つのテーブルから構成されている。解析対象は, PMDA への報告年月が 2004 年 4 月～2014 年 11 月のレコードとした。

ダウンロードした FAERS および JADER のデータは, FileMaker Pro 13 (FileMaker, Inc, Santa Clara, US) によってリレーショナルデータベース化した。

2. 解析対象

有害事象の抽出には, 日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: ICH) において取りまとめられた ICH 国際医薬用語集 (Medical Dictionary for Regulatory Activities: MedDRA) を用いた。有害事象名は, MedDRA (および MedDRA/J (MedDRA 日本語版)) に準拠する「低血糖」を包含する基本語 (preferred term: PT) 8 語とした (Table 1)。FAERS および JADER の対象薬剤は, 各々, 経口血糖降下薬計 7 種類 24 剤および計 7 種類 16 剤とした (Table 2)。JADER データベ

Table 1 Preferred Term of MedDRA/J terms used for analysis

Preferred Term (English name)	(Japanese name)	Code
Hypoglycemia	低血糖症	10020993
Hypoglycemia neonatal	新生児低血糖	10020994
Shock hypoglycemic	低血糖ショック	10040576
Hypoglycemic coma	低血糖昏睡	10021000
Hypoglycemic unconsciousness	低血糖性意識消失	10065981
Hypoglycemic encephalopathy	低血糖性脳症	10021002
Hypoglycemic seizure	低血糖性痙攣	10048803
Hypoglycemia unawareness	無自覚性低血糖	10020997

スの薬剤は，“被疑薬”，“相互作用” および “併用薬” に分類されている。JADER では，1 つの報告中の複数薬剤に対して各々 “被疑薬” のフラグを設定することが可能であることから，今回は，“併用薬” として入力されている血糖降下薬は解析から除外し，“被疑薬” のみを解析対象とした。JADER は PMDA により，データベース構築用の ER 図（entity relationship diagram）（<https://www.pmda.go.jp/files/000145931.png>, 2015 年 12 月 18 日）

Table 2 Drugs for analysis in the FAERS and JADER database

Category	Drug
Sulfonylurea (SU)	glimepiride
	glibenclamide
	gliclazide
	tolbutamide
	glyburide*
	gliquidone*
	glipizide*
	chlorpropamide*
	acetohehexamide*
	tolazamide*
Glinide	mitiglinide
	nateglinide
	repaglinide
Biguanide (BG)	metformin
Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor (DPP-4I)	sitagliptin
	vildagliptin
	saxagliptin
Thiazolidinedione (TZD)	pioglitazone
	rosiglitazone*
	troglitazone*
α -Glucosidase inhibitor (α -GI)	acarbose
	miglitol
	voglibose
	liraglutide
Glucagon-like peptide-1 (GLP-1)	

* FAERS only

が公開されており，リレーショナルデータベースのキーコードとなる識別番号に重複がないため，FAERS に比べ解析が容易である。FAERS では，薬剤名として一般名と各国の商品名（ブランド名）が混在しているため，解析に用いる対象レコードは一般名および商品名の和集合として抽出されなければならない。我々は，既報⁸⁻¹⁵⁾と同様に FAERS における一般名と各国の商品名全てのレコード抽出を，薬物データベース DrugBank ver 3.0 および 4.0（The Metabolomics Innovation Centre, Edmonton, Canada）を用いて行った。FAERS および JADER の各経口血糖降下薬単剤処方および併用薬処方の解析対象薬剤は，7 種類の経口血糖降下薬のうち 1 種類のみが処方されている群を単剤処方群として，作用機序が異なる経口血糖降下薬 2 種類が併用されているレコードを併用薬処方群とした。なお，3 種類以上併用されているレコードは解析から除外した。FAERS で用いられている glyburide は米国で使用されている glibenclamide の別名であり，今回は別に解析した。なお JADER では glyburide は用いられていなかった。

3. 解析方法

各薬剤の安全性の評価には，RR およびシグナル検出指標である ROR を用いた。ROR は，各薬剤および有害事象の組み合わせである 2×2 分割表により算出した⁴⁾（Fig 1）。注目する薬剤および有害事象のいずれも含む報告，注目する薬剤を

	Suspected adverse drug events	All other adverse drug events	Total
Suspected drug	a	b	a+b
All other drugs	c	d	c+d
Total	a+c	b+d	a+b+c+d

$$ROR = \frac{a/c}{b/d} = \frac{ad}{bc}$$

$$95\%CI = e^{\log(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$$

Fig 1 Two-by-two table for signal detection used for the calculation of reporting odds ratios

含むが有害事象を含まない報告，注目する薬剤を含まないが有害事象を含む報告，およびいずれにも当てはまらない報告を各々a件，b件，c件，およびd件とし，RORを $(a:c)/(b:d)$ として算出した．95%信頼区間（95% Confidence Interval: 95% CI）の下限值が1を超えると，シグナルありとした。⁴⁾

JADERは，薬剤投与開始日および有害事象発現日といった時間情報を有する．時間情報の記載があるレコードを抽出し，投与開始から有害事象発現までの日数を算出した．⁶⁾ 各経口血糖降下薬と発現日数の関連性を検討するため，箱ひげ図を作成し，中央値（下位四分位点－上位四分位点）の比較を行った．またWeibull分布を用いて，医薬品ごとに有害事象発現時期プロファイルの検討を行った．⁶⁾ 日数の欠測部の補完については，広岡ら¹⁶⁾の方法に従った．Weibull分布は時間に対する故障率の分布であり，尺度パラメータ α ，および形状パラメータ β で表される． α が大きくなると分布の幅が広くなり， β は時間経過に伴う有害事象ハザードの変化を表す． β が1を下回る場合は時間経過と共にハザードが減少する初期故障型， β が1の場合は時間によらずハザードが一定となる偶発故障型，および β が1を上回る場合は時間経過と共にハザードが増加する磨耗故障型に分類される．^{6,7)} 日数計算，箱ひげ図の作成，およびWeibull分布の解析にはJMP 11（SAS Institute Inc, Cary, NC, US）を用いた．

