

「使用上の注意」等改訂のお知らせ

2019年6・7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
SHIONO 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

経口糖尿病用剤

劇薬
処方箋医薬品

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250mg「SN」

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。

さて、このたび令和元年6月18日付 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知及び自主改訂に基づき、標記製品の「使用上の注意」及び「薬物動態」の記載内容を下記のとおり改訂致しましたので、ご案内申し上げます。

敬具

記

<改訂内容 (2019年6月改訂)> (該当部分のみ抜粋)

1. 「警告」の項の記載を一部改訂し、以下のように改めました。

下線_____部：追記箇所 (薬生安通知)、下線_____部：追記箇所 (自主改訂)、下線_____部：削除箇所

改訂後	改訂前
<p>●警告</p> <p>重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあり、死亡に至った例も報告されている。乳酸アシドーシスを起こしやすい患者には投与しないこと。(「禁忌」の項参照)</p> <p><u>腎機能障害又は肝機能障害のある患者、高齢者に投与する場合には、定期的に腎機能や肝機能を確認するなど慎重に投与すること。特に75歳以上の高齢者では、本剤投与の適否を慎重に判断すること。(「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、「5. 高齢者への投与」の項参照)</u></p>	<p>●警告</p> <p>重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあり、死亡に至った例も報告されている。乳酸アシドーシスを起こしやすい患者には投与しないこと。(「禁忌」の項参照)</p> <p>また、重篤な低血糖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。</p>

2. 「禁忌」の項の記載を一部改訂し、以下のように改めました。

下線_____部：追記箇所 (薬生安通知)、下線_____部：追記箇所 (自主改訂)、下線_____部：削除箇所

改訂後	改訂前
<p>●禁忌 (次の患者には投与しないこと)</p> <p>(1)次に示す患者</p> <p>[乳酸アシドーシスを起こしやすい。] (「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用 (1) 重大な副作用」の項参照)</p> <p>1) <u>乳酸アシドーシスの既往のある患者</u></p> <p>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) [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></p>	<p>●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</p> <p>[乳酸アシドーシスを起こしやすい。]</p> <p>1) 乳酸アシドーシスの既往</p> <p>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。]</p> <p>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。]</p>

前ページの続き

下線_____部：追記箇所（薬生安通知）、下線_____部：追記箇所（自主改訂）、下線_____部：削除箇所

改訂後	改訂前
<p>3) <u>重度の肝機能障害のある患者</u> [肝臓における乳酸の代謝能が低下する。]</p> <p>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> [嫌氣的解糖の亢進により乳酸産生が増加する。]</p> <p>5) <u>脱水症の患者又は脱水状態が懸念される患者</u> (下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者、<u>経口摂取が困難な患者等</u>)</p> <p>6) <u>過度のアルコール摂取者</u> [肝臓における乳酸の代謝能が低下する。<u>また、脱水状態を来すことがある。</u>]（「3. 相互作用（1）併用禁忌」の項参照）</p> <p>(2)～(6)省略（現行通り）</p>	<p>4) 肝機能障害 [肝臓における乳酸の代謝能が低下する。]</p> <p>5) <u>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</u> [乳酸産生が増加する。]</p> <p>6) 過度のアルコール摂取者 [肝臓における乳酸の代謝能が低下する。]</p> <p>7) 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</p> <p>8) <u>高齢者</u>（「5. <u>高齢者への投与</u>」の項参照）</p> <p>(2)～(6)省略</p>

3. 「用法及び用量に関連する使用上の注意」の項を新設しました。

下線_____部：追記箇所（薬生安通知）、下線_____部：追記箇所（自主改訂）

改訂後	改訂前
<p><u><用法及び用量に関連する使用上の注意></u></p> <p><u>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未満の患者では、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>（「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用（1）重大な副作用」、「薬物動態」の項参照）</p> <p><u>・投与は、少量より開始すること。</u></p> <p><u>・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。</u></p> <p><u>・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回に分割投与すること。</u></p>	<p>該当箇所なし</p>

