

メトグルコ錠250mg 適正使用のお願い

大日本住友製薬株式会社

メトグルコの使用にあたっては、乳酸アシドーシスの発現を避けるため、2011年1月の適正使用のお願いの情報伝達、2011年6月の添付文書の改訂により、高齢者、腎機能の悪化や脱水に関する注意喚起を実施するなど、発売開始以来継続して適正使用推進活動を行ってまいりました。

一方で、その後も本剤の投与禁忌に該当する患者への投与例において乳酸アシドーシスの発現が報告されています。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。**

2011年11月末までに報告された重篤な乳酸アシドーシスの症例では、飲酒量の増加、経口摂取不良、食欲不振や嘔吐等による脱水症状が発現前に認められた例がありました。また血液透析施行中を含む重度の腎機能障害がある患者、慢性心不全で治療中の患者への投与例がありました。これらは「禁忌」に該当する患者になりますので、以下の注意事項を遵守いただきますよう重ねてお願い申し上げます。

➤ **透析患者、中等度以上の腎機能障害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。

高齢者では、潜在的に腎機能が低下していることが多いことから、十分に患者の状態を観察するようにしてください。

➤ **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への投与は禁忌です。

発熱、下痢、嘔吐の場合、または食欲不振のため食事が摂れない(シックデイ*)場合には、脱水をきた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。

上記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。

➤ **過度のアルコール摂取は控えるよう患者にご指導ください。**

アルコールの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。

➤ **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。**

禁忌の対象の確認には「投与時チェックシート」をご活用下さい。

症例の概要はP.2、シックデイについてはP.3をご参照ください。

■乳酸アシドーシスが疑われた症例の概要

【症例1】

患者	経過及び処置（下線：発現日）
性・年齢 男・50代 使用理由 糖尿病 合併症 高血圧 高脂血症 1日投与量・投与期間 1500mg・57日間	投与約8ヵ月前 HbA1c：5.6%、乳酸 8.2mg/dL 糖尿病、高血圧、高脂血症でA院通院中。 投与約6ヵ月前 インスリン製剤を中止し、メトホルミン塩酸塩(750mg/日)等の投与を開始。HbA1c：5.9%。 投与開始日 HbA1c：5.8%。メトホルミン塩酸塩を本剤(1500mg/日)に変更。 投与56日目 夕方から食欲不振、嘔吐。 投与57日目 朝より体調不良で横になっていた。 (投与中止日) 夕方、視力低下あり近医受診(緊急搬送)。Cr：13.6、K：9.3にて当院紹介搬送。 JCS I-3、BP：50台、PR：30-40。体外式ペースメーカー挿入。ICUにて緊急透析開始。ノルアドレナリン持続投与。 4時間透析後、BUN：76、Cr：7.67、K：5.9。透析後、自己脈出現。 中止1日後 朝から透析6時間施行。 中止2日後 朝から透析4時間施行。透析中から尿量増加がみられた。(高カリウム血症回復) 中止15日後 退院、外来通院予定。(乳酸アシドーシス回復、急性腎不全軽快)
併用薬：カンデサルタン シレキセチル・アムロジピンベシル酸塩配合剤、アログリプチン安息香酸塩、アトルバスタチンカルシウム水和物	

臨床検査項目	投与開始日	投与36日目	投与57日目	中止1日後	中止2日後	中止12日後
BUN(mg/dL)	39.8	20.5	121	38	59	14
血清クレアチニン(mg/dL)	1.15	1.41	14.16	3.63	5.61	1.64
K(mEq/L)	5.2	4.4	9.6	—	4.2	3.0
pH	—	—	6.683	7.433	7.455	7.425
血清乳酸値(mg/dL)	—	—	180.0	16.2	20.7	15.3

