

適正使用のお願い

2019年9月



販売元

日本ケミファ株式会社

東京都千代田区岩本町2丁目2-3



製造販売元

シオノケミカル株式会社

東京都中央区八重洲2丁目10番10号

メトホルミン塩酸塩錠250mg「SN」

メトホルミン塩酸塩錠の服用中に、重篤な乳酸アシドーシスや低血糖等が発現した事例が報告されております。
本剤の投与に際しては、「投与時チェックシート」を活用し、患者の状態を十分確認していただきますようお願い申し上げます。

本剤の使用にあたっては、以下の事項にご注意ください。

＜投与開始前＞

【禁忌】下記の患者には投与しないでください。

- ・乳酸アシドーシスの既往のある患者
- ・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)
- ・重度の肝機能障害のある患者
- ・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
- ・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)
- ・過度のアルコール摂取者
- ・重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者
- ・重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者
- ・栄養不良状態、飢餓状態、衰弱状態の患者
- ・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全の患者
- ・妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
- ・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

＜投与開始時・投与中＞

下記の状態では、乳酸アシドーシスを起こしやすいため、投与継続／中止／休薬の判断、投与量の調節を行ってください。

腎機能	・臨床検査値の異常（eGFR等） ※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、以下の点に注意してください。 ➢ 投与は少量より開始してください。 ➢ 投与中は腎機能を頻回に確認するなど、慎重に経過を観察し、投与継続／中止／休薬の判断、投与量の調節を行ってください。 ➢ 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750mgまで増量することができます。投与にあたっては、効果を観察しながら徐々に増量してください。また、1日量を1日2～3回に分割して投与してください。 ※特に、eGFR 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してください。 ・腎機能を悪化させる要因（ヨード造影剤の使用、腎毒性の強い抗生物質の併用等）
肝機能	・臨床検査値の異常
心肺機能	・低酸素血症を伴いやすい状態
患者の状態	・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 ・シックデイ（下痢・嘔吐・発熱等） ・食事、水分摂取不良 ・手術

（参考）

腎機能や肝機能については、以下の値を目安とし、臨床検査値のほか、患者背景、自他覚症状等も考慮してください。

腎機能	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）への投与は禁忌。 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。
肝機能	＜参考：本剤の先発医薬品における臨床試験の除外基準＞ 成人：投与前のAST（GOT）又はALT（GPT）が各測定機関の基準値上限の2.5倍以上の患者、肝硬変患者

＜乳酸アシドーシス＞

1. 乳酸アシドーシスの発現を避けるため、投与開始前には「投与時チェックシート」を活用し、患者の状態を十分確認してください。また、本剤の投与開始時及び投与中も患者に対して服薬や生活習慣等の指導を十分に行うことが重要です。以下の注意事項を遵守いただきますようお願い申し上げます。

①透析患者、重度の腎機能障害(eGFR 30mL/min/1.73m²未満)のある患者には投与しないでください。

腎機能障害は乳酸アシドーシスの最も注意が必要な危険因子です。

②心血管系や肺機能に高度の障害がある患者には投与しないでください。

③脱水につながるような状態に注意してください。

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、経口摂取が困難な患者への投与は禁忌です。

発熱、下痢、嘔吐、食欲不振のため食事が摂れない(シックデイ)場合には、脱水を起こすおそれがありますので、投与の中止を検討してください。

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、特に脱水に注意してください。

④高齢者(特に75歳以上)には特に慎重に投与してください。

高齢者は、腎機能、肝機能等が低下していることが多く、また脱水症状を起こしやすい状態です。これらの状態では乳酸アシドーシスを起こしやすいため、患者の状態を観察し、慎重に投与してください。特に75歳以上の高齢者では、乳酸アシドーシスが多くの報告されており、予後も不良であることが多いため、投与の適否をより慎重に判断してください。

2. 以下の内容について投与開始時及びその後も投与中は適切に患者に注意・指導してください。また、患者の状況に応じて家族にも指導してください。

(参考)

重篤な乳酸アシドーシスの国内副作用症例の約60%は、既に添付文書で注意喚起している既知のリスク因子を有していた。特に、食欲不振等の経口摂取不良による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を発現した症例が複数認められた。患者の状態の急変により乳酸アシドーシスを起こすリスクを回避・軽減するためには、乳酸アシドーシスの予防、初期症状、初期対応に関する患者教育がメトホルミン投与開始時及びその後も適切に行われることが重要であると考え。

(メトホルミン塩酸塩含有製剤の乳酸アシドーシスに係る「使用上の注意」の改訂に関する調査結果報告書より)

①過度のアルコール摂取を避けること。

アルコール摂取により肝臓における乳酸の代謝能が低下し、乳酸アシドーシスが起こりやすくなります。また、アルコールの利尿作用により脱水症状が起こる可能性があります。「過度のアルコール摂取者」への本剤の投与は禁忌です。アルコールの適量には個人差があり、「過度のアルコール」の基準はありませんので、あらかじめ患者とご相談くださいますようお願いいたします。

(参考)

アルコール摂取については、過度の摂取を避け適量にとどめ、肝疾患などのある症例では禁酒する。

(日本糖尿病学会：メトホルミンの適正使用に関する Recommendation, 2016 年 5 月 12 日 改訂)

②発熱、下痢、嘔吐、食事摂取不良等の体調不良(シックデイ)の時はいったん服用を中止し、医師に相談すること。

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、経口摂取が困難な患者への投与は禁忌です。

発熱、下痢、嘔吐、食欲不振のため食事が摂れない(シックデイ)場合には、脱水を起こすおそれがありますので、投与の中止を検討してください。

発熱、下痢、嘔吐、食事摂取不良等の症状を示す際には主治医に相談するよう、患者にご指導ください。

(参考)

シックデイに際しての血糖降下薬(ビグアナイド薬)の使い方の例：

シックデイの間は中止するように普段から指導しておく。受診時には、投薬の変更などを考慮する。

(日本糖尿病学会：糖尿病診療ガイドライン 2016, 南江堂)

③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。

《低血糖》

低血糖があらわれることがあるので、患者の状態を十分観察しながら投与してください。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してください。

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は注意してください。また、低血糖症状に関する注意について、患者及びその家族に十分指導してください。

《消化器症状》

消化器症状（主な副作用として下痢、その他、悪心、食欲不振、腹痛、消化不良、嘔吐等）に関し、乳酸アシドーシスの初期症状の可能性もありますのでご注意ください。