4. 「慎重投与」の項の記載を一部改訂し、以下のように改めました。

下線_____部：追記箇所（薬生安通知）、下線_____部：追記箇所（自主改訂）

改訂後	改訂前
<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)～(3)省略（現行通り） (4)「3. 相互作用（2）併用注意1）」に示す薬剤との併用 [乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。] (5)他の糖尿病用薬を投与中の患者（「3. 相互作用（2）併用注意」、「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照） (6)軽度～中等度の腎機能障害 [乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。]（「用法及び用量に関連する使用上の注意」、「2. 重要な基本的注意」の項参照） (7)軽度～中等度の肝機能障害 [乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。]（「2. 重要な基本的注意」の項参照） (8)高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照）</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)～(3)省略 (4)「3. 相互作用（1）」に示す薬剤との併用 [乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。] (5)他の糖尿病用薬を投与中の患者（「3. 相互作用」、「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）</p>

5. 「重要な基本的注意」の項の記載を一部改訂し、以下のように改めました。

下線_____部：追記箇所（薬生安通知）、下線_____部：追記箇所（自主改訂）、下線_____部：削除箇所

改訂後	改訂前
<p>2. 重要な基本的注意 (1)まれに重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがある。<u>リスク因子としては、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、高齢者等が知られている。特に、脱水、過度のアルコール摂取等により患者の状態が急変することもある</u>ので、以下の点に注意すること。（「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照） 1)本剤の投与開始前及びその後も投与中は定期的に、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、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>（「禁忌」、「用法及び用量に関連する使用上の注意」、「5. 高齢者への投与」の項参照） 2)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。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。（「3. 相互作用（2）併用注意」の項参照） 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。 ・過度のアルコール摂取を避けること。（「禁忌」、「3. 相互作用（1）併用禁忌」の項参照） ・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。（「禁忌」の項参照）</p>	<p>2. 重要な基本的注意 (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。 1)過度のアルコール摂取を避けること。（「禁忌」の項参照） 2)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。（「禁忌」の項参照）</p>

前ページの続き

下線_____部：追記箇所（薬生安通知）、下線_____部：追記箇所（自主改訂）、下線_____部：削除箇所

改訂後	改訂前
<p>・乳酸アシドーシスの症状（<u>胃腸障害、倦怠感、筋肉痛、過呼吸等</u>）があらわれた場合には、直ちに受診すること。（「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）</p> <p>4) 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。</p> <p>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（2）併用注意」の項参照）</p> <p>（2）～（6）省略（現行の（5）～（9）を繰り上げ）</p>	<p>3) 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。（「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）</p> <p>（2）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。</p> <p>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）</p> <p>（3）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。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。（「3. 相互作用」の項参照）</p> <p>（4）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腎機能や患者の状態に十分注意して投与の適否を検討すること。腎機能は、eGFRや血清クレアチニン値等を参考に判断すること。</p> <p>（5）～（9）省略</p>

6. 「相互作用」の項の記載を一部改訂し、以下のように改めました。

下線_____部：追記箇所（薬生安通知）、下線_____部：追記箇所（自主改訂）、下線_____部：削除箇所

改訂後	改訂前																														
<p>3. 相互作用</p> <p>(1) <u>併用禁忌（併用しないこと）</u></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 20%;">薬剤名等</th> <th style="width: 30%;">臨床症状・措置方法</th> <th style="width: 50%;">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アルコール（<u>過度の摂取</u>）</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) <u>併用注意（併用に注意すること）</u></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;"></th> <th style="width: 20%;">薬剤名等</th> <th style="width: 20%;">臨床症状・措置方法</th> <th style="width: 50%;">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td colspan="3">(1)～(3)省略（現行通り）</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>省略（現行通り）</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（ <u>過度の摂取</u> ）	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（現行通り）			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	省略（現行通り）	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</p> <p>該当箇所なし</p> <p><u>併用注意（併用に注意すること）</u></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;"></th> <th style="width: 20%;">薬剤名等</th> <th style="width: 20%;">臨床症状・措置方法</th> <th style="width: 50%;">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td colspan="3">(1)～(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>省略</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	省略	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（ <u>過度の摂取</u> ）	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（現行通り）																														
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	省略（現行通り）	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	省略	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。																												