結 果

FAERSの総報告件数は，5,821,354件であり，今回は重複除外を行った4,551,642件を解析対象とした．低血糖の報告件数は，24,192件であった．SU薬のglimepiride, glibenclamide, gliclazide, グリニド薬のmitiglinide, nateglinide, repaglinide, α -GI薬のacarbose, miglitolおよびGLP-1薬のliraglutideにおける低血糖の報告件数（各薬剤の報告件数に対する割合（%），“被疑薬”，“相互作用”および“併用薬”を全て含む）は各々，540件（19.5%），181件（18.4%），49件（9.2%），36件（8.9%），16件（3.3%），22件（48.9%），24件（6.2%），

28件（7.6%）および6件（5.0%）であった（Table 3）．SU薬のglimepiride, glibenclamide, gliclazide, glyburide, グリニド薬のmitiglinide, nateglinide, repaglinide, α -GI薬のacarbose, miglitolおよびGLP-1薬のliraglutideにおける低血糖の報告件数は各々，439件（5.3%），104件（12.7%），111件（3.2%），448件（8.0%），5件（2.9%），28件（2.7%），76件（5.6%），50件（5.9%），30件（7.1%）および52件（0.4%）であった．SU薬のglimepiride, glibenclamide, グリニド薬のrepaglinide, α -GI薬のacarbose, miglitolのROR（95%CI）は各々，10.6（9.7–11.7），27.3（22.2–33.5），11.1（8.8–14.0），11.7（8.8–15.6）および14.3（9.9–20.8）であった（Table 3）．

被疑薬として報告されたJADERの総報告件数は，338,224件であり，低血糖の報告件数は4,798件であった．SU薬のglimepiride, glibenclamide, gliclazide, グリニド薬のmitiglinide, nateglinide, repaglinide, α -GI薬のacarbose, miglitolおよびGLP-1薬のliraglutideにおける低血糖の報告件数（各薬剤の報告件数に対する割合（%））は各々，457件（16.5%），149件（15.2%），41件（7.7%），30件（7.4%），14件（2.9%），20件（44.4%），11件（2.8%），9件（2.4%）および5件（4.2%）であった．SU薬のglimepiride, glibenclamide, gliclazide, グリニド薬のmitiglinide, nateglinide, repaglinide, α -GI薬のacarbose, miglitolおよびGLP-1薬のliraglutideのROR（95%CI）は，各々，15.1（13.6–16.8），12.8（10.7–15.3），5.8（4.2–8.0），5.6（3.8–8.1），2.1（1.2–3.6），55.8（31.0–100.6），2.0（1.1–3.7），1.7（0.9–3.4）および3.0（1.2–7.4）であった（Table 3）．

FAERSを用いて，経口血糖降下薬併用時の各薬剤群と低血糖のRORを算出した（Table 4, Fig 2）．SU薬とグリニド薬，BG薬，TZD薬， α -GI薬，DPP-4I薬，およびGLP-1薬を併用した時のROR（95%CI）は各々，12.7（7.3–22.4），8.2（7.7–8.8），8.3（7.4–9.4），18.0（14.5–22.3），10.8（8.9–13.2）および3.9（2.0–7.9）であった（Table 4）．

投薬から低血糖発現までの日数の中央値（下位四分位点－上位四分位点）は，SU薬のglimepiride, glibenclamide, gliclazide, グリニド薬のmitiglinide, nateglinideおよびrepaglinideにおいて各々，220

Table 3 Hypoglycemia in the FAERS and JADER database

Category	Drugs	FAERS			JADER								
		Total	Case	Reporting Rate (%)	ROR (95% CI)	Total	Case	Reporting Rate (%)	ROR (95% CI)	Case	Reporting Rate (%)	ROR (95% CI)	(Higiyaku*)
Total		4,551,642	24,192			338,224	4,798						
SU	glimepiride	8,287	439	5.3	10.6 (9.7-11.7)	2765	540	19.5	18.9 (17.1-20.8)	457	16.5	15.1 (13.6-16.8)	
	glibenclamide	821	104	12.7	27.3 (22.2-33.5)	982	181	18.4	16.3 (13.8-19.2)	149	15.2	12.8 (10.7-15.3)	
	glizalide	3,431	111	3.2	6.3 (5.2-7.6)	534	49	9.2	7.1 (5.3-9.5)	41	7.7	5.8 (4.2-8.0)	
	tolbutamide	143	3	2.1	4.0 (1.3-12.6)	32	0	0.0	0.0 (0.0-0.0)	0	0.0	0.0 (0.0-0.0)	
	glyburide	5,580	448	8.0	16.6 (15.1-18.3)	—	—	—	—	—	—	—	
	gliquidone	106	0	0.0	0.0 (0.0-0.0)	—	—	—	—	—	—	—	
	glipizide	9,346	401	4.3	8.5 (7.7-9.4)	—	—	—	—	—	—	—	
	chlorpropamide	122	9	7.4	14.9 (7.6-29.4)	—	—	—	—	—	—	—	
	acetohexamide	7	1	14.3	31.2 (3.8-259.1)	—	—	—	—	—	—	—	
Glinide	tolazamide	41	0	0.0	0.0 (0.0-0.0)	—	—	—	—	—	—	—	
	mitiglinide	170	5	2.9	5.7 (2.3-13.8)	406	36	8.9	6.8 (4.8-9.6)	30	7.4	5.6 (3.8-8.1)	
	nateglinide	1,050	28	2.7	5.1 (3.5-7.5)	479	16	3.3	2.4 (1.5-4.0)	14	2.9	2.1 (1.2-3.6)	
	repaglinide	1,358	76	5.6	11.1 (8.8-14.0)	45	22	48.9	66.8 (37.2-119.9)	20	44.4	55.8 (31.0-100.6)	
BG	metformin	67,900	1269	1.9	3.7 (3.5-3.9)	873	61	7.0	5.3 (4.1-6.9)	61	7.0	5.3 (4.1-6.9)	
DPP-4I	sitagliptin	11,439	256	2.2	4.3 (3.8-4.9)	1298	43	3.3	2.4 (1.8-3.2)	35	2.7	1.9 (1.4-2.7)	
	vildagliptin	459	12	2.6	5.0 (2.8-8.9)	685	31	4.5	3.3 (2.3-4.7)	27	3.9	2.9 (2.0-4.2)	
	saxagliptin	0	0			12	2	16.7	13.9 (3.0-63.5)	2	16.7	13.9 (3.1-63.5)	
TZD	pioglitazone	8,462	130	1.5	2.9 (2.4-3.5)	1042	40	3.8	2.8 (2.0-3.8)	23	2.2	1.6 (1.0-2.4)	
	rosiglitazone	59,353	162	0.3	0.5 (0.4-0.6)	—	—	—	—	—	—	—	
	troglitazone	32	2	6.3	12.5 (3.0-52.2)	—	—	—	—	—	—	—	
α-GI	acarbose	849	50	5.9	11.7 (8.8-15.6)	390	24	6.2	4.6 (3.0-6.9)	11	2.8	2.0 (1.1-3.7)	
	miglitol	422	30	7.1	14.3 (9.9-20.8)	368	28	7.6	5.8 (3.9-8.5)	9	2.4	1.7 (0.9-3.4)	
	voglibose	863	36	4.2	8.2 (5.8-11.4)	1821	65	3.6	2.6 (2.0-3.3)	24	1.3	0.9 (0.6-1.4)	
GLP-1	liraglutide	11,828	52	0.4	0.8 (0.6-1.1)	120	6	5.0	3.7 (1.6-8.3)	5	4.2	3.0 (1.2-7.4)	

