

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 250mg MT「DSEP」

メトホルミン塩酸塩錠 500mg MT「DSEP」

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

2019年6月

製造販売元 第一三共エスファ株式会社
販売提携 第一三共株式会社

このたび、標記製品の「使用上の注意」の一部を改訂いたしましたので、ご連絡申し上げます。
つきましては、今後のご使用に際しご参照いただくとともに、副作用等の治療上好ましくない有害事象をご経験の際には、弊社MRに速やかにご連絡くださいますようお願い申し上げます。

1. 改訂の概要

- (1) 「禁忌」の項の「中等度以上の腎機能障害」を「重度の腎機能障害 (eGFR30mL/min/1.73m²未満) に変更し、各禁忌の患者及びその根拠について記載整備しました《厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知 (以下薬生安通知) 》。
- (2) 「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の使用上の注意を記載しました《薬生安通知》。
- (3) 「慎重投与」の項の「軽度の腎機能障害」を「軽度～中等度の腎機能障害」に変更しました《薬生安通知》。
- (4) 「重要な基本的注意」の項の「重篤な乳酸アシドーシス」に対して、リスク因子、症状、投与開始時及び投与中の定期的な検査 (腎・肝機能) と投与量の調節並びに患者及びその家族への指導等を追記しました《薬生安通知》。
- (5) 「相互作用 (併用禁忌)」の項を新設し、「アルコール (過度の摂取)」を記載しました《薬生安通知》。
- (6) 「相互作用 (併用注意)」の項の4) ビクテグラビルを追記し、「機序・危険因子」の項を記載整備しました《自主改訂》。
- (7) 「薬物動態」の項に、「用法・用量に関連する使用上の注意」の「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」の設定のための根拠となる情報を追記しました《自主改訂》。

2. 改訂内容〔() 薬生安通知、() 自主改訂、() 削除〕

| 改 訂 後 | 改 訂 前 | | | | | | |
|--|---|------------|----------------|---------|----------------|-------|---|
| <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。〕 〔<u>重要な基本的注意</u>〕、〔<u>重大な副作用</u>〕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(eGFR30mL/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>(3) <u>重度の肝機能障害のある患者〔肝臓における乳酸の代謝能が低下する。〕</u></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>嫌气的解糖の亢進により乳酸産生が増加する。〕</u></u></p> <p>(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></p> <p>(6) <u>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。また、脱水状態を来すことがある。〕</u>〔<u>併用禁忌</u>〕の項参照〕</p> <p>2.～6. 現行通り</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。〕</p> <p>(1) <u>乳酸アシドーシスの既往</u></p> <p>(2) <u>中等度以上の腎機能障害〔腎臓における本剤の排泄が減少する。〕</u>〔<u>重要な基本的注意</u>〕の項参照〕</p> <p>(3) <u>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。〕</u></p> <p>(4) <u>重度の肝機能障害〔肝臓における乳酸の代謝能が低下する。〕</u>〔<u>重要な基本的注意</u>〕の項参照〕</p> <p>(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>乳酸産生が増加する。〕</u></u></p> <p>(6) <u>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。〕</u></p> <p>(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. 略</p> | | | | | | |
| <p style="text-align: center;">【用法・用量】</p> <p>(変更なし)</p> <p style="text-align: center;">〈用法・用量に関連する使用上の注意〉</p> <p><u>中等度の腎機能障害のある患者(eGFR30mL/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>〔<u>重要な基本的注意</u>〕、〔<u>重大な副作用</u>〕、〔<u>薬物動態</u>〕の項参照〕</p> <p>・投与は、少量より開始すること。</p> <p>・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。</p> <p>・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> <p><u>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</u></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;">1,500mg</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 | 1,500mg | 30 ≤ eGFR < 45 | 750mg | <p style="text-align: center;">【用法・用量】</p> <p>通常、成人にはメトホルミン塩酸塩として1日500mgより開始し、1日2～3回に分割して食直前又は食後に経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、通常1日750～1,500mgとする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日最高投与量は2,250mgまでとする。通常、10歳以上の小児にはメトホルミン塩酸塩として1日500mgより開始し、1日2～3回に分割して食直前又は食後に経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、通常1日500～1,500mgとする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日最高投与量は2,000mgまでとする。</p> <p>(新設)</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 | 1,500mg | | | | | | |
| 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)</p> <p>次に掲げる状態の患者</p> <p>(1)～(2) 現行通り</p> <p>(3) <u>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。〕</u>〔<u>用法・用量に関連する使用上の注意</u>〕、〔<u>重要な基本的注意</u>〕の項参照〕</p> <p>(4)～(6) 現行通り</p> <p>(7) <u>〔併用注意〕1)に示す薬剤との併用〔<u>乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。〕</u></u></p> <p>(8) <u>他の糖尿病用薬を投与中の患者</u>〔<u>併用注意</u>〕、〔<u>重大な副作用</u>〕の項参照〕</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)</p> <p>次に掲げる状態の患者</p> <p>(1)～(2) 略</p> <p>(3) <u>軽度の腎機能障害〔<u>乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。〕</u></u>〔<u>重要な基本的注意</u>〕の項参照〕</p> <p>(4)～(6) 略</p> <p>(7) <u>〔相互作用〕(1)に示す薬剤との併用〔<u>乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。〕</u></u></p> <p>(8) <u>他の糖尿病用薬を投与中の患者</u>〔<u>相互作用</u>〕、〔<u>重大な副作用</u>〕の項参照〕</p> | | | | | | |