7. 「高齢者への投与」の項の記載を一部改訂し、以下のように改めました。

下線_____部：追記箇所（薬生安通知）、下線_____部：追記箇所（自主改訂）、下線_____部：削除箇所

改訂後	改訂前
<p>5. 高齢者への投与</p> <p><u>高齢者では、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。これらの状態では乳酸アシドーシスを起こしやすいので、以下の点に注意すること。</u></p> <p>(1) <u>本剤の投与開始前、投与中は定期的に、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や肝機能を確認するなど十分に観察しながら慎重に投与すること。</u> <u>[メトホルミン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。また、肝機能の低下により乳酸の代謝能が低下する。]</u></p> <p>(2) <u>腎機能や脱水症状等患者の状態に十分注意して投与の中止や減量を検討すること。特に75歳以上の高齢者では、乳酸アシドーシスが多く報告されており、予後も不良であることが多いため、本剤投与の適否をより慎重に判断すること。</u></p> <p>(3) <u>血清クレアチニン値が正常範囲内であっても、年齢によっては実際の腎機能が低下していることがあるので、eGFR等も考慮して、慎重に患者の状態を観察すること。</u></p>	<p>5. 高齢者への投与</p> <p><u>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。</u></p>

8. 「薬物動態」の「腎機能障害患者」の項を新設しました。

下線_____部：追記箇所（自主改訂）

改訂後	改訂前																				
<p>●薬物動態</p> <p>3. <u>腎機能障害患者（外国人データ）³⁾</u></p> <p>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。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)</th> <th style="text-align: center;">$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)</th> <th style="text-align: center;">$t_{1/2}$ (hr)</th> <th style="text-align: center;">CL_R (mL/min)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">腎機能正常者 (3例)</td> <td style="text-align: center;">1.64 ±0.50</td> <td style="text-align: center;">11.22 ±3.19</td> <td style="text-align: center;">11.2 ±5.2</td> <td style="text-align: center;">394.7 ±83.8</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">軽度腎機能障害者 (5例)</td> <td style="text-align: center;">1.86 ±0.52</td> <td style="text-align: center;">13.22 ±2.00</td> <td style="text-align: center;">17.3 ±21.2</td> <td style="text-align: center;">383.6 ±122.3</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">中等度腎機能障害者 (4例)</td> <td style="text-align: center;">4.12 ±1.83</td> <td style="text-align: center;">58.30 ±36.58</td> <td style="text-align: center;">16.2 ±7.6</td> <td style="text-align: center;">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 (注)本剤の用法・用量：1日量500mg(2～3回食後に分割経口投与)より開始し、1日最高投与量は750mgである。</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>該当箇所なし</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																	

●主要文献

3) Sambol N.C. et al. : J. Clin. Pharmacol. **35**(11), 1094, 1995

<改訂理由>

1. 令和元年6月18日付 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知による改訂

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が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。

さらに、禁忌を含む本剤の注意喚起*については、1日最高投与量が2,250mgのメトホルミン製剤と同一に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。

*本剤の1日最高用量は、引き続き750mgです。

2. 自主改訂による改訂

- ・相互作用相手薬との記載の整合を図るため、薬剤名等を追記しました。
- ・中等度の腎機能障害のある患者への使用にあたり有用な情報として腎機能別の曝露量を「薬物動態」の項に追記しました。

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

- DSU の掲載：今回の改訂内容につきましては、DRUG SAFETY UPDATE 医薬品安全対策情報 No.281（2019年7月）に掲載される予定です。

- 改訂添付文書情報：最新の添付文書は以下のホームページに掲載致します。

- ・ 日本ケミファホームページ「医療関係者向けサイト」(<http://www.nc-medical.com/>)
- ・ 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>)

PMDA による医薬品医療機器情報配信サービス「PMDA メディナビ」にご登録いただきますと、医薬品の重要な安全性情報がタイムリーにメール配信されます。

(<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/medi-navi/0007.html>)