* Higiyaku: Suspected drug in the JADER database. ** Sougosayou: Interaction in the JADER database. * * * Heiyouyaku: Concomitant drug in the JADER database.

Table 4 Number of reports and reporting odds ratio for monotherapy and polypharmacy

	Total	Case	Reporting Odds ratio (95% CI)		Total	Case	Reporting Odds ratio (95% CI)
SU monotherapy	27,884	1,541	11.6 (11.0-12.3)	+ BG	15,434	515	6.6 (6.0-7.2) *
+ GLINIDE	204	13	12.7 (7.3-22.4)	+ α -GI	224	20	18.4 (11.6-29.1) *
+ BG	23,056	935	8.2 (7.7-8.8) *	+ DPP-4I	535	18	6.5 (4.1-10.4) *
+ TZD	6,557	277	8.3 (7.4-9.4) *	+ GLP-1	97	2	3.9 (1.0-16.0) *
+ α -GI	1,054	92	18.0 (14.5-22.3) *	α -GI monotherapy	2,134	116	10.8 (9.0-13.0)
+ DPP-4I	1,997	109	10.8 (8.9-13.2)	+ SU	1,054	92	18.0 (14.5-22.3) *
+ GLP-1	389	8	3.9 (2.0-7.9) *	+ GLINIDE	189	16	17.3 (10.4-28.9)
GLINIDE monotherapy	2,578	109	8.3 (6.8-10.1)	+ BG	324	22	13.6 (8.8-21.0) *
+ SU	204	13	12.7 (7.3-22.4)	+ TZD	224	20	18.4 (11.6-29.1)
+ BG	1,102	46	8.2 (6.1-11.0)	+ DPP-4I	116	5	8.4 (3.4-20.7)
+ TZD	465	15	6.2 (3.7-10.4)	+ GLP-1	7	0	0.0 (0.0-0.0) *
+ α -GI	189	16	17.3 (10.4-28.9) *	DPP-4I monotherapy	11,898	268	4.3 (3.9-4.9)
+ DPP-4I	166	11	13.2 (7.2-24.5)	+ SU	1,997	109	10.8 (8.9-13.2) *
+ GLP-1	26	1	7.5 (1.0-55.3)	+ GLINIDE	166	11	13.3 (7.2-24.5) *
BG monotherapy	67,900	1,269	3.7 (3.5-3.9)	+ BG	7,020	176	4.8 (4.2-5.6)
+ SU	23,056	935	8.2 (7.7-8.8) *	+ TZD	535	18	6.5 (4.1-10.4)
+ GLINIDE	1,102	46	8.2 (6.1-11.0) *	+ α -GI	116	5	8.4 (3.4-20.7)
+ TZD	15,434	515	6.6 (6.0-7.2) *	+ GLP-1	133	1	1.4 (0.2-10.1)
+ α -GI	324	22	13.6 (8.8-21.0) *	GLP-1 monotherapy	11,828	52	0.8 (0.6-1.1)
+ DPP-4I	7,020	176	4.8 (4.2-5.6) *	+ SU	389	8	3.9 (2.0-7.9) *
+ GLP-1	1,759	29	3.1 (2.2-4.5)	+ GLINIDE	26	1	7.5 (1.0-55.3) *
TZD monotherapy	67,847	294	0.8 (0.7-0.9)	+ BG	1,759	29	3.1 (2.2-4.5) *
+ SU	6,557	277	8.3 (7.4-9.4) *	+ TZD	97	2	3.9 (1.0-16.0)
+ GLINIDE	465	15	6.2 (3.7-10.4) *	+ α -GI	7	0	0.0 (0.0-0.0) *
				+ DPP-4I	133	1	1.4 (0.2-10.1)

* The range of 95% CI for polypharmacy was not overlapped with the range of 95% CI for monotherapy