| 改訂後 | 改訂前 |
|---|--|
| <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。<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ので、以下の点に注意すること。〔「重大な副作用」の項参照〕</u></p> <p>1) <u>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」,「高齢者への投与」の項参照〕</u></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。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。〔「併用注意」の項参照〕</u></p> <p>3) <u>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。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・<u>過度のアルコール摂取を避けること。〔「禁忌」,「併用禁忌」の項参照〕</u> ・<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。〔「禁忌」の項参照〕</u> ・<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。〔「重大な副作用」の項参照〕</u> <p>4) <u>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。〔「併用注意」の項参照〕</u></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) 現行通り</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。〔「禁忌」の項参照〕</u> 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。〔「禁忌」の項参照〕</u> 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。〔「重大な副作用」の項参照〕</u> <p>(2) <u>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。〔「相互作用」の項参照〕</u></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。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。〔「相互作用」の項参照〕</u></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。〔「高齢者への投与」の項参照〕</u></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。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) 略</p> |

| 改訂後 | | | | 改訂前 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|--|--|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------------|-------------------------|---|---------------------------------------|--|--|---|------------|--------------|-----------|------------|-----------|-------------|---------------|-----------|----------------------------|--|--|---|--|--|--|
| 3. 相互作用 (1) 併用禁忌 (併用しないこと) <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> | | | | 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 (新設) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 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。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| (2) 併用注意 (併用に注意すること) <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>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 | 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。 | 併用注意 (併用に注意すること) <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>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 | 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 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 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 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 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。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 【薬物動態】 1. 生物学的同等性試験 (1)～(2) 現行通り 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:>90 mL/min)、軽度(クレアチニンクリアランス:61～90 mL/min)及び中等度(クレアチニンクリアランス:31～60 mL/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。 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>C_{max} (μg/mL)</th> <th>AUC_{0-∞} (μg·h/mL)</th> <th>T_{1/2} (h)</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> 平均値±標準偏差 CL _R : 腎クリアランス | | | | | C _{max} (μg/mL) | AUC _{0-∞} (μg·h/mL) | T _{1/2} (h) | 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 | 【薬物動態】 生物学的同等性試験 1.～2. 略 | | | |
| | C _{max} (μg/mL) | AUC _{0-∞} (μg·h/mL) | T _{1/2} (h) | 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】 1)～2) 現行通り 3) Sambol N C, et al.:J.Clin.Pharmacol.1995;35:1094-1102 4)～5) 現行の3)～4) | | | | 【主要文献】 1)～4) 略 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

☆最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>) もしくは弊社ホームページ (<https://www.daiichisankyo-ep.co.jp/>) に掲載しておりますので、併せてご参照いただきますようお願い申し上げます。

なお、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。
<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/medi-navi/0007.html>



【お問い合わせ先】

第一三共エスファ株式会社 お客様相談室 ☎ 0120-100-601 受付時間:平日9:00～17:30(土・日・祝日・弊社休日を除く)

【夜間・休日 緊急時のお問い合わせ先】

日本中毒情報センター第一三共エスファ受付 ☎ 0120-856-838 受付時間:平日17:30～翌9:00及び土・日・祝日・弊社休日

製造販売元

第一三共エスファ株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1

販売提携



第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1

EPMET1N00501-1

2019年6月作成