

使用上の注意改訂のお知らせ

経口糖尿病用剤

劇薬、処方箋医薬品
(注意-医師等の処方箋により使用すること)

日本薬局方 メトホルミン塩酸塩錠
メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「TE」
メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「TE」
Metformin Hydrochloride tab. 250mgMT「TE」・500mgMT「TE」

2019年6月
トアエー株式会社
アステラス製薬株式会社

このたび、標記の弊社製品につきまして、添付文書の「使用上の注意」の一部を改訂いたしましたので、お知らせ申し上げます。
今後のご使用に際しましては、新しい添付文書をご参照くださいますようお願い申し上げます。

【改訂概要】

1. 「中等度の腎機能障害患者」を「禁忌」の項から削除し、「慎重投与」の項へ追記するとともに、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項を新設し、中等度の腎機能障害のある患者へ投与する際の注意事項を追記しました。(薬生安通知)
2. 「併用禁忌」の項を新設し、「アルコール(過度の摂取)」を追記しました。(薬生安通知)
3. 「禁忌」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項において、乳酸アシドーシスに関する記載を整理しました。(薬生安通知)
4. 「併用注意」の項に「ビクテグラビル」を追記しました。(自主改訂)

【改訂内容】

改 訂 後 (下線部改訂)	改 訂 前 (点線部削除)						
<p style="text-align: center;">【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】</p> <p>1. 次に示す患者 [乳酸アシドーシスを起こしやすい。[重要な基本的注意]、<u>「重大な副作用」</u>の項参照] (1) <u>乳酸アシドーシスの既往のある患者</u> (2) <u>重度の腎機能障害 (eGFR 30mL/min/1.73m² 未満)のある患者又は透析患者 (腹膜透析を含む)</u> <u>[腎臓における本剤の排泄が減少し、本剤の血中濃度が上昇する。]</u> (3) <u>重度の肝機能障害のある患者</u> <u>[肝臓における乳酸の代謝能が低下する。]</u> (4) <u>心血管系、肺機能に高度の障害 (ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓等)のある患者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態にある患者</u> <u>[嫌氣的解糖の亢進により乳酸産生が増加する。]</u> (5) <u>脱水症の患者又は脱水状態が懸念される患者 (下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者、経口摂取が困難な患者等)</u> (6) <u>過度のアルコール摂取者</u> <u>[肝臓における乳酸の代謝能が低下する。また、脱水状態を来すことがある。[併用禁忌]の項参照]</u></p> <p>2. ~ 6. (省略：現行のとおり)</p>	<p style="text-align: center;">【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】</p> <p>1. 次に示す状態の患者 [乳酸アシドーシスを起こしやすい。] (1) <u>乳酸アシドーシスの既往</u> (2) <u>中等度以上の腎機能障害</u> <u>[腎臓における本剤の排泄が減少する。[重要な基本的注意]の項参照]</u> (3) <u>透析患者 (腹膜透析を含む)</u> <u>[高い血中濃度が持続するおそれがある。]</u> (4) <u>重度の肝機能障害</u> <u>[肝臓における乳酸の代謝能が低下する。[重要な基本的注意]の項参照]</u> (5) <u>ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓等心血管系、肺機能に高度の障害のある患者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態</u> <u>[乳酸産生が増加する。]</u> (6) <u>過度のアルコール摂取者</u> <u>[肝臓における乳酸の代謝能が低下する。]</u> (7) <u>脱水症、脱水状態が懸念される下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者</u></p> <p>2. ~ 6. (省略)</p>						
