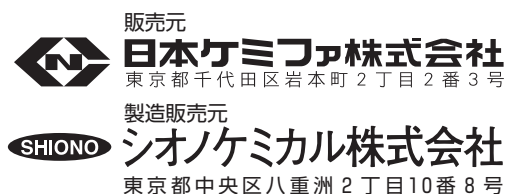


ヨード造影剤併用に関する使用上の注意再改訂のお知らせ

平成 21 年 7 月



経口糖尿病用剤
劇薬
処方せん医薬品
メトリアン[®]錠250
(日本薬局方 メトホルミン塩酸塩錠)

拝啓 時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は弊社製品につきまして格別のお引き立てを賜り、厚く御礼申し上げます。

このたび、標記製品の「使用上の注意」について、ヨード造影剤との併用に関する記載内容を改訂致しましたので、お知らせいたします。

敬具

記

【改訂内容】

変更後 (_____ : 改訂箇所)	変更前 (_____ : 削除箇所)
禁忌 (次の患者には投与しないこと) (4) 削除	禁忌 (次の患者には投与しないこと) 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。] (4)ヨード造影剤 (イオパミドール、イオヘキソール、イオメプロール等)を用いて検査を行う患者 [[3. 相互作用]の項参照]
2. 重要な基本的注意 (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 (ただし、緊急に検査を行う必要がある場合を除く)</u> 。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> (「3. 相互作用」の項参照)	2. 重要な基本的注意 ← 追記

変更後 (_____ : 改訂箇所)				変更前 (_____ : 削除箇所)			
3. 相互作用 併用禁忌の項を削除 併用注意 (併用に注意すること)				3. 相互作用 (1) 併用禁忌 (併用しないこと)			
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
(1)	ヨード造影剤	併用により乳酸アシドーシスを起こすことがある。 ヨード造影剤を用いて検査を行う場合には、本剤の投与を一時的に中止すること。 (「重要な基本的注意」の項参照)	腎機能が低下し、本剤の排泄が低下することが考えられている。		ヨード造影剤 イオパミドール (イオパミロン) イオヘキソール (オムニパーク) イオメプロール (イオメロン)等	併用により乳酸アシドーシスを起こすことがある。ヨード造影剤を用いて検査を行う場合は、本剤の投与を一時的に中止すること。	腎機能が低下し、本剤の排泄が低下することが考えられている。
	腎毒性の強い抗生物質 ゲンタマイシン等	略		(2) 併用注意 (併用に注意すること)			
					1)	腎毒性の強い抗生物質 ゲンタマイシン等	略

【改訂理由】

先般、海外の添付文書の記載に準じて、ヨード造影剤との併用を「禁忌／併用禁忌」とし、「ヨード造影剤を用いて検査を行う場合は、本剤の投与を一時的に中止すること」と改訂いたしました。

しかしながら、この記載では検査前後に本剤の投与をどのようにすべきか、また緊急に検査を行う場合にどうすべきかが、曖昧であったことから、より適切かつ明確な注意喚起を行うための検討を行いました。注意すべき内容は「メトホルミンの投与を一時的に中止すること」であること、海外の最新のガイドラインの中には、「検査前のeGFRが60mL/min/1.73m²以上の患者ではメトホルミンの投与を継続できる」と変更されたものもあることを勘案し、「禁忌／併用禁忌」ではなく、「併用注意」に「本剤の投与を一時的に中止すること」を記載いたしました。

また、海外の添付文書やガイドラインの記載、造影剤による腎機能障害の一般的な経過等を考慮し、検査を行う際のメトホルミンの中止・再開の方法を「重要な基本的注意」に追記いたしました。

【主な参考資料】

- ・英国メトホルミン製剤添付文書 (2007年10月版)
- ・米国メトホルミン製剤添付文書 (2009年1月版)
- ・ESUR Guidelines on Contrast Media version7.0, European Society of Urogenital Radiology, 2009
- ・MANUAL ON CONTRAST MEDIA VERSION 6, American College of Radiology, 2008