Fig 2 The median of time-to-onset of impaired hypoglycemia for each agent

Table 5 Time-to-onset analysis of oral hypoglycemic agents in the JADER database

Category	Drug	Median of time-to-onset (day)	Lower quartile of time-to- onset (day)	Upper quartile of time-to- onset (day)	Scale parameter		Shape parameter	
					α	(95%CI)	β	(95%CI)
SU	glimepiride	220	27	802	396.4	(331-473.3)	0.6	(0.6-0.7)
	glibenclamide	223	38	1,036	516.9	(354.6-745.3)	0.5	(0.5-0.6)
	gliclazide	161	7	473	262.9	(123.7-536.8)	0.5	(0.4-0.7)
Glinide	mitiglinide	99	36	376	219.6	(155.8-305.7)	0.8	(0.7-1.0)
	nateglinide	283	118	1,184	646.9	(331.6-1,209.4)	0.9	(0.6-1.3)
	repaglinide	23	6	181	78.8	(37.7-158.1)	0.6	(0.5-0.9)
BG	metformin	324	67	811	498.3	(393.6-627.1)	0.7	(0.6-0.8)
DPP-4I	sitagliptin	33	6	141	80.1	(63.0-101.3)	0.6	(0.5-0.6)
	vildagliptin	59	18	171	114.2	(84.7-152.8)	0.7	(0.6-0.8)
TZD	pioglitazone	309	76	1,108	528.5	(395.8-699.5)	0.7	(0.6-0.8)
α -GI	acarbose	407	185	1,169	839.0	(573.0-1,210.0)	0.8	(0.6-1.0)
	miglitol	229	49	567	313.5	(217.0-446.9)	0.7	(0.6-0.9)
	voglibose	273	62	1,017	524.8	(413.8-661.6)	0.7	(0.6-0.8)
GLP-1	liraglutide	90	23	213	136.1	(57.9-302.8)	0.9	(0.5-1.4)

(27–802) 日, 223 (38–1,036) 日, 161 (7–473) 日, 99(36–376)日, 283(118–1,184)日および 23(6–181)日であった。なお tolbutamide および saxagliptin は報告件数が 2 件および 4 件と少数であり, 日付情報の欠測も認められたため, 解析から除外した (**Table 5**, **Fig 2**)。

Weibull 分布を用いた有害事象–時間解析における形状パラメータ β の推定値 (95%CI) は, SU 薬の glimepiride, glibenclamide, gliclazide, グリニド薬の mitiglinide, nateglinide および repaglinide において各々, 0.6 (0.6–0.7), 0.5 (0.5–0.6), 0.5 (0.4–0.7), 0.8 (0.7–1.0), 0.9 (0.6–1.3) および 0.6 (0.5–0.9) となった (**Table 5**)。

考 察

FAERS では, SU 薬の gliquidone, tolazamide, TZD 薬の rosiglitazone, および GLP-1 薬の liraglutide を除く全ての薬剤において, ROR の 95%CI 下限値が 1 を上回っていた (**Table 3**)。JADER では, SU 薬の tolbutamide および α -GI 薬の miglitol および voglibose を除く全ての薬剤において, ROR の 95%CI 下限値が 1 を上回っていた。これらの薬剤は, 低血糖発症リスクとの関連性が示唆さ

れた。単剤処方時では, SU 薬の ROR が最も高値であった。SU 薬について, 世界保健機構 (World Health Organization : WHO) は glibenclamide (glyburide) がほかの SU 薬に比して低血糖を起こしやすいとしている (http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/19/applications/Sulfonylurea_18_5_A_R.pdf, 2015 年 12 月 17 日)。今回の検討では, FAERS では glibenclamide, glyburide, 次いで glimepiride の順で ROR が高値を示し (**Table 3**), WHO の結果を支持した。それに対し, PMDA の重篤副作用疾患別対応マニュアル“低血糖”では, glibenclamide および glimepiride の低血糖の発現率は各々, 2.52% および 3.43% と記載されている (<http://www.pmda.go.jp/files/000144490.pdf>, 2015 年 12 月 17 日)。JADER では glimepiride の ROR が glibenclamide に比して若干高い傾向が認められ (**Table 3**), PMDA の結果を支持した。FAERS と JADER 間で, ROR あるいは報告割合が異なることは報告されている。^{10, 12, 17)} Glimepiride による膵臓のインスリン分泌促進作用は glibenclamide より弱い, 膵外作用すなわち肝臓, 筋肉, および脂肪組織におけるインスリン感受性などの薬理学的作用メカニズムの違いが関連しているのかもしれない。また, 日本国内からの報告がほとんど

の JADER と米国からの報告が約 7 割を占める FAERS 間の地域性の違い（報告国による処方傾向、投与量の違い、人種差および患者背景の違い）による可能性も考えられた。

シグナル検出に用いられる安全性指標には、PMDA およびオランダ薬剤監視センター（Lareb）が使用している ROR、英国医薬品庁 Medicines and Healthcare products Regulatory Agency（MHRA）が使用している Proportional Reporting Ratio（PRR）、WHO の Information Component（IC）あるいは FDA の Empirical Bayes Geometric Mean（EBGM）がある。¹⁸⁾ 不均衡分析（disproportionality analysis）の原理に基づく ROR は、簡単な計算で算出が可能であるため今回の解析に用いた。薬剤の投与量と低血糖の関連性は医療従事者にとって重要な情報と考えられる。FAERS および JADER いずれも投与量の入力項目を有するが、今回用いたデータセットにおいて、未入力症例は各々 62.9%（41,242/65,535 件）および 31.4%（4,738/15,098 件）と多く、未入力例を除外することにより未知の選択バイアスが生じる可能性がある。さらに入力されている内容も報告者により一日量、一回量などの単位が統一されておらず、これをデータクリーニングすることは困難であることから、今回は検討を行わなかった。遺伝的・文化的に異なる民族間、各国間では臨床での投与量が異なる場合がある。各国の糖尿病治療ガイドラインに基づく推奨投与量、各種調査会社や当局が公開している医療統計データから推定される投与量、あるいは各国規制当局での申請・承認用量から臨床の投与量を推定し、SRS データと組み合わせた検討を行うことが今後必要と考えられる。