<p style="text-align: center;"><用法・用量に関連する使用上の注意></p> <p>中等度の腎機能障害のある患者 (eGFR 30mL/min/1.73m²以上 60mL/min/1.73m²未満) では、メトホルミンの血中濃度が上昇し、乳酸アシドーシスの発現リスクが高くなる可能性があるため、以下の点に注意すること。特に、eGFRが30mL/min/1.73m²以上 45mL/min/1.73m²未満の患者には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 <u>[「重要な基本的注意」、「重大な副作用」、「薬物動態」の項参照]</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与は、少量より開始すること。 ・投与中は、より頻回に腎機能 (eGFR 等) を確認するなど慎重に経過を観察し、投与の適否及び投与量の調節を検討すること。 ・効果不十分な場合は、メトホルミン塩酸塩として1日最高投与量を下表の目安まで増量することができるが、効果を観察しながら徐々に増量すること。また、投与にあたっては、1日量を1日2～3回分割投与すること。 <p>中等度の腎機能障害のある患者における1日最高投与量の目安</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">推算糸球体濾過量 (eGFR) (mL/min/1.73m²)</th> <th style="text-align: center;">1日最高投与量の目安</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">45 ≤ eGFR < 60</td> <td style="text-align: center;">1500mg</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">30 ≤ eGFR < 45</td> <td style="text-align: center;">750mg</td> </tr> </tbody> </table>	推算糸球体濾過量 (eGFR) (mL/min/1.73m ²)	1日最高投与量の目安	45 ≤ eGFR < 60	1500mg	30 ≤ eGFR < 45	750mg	<p style="text-align: center;"><用法・用量に関連する使用上の注意></p> <p style="text-align: center;">設定なし</p>
推算糸球体濾過量 (eGFR) (mL/min/1.73m ²)	1日最高投与量の目安						
45 ≤ eGFR < 60	1500mg						
30 ≤ eGFR < 45	750mg						
<p style="text-align: center;">【使用上の注意】</p> <p>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること) 次に掲げる状態の患者 (1) ~ (2) (省略：現行のとおり) (3) <u>軽度～中等度の腎機能障害</u> <u>[乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。[用法・用量]に関連する使用上の注意]、「重要な基本的注意」の項参照]</u> (4) ~ (6) (省略：現行のとおり) (7) <u>「併用注意」(1) に示す薬剤との併用</u> <u>[乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。]</u> (8) <u>他の糖尿病用薬を投与中の患者</u> <u>[「併用注意」、「重大な副作用」の項参照]</u></p>	<p style="text-align: center;">【使用上の注意】</p> <p>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること) 次に掲げる状態の患者 (1) ~ (2) (省略) (3) <u>軽度の腎機能障害</u> <u>[乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。[重要な基本的注意]の項参照]</u> (4) ~ (6) (省略) (7) <u>「相互作用」(1) に示す薬剤との併用</u> <u>[乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。]</u> (8) <u>他の糖尿病用薬を投与中の患者</u> <u>[「相互作用」、「重大な副作用」の項参照]</u></p>						

改訂後（下線部改訂）	改訂前（点線部削除）
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) まれに重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがある。リスク因子としては、<u>腎機能障害、肝機能障害、低酸素血症を伴いやすい状態、脱水（利尿作用を有する薬剤の併用を含む）、過度のアルコール摂取、感染症、高齢者等</u>が知られている。特に、<u>脱水、過度のアルコール摂取等</u>により患者の状態が急変することもあるので、以下の<u>点に注意すること</u>。〔<u>重大な副作用</u>〕の項参照]</p> <p>1) 本剤の投与開始前及びその後も投与中は定期的に、<u>腎機能（eGFR等）及び肝機能を確認するとともに、患者の状態に十分注意して投与の適否及び投与量の調節を検討すること</u>。なお、<u>高齢者等、特に慎重な経過観察が必要な場合には、より頻回に確認すること</u>。〔<u>禁忌</u>〕、〔<u>用法・用量に関連する使用上の注意</u>〕、〔<u>高齢者への投与</u>〕の項参照]</p> <p>2) <u>脱水症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと</u>。利尿作用を有する薬剤（利尿剤、SGLT2阻害剤等）との併用時には、特に脱水に注意すること。〔<u>併用注意</u>〕の項参照]</p> <p>3) 本剤の投与開始時及びその後も投与中は適切に、以下の内容を患者及びその家族に十分指導すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・<u>過度のアルコール摂取を避けること</u>。〔<u>禁忌</u>〕、〔<u>併用禁忌</u>〕の項参照] ・<u>発熱、下痢、嘔吐、食事摂取不良等の体調不良（シックデイ）の時は脱水状態が懸念されるため、いったん服用を中止し、医師に相談すること</u>。〔<u>禁忌</u>〕の項参照] ・<u>乳酸アシドーシスの症状（胃腸障害、倦怠感、筋肉痛、過呼吸等）があらわれた場合には、直ちに受診すること</u>。〔<u>重大な副作用</u>〕の項参照] <p>4) ヨード造影剤を用いて検査を行う患者においては、<u>本剤の併用により乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、検査前は本剤の投与を一時的に中止すること</u>（ただし、緊急に検査を行う必要がある場合を除く）。ヨード造影剤投与後48時間は本剤の投与を再開しないこと。なお、投与再開時には、<u>患者の状態に注意すること</u>。〔<u>併用注意</u>〕の項参照]</p> <p>（重要な基本的注意（1）2）に記載）</p> <p>（重要な基本的注意（1）1）に記載）</p> <p>（重要な基本的注意（1）1）に記載）</p> <p>(2) ～ (6)（省略：(6) ～ (10) から繰り上げ）</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) まれに重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、以下の内容を患者及びその家族に十分指導すること。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <u>過度のアルコール摂取を避けること</u>。〔<u>禁忌</u>〕の項参照] 2) <u>発熱、下痢、嘔吐、食事摂取不良等により脱水状態が懸念される場合には、いったん服用を中止し、医師に相談すること</u>。〔<u>禁忌</u>〕の項参照] 3) <u>乳酸アシドーシスの初期症状があらわれた場合には、直ちに受診すること</u>。〔<u>重大な副作用</u>〕の項参照] <p>(2) ヨード造影剤を用いて検査を行う患者においては、<u>本剤の併用により乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、検査前は本剤の投与を一時的に中止すること</u>（ただし、緊急に検査を行う必要がある場合を除く）。ヨード造影剤投与後48時間は本剤の投与を再開しないこと。なお、投与再開時には、<u>患者の状態に注意すること</u>。〔<u>相互作用</u>〕の項参照]</p> <p>(3) <u>脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがある。脱水症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと</u>。利尿作用を有する薬剤（利尿剤、SGLT2阻害剤等）との併用時には、特に脱水に注意すること。〔<u>相互作用</u>〕の項参照]</p> <p>(4) <u>腎機能障害のある患者では腎臓における本剤の排泄が減少し、本剤の血中濃度が上昇する。投与開始前及び投与中は以下の点に注意すること</u>。〔<u>高齢者への投与</u>〕の項参照]</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <u>腎機能や患者の状態に十分注意して投与の適否や投与量の調節を検討すること</u>。腎機能は、<u>eGFRや血清クレアチニン値等を参考に判断すること</u>。〔<u>他のメトホルミン塩酸塩製剤の国内臨床試験における除外基準は、血清クレアチニン値が、成人では男性1.3mg/dL、女性1.2mg/dL以上、小児では血清クレアチニン値1.0mg/dL超であった。</u>〕] 2) <u>本剤投与中は定期的に、高齢者等特に慎重な経過観察が必要な場合にはより頻回に腎機能（eGFR、血清クレアチニン値等）を確認し、腎機能の悪化が認められた場合には、投与の中止や減量を行うこと</u>。 <p>(5) <u>肝機能障害のある患者では肝臓における乳酸の代謝能が低下する可能性があるため、本剤投与中は定期的に肝機能を確認すること</u>。</p> <p>(6) ～ (10)（省略）</p>