上記の改訂内容を踏まえ、ご使用くださいますようお願い申し上げます。

今後とも弊社製品のご使用にあたって副作用・感染症等をご経験の際には、弊社MRまでご連絡くださいますようお願い申し上げます。

以上

《今回の改訂内容につきましては医薬品安全対策情報 (DSU) No.181 (2009年7月) に掲載される予定です。》

※次頁以降に改訂後の「使用上の注意」の全文を掲載致しましたので、併せてご参照ください。

メトリオン錠250 改訂後の使用上の注意

※2009年7月改訂

●警告

重篤な乳酸アシドーシスあるいは低血糖症を起こすことがある。
用法及び用量、使用上の注意に特に留意すること。

●禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 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) 乳酸アシドーシスの既往
(2) 腎機能障害（軽度障害も含む）
[腎臓における本剤の排泄が減少する。]
(3) 透析患者（腹膜透析を含む）
[高い血中濃度が持続するおそれがある。]
(4) 肝機能障害
[肝臓における乳酸の代謝能が低下する。]
(5) ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓など心血管系、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
[乳酸産生が増加する。]
(6) 過度のアルコール摂取
[肝臓における乳酸の代謝能が低下する。]
(7) 脱水症
(8) 下痢、嘔吐等の胃腸障害
(9) 高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照）
- 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、インスリン依存型糖尿病の患者
[経口糖尿病薬では効果が期待できない。]
- 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者
[経口糖尿病薬での血糖値のコントロールが困難である。また、乳酸アシドーシスを起こしやすい。]
- 栄養不良状態、飢餓状態、衰弱状態、脳下垂体機能不全又は副腎機能不全の患者
[低血糖を起こすおそれがある。]
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
- 本剤の成分又はビグアナイド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者

●使用上の注意

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
[乳酸アシドーシス及び低血糖を起こすおそれがある。]
- 不規則な食事摂取、食事摂取量の不足
 - 激しい筋肉運動
 - 感染症

※(4)「3. 相互作用」(1)、(2)に示す薬剤との併用

2. 重要な基本的注意

- まれに重篤な乳酸アシドーシス、重篤かつ遷延性の低血糖を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。
また、乳酸アシドーシス及び低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること。
- ヨード造影剤を用いて検査を行う患者においては、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（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、患者の状態に注意すること。（「3. 相互作用」の項参照）

- 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、老人性糖代謝異常、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。
- 適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。
- 本剤はSU剤（スルホニルアミド系及びスルホニルウレア系薬剤）が効果不十分な場合、あるいは副作用等により使用不適当な場合にのみ適用を考慮すること。
- 投与する場合には、少量より開始し、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、効果が不十分な場合には、速やかに他の治療法への切り替えを行うこと。
- 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、体重の推移、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。

3. 相互作用

※併用注意（併用に注意すること）

	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
(1)	ヨード造影剤	併用により乳酸アシドーシスを起こすことがある。ヨード造影剤を用いて検査を行う場合には、本剤の投与を一時的に中止すること。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）	腎機能が低下し、本剤の排泄が低下することが考えられている。
	腎毒性の強い抗生物質 ゲンタマイシン等	併用により乳酸アシドーシスを起こすことがある。併用する場合は本剤の投与を一時的に減量・中止する等適切な処置を行う。	
(2)	インスリン製剤 経口血糖降下剤	併用により低血糖症状が起こるおそれがある。患者の状態を十分観察しながら投与する。低血糖症状が認められた場合には、通常はショ糖を投与し、 α -グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボグリボース、ミグリトール）との併用の場合にはブドウ糖を投与する。	併用による血糖降下作用の増強
	たん白同化ステロイド		機序不明
	グアナチジン		グアナチジンの継続投与によるノルアドレナリン枯渇により血糖が下降すると考えられている。
	サリチル酸剤 アスピリン等		サリチル酸剤の血糖降下作用が考えられている。
	β -遮断剤 プロプラノロール等		β 遮断作用によりアドレナリンを介した低血糖からの回復を遅らせることが考えられている。