JADER での薬剤は、“被疑薬”、“相互作用” および“併用薬”と分類されている。今回、“被疑薬”、“相互作用” および“併用薬”の全てを含む報告を対象とした解析と、被疑薬のみを対象とした解析を行った（Table 3）。被疑薬のみを対象とした ROR は、“被疑薬”、“相互作用” および“併用薬”の全てを対象とした ROR より高値を示したが、各薬剤間の相対的な数字の大小に違いは認められなかった。SRS では、各有害事象自発報告者の“被疑薬”、“相互作用” および“併用薬”の解析への

組み込み方は、対象薬剤および対象有害事象と検討項目により異なる。特に併用薬が多数存在する場合には、被疑薬として報告された特定の医薬品と副作用との因果関係を適切に評価することが困難であるとの報告がある（PMDA、医療情報のデータベース等を用いた医薬品の安全性評価における薬剤疫学研究の実施に関するガイドライン、<https://www.pmda.go.jp/files/000147250.pdf>, 2015 年 12 月 17 日）。しかし、報告者が少なくとも有害事象と関連の深い薬剤であると認識していると考えられること、JADER を用いた多くの先行研究^{11,19)}で“被疑薬”を対象とした解析が行われていることから、今回は“被疑薬”に注目して ROR を算出し（Table 3）、以降の有害事象－時間解析（Table 5, Fig 2）を行った。

FAERS および JADER における tolbutamide の低血糖の報告件数は少なかった。Tolbutamide は、添付文書の警告欄に低血糖の記載があり、心疾患を発症するとの報告²⁰⁾もあることから、使用頻度が少ないものと考えられた。

我々はすでに、FAERS を用い、統合失調症用薬の併用数が単剤、2 剤、3 剤と増えるにつれて、統合失調症用薬使用時の耐糖能異常のリスクが増えることを明らかにしている。⁸⁾ 今回、FAERS を用いて経口血糖降下薬の 2 剤併用処方時の ROR を評価したところ、全ての対象薬剤において、SU 薬と併用すると単剤処方時より低血糖の ROR が高値を示し、併用と低血糖のリスク上昇の関連性が示唆された（Table 4）。一方、SU 薬およびグリニド薬は、BG 薬および TZD 薬と併用すると、ROR が低値となった。この原因として、医師が低血糖を起こしやすいとされている SU 薬やグリニド薬を追加処方する際、低血糖リスクを考慮して投与量を減少させている可能性が考えられた。

グリニド薬 repaglinide の ROR は nateglinide および mitiglinide より高値であった（Table 3）。添付文書において、mitiglinide（http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/230034_3969008F1029_2_15.pdf, 2015 年 12 月 17 日）、nateglinide（http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/800126_3969006F1020_1_23.pdf, 2015 年 12 月 17 日）および repaglinide（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/400093_3969013F102

0_1_11, 2016 年 3 月 1 日) の低血糖発現頻度は、0.20%, 0.79%, および 15.1% と報告があり、本解析と同様の結果であった。Nateglinide, mitiglinide および repaglinide の血中半減期は 1.19–1.24, 1.12–1.27 および 0.76–1.10 時間とほぼ同じであるのに対し、repaglinide の作用時間は nateglinide および mitiglinide より長い (http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/400093_3969013F1020_1_11, 2016 年 3 月 1 日)。そのため、臨床で処方する場合は、投与開始から時間が経過しても、副作用回避、または軽減のために血糖値の測定などに注意を払うべきであると考えられる。

α -GI 薬において、FAERS の ROR は、JADER に比して高値であった (Table 3)。この結果の違いは、報告する国の違いによって生じた種差や投与方法の違いなどが影響している可能性が考えられた。^{10, 12, 17)} DPP-4I 薬および GLP-1 薬を除く全ての薬剤において、 α -GI 薬と併用した場合には ROR の上昇が示された (Table 4)。梅津らは、 α -GI 薬は単独処方時に低血糖症との関連性は弱いと報告している。⁵⁾ 重篤副作用疾患別対応マニュアル“低血糖”によると、承認時の臨床試験において、 α -GI 単独使用時には低血糖発現頻度は 0.0% だが、他剤併用時に 0.1–5.0% 未満と発症頻度が高くなることが示されている。これは、患者背景や併用薬の違いの影響のみならず、 α -GI 薬の副作用である門脈ガス血症と腸管気腫症による糖の吸収障害の増悪、および肝疾患による糖新生の低下²¹⁾ の可能性があるのかもしれない。

BG 薬、TZD 薬、および DPP-4I 薬は、単剤処方では ROR が低値の傾向にあり、低血糖発現リスクは低いと考えられた。BG 薬の metformin は、年齢、性別、肥満の程度、および併用薬を問わずに血糖をコントロールでき、安全性の高い有用な薬剤であるとされる。²²⁾ 米国における metformin 再評価のための臨床試験²³⁾ の結果、2 型糖尿病治療における metformin の高い有用性、安全性が報告されたことから、欧米のみならず我が国においてもインスリン抵抗性のある患者に広く使用されるようになっていく。

BG 薬および TZD 薬は、ほかの経口血糖降下薬と併用した場合 ROR 値の上昇が認められた。これ

は、metformin (http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/580591_3962002F1101_1_09, 2016 年 2 月 17 日)、pioglitazone (http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/400256_3969007F1024_1_32, 2016 年 2 月 17 日) の添付文書の記載と一致する。特に BG 薬と SU 薬は臨床で汎用される組み合わせであるため、注意が必要であると考えられた。