改 訂 後 (下線部改訂)	改 訂 前 (点線部削除)																														
<p>3. 相互作用 本剤はほとんど代謝されず、未変化体のまま尿中に排泄される。</p> <p>(1) 併用禁忌 (併用しないこと)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アルコール (過度の摂取)</td> <td>乳酸アシドーシスを起こすことがある。本剤投与中は過度のアルコール摂取 (飲酒) を避けること。</td> <td>肝臓における乳酸の代謝能が低下する。また、脱水状態を来すことがある。</td> </tr> </tbody> </table> <p>(2) 併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>(1) ~ (3)</td> <td colspan="3">(省略：現行のとおり)</td> </tr> <tr> <td>(4)</td> <td>シメチジン ドルテグラビル ピクテグラビル バンデタニブ</td> <td>本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。観察を十分に行い、必要に応じて本剤を減量するなど慎重に投与すること。</td> <td>これらの薬剤の腎臓での有機カチオン輸送系阻害作用により、本剤の排泄が阻害されると考えられている。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	アルコール (過度の摂取)	乳酸アシドーシスを起こすことがある。本剤投与中は過度のアルコール摂取 (飲酒) を避けること。	肝臓における乳酸の代謝能が低下する。また、脱水状態を来すことがある。		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	(1) ~ (3)	(省略：現行のとおり)			(4)	シメチジン ドルテグラビル ピクテグラビル バンデタニブ	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。観察を十分に行い、必要に応じて本剤を減量するなど慎重に投与すること。	これらの薬剤の腎臓での有機カチオン輸送系阻害作用により、本剤の排泄が阻害されると考えられている。	<p>3. 相互作用 本剤はほとんど代謝されず、未変化体のまま尿中に排泄される。</p> <p>併用禁忌 (併用しないこと) 設定なし</p> <p>併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>(1) ~ (3)</td> <td colspan="3">(省略)</td> </tr> <tr> <td>(4)</td> <td>シメチジン ドルテグラビル バンデタニブ</td> <td>本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。観察を十分に行い、必要に応じて本剤を減量するなど慎重に投与すること。</td> <td>これらの薬剤の腎臓での有機カチオン輸送系 (OCT2) 阻害作用により、本剤の排泄が阻害されると考えられている。</td> </tr> </tbody> </table>		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	(1) ~ (3)	(省略)			(4)	シメチジン ドルテグラビル バンデタニブ	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。観察を十分に行い、必要に応じて本剤を減量するなど慎重に投与すること。	これらの薬剤の腎臓での有機カチオン輸送系 (OCT2) 阻害作用により、本剤の排泄が阻害されると考えられている。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																													
アルコール (過度の摂取)	乳酸アシドーシスを起こすことがある。本剤投与中は過度のアルコール摂取 (飲酒) を避けること。	肝臓における乳酸の代謝能が低下する。また、脱水状態を来すことがある。																													
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																												
(1) ~ (3)	(省略：現行のとおり)																														
(4)	シメチジン ドルテグラビル ピクテグラビル バンデタニブ	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。観察を十分に行い、必要に応じて本剤を減量するなど慎重に投与すること。	これらの薬剤の腎臓での有機カチオン輸送系阻害作用により、本剤の排泄が阻害されると考えられている。																												
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																												
(1) ~ (3)	(省略)																														
(4)	シメチジン ドルテグラビル バンデタニブ	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。観察を十分に行い、必要に応じて本剤を減量するなど慎重に投与すること。	これらの薬剤の腎臓での有機カチオン輸送系 (OCT2) 阻害作用により、本剤の排泄が阻害されると考えられている。																												
<p style="text-align: center;">【薬物動態】</p> <p>1. 生物学的同等性試験 (省略：現行のとおり)</p> <p>2. 腎機能障害患者 (外国人データ) 腎機能正常者 (クレアチニンクリアランス：> 90mL/min)、軽度 (クレアチニンクリアランス：61 ~ 90mL/min) 及び中等度 (クレアチニンクリアランス：31 ~ 60mL/min) の腎機能障害者にメトホルミン塩酸塩 850mg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。³⁾</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)</th> <th>$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)</th> <th>$T_{1/2}$ (hr)</th> <th>CL_R (mL/min)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>腎機能正常者 (3例)</td> <td>1.64 ± 0.50</td> <td>11.22 ± 3.19</td> <td>11.2 ± 5.2</td> <td>394.7 ± 83.8</td> </tr> <tr> <td>軽度腎機能障害者 (5例)</td> <td>1.86 ± 0.52</td> <td>13.22 ± 2.00</td> <td>17.3 ± 21.2</td> <td>383.6 ± 122.3</td> </tr> <tr> <td>中等度腎機能障害者 (4例)</td> <td>4.12 ± 1.83</td> <td>58.30 ± 36.58</td> <td>16.2 ± 7.6</td> <td>108.3 ± 57.2</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値 ± 標準偏差 CL_R：腎クリアランス</p>		C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	$T_{1/2}$ (hr)	CL_R (mL/min)	腎機能正常者 (3例)	1.64 ± 0.50	11.22 ± 3.19	11.2 ± 5.2	394.7 ± 83.8	軽度腎機能障害者 (5例)	1.86 ± 0.52	13.22 ± 2.00	17.3 ± 21.2	383.6 ± 122.3	中等度腎機能障害者 (4例)	4.12 ± 1.83	58.30 ± 36.58	16.2 ± 7.6	108.3 ± 57.2	<p style="text-align: center;">【薬物動態】</p> <p>生物学的同等性試験 (省略)</p>										
	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	$T_{1/2}$ (hr)	CL_R (mL/min)																											
腎機能正常者 (3例)	1.64 ± 0.50	11.22 ± 3.19	11.2 ± 5.2	394.7 ± 83.8																											
軽度腎機能障害者 (5例)	1.86 ± 0.52	13.22 ± 2.00	17.3 ± 21.2	383.6 ± 122.3																											
中等度腎機能障害者 (4例)	4.12 ± 1.83	58.30 ± 36.58	16.2 ± 7.6	108.3 ± 57.2																											
<p style="text-align: center;">【主要文献】</p> <p>1) ~ 2) (省略：現行のとおり) 3) Sambol, N. C. et al.: J. Clin. Pharmacol., 35, 1094 (1995) 4) ~ 5) (省略：3) ~ 4) から繰り下げ)</p>	<p style="text-align: center;">【主要文献】</p> <p>1) ~ 4) (省略)</p>																														