【症例2】

患者	経過及び処置（下線：発現日）
性・年齢 男・60代 使用理由 糖尿病 合併症 肝硬変 慢性C型肝炎 慢性腎不全 アルコール依存症 高血圧 1日投与量・投与期間 750mg・109日間	投与約8年前 慢性C型肝炎に対してインターフェロンアルファ-2b(遺伝子組換え)、リバビリンで治療歴あり。 投与約半年前 アルコール飲酒後の意識障害、ショックから心肺停止状態(CPA)となり当院へ救急搬送、ICU入室にて対応し救命された。 以後、外来では禁酒指導をしていた。 投与約4ヵ月前 メトホルミン塩酸塩の投与開始。 投与開始日 メトホルミン塩酸塩を本剤(750mg/日)に変更。 投与108日目 朝食後、昼にアルコール飲酒*し、その後から動悸を自覚、症状改善せず当院ERを受診。動悸、低血糖あり、血圧低下あり。ABG 7.233/PO ₂ 112.0、PCO ₂ 15.5、HCO ₃ 6.3、BE-19.9、乳酸 158.0mg/dL。 投与109日目 乳酸アシドーシスのため入院。乳酸アシドーシスとしてはアルコール、本剤、腎不全が影響。本剤の投与中止、ビタミンB ₁ 誘導体静注など施行。輸液、ビタミンB ₁ 誘導体などによく反応し、BPも回復し、改善。 中止3日後 乳酸アシドーシス回復。 中止5日後 退院。
併用薬：グリメピリド、ボグリボース、ピオグリタゾン塩酸塩、カンデサルタン シレキセチル、アロプリノール、トリクロルメチアジド等	

*飲酒量は不明。

臨床検査項目	投与90日目	投与108日目	投与109日目	中止1日後	中止3日後
AST(GOT) (IU/L)	59	476	1604	1462	322
ALT(GPT) (IU/L)	84	391	679	688	384
γ-GTP(IU/L)	326	344	—	366	294
BUN(mg/dL)	8.0	32.2	30.4	19.3	13.1
血清クレアチニン(mg/dL)	1.36	3.27	2.93	1.71	1.22
動脈血pH	—	7.233	7.336	7.495	7.474
血清乳酸値(mg/dL)	—	158.0	112.0	20.0	10.0

【警告】

重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがある。
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。
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。

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。〕
 - 1)乳酸アシドーシスの既往
 - 2)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。〕
 - 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)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。〕
 - 5)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〔乳酸産生が増加する。〕
 - 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。〕
 - 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
- (2)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〔輸液、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須である。〕
- (3)重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。また、乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕
- (4)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。〕
- (5)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
- (6)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

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

次に掲げる患者又は状態

- (1)不規則な食事摂取、食事摂取量の不足〔低血糖を起こすおそれがある。〕
- (2)激しい筋肉運動〔低血糖を起こすおそれがある。〕
- (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。〕
- (4)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。〕
- (5)感染症〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。〕
- (6)高齢者
- (7)「相互作用」(1)に示す薬剤との併用(ヨード造影剤、腎毒性の強い抗生物質(ゲンタマイシン等))〔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

2. 重要な基本的注意

- (1)まれに**重篤な乳酸アシドーシス、低血糖症状**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

糖症状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。

- (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)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。
- (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開始後は以下の点に注意すること。
 - 1)腎機能や患者の状態に十分注意して投与量の調節を検討すること。
 - 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。
(略)

4. 副作用

(1)重大な副作用

1)乳酸アシドーシス(頻度不明)

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。一般的に発現する臨床症状は様々であるが、胃腸症状、倦怠感、筋肉痛、過呼吸等の症状がみられることが多く、これらの症状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、乳酸の測定結果等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。
(略)

5. 高齢者への投与

高齢者では、腎機能、肝機能等が低下していることが多く、乳酸アシドーシスがあらわれやすいので、以下の点に注意すること。

- (1)本剤の投与前、投与開始後は定期的に、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。〔本剤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。〕
- (2)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、より慎重に判断すること。〔国内における本剤の承認時までの臨床試験において、75歳以上の高齢者への1日1,500mgを超える用量の使用経験は限られている。〕
- (3)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。

「使用上の注意」の全文は添付文書をご参照ください。

〈製品に関するお問い合わせ先〉

くすり情報センター

TEL 0120-034-389

受付時間/月～金 9:00～18:30(祝・祭日を除く)

【医療情報サイト】<http://ds-pharma.jp/>

製造販売元

大日本住友製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町 2-6-8