DPP-4I 薬は、GLP-1 を不活性化する DPP-4 を阻害し、血糖降下作用を示す。²⁴⁾ DPP-4I 薬単独投与、および併用療法において低血糖の発現率が低い²⁵⁾ との報告がある。一方、DPP-4I 薬と SU 薬の併用において、ROR 値の上昇が認められた。2009 年 12 月の sitagliptin 上市後、SU 薬に sitagliptin を追加投与後に重篤な低血糖による意識障害を起こす症例報告が後を絶たない。(<http://www.fa.kyorin.co.jp/jds/uploads/photos/797.pdf>, 2016 年 2 月 17 日) また、DPP-4I 薬とグリニド薬の併用でも低血糖との関連が示唆された。これは、mitiglinide, nateglinide および repaglinide の添付文書の記載と一致する。DPP-4I 薬は、GLP-1 分泌促進作用をもつ BG 薬、²⁶⁾ TZD 薬と併用した際も若干 ROR が上昇した。また、 α -GI 薬²⁷⁾ を併用した場合も ROR が上昇したがこの理由は不明である。

GLP-1 薬の liraglutide は、グルコース濃度依存的に膵 β 細胞からインスリンの分泌、グルカゴン分泌抑制作用がある。同時に、低血糖時にグルカゴン分泌の回復作用を有していることから、低血糖症状のリスクが低いとされる。^{28–30)} Liraglutide の単剤処方時の ROR は FAERS および JADER のいずれにおいても低値であった (Table 3)。Table 4 において、liraglutide は他剤と併用しても ROR をほとんど上昇させない。従って、liraglutide は低血糖症発症との関連性は弱く併用が安全な薬剤と考えられた。Liraglutide の添付文書 (http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/620023_2499410G1021_1_08.pdf, 2016 年 2 月 17 日) に、SU 薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがあることが記載されているが、liraglutide と SU 薬との併用療法では、SU 薬単剤療法に対する治療効果の優越性が認められている。Liraglutide は併用してもほかの経口血糖降下薬と比較して ROR 値が低いことから、低血糖症

発症との関連性は弱く、併用が安全な薬剤と考えられた。

SU 薬やグリニド薬は、膵 β 細胞形質膜上に存在すると考えられている SU 薬の特異的結合部位 (sulfonamide receptor: SUR) へ SU 薬が結合することによってインスリン分泌を惹起させることが知られている。SUR の K_{ATP} チャンネルには tolbutamide 部位 (T 部位) と benzamide 部位 (B 部位) の 2 つの結合部位がある。ROR が高値を示した glibenclamide および glimepiride は、SU 構造と benzamide 類似構造の両方を有し SUR の T 部位および B 部位と結合することで高い親和性を示すが、ROR 高値の原因の 1 つかもしれない。なお、ROR が SU 薬より低値であったグリニド薬の mitiglinide および nateglinide は SU 類似構造を有し、SUR の T 部位またはその近くに結合し、benzamide 類似構造をもつ repaglinide は SUR の B 部位のみに結合するとされる。B 部位にも結合する薬剤は、膵臓の SUR1 だけではなく、心筋、平滑筋、血管平滑筋の SUR2 にも作用する。³¹⁾ 以上から、受容体の結合様式の違いと低血糖発現リスクの差には、何らかの関連性があるのかもしれない。

近年、有害事象-時間解析は 2×2 分割表を用いた SRS のシグナル検出指標 (ROR) と異なる有害事象評価方法として、その有用性が示されている。^{6, 9-12, 32)} Weibull 分布を用いた有害事象-時間解析により、時間経過に伴う有害事象発現率の変化を評価できる。¹⁵⁾ Weibull 分布を用いた有害事象-時間解析は、薬剤投与により観察期間中の有害事象シグナル (例えば報告頻度) が、シグナルのベースラインから上昇するか否かに基づいて、薬剤と有害事象の関連性を評価する手法である。尺度パラメータ α が大きくなると分布の幅が広がる。 α が小さい repaglinide ($\alpha = 78.8$) および sitagliptin ($\alpha = 80.1$) の中央値 (下位四分位点-上位四分位点) は、各々 23 (6-181) 日および 33 (6-141) 日と狭く、それに対し、 α が大きい acarbose ($\alpha = 839.0$) の中央値 (下位四分位点-上位四分位点) は、407 (185-1,169) 日と広がっている (Table 5, Fig 2)。形状パラメータ β は、時間経過に伴う有害事象ハザードの変化を示しており、ハザードが時間経過に伴い増加するか、減

少するかの情報を与える。^{6, 7)} Weibull 分布の形状パラメータ β から、T 部位と B 部位に結合する glimepiride, glibenclamide, および B 部位のみの結合である repaglinide において、 β が 1 を下回る初期故障型を示した。T 部位のみの結合の mitiglinide, nateglinide は、 β が 1 に近い値を示し、時間経過が有害事象ハザードに影響しない可能性が示唆された (Table 5)。Weibull 分布を用いた解析では、薬剤投与後から長期間経過した場合は、薬剤以外の未知の因子の影響を受ける可能性が増すためその解釈には注意を要するとされている。⁷⁾ 今回の結果が、本当に対象薬剤によるものなのか正確に判断するのは困難である。しかし、経口血糖降下薬が長期にわたり服用されることを考えると、 β 値が 1 を上回り磨耗故障型と判断された薬剤は、薬剤師などの医療従事者により低血糖を注意深く経過観察する必要があると考えられる。比較的低血糖を起こしにくいとされる nateglinide においては、食事摂取不良や脱水による急性腎不全により低血糖症状が生じたとの報告がある。³³⁾ 臨床では、長期投与期間中の患者において病態の変化が多いことから、低血糖発症リスクが少ないとされるグリニド薬等であっても、例えばシックデイにはグリニド薬の中止などの注意喚起も必要と考えられた。

今回、解析に用いた FAERS および JADER は実際の臨床現場の医薬品の安全性の評価に有用であり、有害事象の予防に寄与できると考えられる。しかし SRS にはコントロール群が存在せず、患者の自覚症状や他覚症状あるいは空腹時血糖値などの詳細な患者背景情報が含まれていない。自発報告であるため、報告者の過少報告、重篤症例の偏りなどの報告バイアス、ほかの低血糖を誘発する薬剤との併用、対象薬剤の投与量の影響によるバイアス、食生活、運動量、服用の忘れ、年齢や体重、血糖値、合併症などの原疾患による患者のバイアスなども含まれる。さらに、日本と海外の間での、投与量などの処方傾向の違い、食生活などの社会環境の違い、欧米人に比べて日本人のインスリン分泌能が低いといった人種差の影響も考えられる。従って、SRS の解析結果の解釈には限界が存在する。^{3, 4)} 今後、ロジスティック解析¹³⁻¹⁵⁾あるいはサブセット解析¹⁵⁾を用いることにより

ある程度背景因子を調整できるかもしれない。なお、我々はSRS解析で汎用されている方法⁴⁾に準じて解析対象薬剤 (suspected drug) とそれ以外の薬剤 (all other drugs) からRORを算出している (Fig 1)。従ってそれ以外の薬剤 (all other drugs) には、ほかの糖尿病薬が含まれている。ほかの糖尿病薬を all other drugs から除外しない場合は、Fig 1 のROR算出式およびTable 3から得られる各薬剤のROR値は、相対的な大小の関係は維持されたまま全体的に高値に示す (data not shown)。正確なROR評価のためには、このようなほかの糖尿病薬を all other drugs から除外するような考え方が有用かもしれない。真のリスク評価のためには仮説検証のための前向き疫学的研究あるいは背景因子を考慮した観察研究を行う必要があると考えられる。

冢瀬ら¹⁷⁾は“FAERS, JADERを解析し、互いにデータを補完し合うことで海外と日本の有害事象の発現の違いを把握でき、臨床現場での活用が期待できる”としている。また、JADERの報告件数が少ない薬剤について、報告数が豊富なFAERSを用いて解析する利点についても言及している。¹⁷⁾ JADER および JADER の10倍以上の報告件数を有するFAERSからRORを算出した結果、SU薬、およびグリニド薬のみならず、ほとんどの薬剤のRORが1を超え、有害事象シグナルが検出された。種々の糖尿病薬の添付文書あるいは重篤副作用疾患別対応マニュアルに、併用により低血糖発症リスクが上昇する可能性が記載されている。FAERSとJADERの結果は、完全に一致していないが、FAERSのデータには日本人のデータも少なからず含まれていることから、解析結果は日本人にも一定の傾向が当てはまるものと考えている。

臨床で経口血糖降下薬を処方する際には、個々の患者の背景を考慮し、薬剤ごとに発現頻度、低血糖発現リスク、および低血糖発現時期が異なるということを留意したうえで、服薬指導することが必要である。ほかの経口血糖降下薬併用を導入する場合は、低用量から開始し血糖コントロールが不十分な時は徐々に増量していくこと、低血糖症状がないか慎重に観察していくこと、および患

者に使用方法や低血糖症状が起きた際の対処法等を説明することが必要と考えられた。

本研究の一部は、JSPS 科研費 24390126 の助成で実施したものである。

利益相反

阿部純子は、メディカルデータベース(株)の社員である。

引用文献

- 1) 日本糖尿病学会編, “糖尿病治療ガイド2014-2015”, 文光堂, 東京, 2014, **2**, pp46-48.
- 2) William H, Maureen C, Ronald G, Amir H, Andrea M, Ravi R, Diana S, Vincent W, Jean-Francois Y, Pharmacologic management of type 2 diabetes, *Canadian Journal of Diabetes*, 2013, **37**, 561-568.
- 3) 森川 馨, 大規模副作用症例報告データベースの解析に関する研究, 国立医薬品食品衛生研究所報告, 2011, **129**, 1-26.
- 4) 藤田利治, 副作用評価におけるシグナル検出, 薬剤疫学, 2009, **14**, 27-36.
- 5) 梅津亮冨, 西端友里, 阿部純子, 鈴木悠起也, 原英彰, 永澤秀子, 紀ノ定保臣, 中村光浩, 日本国内の有害事象自発報告データベース (JADER) を用いたデータマイニングによる経口血糖降下薬と低血糖症との関連性の評価, 薬学雑誌, 2014, **134**, 299-304.
- 6) 山田雅之, 半田 淳, 2. 自殺または糖尿病関連副作用における各種インターフェロン製剤間の発現時期プロファイルの比較, 薬剤疫学, 2014, **19**, 23-30.
- 7) Sauzet O, Carvajal A, Escudero A, Molokhia M, Cornelius VR, Illustration of the weibull shape parameter signal detection tool using electronic record data, *Drug Safety*, 2013, **10**, 995-1006.
- 8) Kato Y, Umetsu R, Abe J, Ueda N, Nakayama Y, Kinoshita Y, Nakamura M, Hyperglycemic adverse events following antipsychotic drug administration in spontaneous adverse event reports, *J Pharm Health Care Sci*, 2015, **1**, 15.
- 9) 羽根由基, 梅津亮冨, 上田夏実, 加藤大和, 中山蓉子, 松井利亘, 阿部純子, 紀ノ定保臣, 中村光浩, レニン-アンギオテンシン系阻害薬と血管浮腫との関連性の解析, 医療薬学, 2015, **8**,

- 556-565.
- 10) 笹岡沙也加, 松井利亘, 阿部純子, 梅津亮牙, 加藤大和, 上田夏実, 羽根由基, 元岡佑美, 畠平春奈, 紀ノ定保臣, 中村光浩, 有害事象自発報告データベース (JADERおよびFAERS) を用いた抗癌剤と手足症候群の検討, 薬学雑誌, 2016, **136**, 507-515.
 - 11) 畠平春奈, 松井利亘, 加藤大和, 上田夏実, 阿部純子, 笹岡沙也加, 元岡佑美, 羽根由基, 紀ノ定保臣, 後藤千寿, 中村光浩, 有害事象自発報告データベースに基づくスタチン系薬剤による耐糖能異常新規発症リスクに関する研究, 医療薬学, 2016, **42**, 98-106.
 - 12) 松井利亘, 梅津亮牙, 加藤大和, 上田夏実, 阿部純子, 中山蓉子, 羽根由基, 紀ノ定保臣, 中村光浩, FAERSおよびJADERを用いた間質性肺炎に関する医薬品のシグナル検出, 医薬品情報学, 2015, **17**, 145-154.
 - 13) Suzuki Y, Suzuki H, Umetsu R, Uranishi H, Abe J, Nishibata Y, Sekiya Y, Miyamura N, Hara H, Tsuchiya T, Kinoshita Y, Nakamura M, analysis of the interaction between clopidogrel, aspirin and proton pump inhibitors using the FDA Adverse Event Reporting System database. *Biol Pharm Bull*, 2015, **38**, 680-686.
 - 14) Abe J, Umetsu R, Kato Y, Ueda N, Nakayama Y, Suzuki Y, Suzuki T, Nagasawa H, Kinoshita Y, Nakamura M, Evaluation of dabigatran- and warfarin-associated hemorrhagic events using the FDA-adverse event reporting system database stratified by age, *Int J Med Sci*, 2015, **12**, 312-321.
 - 15) Umetsu R, Abe J, Ueda N, Kato Y, Matsui T, Nakayama Y, Kinoshita Y, Nakamura M, Association between selective serotonin reuptake inhibitor therapy and suicidality: Analysis of US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System data, *Biol Pharm Bull*, 2015, **38**, 1689-1699.
 - 16) 広岡 禎, PMDA副作用データベースの活用 – (3) 副作用発現までの発現パターンによる分類 – 日数データについての利用 – 第2期医薬安全性研究会, 第11回定例会2012年10月27日, 2013, 9-13.
 - 17) 冢瀬 諒, 細見光一, 朴ピナウル, 藤本麻依, 高田充隆, 分子標的抗がん剤によるB型肝炎, C型肝炎の解析 – 日米の有害事象自発報告データベースを用いて –, 医療薬学, 2014, **40**, 268-277.
 - 18) Sakaeda T, Tamon A, Kadoyama K, Okuno Y, Data mining of the public version of FDA Adverse Event Reporting System, 2013, **10**, 796-803.
 - 19) 須々田寛, 高橋行雄, 重篤な薬疹を引き起こす薬剤相互作用の探索, 薬剤疫学, 2014, **19**, 39-49.
 - 20) 板垣晃之, 老年者の糖代謝障害と心筋梗塞, 血糖降下剤との関連について, 日本老年医学会雑誌, 1984, **21**, 523-535.
 - 21) 麻沼和彦, 前澤 毅, 小池綏男, 腸管気腫症および門脈ガス血症治療後低血糖を起こした1例, 信州医学雑誌, 2011, **59**, 265-271.
 - 22) Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR, Management of hyperglycemia in type 2 diabetes : a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD), *Diabetes Care*, 2012, **35**, 1364-1379.
 - 23) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34), *Lancet*, 1998, **352**, 854-865.
 - 24) Mentlein R, Gallwitz B, Schmidt WE, Dipeptidyl-peptidase IV hydrolyses gastric inhibitory polypeptide, glucagon-like peptide-1 (7-36) amide, peptide histidine methionine and is responsible for their degradation in human serum, *Eur J Biochem*, 1993, **214**, 829-835.
 - 25) 鏑本義治, 後藤守兄, DPP-4阻害薬アナグリプチン (スイニー錠) の薬理学的特性と臨床効果, 日本薬理学雑誌, 2013, **141**, 339-349.
 - 26) Yasuda N, Inoue T, Nagakura T, Yamazaki K, Kira K, Saeki T, Tanaka I, Enhanced secretion of glucagon-like peptide 1 by biguanide compounds, *BBRC*, 2002, **298**, 779-784.
 - 27) Narita T, Katsuura Y, Sato T, Hosoba M, Fujita H, Morii T, Yamada Y, Miglitol induces prolonged and enhanced glucagon-like peptide-1 and reduced gastric inhibitory polypeptide responses after ingestion of a mixed meal in Japanese Type 2 diabetic patients, *Lancet*, 2009, **26**, 187-188.
 - 28) Nauck MA, Heimesaat MM, Behle K, Holst JJ, Nauck MS, Ritzel R, Hufner M, Schmiegel WH, Effects of Glucagon-Like Peptide 1 on counter regulatory hormone responses, cognitive functions, and insulin secretion during hyperinsulinemic, stepped hypoglycemic clamp experiments in healthy

- volunteers, *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, **87**, 1239-1246.
- 29) Nauck MA, Kleine N, Orskov C, Holst JJ, Willms B, Creutzfeldt W, Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients, *Diabetologia*, 1993, **36**, 741-744.
- 30) Degn KB, Brock B, Juhl CB, Djuurhuus CB, Grubert J, Kim D, Han J, Taylor K, Fineman M, Schmitz O, Effect of intravenous infusion of exenatide (synthetic exendin-4) on glucose-dependent insulin secretion and counterregulation during hypoglycemia, *Diabetes*, 2004, **53**, 2397-2403.
- 31) 生島一真, 清野雄治, 小嶋正三, 新規速効型インスリン分泌促進薬ミチグリニドカルシウム水和物 (グルファスト錠) の薬理学的特徴および臨床試験成績, 日本薬理学雑誌, 2004, **124**, 245-255.
- 32) Nakamura M, Umetsu R, Abe J, Matsui T, Ueda N, Kato Y, Sasaoka S, Tahara K, Takeuchi H, Kinosada Y, Analysis of the time-to-onset of osteonecrosis of jaw with bisphosphonate treatment using the data from a spontaneous reporting system of adverse drug events, *J Pharm Health Care Sci*, 2015, **1**, 34.
- 33) 和泉賢一, 上村太朗, 松居由夏, 近藤しおり, 岡田貴典, ナテグリニドによる遷延性重症低血糖の1例, 糖尿病, 2009, **52**, 843-848.