【改訂理由】

(薬生安通知)

令和元年度第3回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会^{注)}において、メトホルミン含有製剤の腎機能障害患者に関する禁忌について、検討されました。

臨床薬物動態試験の結果、海外添付文書の記載状況、国内外のガイドライン、公表文献、本邦における副作用報告の内容等を踏まえた検討の結果、腎機能に応じた用量選択、慎重な経過観察等のリスク最小化がなされることを前提に、中等度の腎機能障害患者(eGFR 30mL/min/1.73m²以上 60mL/min/1.73m²未満)へのメトホルミンの投与を可能として差し支えないと判断されました。

また、本邦において、腎機能障害の有無にかかわらず、脱水や過度のアルコール摂取等で患者の状態が急変し乳酸アシドーシスの発現した症例が複数報告されている現状を踏まえ、乳酸アシドーシスのリスク回避・軽減のための患者教育に関する注意を含め、乳酸アシドーシスに関する現行の使用上の注意を整理することが適切と判断されました。

これらの検討結果を踏まえ、今回添付文書を改訂することとなりました。

なお、中等度の腎機能障害患者への使用にあたり、腎機能別の薬物動態の情報は有用と考え、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に関連して、「薬物動態」の項に腎機能障害患者(外国人データ)を追記しました。

注)令和元年度第3回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会資料

https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000183979_00004.html

(自主改訂)

抗ウイルス化学療法剤であるビクテグラビル(販売名:ビクトルビ配合錠)の併用注意の項に「メトホルミン」の記載があり、ビクテグラビルのOCT2及びMATE1の阻害作用によりメトホルミンの血漿中濃度が上昇する旨が記載されていることより、本剤においても「ビクテグラビル」を併用注意の項に記載し、注意喚起することとしました。

この改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会発行の「DRUG SAFETY UPDATE 医薬品安全対策情報 No.281」(2019年7月発行予定)に掲載されます。

PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」(<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>)に最新添付文書並びにDSUが掲載されます。

流通在庫の都合により、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには日数を要しますので、今後のご使用に際しましては、ここにご案内します改訂内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

お問い合わせ先：
トーアイヨー株式会社 信頼性保証部
〒330-0834 さいたま市大宮区天沼町2-293-3
電話 0120-387-999 048-648-1070

