

添付文書改訂のお知らせ 〔使用上の注意〕改訂のお知らせ

ビグアナイド系経口血糖降下剤

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〔ニプロ〕

メトホルミン塩酸塩錠500mgMT〔ニプロ〕

2019年7月

ニプロ株式会社

このたび、標記製品の添付文書を令和元年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(薬生安通知)並びに自主改訂により下記のとおり改訂致しましたのでお知らせ申し上げます。

本剤のご使用に際しましては、添付文書の各項を十分ご覧くださいますようお願い申し上げます。

<改訂のポイント>

○薬生安通知による改訂

- ・本剤の投与が禁忌となる腎機能の程度の見直し
- ・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等を含め、乳酸アシドーシスに関する現行の使用上の注意を整理

○自主改訂

- ・相互作用(併用注意)：「ビクテグラビル」の追記等

○その他

- ・薬物動態の項に腎機能障害患者における薬物動態パラメータを追記

記

〔使用上の注意〕の改訂

改訂後 (_____ 下線：薬生安通知による追加記載 _____ 下線：自主改訂による追加記載)	改訂前 (_____ 下線：削除)
<p>禁忌(次の患者には投与しないこと)</p> <ol style="list-style-type: none">次に示す患者〔<u>乳酸アシドーシスを起こしやすい。</u>〕 〔<u>2.重要な基本的注意</u>〕、〔<u>4.副作用 1) 重大な副作用</u>〕の項参照)<ol style="list-style-type: none">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)〔<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>〕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。</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。</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)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。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)2.～6. 現行のとおり	<p>禁忌(次の患者には投与しないこと)</p> <ol style="list-style-type: none">次に示す状態の患者〔<u>乳酸アシドーシスを起こしやすい。</u>〕<ol style="list-style-type: none">乳酸アシドーシスの既往中等度以上の腎機能障害〔<u>腎臓における本剤の排泄が減少する。</u>〕(〔<u>2.重要な基本的注意</u>〕の項参照)透析患者(腹膜透析を含む)〔<u>高い血中濃度が持続するおそれがある。</u>〕重度の肝機能障害〔<u>肝臓における乳酸の代謝能が低下する。</u>〕(〔<u>2.重要な基本的注意</u>〕の項参照)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>乳酸産生が増加する。</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>〕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2.～6. 略

改訂後 (_____ 下線：薬生安通知による追加記載)
 (_____ 下線：自主改訂による追加記載)

改訂前 (_____ 下線：削除)

<用法・用量に関連する使用上の注意>

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45 mL/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。(「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)

- ・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。

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

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	1,500mg
30 ≤ eGFR < 45	750mg

(該当の項目なし)

【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
 1)～2) 現行のとおり
 3) 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・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)
 4)～6) 現行のとおり
 7)「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。]
 8) 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)

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。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)

【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
 1)～2) 略
 3) 軽度の腎機能障害[乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。](「2.重要な基本的注意」の項参照)
 4)～6) 略
 7)「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。]
 8) 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)

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)

改訂後 (_____ 下線：薬生安通知による追加記載)
 (_____ 下線：自主改訂による追加記載)

改訂前 (_____ 下線：削除)

- (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。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。〔禁忌〕、〔用法・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)
 - ・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。〔4.副作用 1)重大な副作用〕の項参照)
- (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。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)
- 2)～6) 現行の6)～10)のとおり

- (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)
- 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。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)
- 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)
- 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以下の点に注意すること。〔5.高齢者への投与〕の項参照)
- (1)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。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。〔他社が実施した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。〕
- (2)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。
- 5)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。
- 6)～10) 略

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
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。

3. 相互作用

(該当の項目なし)

改訂後 (_____ 下線：薬生安通知による追加記載 ~~~~~ 下線：自主改訂による追加記載)				改訂前 (..... 下線：削除)			
2) 併用注意 (併用に注意すること)				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		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
(4)	シメチジン ドルテグラビル ビクテグラビル バンデタニブ	現行のとおり	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。	4)	シメチジン ドルテグラビル バンデタニブ	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。

「使用上の注意」以外の改訂

改訂後 (_____ 下線：改訂箇所)					改訂前
【薬物動態】					【薬物動態】
2. 腎機能障害患者 (外国人データ)					(該当の項目なし)
腎機能正常者(クレアチンクリアランス： <u>> 90 mL/min</u>)、軽度(クレアチンクリアランス： <u>61 ~ 90 mL/min</u>)及び中等度(クレアチンクリアランス： <u>31 ~ 60 mL/min</u>)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⁾					
	<u>C_{max}</u> (<u>μg/mL</u>)	<u>AUC_{0→∞}</u> (<u>μg·h/mL</u>)	<u>T_{1/2}</u> (<u>h</u>)	<u>CL_R</u> (<u>mL/min</u>)	
<u>腎機能正常者(3例)</u>	<u>1.64 ± 0.50</u>	<u>11.22 ± 3.19</u>	<u>11.2 ± 5.2</u>	<u>394.7 ± 83.8</u>	
<u>軽度腎機能障害者(5例)</u>	<u>1.86 ± 0.52</u>	<u>13.22 ± 2.00</u>	<u>17.3 ± 21.2</u>	<u>383.6 ± 122.3</u>	
<u>中等度腎機能障害者(4例)</u>	<u>4.12 ± 1.83</u>	<u>58.30 ± 36.58</u>	<u>16.2 ± 7.6</u>	<u>108.3 ± 57.2</u>	
平均值 ± 標準偏差 CL _R ：腎クリアランス					

(参考文献)

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

【改訂の理由】

○「禁忌」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用(併用禁忌)」の項

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。

○「相互作用(併用注意)」の項

相手薬との整合を図り、併用に注意すべき薬剤として、「ビクテグラビル」を追記するとともに、機序・危険因子を記載整備致しました。

○「薬物動態」の項

使用上の注意改訂に伴い、腎機能障害患者における薬物動態パラメータを追記致しました。

以上

【適正使用のための資材】

今回の「使用上の注意」改訂に伴い、RMPの追加のリスク最小化活動に用いる下記資材を改訂致しました。改訂後の資材は当社ホームページ(<http://www.nipro.co.jp/>)に掲載しています。

○医療関係者向け資材：

- ・メトホルミン塩酸塩錠250mgMT「ニプロ」メトホルミン塩酸塩錠500mgMT「ニプロ」
適正使用のお願い－乳酸アシドーシス・低血糖・消化器症状について－
- ・投与時のチェックシート

○患者向け資材：

- ・メトホルミン塩酸塩錠250mgMT・500mgMT「ニプロ」を服用される患者さんへ
- ・メトホルミン塩酸塩錠250mgMT・500mgMT「ニプロ」を服用されるお子さんと保護者の方へ

今後とも当社製品のご使用にあたって副作用等の有害事象をご経験の際には、当社MRまで、できるだけ速やかにご連絡くださいますようお願い申し上げます。

◎DSU(医薬品安全対策情報)No.281掲載 (令和元年7月発行予定)

◎流通の関係上、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでに日数を要することもございますので、何卒ご了承くださいませようお願い申し上げます。

◎改訂後の添付文書情報は当社ホームページ(<http://www.nipro.co.jp/>)に掲載しています。また医薬品医療機器総合機構ホームページ(<http://www.pmda.go.jp/>)にも掲載されます。