	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
(2)	モノアミン酸化酵素阻害剤		モノアミン酸化酵素阻害剤によるインスリン分泌促進、糖新生抑制が考えられている。
(3)	アドレナリン	併用により血糖降下作用が減弱することがある。患者の状態を十分観察しながら投与する。	アドレナリンによる末梢での糖利用抑制、肝での糖新生促進、インスリン分泌抑制が考えられている。
	副腎皮質ホルモン		副腎皮質ホルモンによる肝での糖新生促進等が考えられている。
	甲状腺ホルモン		甲状腺ホルモンは糖代謝全般に作用し血糖値を変動させると考えられている。
	卵胞ホルモン		卵胞ホルモンには耐糖能を変化させ、血糖を上昇させる作用が認められている。
	利尿剤		利尿剤によるカリウム喪失によりインスリン分泌の低下が考えられている。
	ピラジナミド		機序不明
	イソニアジド		イソニアジドによる炭水化物代謝阻害が考えられている。
	ニコチン酸		ニコチン酸による血糖上昇作用が考えられている。
	フェノチアジン系薬剤		フェノチアジン系薬剤によるインスリン分泌抑制、副腎からのアドレナリン遊離が考えられている。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用（頻度不明）

- 1) **乳酸アシドーシス**：乳酸アシドーシス（血中乳酸値の上昇、乳酸/ピルビン酸比の上昇、血液pHの低下等を示す）は予後不良のことが多いので、悪心、嘔吐、腹痛、下痢等の胃腸症状、倦怠感、筋肉痛、過呼吸等があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、必要な検査を行うこと。
なお、乳酸アシドーシスの疑いが大きい場合には、乳酸の測定結果などを待つことなく適切な処置を行うこと。特に、投与開始初期、投与量を増加した場合には乳酸アシドーシスが発生しやすいので注意すること。
- 2) **低血糖**：ビグアナイド系薬剤で重篤かつ遷延性の低血糖症があらわれたとの報告があるので、患者の状態を十分観察しながら投与する。低血糖症状（初期症状：脱力感、高度の空腹感、発汗等）が認められた場合には通常はショ糖を投与し、 α -グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボグリボース、ミグリトール）との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。
- 3) **肝機能障害、黄疸**：AST (GOT)、ALT (GPT)、

Al-P、 γ -GTP、ビリルビンの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

頻度不明	
消化器 ^{注1)}	下痢、食欲不振、腹痛、悪心、嘔吐、腹部膨満感、便秘、消化不良等
血液	貧血、白血球減少、血小板減少
過敏症 ^{注2)}	発疹、痒痒
肝臓	肝機能異常
代謝異常	CK (CPK) 上昇、ケトosis
その他	全身倦怠感 ^{注1)} 、頭痛、頭重、眠気、筋肉痛 ^{注1)} 、めまい・ふらつき、味覚異常、浮腫

注1) 乳酸アシドーシスの初期症状であることもあるので注意すること。

注2) 投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では腎・肝機能等が低下している。腎機能低下による本剤の排泄の減少、肝機能低下による乳酸の代謝能の低下が乳酸アシドーシスをあらわれやすくすることがあるので、高齢者には投与しないこと。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

[動物実験で催奇形作用が報告されており、また妊婦は乳酸アシドーシスを起こしやすい。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

8. 過量投与

症状：乳酸アシドーシスが起こることがある。（「4. 副作用」の乳酸アシドーシスの項参照）

処置：アシドーシスの補正（炭酸水素ナトリウム静注等）、輸液（強制利尿）、血液透析等の適切な処置を行う。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。

[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

10. その他の注意

- (1) ビグアナイド系薬剤（フェンホルミン1日100mg）を長期間継続使用した場合、食事療法単独の場合と比較して心臓・血管系障害による死亡率が有意に高かったとの報告がある。一方、メトホルミンを肥満を伴う2型糖尿病患者に長期間使用した場合、食事療法を主体とした治療の場合と比較して、心筋梗塞、死亡等を有意に減少させたとの報告がある。
- (2) 長期投与によりビタミンB₁₂の吸収不良があらわれることがある。
- (3) インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある。