

調査結果報告書

令和元年 5 月 21 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

I. 品目の概要

[販 売 名]	別添 1 のとおり
[一 般 名]	別添 1 のとおり
[承認取得者]	別添 1 のとおり
[効能・効果]	別添 1 のとおり
[用法・用量]	別添 1 のとおり
[備 考]	特になし
[調査担当部]	医薬品安全対策第一部

II. 今回の調査の経緯

メトホルミン塩酸塩（以下、「メトホルミン」）は、ビグアナイド系の糖尿病用薬であり、1959 年にフランスで製造販売承認されて以来、2018 年末現在、米国、EU を含む 100 以上の国・地域で製造販売承認されている。本邦では、1961 年 1 月にメトホルミンを含有する医薬品としてメルビン錠等が製造販売承認されて以来、複数の医薬品が臨床使用されている。1970 年代、海外でビグアナイド系薬剤であるフェンホルミン塩酸塩による乳酸アシドーシスの死亡例が複数報告された以降、乳酸アシドーシスのリスクを最小化する目的で、国内外のメトホルミンの添付文書において、使用患者、投与量等を制限する注意が記載された。本邦における乳酸アシドーシスに関する添付文書改訂の過程においては、腎機能障害患者ではメトホルミンの排泄が遅延し血中濃度が上昇することから、乳酸アシドーシスのリスクがさらに高まることが懸念されたため、1977 年 5 月に腎機能障害患者に関する禁忌が「重篤な腎機能障害患者」から「軽度を含む腎機能障害患者」に変更される等、腎機能障害患者に対する使用制限の強化が行われた。

近年、海外において、腎機能障害患者におけるメトホルミンの安全性に関する最新の科学的知見に基づき、腎機能障害患者に対するメトホルミンの使用制限が見直されている。2016 年 4 月には米国食品医薬品局（以下、「FDA」）が、同年 10 月には欧州医薬品庁（以下、「EMA」）がそれぞれ、公表文献等をレビューした結果、軽度から中等度の腎機能障害患者ではメトホルミンの使用は可能と結論付け、禁忌を推算糸球体濾過量（以下、「eGFR¹」）が 30 mL/min/1.73m² 未満の患者に限定するとともに、軽度から中等度の腎機能障害患者へ使用

¹ EMA の Assessment Report (EMA/867221/2016)では、GFR (mL/min) で記載されているが、全ての GFR の値は平均体表面積 1.73 m² で補正されている旨の注釈が付されている。

する際の注意を追加するための添付文書の改訂を行う旨を公表した。当該公表内容に基づき、欧米では、メトホルミンを含有する全医薬品の添付文書について改訂が行われた。

以上の欧米の状況を踏まえ、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課は2018年12月14日付けで独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に対して、「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」を依頼し、機構は当該依頼に基づく調査及び添付文書改訂の必要性の検討を行った。

なお、機構は、調査において専門協議を実施しており、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付け20達第8号）の規定により、指名した。

III. 機構における調査の概略

1. 欧米における措置

公表文献のレビュー等に基づくFDA及びEMAの主な見解・対応は、以下のとおりである。また、当該検討結果を踏まえた欧米におけるメトホルミン含有製剤の添付文書の記載状況は、別添2のとおりである。

1.1 FDAの主な見解・対応²

- 軽度から中等度の腎機能障害患者においてメトホルミンが安全に使用される旨を添付文書に反映する。
- メトホルミン投与の可否判断のための腎機能評価については、血中クレアチニン値に基づく評価から、患者の年齢、性別、人種又は体重等の他の重要な因子も考慮したeGFR等による評価に変更することを推奨する。
- メトホルミンの使用患者における腎機能評価の方法及びタイミングについて、以下の注意事項を添付文書に追加する。
 - 投与開始前に、eGFRを確認すること。
 - eGFR 30 mL/min/1.73m²未満の患者は、禁忌であること。
 - eGFR 30–45 mL/min/1.73m²の患者には、メトホルミンの投与開始は推奨しない。
 - メトホルミンの使用患者は、少なくとも年1回はeGFRを確認すること。腎機能障害のリスクが高い患者（高齢者等）では、より頻回に確認すること。
 - メトホルミン使用中にeGFRが45 mL/min/1.73m²未満に低下した場合は、治療継続のベネフィットとリスクを評価すること。さらに30 mL/min/1.73m²未満に低下した場合は、メトホルミンの投与を中止すること。
 - eGFR 30–60 mL/min/1.73m²の患者、肝疾患、アルコール依存症又は心不全の既往歴のある患者、並びに動脈内にヨード造影剤を投与予定の患者においては、

² FDA Drug Safety Communications (<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM494140.pdf>（最終確認日：2019年4月1日））

ヨード造影時又はヨード造影前にメトホルミンを中止すること。造影の48時間以降にeGFRを再評価し、腎機能が安定していればメトホルミンの投与を再開すること。

1.2 EMAの主な見解・対応³

- 中等度の腎機能障害患者（GFR 30–59 mL/min）では、メトホルミンの使用は可能とする。GFR 30 mL/min 未満では、引き続き禁忌とする。投与開始前、その後も少なくとも1年に1回は、GFRを評価すべきである。
- 製品情報に新たに示す推奨用量に応じ、中等度の腎機能障害患者ではメトホルミンの減量を考慮すべきである。なお、製品情報には、投与開始前及び投与中に評価すべき乳酸アシドーシスのリスク因子も記載されている。
- 腎機能障害患者にメトホルミンを含有する配合剤を使用する場合には、配合剤に含まれる他の有効成分に関する効果及び使用上の制限、メトホルミン含量を踏まえた腎機能障害患者での当該配合剤での用量調節の可否、単剤併用への変更を考慮すべきである。

2. 国内添付文書の記載状況

本邦では、メトホルミンを含有する医薬品として、1日最高用量を750 mgとする製剤（販売名：グリコラン錠 250 mg 他、以下、「低投与量製剤」）、1日最高用量を2,250 mgとする製剤（販売名：メトグルコ錠 250 mg 他、以下、「高投与量製剤」）及び他の糖尿病用薬との配合剤が製造販売されている（別添1参照）。メトホルミンの添付文書における乳酸アシドーシス関連の記載状況は、別添3のとおりである。

腎機能障害患者への使用については、低投与量製剤では軽度から重度の腎機能障害患者が禁忌に設定されているが、高投与量製剤では中等度以上の腎機能障害患者が禁忌に設定されている。低投与量製剤と高投与量製剤の禁忌の差異は、低投与量製剤（1961年1月承認）より後に製造販売承認申請されたメトグルコ錠 250 mg（2010年1月承認）の製造販売承認審査において、国内臨床試験成績等を踏まえ、軽度の腎機能障害患者については投与が可能と判断されたことによるものである（メトグルコ錠 250 mg 審査報告書⁴参照）。なお、肝機能障害患者及び高齢者への使用についても、低投与量製剤では軽度から重度の肝機能障害患者及び高齢者が、高投与量製剤では重度の肝機能障害患者が禁忌に設定されており、同様の理由により、高投与量製剤に比べ低投与量製剤でより厳しい制限が課されている。

3. 腎機能障害患者における薬物動態

メトホルミンは腎排泄型の薬剤であるため、腎機能障害がメトホルミンの薬物動態に及

3 EMA/868987/2016 (https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/metformin-article-31-referral-use-metformin-treat-diabetes-now-expanded-patients-moderately-reduced_en.pdf (最終確認日：2019年4月1日))

4 http://www.pmda.go.jp/drugs/2010/P201000009/40009300_22200AMX00234_A100_1.pdf (最終確認日：2019年4月1日)

ばす影響について調査した。

① 腎機能障害者での薬物動態 (J.Clin.Pharmacol. 1995; 35 : 1094-102)

腎機能正常又は腎機能障害を有する外国人を対象にメトホルミン 850 mg を単回経口投与したときの薬物動態が年齢層別に検討された。被験者背景 (年齢、腎機能) 及び血漿中メトホルミンの薬物動態パラメータは、表 1 のとおりであった。中等度の腎機能障害までは、腎機能障害の程度に伴い、メトホルミンのクリアランスは減少し、 C_{max} 及び AUC_{inf} は増加した。

表 1 メトホルミン 850 mg 単回投与試験における被験者背景及び血漿中メトホルミン薬物動態パラメータ

腎機能区分 ^{a)} (年齢区分 ^{b)})	腎機能正常 (年齢区分 A)	腎機能正常 (年例区分 B)	軽度 腎機能障害 (年齢区分 B)	中等度 腎機能障害 (年齢区分 B)	重度 腎機能障害 (年齢区分 B)
例数	6	3	5	4	6
年齢 (歳)	27.5±4.8	42.7±9.1	42.0±11.0	45.5±6.1	38.3±13.6
CCr (mL/min)	111.5±8.1	101.6±1.2	73.0±6.8	41.4±9.4	21.8±5.8
C_{max} (mg/L)	1.39±0.33	1.64±0.50	1.86±0.52	4.12±1.83	3.93±0.92
AUC_{inf} (µg·h/mL)	9.98±2.12	11.22±3.19	13.22±2.00	58.30±36.58	52.84±29.60
CL _R (mL/min)	636±84	394.7±83.8	383.6±122.3	108.3±57.2	129.5±90.3
CL/F (mL/min)	1155±273	1031.7±251.8	852.4±144.6	238.3±109.9	259.3±129.0
$t_{1/2}$ (h)	6.9±4.2	11.2±5.2	17.3±21.2	16.2±7.6	17.2±9.1

平均値±標準偏差

CCr: クレアチニンクリアランス、 C_{max} : 最高血漿中濃度、 AUC_{inf} : 血漿中濃度-時間曲線下面積 (無限大までの外挿値)、
CL_R: 腎クリアランス、CL/F: 見かけの全身クリアランス、 $t_{1/2}$: 消失半減期

a) CCrに基づく腎機能区分。正常: CCr>90、軽度腎機能障害: CCr 61~90、中等度腎機能障害: CCr 31~60、高度腎機能障害: CCr 10~30

b) 年齢区分 A は 18~40 歳、年齢区分 B は 21~60 歳

② 腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者での薬物動態 (EMR200084-622 試験、EMA/867221/2016⁵⁾)

腎機能の異なる外国人 2 型糖尿病患者を対象に、メトホルミンを第 1 期 500 mg/日、第 2 期 1,000 mg/日、第 3 期 2,000 mg/日、第 4 期 3,000 mg/日と漸増し、各用量を 1 週間経口反復投与したときの薬物動態が検討された。CKD 分類ステージ⁶⁾別の定常状態におけるメトホルミンの血漿中トラフ濃度及び乳酸濃度は、表 2 のとおりであった。CKD 分類ステージ 1 と比べてステージ 3A 及びステージ 3B の患者におけるメトホルミンの血漿中トラフ濃度は、それぞれ、500 mg/日投与で 3.7 倍及び 4.2 倍、1,000 mg/日投与で 2.2 倍及び 2.5 倍、2,000 mg/日投与で 2.7 倍及び 4.2 倍高かった。血漿中乳酸濃度が乳酸アシドーシスの診断基準である 5 mmol/L に達した被験者は、いなかった。

5 EMA Assessment report (https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/metformin-article-31-referral-chmp-assessment-report_en.pdf (最終確認日: 2019 年 4 月 1 日))

6 GFR 区分 (mL/min/1.73m²): [ステージ 1] 90 以上、[ステージ 2] 60-89、[ステージ 3A] 45-59、[ステージ 3B] 30-44、[ステージ 4] 15-29、[ステージ 5] 15 未満 (Kidney Int. 2005; 67: 2089-100, エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018. 日本腎臓学会; 2018.)

表2 腎機能障害患者にメトホルミンを1週間反復経口投与したときのメトホルミンの血漿中トラフ濃度及び乳酸濃度^{a)}

CKD 分類ステージ		1	2	3A	3B	4	5
第1期 ^{b)} 500 mg/日 (500 mg 夕 1回)	例数	17	11	14	16	12	6
	eGFR (mL/min ^{e)})	121.2 ±20.1	77.7 ±9.7	55.9 ±6	37.8 ±5.4	22.6 ±4.7	12.7 ±1
	メトホルミン トラフ濃度 (mg/L)	0.23 ±0.11 (0.10, 0.44)	0.46 ±0.26 (0.10, 1.03)	0.86 ±0.54 ^{c)} (0.10, 2.11)	0.97 ±0.52 (0.33, 2.0)	1.44 ±1.13 ^{d)} (0.29, 4.17)	1.38 ±0.57 (0.83, 2.44)
	乳酸濃度 (mmol/L)	—	—	1.34 ±0.55	1.12 ±0.37	1.18 ±0.43	0.73 ±0.52
第2期 ^{b)} 1000 mg/日 (500 mg、朝 夕2回)	例数	17	11	14	15	12	5
	eGFR (mL/min ^{e)})	123.3 ±18	78.5 ±11.9	53.5 ±6.2	35.7 ±6.3	22.3 ±5.5	11.8 ±2.6
	メトホルミン トラフ濃度 (mg/L)	0.50 ±0.51 (0.10, 2.18)	0.66 ±0.36 (0.32, 1.45)	1.09 ±0.51 (0.31, 1.82)	1.24 ±0.50 (0.5, 2.07)	2.28 ±1.16 (0.89, 4.9)	1.92 ±0.95 (1.03, 3.53)
	乳酸濃度 (mmol/L)	—	—	1.34 ±0.68	1.31 ±0.56	1.16 ±0.38	0.44 ±0.17
第3期 ^{b)} 2000 mg/日 (1000 mg、 朝夕2回)	例数	15	11	13	13	11	5
	eGFR (mL/min ^{e)})	121.7 ±22.3	80.3 ±7.5	55.3 ±8.1	37.3 ±5.5	22.5±3.3	12 ±1.2
	メトホルミン トラフ濃度 (mg/L)	0.49 ±0.30 (0.10, 1.1)	0.84 ±0.62 (0.11, 2.0)	1.31 ±0.90 (0.48, 3.04)	2.07 ±1.03 (0.76, 4.06)	3.09 ±1.58 (1.55, 7.2)	4.37 ±1.73 (3.07, 7.19)
	乳酸濃度 (mmol/L)	—	—	1.4 ±0.56	1.21 ±0.64	1.47 ±0.67	0.63 ±0.14
第4期 ^{b)} 3000 mg/日 (朝 1000 mg、 夕200 mg)	例数	10	—	—	—	—	—
	eGFR (mL/min ^{e)})	123.8 ±19	—	—	—	—	—
	メトホルミン トラフ濃度 (mg/L)	0.82 ±1.09 (0.17, 3.88)	—	—	—	—	—
	乳酸濃度 (mmol/L)	—	—	—	—	—	—

平均値±標準偏差 (範囲)、—: データなし

a) 1週間反復投与し最終投与12時後の血漿中メトホルミン濃度及び乳酸濃度

b) 各期の間には1週間の休薬期間が設けられている。c) 13例、d) 10例

e) 試験報告書には、体格補正したeGFR (mL/min/1.73m²) を使用した旨記載されている。

③ 腎機能障害を有する2型糖尿病患者での薬物動態 (Diabetes Care. 2010; 33: 1291-3)

腎機能の異なる外国人2型糖尿病患者137例を対象に、メトホルミン投与開始後8週時点のメトホルミンの血漿中トラフ濃度が測定された。血漿中トラフ濃度⁷⁾の中央値 (範囲) は、eGFR (mL/min/1.73m²、以下同様) 60超の患者 (107例) では0.58 (0.01, 2.67) mg/L、eGFR 30-60の患者 (21例) では1.00 (0.02, 1.96) mg/L、eGFR 30未満の患者 (9例) では1.15 (0.77, 2.40) mg/Lであった。なお、メトホルミンの用量の中央値 (範囲) は、eGFR 60超の患者では1,500 (500, 3,000) mg、eGFR 30-60の患者では1,500 (500, 3,000) mg、eGFR

7 文献ではメトホルミン血漿中トラフ濃度の単位は、 $\mu\text{mol/L}$ で記載されている。本報告書において単位を統一するため、メトホルミン (フリー体) の分子量129.1636を用いて濃度をmg/Lに換算した。

30 未満の患者では 1,500 (1,000, 3,000) mg であった。著者は、「メトホルミンの血漿中トランプ濃度 20 $\mu\text{mol/L}$ (2.6 mg/L) を予備的な治療域上限値として使えるかもしれない」と考察している。

④ 母集団薬物動態解析 (Clin Pharmacokinet. 2013; 52: 373-84)

外国人 2 型糖尿病患者を対象とした 1 試験 (試験 A : 120 例) 及び健康被験者を対象とした 2 試験 (試験 B : 16 例、試験 C : 169 例) の計 3 試験から得られた 4,895 点の血漿中メトホルミン濃度データを用いて、母集団薬物動態 (PPK) 解析が行われた (使用したソフトウェア:NONMEM VI)。定常状態におけるメトホルミンの C_{max} の 95%パーセンタイル値が 5 mg/L 未満⁸となるメトホルミンの 1 日最高用量をシミュレーションで探索した結果、クレアチニンクリアランスが 15 mL/min の患者で 500 mg、30 mL/min の患者で 1,000mg、60 mL/min の患者で 2,000 mg、120 mL/min の患者で 3,000 mg であることが推定された。

4. 国内外の公表文献、ガイドライン等の記載状況

4.1 公表文献

メトホルミン投与中の腎機能障害患者における乳酸アシドーシス発現リスクを検討するために、公表文献の内容を調査した。主な内容は、以下のとおりであった。

① Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review (JAMA. 2014; 312: 2668-75)

腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者におけるメトホルミン使用と乳酸アシドーシスの関連を評価するために、薬物動態/代謝試験、大規模な症例集積研究、後ろ向き研究、メタアナリシス、及び臨床試験を含む 65 編のシステマティックレビューが行われた。軽度から中等度の慢性腎疾患 (以下、「CKD」) (eGFR 30–60 mL/min/1.73m²) のある患者にメトホルミンを用いた場合は、薬物濃度は概ね治療範囲内にとどまり、乳酸濃度は大幅に上昇しない。メトホルミン使用者における乳酸アシドーシスの全体発生率は試験間で異なり、3/10 万人年から 10/10 万人年であり、一般に糖尿病患者集団全体の背景発生率と区別できない。CKD のあるメトホルミン使用者における乳酸アシドーシスのリスク増大を示唆するデータは限られ、重度の腎機能障害患者におけるメトホルミンの安全性を検討するためのランダム化比較対照試験は実施されていない。著者は、「入手したエビデンスから、適切な減量と慎重な腎機能の経過観察により、eGFR によって定義した軽度から中等度の CKD 患者に対する

⁸ 論文中には、設定理由は記載されていない。メトホルミン (Glucophage 等) の米国添付文書には、メトホルミン関連乳酸アシドーシスでは、血漿中メトホルミン濃度は通常 5 mg/L を超える旨が記載されている。

⁹ FDA の Drug Safety Communication 及び EMA の公表資料 (EMA/868987/2016、EMA/867221/2016 (Assessment report)) 報告書の参考文献 99 編 (重複含む、以下同様) に加え、JMEDPlus 及び EMBASE を用い「メトホルミン」、「乳酸アシドーシス」及び「腎機能」に関する記述を含む文献 167 編のうち、症例報告を除く文献 (2018 年 12 月 31 日時点) を候補文献とした。この候補文献 266 編から、要旨 (Abstract) の通読により、メトホルミン投与中の腎機能障害患者における乳酸アシドーシス発現リスクを検討したシステマティックレビュー、メタアナリシス、ランダム化臨床試験又は人口ベースコホート研究 (population based cohort study) に該当する文献を抽出した。なお、抽出された文献にランダム化臨床試験に該当するものはなかった。

メトホルミンの慎重な使用拡大が裏付けられる。」と結論付けている。

② Effectiveness and safety of metformin in 51675 patients with type 2 diabetes and different levels of renal function: a cohort study from the Swedish National Diabetes Register (BMJ Open, 2012, 2: e001076)

スウェーデンの Swedish National Diabetes Register に登録されている 2 型糖尿病患者 51,675 例を対象としたコホート研究では、腎機能別のメトホルミンの有効性及び安全性が検討された。乳酸アシドーシスの発現は、関連する診断名（アシドーシス、重篤感染、ショック又は急性腎障害）で定義した複合エンドポイント「アシドーシス/重篤感染」で評価された。メトホルミンは、他の経口血糖降下薬又はインスリンと比較して、eGFR 45 – 60 mL/min/1.73m² の患者では「アシドーシス/重篤感染」のリスクを低下させ（調整ハザード比（以下、「HR」）: 0.85 [95% CI : 0.74, 0.97]）、eGFR 30 – 45 mL/min/1.73m² の患者では「アシドーシス/重篤感染」のリスクを増大させなかった（調整 HR : 0.98 [95% CI : 0.79, 1.21]）。

③ Incidence of lactic acidosis in patients with type 2 diabetes with and without renal impairment treated with metformin: a retrospective cohort study (Diabetes Care. 2014; 37: 2291-5)

英国の Clinical Practice Research Datalink の患者記録を用いた後ろ向きコホート研究の結果、メトホルミン投与を受けた 2 型糖尿病患者 77,601 例において、乳酸アシドーシスは 35 件発生した（10.37/10 万人年 [95% CI : 7.22, 14.22]）。うち、致命的なものはなく、23 件は合併症と関連した。腎機能別の乳酸アシドーシスの発生率 [95%CI] は、正常（CKD 分類ステージ 1 の診断又は eGFR (mL/min/1.72 m², 以下同様) 90 超) では 7.6 [0.9, 27.5] /10 万人年、軽度障害（CKD 分類ステージ 2 の診断又は eGFR 60 超 90 以下）では 4.6 [2.00, 9.15] /10 万人年、中程度障害（CKD 分類ステージ 3 の診断又は eGFR 30 超 60 未満）では 17 [10.89, 25.79] /10 万人年、重度障害（CKD 分類ステージ 4、5 又は末期腎臓病の診断あるいは eGFR 30 未満）では 39 [4.72, 140.89] /10 万人年であり、腎機能の異なる患者集団間で有意差は認められなかった。

④ Risk of lactic acidosis or elevated lactate concentrations in metformin users with renal impairment: A population-based cohort study (Diabetes Care. 2014; 37: 2218-24)

腎機能障害を有する糖尿病患者に対するメトホルミン治療と乳酸アシドーシス又は乳酸濃度上昇のリスクと関連性を調査するために、英国 Clinical Practice Research Datalink を用い、メトホルミン使用患者 223,968 例とメトホルミン非使用患者 34,571 例を対象としたコホート研究が行われた。乳酸アシドーシス又は乳酸濃度上昇の粗発生率は、メトホルミン現使用患者で 7.4/10 万人年、メトホルミン非使用患者で 2.2/10 万人年であった。メトホルミン非使用患者と比較して、腎機能障害（eGFR 60 mL/min/1.72 m² 未満）のあるメトホルミン

現使用者の乳酸アシドーシス又は乳酸濃度上昇のリスクは有意に高かった（調整 HR : 6.37 [95% CI : 1.48, 27.5]）。腎機能障害のあるメトホルミン現使用患者の乳酸アシドーシス又は乳酸濃度上昇は、前年に 730 g 以上のメトホルミンを使用した場合（調整 HR : 11.8 [95% CI : 2.27, 61.5]）及び直近の処方量が高い（メトホルミン 2 g/日以上）場合（調整 HR : 13.0 [95% CI : 2.36, 72.0]）でさらに増大した。著者は、「本研究結果は、メトホルミン使用患者の腎機能は適切に観察し、腎機能（eGFR）が 60 mL/min/1.72 m² 未満に低下した場合は必要に応じ、メトホルミンの用量を調節すべきとする近年の推奨と一致する」と結論付けている。

⑤ Metformin use and risk of lactic acidosis in people with diabetes with and without renal impairment: a cohort study in Denmark and the UK. (Diabet Med. 2017; 34: 485-9)

デンマークの Aarhus University Prescription Database 及び英国の Clinical Practice Research Datalink を用いて、北デンマークのメトホルミン使用患者 43,580 例、他の糖尿病用薬使用患者（以下、「メトホルミン非使用患者」）37,788 例、英国のメトホルミン使用患者 102,688 例、メトホルミン非使用患者 28,788 例を対象に、コホート研究が行われた。デンマークにおける乳酸アシドーシスの発現率 [95% CI] は、メトホルミン使用患者で 11.6 [7.0–18.1] /10 万人年、メトホルミン非使用患者で 1.8 [0.4, 5.4] /10 万人年であった。英国における乳酸アシドーシスの発現率は、メトホルミン使用患者で 6.8 [4.6, 9.6] /10 万人年、メトホルミン非使用患者で 1.0 [0.01, 5.7] /10 万人年であった。両国でベースライン eGFR の低下に伴い、乳酸アシドーシスの発現率が増加した。著者は、「サーベイランスバイアスが影響した可能性があるが、メトホルミン使用患者の乳酸アシドーシス発現率はメトホルミン非使用患者に比べ高く、eGFR の低下に伴い増加していた。しかし、乳酸アシドーシスの発現は稀で、腎機能とは関係なく発現した可能性もある」と結論付けている。

⑥ Epidemiology of lactic acidosis in type 2 diabetes patients with metformin in Japan. (Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2016; 25: 1196-1203)

日本のメディカル・データ・ビジョン診療報酬明細データベースを用い、メトホルミン使用と乳酸アシドーシスの関連性が検討された。糖尿病用薬の治療を受けた 2 型糖尿病患者 283,491 例（504,169 人年）のうち、30 例に乳酸アシドーシスが認められた。乳酸アシドーシスの粗発生率は、5.95/10 万人年であった。年齢と性別で調整した乳酸アシドーシスの発生率は、メトホルミン使用患者で 5.80/10 万人年、メトホルミン非使用患者で 5.78/10 万人年であった（発生率比 : 1.00 [95% CI : 0.41, 2.47]）。CKD 併発患者は CKD 非併発患者より、乳酸アシドーシスの発生率が高かった（調整 HR : 7.33 [95% CI : 3.17, 16.96]）。メトホルミン非使用患者に比べ、メトホルミン使用患者で乳酸アシドーシスのリスク増加は認められなかった（研究対象集団での調整 HR : 0.92 [95% CI : 0.33, 2.55]、傾向スコアマッチングコホートでの調整 HR : 0.90 [95% CI : 0.26, 3.11]）。CKD を合併する患者においても、メトホルミン非使用患者に比べメトホルミン使用患者で乳酸アシドーシスのリスク増加は認めら

れなかった (HR : 0.66 [95% CI : 0.18, 2.45]、傾向スコア調整 HR : 1.04 [95% CI : 0.33, 3.28])。

⑦ **Metformin use and mortality in patients with advanced chronic kidney disease: national, retrospective, observational, cohort study. (Lancet Diabetes Endocrinol. 2015; 3: 605-14)**

進行 CKD を有する 2 型糖尿病患者におけるメトホルミンの安全性を検討するために、台湾の全国健康保険研究データベースを用いた後ろ向きコホート研究が行われた。CKD (血清クレアチン濃度 530 $\mu\text{mol/L}$ 超) を有する 2 型糖尿病患者 12,350 例を抽出し、メトホルミン使用患者 813 例に、傾向スコアにより非使用患者 2,439 例をマッチングした。全死亡はメトホルミン使用患者で 434 例 (53%)、非使用患者で 1,012 例 (41%) 報告され、死亡のリスクを他のリスク因子 (合併症、併用薬等) で調整した結果、それらの因子の有無にかかわらず、メトホルミンは独立して死亡のリスクを増加させることが示された (調整 HR : 1.35 [95% CI : 1.20, 1.51])。一方、メトホルミン非使用患者に比べ使用患者で代謝性アシドーシスの発現率は高いものの、有意差は認められなかった (調整 HR : 1.30 [95% CI : 0.88, 1.93])。著者は、「本研究における進行 CKD (CKD 分類ステージ 5 に概ね該当) を有する 2 型糖尿病患者では、メトホルミンの使用は代謝性アシドーシスのリスク増加に関連しなかったが、全死亡のリスク増加に関連しているため、当該患者はメトホルミンの使用は推奨されないと結論付けている。

4.2 ガイドライン等

腎機能障害患者へのメトホルミン又はビグアノイド系薬剤の投与について、国内外のガイドライン等の記載状況は、以下のとおりであった。

① 糖尿病診療ガイドライン 2016 (日本糖尿病学会、2016)

「20 糖尿病における急性代謝失調・シックデイ (感染症を含む)」の項に、以下の内容が記載されている。

- 乳酸は、肝臓、腎臓で糖新生の過程で代謝される。しかし、低酸素状態や糖尿病患者では、肝臓、腎臓での乳酸代謝の過程は乳酸産生に傾く。ビグアノイド薬は糖新生を抑制するため、肝、腎機能低下などにより血中乳酸値が上昇するといわれている。
- メトホルミン内服例において、軽度の腎機能障害では、血中乳酸濃度は上昇しないと報告がある。一方、20 万人規模の前向き研究において、メトホルミン内服例では eGFR 60 mL/min/1.73m² 未満、2 g/日より多い内服量で、乳酸アシドーシスのリスクが上昇することが示された。実際、ビグアノイド薬に関連した乳酸アシドーシスでは、大半が腎機能障害を合併している。
- ビグアノイド薬の適正使用 (腎機能障害患者への注意を含む) に関して、「ビグアノイド薬の適正使用に関する Recommendation (2014 年改訂)」(日本糖尿病学会、ビグアノイド薬の適正使用に関する委員会) の要約が記載されている。

② **メトホルミンの適正使用に関する Recommendation (日本糖尿病学会、ビッグアナイド薬の適正使用に関する委員会、2016)**

2016年5月に上述の「ビッグアナイド薬の適正使用に関する Recommendation (2014年改訂)」が「メトホルミンの適正使用に関する Recommendation」として改訂された。当該 Recommendation には、以下の内容が記載されている。

- 経口摂取が困難な患者や寝たきりなど、全身状態が悪い患者には投与しないこと。
- 腎機能を eGFR で評価し、eGFR が 30 mL/min/1.73m² 未満の患者は禁忌¹⁰である。eGFR が 30–45 mL/min/1.73m² の患者ではベネフィットとリスクを勘案して慎重投与とする。
- 脱水、シックデイ、過度のアルコール摂取などの患者には注意が必要である。
- 高度の心血管・肺機能障害、外科手術前後の患者は禁忌である。また、軽度～中等度の肝機能障害には慎重投与である。
- 高齢者では慎重に投与する。高齢者では腎機能、肝機能の予備能が低下していることが多いことから定期的に腎機能 (eGFR)、肝機能や患者の状態を慎重に観察し、投与量の調節や投与の継続を検討しなければならない。特に 75 歳以上の高齢者では、より慎重な判断が必要である。

③ **Standards of Medical Care in Diabetes 2019 (The American Diabetes Association, 2019)**

メトホルミンは腎排泄され、非常に高い血中濃度は乳酸アシドーシスと関連する。しかしながら、現在では乳酸アシドーシスの発現は非常に稀であることが知られており、メトホルミンは eGFR が低下した患者でも安全に使用できるであろう。FDA はメトホルミンの添付文書を改訂し、eGFR 30 mL/min/1.73m² 以上の患者においてメトホルミンは安全であるとしている。

④ **Management of Hyperglycemia in Type2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (ESAD) (ADA/ESAD, 2018)**

メトホルミンは eGFR 30 mL/min/1.73m² 未満の患者では使用すべきではない。eGFR 45 mL/min/1.73m² 未満の場合は減量を考慮すべきである。eGFR が低下していることが示唆されている状況では、十分な注意が必要である。

⑤ **IDF Clinical Practice Recommendations for managing Type 2 Diabetes in Primary Care (International Diabetes Federation, 2017)**

腎機能が CKD 分類 ステージ 3A の場合は、メトホルミンの用量を 1,000 mg まで減量すべきである。ステージ 3B 以上の場合は、禁忌とすべきである。

¹⁰ 現行の添付文書の禁忌は、高投与量製剤では「中等度以上の腎機能障害」、低投与量製剤では「腎機能障害 (軽度障害も含む)」。

⑥ エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018 (日本腎臓学会、2018)

スルホニルウレア系薬剤やビグアナイド系薬剤は以前より CKD 患者において、重症低血糖や乳酸アシドーシスのリスクが知られており、 $GFR \leq 30$ では禁忌¹¹とされている。

⑦ Diabetic Kidney Disease– A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) (KDIGO, 2015)

FDA ガイダンスでは、血清クレアチニン値に応じて CKD 患者へのメトホルミンの使用は制限されている。しかし、血清クレアチニン値はメトホルミンのクリアランスとは無関係な因子 (年齢、体重、人種等) の影響を受けるので、eGFR に基づく制限の方が臨床的により有用であろう。利用可能なエビデンスを踏まえると、eGFR 45 mL/min/1.73m² を下回る場合は 1 日最高用量を 1,000 mg に減量すべきである。また、eGFR 30 mL/min/1.73m² を下回る場合は一般的に投与を中止すべきである。さらに進行した CKD (eGFR 15–29 mL/min/1.73m²) の患者でも、腎疾患が安定している場合や他の適切な治療法がない場合では、投与が適切なきときもあるかもしれない。

5. 国内の使用実態

本邦における 2007 年から 2018 年までのメトホルミンを含有する医薬品の販売量の推移は、図 1 のとおりであった。

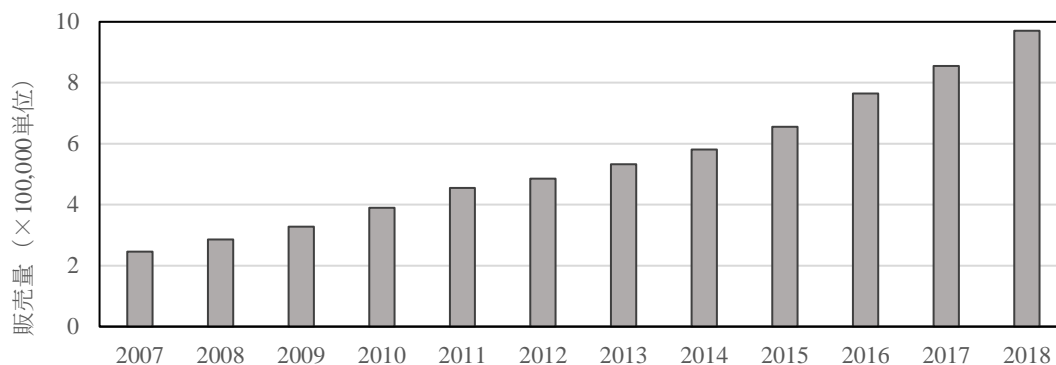


図 1 メトホルミンを含有する医薬品の販売量*の推移

*Copyright©2019 IQVIA., JPM 2007-2018 年 12 月 MAT をもとに自主集計/Calculated based on JPM Dec 2007-2018 MAT, 無断転用禁止/Reprinted with permission

また、レセプト情報・特定健診等情報データベース (NDB) の第 3 回オープンデータ (データ期間: 2016 年 4 月–2017 年 3 月)¹²を用いて近年におけるメトホルミンを含有する医薬

¹¹ 現行の添付文書の禁忌は、高投与量製剤では「中等度以上の腎機能障害」、低投与量製剤では「腎機能障害 (軽度障害も含む)」。

¹² 「処方薬 (内服/外用/注射)」の「外来 (院外) 性年齢別薬効分類別数量」、「外来 (院内) 性年齢別薬効分類別数量」及び「入院_性年齢別薬効分類別数量」を利用。

(https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000177221_00002.html (最終確認日: 2019 年 4 月 9 日))

品の処方実態を調査した。当該データセットにおけるメトホルミンの処方数量は表 3 のとおりであり、処方数量の 9 割以上は、高投与量製剤であった。

表 3 糖尿病用剤*における処方数量上位 100 品目に含まれるメトホルミン製剤の処方数量 (18 歳以上)

区分**	入院	外来 (院内)	外来 (院外)
高投与量製剤	19,103,277 錠	390,885,513 錠	1,505,197,943 錠
低投与量製剤	104,239 錠	4,542,803 錠	17,142,28 錠
配合剤	302,691 錠	19,994,634 錠	128,707,761 錠

* 薬効分類 396 に該当する医薬品

** 「入院」は「医科入院レセプト、DPC レセプト」、「外来 (院内)」は「医科入院外レセプト」、「外来 (院外)」は調剤レセプトのデータベースより抽出

6. 国内の副作用報告

調査対象品目の承認取得者から機構に報告されたメトホルミンを含有する医薬品での MedDRA の基本語 (PT) 「乳酸アシドーシス」の国内重篤副作用 (報告完了例) は 417 例であった (検索対象期間: 2004 年 4 月 1 日~2018 年 12 月 31 日)。うち、患者情報等から明らかに重複と考えられる症例を除いた 347 例について、発生傾向を検討した。

6.1 副作用報告全体での検討

乳酸アシドーシスの発現状況の推移について、副作用症例報告書に記載されている乳酸アシドーシスの発現年に基づき検討した。347 例中 249 例で乳酸アシドーシスの発現年が記載されており、乳酸アシドーシスの年別発現例数は図 2 のとおりであった。乳酸アシドーシスの発現例数は、2014 年までは増加傾向にあったが、2014 年以降は年間 25~38 例と概ね一定であり、特段の変動は見られなかった。図 1 に示したとおりメトホルミンを含有する医薬品の販売量が近年も増加していることも考慮するとメトホルミン使用患者における乳酸アシドーシスの発現割合は増加傾向にはないと考えられるものの、引き続き注意が必要な状況である。

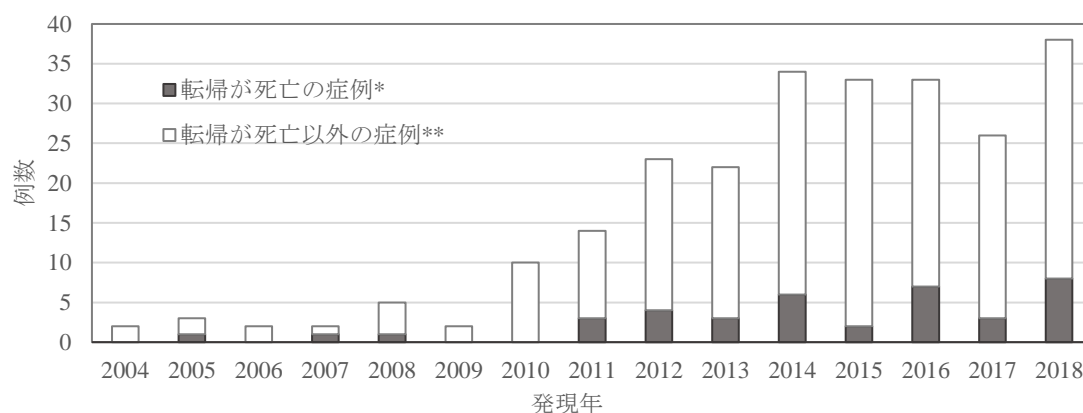


図 2 国内重篤副作用報告における発現年別の乳酸アシドーシスの発現例数

* メトホルミンと死亡の因果関係が評価されたものではない。

**転帰が回復、軽快、回復したが後遺症あり、未回復、不明の症例の合算

乳酸アシドーシス発現症例の背景因子について、副作用症例報告書に基づき添付文書に記載されている乳酸アシドーシスの発現に影響を与える因子の有無を検討した（表4）。

表4 乳酸アシドーシス発現に影響を与える因子（重複あり）

背景因子	症例数（347例中の割合）
腎障害（慢性）	97（28.0%）
腎障害（発現時急性悪化）	168（48.4%）
肝障害（慢性）	36（10.4%）
肝障害（発現時急性悪化）	22（6.3%）
心血管系疾患	67（19.3%）
飲酒	85（24.5%）
脱水	158（45.5%）
食欲不振等の経口摂取不良	122（35.2%）
利尿薬併用	83（23.9%）
感染、ショック	77（22.2%）
発現直前にヨード造影剤投与	17（4.9%）
発現直前に手術	11（3.2%）

副作用症例の20%以上に認められた因子（重複あり）は、「腎障害（慢性）」、「腎障害（発現時急性悪化）」、「飲酒」、「脱水」、「経口摂取不良」、「利尿薬併用」、「感染、ショック」であった。「腎障害（慢性）」を有する症例97例のうち77例（79%）は、その他の因子（「脱水」、「経口摂取不良」又は「利尿薬併用」）も複数有する症例であった。「腎障害（発現時急性悪化）」を有する症例については、背景因子としての腎障害と乳酸アシドーシスの発現に起因した腎機能悪化との区別が困難であった。「脱水」、「経口摂取不良」又は「利尿薬併用」を有する症例については、利尿薬の併用、経口摂取不良等で脱水状態にあるにも関わらず、メトホルミンを継続し乳酸アシドーシスを発現した症例が複数認められた。「飲酒」について、メトホルミン投与中に過度のアルコールを摂取し乳酸アシドーシスを発現した症例、アルコール性肝障害を合併している症例も複数認められた。

乳酸アシドーシスの転帰は、347例中、回復195例、軽快74例、回復したが後遺症あり4例、未回復4例、死亡50例、不明20例であった。転帰死亡50例の20%（10例）以上に認められた因子（重複あり）は、「腎障害（発現時急性悪化）」24例、「脱水」22例、「腎障害（慢性）」12例、「利尿薬併用」、「経口摂取不良」、「感染、ショック」各11例であった。

6.2 中等度の腎機能障害患者の副作用報告での検討

347例中73例で乳酸アシドーシス発現前のeGFRが記載されている又は算出が可能であった。73例のeGFR（mL/min/1.73m²）の内訳は、30未満は19例、30以上45未満は23例、45以上60未満は20例、60以上90未満は10例、90以上は1例であった。

中等度の腎機能障害患者（eGFR30以上60未満）43例のうち、21例は副作用症例報告書に脱水の記載がある症例（検査値から脱水が疑われる症例含む）であった。また、脱水の記載がない22例においても、14例で乳酸アシドーシスの発現に影響を与える他の因子（心血

管系疾患 7 例、食欲不振等の経口摂取不良 7 例、利尿薬併用 6 例、飲酒 5 例、感染・ショック 4 例、慢性肝疾患 4 例、重複あり）が認められた。中等度の腎機能障害患者 43 例の乳酸アシドーシスの転帰は回復 22 例、軽快 15 例、死亡 6 例であった。転帰死亡の 6 例のうち、1 例は乳酸アシドーシス発現時に血中メトホルミン濃度が異常高値（110.6 mg/L）を示しており過量服用の可能性のある症例であり、5 例はいずれも他の因子（飲酒、脱水、心不全、ショックによる末梢循環不全等）の影響も考えられる症例であった。

IV. 調査の結果を踏まえた機構の判断

1. 中等度の腎機能障害患者への投与について

1.1 中等度の腎機能障害患者への投与の可否

機構は、以下の理由等から、メトホルミンの開始時及び投与中は、腎機能や乳酸アシドーシス発現に影響を及ぼす他の因子の有無に基づく投与開始又は継続の可否判断、腎機能に応じた用量の選択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 30–60 mL/min/1.73m²）へのメトホルミンの投与を可能として差し支えないと考える。

- 国内外の複数の診療ガイドライン等において、中等度までの腎機能障害患者へのメトホルミンの投与は可能とされていること（「III-4.2 ガイドライン等」の項参照）。
- 海外の臨床薬物動態試験（EMR200084-622 試験）において、CKD 分類ステージ 3A 及び 3B の患者に、それぞれメトホルミン 2,000 mg/日及び 1,000 mg/日を投与した場合のメトホルミンのトラフ濃度は、腎機能正常患者（CKD 分類ステージ 1）にメトホルミンを高用量（3,000 mg/日）投与した場合のトラフ濃度範囲内（3A では 2,000 mg/日以下、3B では 1,000 mg/日以下）であった。また、PPK 解析において、腎機能に応じた減量により、定常状態におけるメトホルミンの C_{max} についても腎機能正常時と同程度になることが推定されている。以上から、腎機能に応じた適切な用量調整がなされれば、中等度の腎機能障害患者のメトホルミンの C_{max} やトラフ濃度を腎機能正常患者と同程度に低減することは可能と考えること（「III-3. 腎機能障害患者における薬物動態」の項参照）。
- 乳酸アシドーシスの国内重篤副作用報告 347 例において、中等度の腎機能障害患者（eGFR 30–60 mL/min/1.73m²）での報告が 43 例あるものの、35 例（81.4%）の症例は腎機能以外のリスク因子（脱水、心血管系疾等）が認められており、eGFR 60 mL/min/1.73m² 以上あることが確認できた症例 11 例中 10 例（90.9%）及び「腎障害（慢性）」を有しない症例 250 例中 201 例（80.4%）でも腎機能以外のリスク因子が認められていることも踏まえると、腎機能以外のリスク因子が影響した可能性もあること（「III-6. 国内の副作用報告」の項参照）。

また、機構は、透析患者を含む重度の腎機能障害患者（eGFR 30 mL/min/1.73m² 未満）については、複数の国内外のガイドライン等及び欧米の添付文書において禁忌とされている

ことから、引き続き禁忌とすることが適切と考える。

なお、腎機能評価については、国内外のガイドライン等において、クレアチニン値に加えクレアチニン値に影響を及ぼす因子（年齢、体重、人種等）も考慮した腎機能指標である eGFR による評価が推奨されていること（「III-4. 国内外の公表文献、ガイドライン等の記載状況」の項参照）を踏まえ、欧米と同様に、本邦のメトホルミンを含有する医薬品の添付文書においても腎機能評価に関連する事項（腎機能障害患者の重症度区分、投与開始時・投与中の腎機能評価に関する注意等）を eGFR に基づく記載に変更する。

1.2 腎機能障害患者での用量

高投与量製剤の先発医薬品（メトグルコ錠）の承認取得者（大日本住友製薬株式会社）は、日本人腎機能障害患者での用量の目安を添付文書で情報提供する必要性について、以下のように説明している。

メトホルミンは腎排泄型の薬剤であり、腎機能障害患者では腎機能正常者に比較して血中メトホルミン濃度が上昇することが示されているため、中等度の腎機能障害患者において用量調節を行わず 1 日最高用量として 2,250 mg が投与された場合、腎機能正常者と比べてさらに血中メトホルミン濃度が上昇することになり、乳酸アシドーシス等の発現リスクが高くなることが懸念されることから、腎機能に応じた減量の規定が必要と考える。

日本人腎機能障害患者での用量を設定するにあたっては、国内外の健康成人を対象とした単回投与試験のデータでは、日本人と外国人におけるメトホルミンの薬物動態に明確な差は認められていないものの外国人と比較して日本人の C_{max} は 30–55%、 AUC_{0-48} は 22–36% 高かったこと（メトグルコ錠申請資料概要 2.7.2.3.2）から、安全面を考慮した場合には外国人と日本人の薬物動態に差があると仮定することが適切と考える。EU における腎機能障害患者での用量調節、外国人での腎機能障害時の血漿中メトホルミン濃度の上昇割合、日本人と外国人の健康成人での薬物動態の違い等を検討した結果、日本人の腎機能障害患者における 1 日最高用量の目安を表 5 のように設定することが適切と考える。

表 5 日本人腎機能障害患者におけるメトホルミンの用量調整

腎機能	eGFR (mL/min/1.73m ²)	1 日最高用量の目安	(参考) EU での 1 日最高用量
正常	$90 \leq eGFR$	2,250 mg	3,000 mg
軽度障害	$60 \leq eGFR < 90$	2,250 mg	3,000 mg
中等度障害	$45 \leq eGFR < 60$	1,500 mg	2,000 mg
	$30 \leq eGFR < 45$	750 mg	1,000 mg
重度障害	$eGFR < 30$	禁忌	禁忌

機構は、以下のように考える。中等度の腎機能障害患者におけるメトホルミンの曝露量増加に伴うリスクを軽減する観点から、承認取得者の提案する中等度の腎機能障害患者における 1 日最高用量の目安を医療現場に提供することは有用と考える。また、現行のメトホルミンの添付文書において、メトホルミンを投与する場合には少量より開始すること及び維

持用量は効果を観察しながら決めることが注意喚起されていることを踏まえると、中等度の腎機能障害患者に対しても、少量より投与を開始し、患者ごとに適正用量が投与されるものとする。しかしながら、中等度の腎機能障害患者における1日最高用量の目安を記載することで当該1日最高用量を選択しなければならないとの誤解を生じさせないように、少量より投与を開始し、個々の患者の状態に応じて用量を調節する旨の注意をより一層徹底する必要がある。したがって、当該注意を記載した上で、添付文書に日本人腎機能障害患者の1日最高用量の目安を記載することが適切と考える。また、中等度の腎機能障害患者へのメトホルミンの投与が可能とする措置を行った後は、使用実態下における中等度の腎機能障害患者における用量や乳酸アシドーシスの発現状況等の安全性に関する情報を収集した上で、今回の対応の影響を確認する。

2. 腎機能障害以外の乳酸アシドーシスに関連する患者背景因子について

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（「III-6. 国内の副作用報告」の項参照）。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。そのため、現行添付文書の「重要な基本的注意」に記載している患者への教育事項（「過度のアルコール摂取を避けること」、「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」、「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」）については、「メトホルミンの投与開始時及び投与中も適切に患者及びその家族に十分に指導すること」と改訂することが適切と考える。

3. 低投与量製剤と高投与量製剤の添付文書記載内容の差異について（「III-2. 国内添付文書の記載状況」の項参照）

国内外の公表文献、ガイドライン等の内容を確認した結果、製剤の違いにより中等度の腎機能障害患者における乳酸アシドーシスの発現リスクに違いがあることを示す記述は確認されず、欧米ではメトホルミン製剤が複数承認されているものの製剤の違いによらず腎機能障害患者、肝機能障害患者、高齢者への注意喚起の含め乳酸アシドーシスに関連する注意喚起は同一とされている。また、高投与量製剤（メトグルコ錠）の再審査¹³において、腎機能障害患者、肝機能障害患者及び高齢者の安全性及び有効性に特段の問題は認められていないことを踏まえ、機構は、低投与量製剤の添付文書について、禁忌を含めた注意喚起を高投与量製剤と同一とすることが適切と考える。

¹³ 再審査報告書 (http://www.pmda.go.jp/drugs_reexam/2015/P20151222001/400093000_22200AMX00234_A100_1.pdf (最終確認日：2019年4月9日))

V. 専門協議

1. 中等度の腎機能障害患者への投与について

1.1 中等度の腎機能障害患者への投与の可否

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 30–60 mL/min/1.73m²）へのメトホルミンの投与を可能として差し支えないとする機構の判断は、専門委員に支持された。

1.2 腎機能障害患者での用量

少量からの投与開始、患者の状態に応じた用量調節についての注意を記載した上で、添付文書に 1 日最高用量の目安を記載することが適切とする機構の判断は、専門委員に支持された。一方で、添付文書の記載について、専門委員より以下の意見が出された。

- eGFR が 44 mL/min/1.73m² と 45 mL/min/1.73m² では腎機能として本質的な違いはないにもかかわらず、「IV-1.2 腎機能障害患者での用量」の表 5 では用量が 2 倍違うことになる。1 日最高用量はあくまで目安であって患者の状況によって用量を調節する旨の注意喚起が必要である。
- 中等度の腎機能障害患者では腎機能の経過観察の頻度を増やして常にメトホルミンの用量が適切であるのか判断する旨の注意喚起が必要である。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、添付文書に中等度の腎機能障害患者の 1 日最高用量を記載する際には当該用量が目安である旨を記載するとともに、中等度の腎機能障害患者ではより頻回に腎機能を確認するなど慎重な経過観察が必要である旨を注意喚起することが適切と判断した。

2. 腎機能障害以外の乳酸アシドーシスに関連する患者背景因子について

現行の重要な基本的注意に記載されている乳酸アシドーシスに関する患者への教育事項について改訂することが適切とする機構の判断は、専門委員に支持された。

3. 低投与量製剤と高投与量製剤の添付文書記載内容の差異について

低投与量製剤と高投与量製剤の注意喚起を同一とすることが適切とする機構の判断は、専門委員に支持された。

VI. 総合評価

機構は、以上の検討を踏まえ、中等度の腎機能障害患者（eGFR 30–60 mL/min/1.73m²）へのメトホルミンの投与については、リスク最小化がなされることを前提に、投与を可能として差し支えないと判断した。腎機能障害患者の 1 日最高用量の目安については、少量からの投与開始、患者の状態に応じた用量調整、慎重な経過観察等、必要な注意とともに、添付文書を記載することが適切と判断した。低投与量製剤の注意喚起については、高投与量製剤

と同一とすることが適切と判断した。

また、機構は、以下のとおり、メトホルミンを含有する医薬品の添付文書の使用上の注意を改訂することが適切であると判断した。

【改訂案】メトホルミン塩酸塩（1日最高投与量が2,250mgである製剤）（メトグルコ錠 250mg、同錠 500mg 他）

下線は変更箇所

現行	改訂案
<p>禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>(1) 次を示す<u>状態</u>の患者〔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) <u>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。 「重要な基本的注意」の項参照〕</p> <p>3) <u>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。〕</p> <p>4) <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。「重要な基本的注意」の項参照〕</p> <p>5) <u>ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓等</u>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。〕</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。〕</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>禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>(1) 次を示す患者〔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) 乳酸アシドーシスの既往<u>のある患者</u></p> <p>2) <u>重度の腎機能障害（eGFR 30 mL/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。〕</p> <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>〔<u>嫌氣的解糖の亢進により乳酸産生が増加する。</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</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。「併用禁忌」の項参照</u>〕</p>

現行	改訂案
(2)～(6) (略)	(2)～(6) (略)
<p>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。</p> <p>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>用法・用量</p> <p>(変更なし)</p>
<p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <p>(新設)</p>	<p>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（eGFR 30mL/min/1.73 m² 以上 60mL/min/1.73 m²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/1.73 m² 以上 45mL/min/1.73 m²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のみ投与すること。〔「重要な基本的注意」、 「重大な副作用」、 「薬物動態」の項参照〕</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 投与は、少量より開始すること。

現行	改訂案						
	<ul style="list-style-type: none"> • <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> • <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。</u> <p style="text-align: center;">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</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <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;"><u>45 ≤ eGFR < 60</u></td> <td style="text-align: center;"><u>1,500 mg</u></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><u>30 ≤ eGFR < 45</u></td> <td style="text-align: center;"><u>750 mg</u></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	<u>45 ≤ eGFR < 60</u>	<u>1,500 mg</u>	<u>30 ≤ eGFR < 45</u>	<u>750 mg</u>
推算糸球体濾過量（eGFR） (mL/min/1.73m ²)	1 日最高投与量の目安						
<u>45 ≤ eGFR < 60</u>	<u>1,500 mg</u>						
<u>30 ≤ eGFR < 45</u>	<u>750 mg</u>						
<p>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</p> <p>(1)～(2) （略）</p> <p>(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。〕 「重要な基本的注意」の項参照]</p> <p>(4)～(6) （略）</p> <p>(7) 「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。〕</p>	<p>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</p> <p>(1)～(2) （略）</p> <p>(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」、「重要な基本的注意」の項参照]</p> <p>(4)～(6) （略）</p> <p>(7) 「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。〕</p>						

現行	改訂案
(8) 他の糖尿病用薬を投与中の患者〔「相互作用」、「重大な副作用」の項参照〕	(8) 他の糖尿病用薬を投与中の患者〔「併用注意」、「重大な副作用」の項参照〕
<p>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>	<p>重要な基本的注意</p> <p>(1) <u>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。〔「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>

現行	改訂案
<p>1) <u>過度のアルコール摂取を避けること。</u>〔「禁忌」の項参照〕</p> <p>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> <p>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。</u>〔「重大な副作用」の項参照〕</p> <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。</u>〔「相互作用」の項参照〕</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。</u>〔「相互作用」の項参照〕</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。</u>〔「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照〕</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>過度のアルコール摂取を避けること。</u>〔「禁忌」、「併用禁忌」の項参照〕 • <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。</u>〔「禁忌」の項参照〕 • <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。</u>〔「重大な副作用」の項参照〕 <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。</u>〔「併用注意」の項参照〕</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>

現行	改訂案						
<p>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。〔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（「臨床成績」の項参照）。〕</u></p> <p>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> <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ので、本剤投与中は定期的に肝機能を確認すること。〔「臨床成績」の項参照〕</u></p> <p>(6)～(10) (略)</p>	<p>(重要な基本的注意(1) 1)に記載)</p> <p>(2)～(6) (略)</p>						
<p>相互作用 (新設)</p>	<p>相互作用</p> <p>(1) <u>併用禁忌（併用しないこと）</u></p> <table border="1" data-bbox="1131 1082 2002 1321"> <thead> <tr> <th data-bbox="1131 1082 1301 1129">薬剤名等</th> <th data-bbox="1301 1082 1648 1129">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="1648 1082 2002 1129">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1131 1129 1301 1321">アルコール(過度の摂取)</td> <td data-bbox="1301 1129 1648 1321">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</td> <td data-bbox="1648 1129 2002 1321">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	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					
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	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。					

現行	改訂案	
併用注意（併用に注意すること） （略）		こと。
	(2) 併用注意（併用に注意すること） （略）	

【改訂案】メトホルミン塩酸塩（1日最高投与量が750mgである製剤）（グリコラン錠 250mg 他）

下線は変更箇所

現行	改訂案
<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〕<u>また、重篤な低血糖を起こすことがある。用法・用量、使用上の注意に特に留意すること。</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〕<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。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「高齢者への投与」の項参照）</u></p>
<p>禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>1. 次を示す<u>状態の患者</u>〔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) <u>透析患者</u>（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> <p>(4) <u>肝機能障害</u>〔肝臓における乳酸の代謝能が低下する。〕</p>	<p>禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>1. 次を示す患者〔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) 乳酸アシドーシスの既往<u>のある患者</u></p> <p>(2) <u>重度の腎機能障害のある患者（eGFR30 mL/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。〕</p> <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>(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) <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>(8) <u>高齢者</u> (「高齢者への投与」の項参照)</p> <p>2.~6. (略)</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(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) 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。] (「併用禁忌」の項参照)</p> <p>(削除)</p> <p>2.~6. (略)</p>
<p>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日量 500mg より開始し、1日 2~3 回食後に分割経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、1日最高投与量は 750mg とする。</p>	<p>用法・用量</p> <p>(変更なし)</p>
<p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <p>(新設)</p>	<p>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 (eGFR 30mL/min/1.73 m² 以上 60mL/min/1.73 m² 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/1.73 m² 以上 45mL/min/1.73 m² 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。(「重要な基本的注意」、</u></p>

	<p>「<u>重大な副作用</u>」の項参照)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>投与は、少量より開始すること。</u> • <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> • <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>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)（略） (4) 「<u>相互作用</u>」(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（「<u>相互作用</u>」、「<u>重大な副作用</u>」の項参照） （新設）</p>	<p>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)（略） (4) 「<u>併用注意</u>」(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（「<u>併用注意</u>」、「<u>重大な副作用</u>」の項参照） (6) <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>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）</u> (7) <u>軽度から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。〕（「<u>重要な基本的注意</u>」の項参照）</u> (8) <u>高齢者（「<u>高齢者への投与</u>」の項参照）</u></p>
<p>重要な基本的注意</p>	<p>重要な基本的注意</p>

<p><u>(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。</u></p> <p>1) <u>過度のアルコール摂取を避けること。</u>（「禁忌」の項参照）</p> <p>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。</u></p>	<p><u>(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。</u>（「重大な副作用」の項参照）</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。</u>（「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）</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。</u>（「併用注意」の項参照）</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。</u>（「禁忌」、「併用禁忌」の項参照） • <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</u>
---	--

<p>(「禁忌」の項参照)</p> <p>3) <u>乳酸アシドーシスの初期症状</u>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)</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。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)</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</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。(「相互作用」の項参照)</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</u>。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、<u>eGFR や血清クレアチニン値等を参考に判断すること</u>。</p> <p>(5)～(9) (略)</p>	<p>師に相談すること。(「禁忌」の項参照)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <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)</u>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) <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。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)</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>(2)～(6) (略)</p>			
<p>相互作用 (新設)</p>	<p>相互作用</p> <p>(1) <u>併用禁忌(併用しないこと)</u></p> <table border="1" data-bbox="1131 1273 2002 1321"> <tr> <td data-bbox="1131 1273 1301 1321">薬剤名等</td> <td data-bbox="1308 1273 1677 1321">臨床症状・措置方法</td> <td data-bbox="1684 1273 2002 1321">機序・危険因子</td> </tr> </table>	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		

<p>併用注意（併用に注意すること） （略）</p>	<table border="1" data-bbox="1131 264 2000 459"> <tr> <td data-bbox="1131 264 1301 459"> <p><u>アルコール（過度の摂取）</u></p> </td> <td data-bbox="1305 264 1677 459"> <p><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。</u></p> </td> <td data-bbox="1682 264 2000 459"> <p><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></p> </td> </tr> </table> <p>(2) 併用注意（併用に注意すること） （略）</p>	<p><u>アルコール（過度の摂取）</u></p>	<p><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。</u></p>	<p><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></p>
<p><u>アルコール（過度の摂取）</u></p>	<p><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。</u></p>	<p><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></p>		
<p>高齢者への投与 <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>	<p>高齢者への投与 <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。[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>			

【改訂案】メトホルミン塩酸塩含有製剤（メタクト配合錠 LD、同配合錠 HD）

下線は変更箇所

現行	改訂案
<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) <u>また、重篤な低血糖を起こすことがある。用法・用量、使用上の注意に特に留意すること。</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><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。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「高齢者への投与」の項参照）</u></p>
<p>禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>(1) (略)</p> <p>(2) 次に示す<u>状態の患者</u> [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) <u>腎機能障害（軽度障害も含む）</u> [腎臓におけるメトホルミンの排泄が減少する。]</p> <p>3) <u>透析患者（腹膜透析を含む）</u> [高い血中メトホルミン濃度が持続するおそれがある。]</p> <p>4) ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓など心血管系、肺機能に</p>	<p>禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>(1) (略)</p> <p>(2) 次に示す患者 [メトホルミンによる乳酸アシドーシスを起こしやすい。]（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)</p> <p>1) 乳酸アシドーシスの既往<u>のある患者</u></p> <p>2) <u>重度の腎機能障害（eGFR30 mL/min/1.73m² 未満）のある患者又は透析患者（腹膜透析を含む）</u> [腎臓における排泄が減少し、メトホルミンの血中濃度が上昇する。]</p> <p>3) 心血管系、肺機能に<u>高度の障害</u>（ショック、心不全、心筋梗塞、</p>

<p>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。]</p> <p>5) 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>6) <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>7) <u>高齢者</u> (「<u>高齢者への投与</u>」の項参照)</p> <p>(3) <u>肝機能障害</u> [肝臓における乳酸の代謝能が低下し、乳酸アシドーシスを起こしやすい。また、ピオグリタゾンには主に肝臓で代謝されるため、<u>重篤な肝機能障害のある患者では蓄積するおそれがある。</u>]</p> <p>(4)～(8) (略)</p>	<p><u>肺塞栓等</u>)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 [嫌氣的解糖の亢進により乳酸産生が増加する。]</p> <p>4) <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、経口摂取が困難な患者等)</p> <p>5) 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>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) (削除)</p> <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し、<u>メトホルミンによる乳酸アシドーシスを起こしやすい。</u>また、ピオグリタゾンは主に肝臓で代謝されるため、蓄積するおそれがある。] (「<u>重要な基本的注意</u>」の項参照)</p> <p>(4)～(8) (略)</p>
<p>用法・用量</p> <p>通常、成人には1日1回1錠 (ピオグリタゾン/メトホルミン塩酸塩として15mg/500mg又は30mg/500mg)を朝食後に経口投与する。</p>	<p>用法・用量</p> <p>(変更なし)</p>
<p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <p>ピオグリタゾンの投与により浮腫が比較的女性に多く報告されているので、女性に投与する場合は、浮腫の発現に留意し、本剤に含まれるピオグリタゾンとしての投与量は1日1回15mgから投与を開始することが望ましい。</p>	<p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <p>(1) <u>ピオグリタゾンの投与により浮腫が比較的女性に多く報告されているので、女性に投与する場合は、浮腫の発現に留意し、本剤に含まれるピオグリタゾンとしての投与量は1日1回15mgから投与を開始することが望ましい。</u></p>

(新設)

(2) 中等度の腎機能障害のある患者 (eGFR 30mL/min/1.73 m² 以上 60mL/min/1.73 m² 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/1.73 m² 以上 45mL/min/1.73 m² 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。(「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)

- メトホルミン塩酸塩を少量より開始し、効果を観察しながら徐々に増量するなど、慎重に投与量を調節することが必要であるため、本剤投与がピオグリタゾン及びメトホルミン塩酸塩の各単剤の併用療法より適切であるか慎重に判断すること。
- 本剤に含まれるピオグリタゾン及びメトホルミン塩酸塩の量、下表に示すメトホルミン塩酸塩単剤の 1 日最高投与量の目安も考慮して、本剤の投与量を決めること。

(参考) 中等度の腎機能障害のある患者における
メトホルミン塩酸塩単剤の 1 日最高投与量の目安

<u>推算糸球体濾過量 (eGFR) (mL/min/1.73m²)</u>	<u>メトホルミン塩酸塩としての 1 日最高投与量の目安*</u>
<u>45 ≤ eGFR < 60</u>	<u>1,500 mg</u>
<u>30 ≤ eGFR < 45</u>	<u>750 mg</u>

*メトホルミン塩酸塩単剤の承認用法は 1 日量を 1 日 2~3 回分

	<p><u>割投与であるが、本剤（ピオグリタゾン/メトホルミン塩酸塩として 15mg/500mg 又は 30mg/500mg）の承認用法は 1 日 1 回投与である。</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>慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 心不全発症のおそれのある心筋梗塞、狭心症、心筋症、高血圧性心疾患等の心疾患のある患者〔循環血漿量の増加により心不全を発症させるおそれがある。〕（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）</p> <p><u>(2) 次に掲げる状態の患者</u></p> <p>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。〕</p> <p>2) 激しい筋肉運動〔低血糖を起こすおそれがある。〕</p> <p>3) 感染症〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。〕</p> <p>4) ヨード造影剤、腎毒性の強い抗生物質との併用〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。〕</p> <p>5) 他の糖尿病用薬を投与中の患者（「相互作用」、「重大な副作用」</p>	<p>慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p><u>次に掲げる患者又は状態</u></p> <p>(1) 心不全発症のおそれのある心筋梗塞、狭心症、心筋症、高血圧性心疾患等の心疾患のある患者〔循環血漿量の増加により心不全を発症させるおそれがある。〕（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）</p> <p><u>(2) 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。〕</u></p> <p><u>(3) 激しい筋肉運動〔低血糖を起こすおそれがある。〕</u></p> <p><u>(4) 他の糖尿病用薬を投与中の患者〔低血糖を起こすおそれがある。〕</u>（「併用注意」、「重大な副作用」の項参照）</p> <p><u>(5) 感染症〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。〕</u></p> <p><u>(6) ヨード造影剤、腎毒性の強い抗生物質との併用〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。〕</u>（「併用注意」の項参照）</p>

<p>の項参照) (新設)</p>	<p>(7) <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。] (<用法・用量に関連する使用上の注意>、「重要な基本的注意」の項参照)</u></p> <p>(8) <u>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。] (「重要な基本的注意」の項参照)</u></p> <p>(9) <u>高齢者 (「高齢者への投与」の項参照)</u></p>
<p>重要な基本的注意 (1)～(2) (略)</p>	<p>重要な基本的注意 (1)～(2) (略)</p> <p>(3) <u>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。(「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>及び「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</u></p>

<p>(3) <u>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。</u></p> <p>1) <u>過度のアルコール摂取を避けること。</u>（【禁忌】の項参照）</p> <p>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、一旦服用を中止し、医師に相談すること。</u>（【禁忌】の項参照）</p> <p>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。</u>（「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(4) <u>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、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すること。</u></p> <p>(5) <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。</u>（「相互作用」の項参照）</p>	<p><u>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。</u>（「併用注意」の項参照）</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。</u>（【禁忌】、「併用禁忌」の項参照） • <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、一旦服用を中止し、医師に相談すること。</u>（【禁忌】の項参照） • <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。</u>（「重大な副作用」の項参照） <p>（重要な基本的注意(4)に記載）</p> <p>（重要な基本的注意(3) 2)に記載）</p>
---	---

<p>(6) 腎機能障害のある患者では腎臓におけるメトホルミンの排泄が減少し、メトホルミン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>(7) ヨード造影剤を用いて検査を行う患者においては、<u>本剤</u>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。（「<u>相互作用</u>」の項参照）</p> <p>(8)～(15) (略)</p>	<p>(重要な基本的注意(3) 1)に記載)</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、<u>メトホルミン</u>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。（「<u>併用注意</u>」の項参照）</p> <p>(4) 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、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すること</p> <p>(5)～(12) (略)</p>						
<p>相互作用 (新設)</p>	<p>相互作用</p> <p>(1) <u>併用禁忌</u> (併用しないこと)</p> <table border="1" data-bbox="1126 1129 1995 1318"> <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</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</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	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
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	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					

併用注意（併用に注意すること） （略）	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;"> （飲酒）を避けること。 </div> とがある。 (2) 併用注意（併用に注意すること） （略）
高年齢者への投与 <u>一般に高年齢者では腎・肝機能等が低下している。腎機能低下によるメトホルミンの排泄の減少、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、高年齢者には投与しないこと。</u>	高年齢者への投与 高年齢者では、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。 (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。[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> (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歳以上の高年齢者では、乳酸アシドーシスが報告されており、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> (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>

【改訂案】メトホルミン塩酸塩含有製剤（メトアナ配合錠 LD、同配合錠 HD）

下線は変更箇所

現行	改訂案
<p>禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>(1) (略)</p> <p>(2) 次を示す<u>状態</u>の患者〔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) <u>中等度以上の腎機能障害</u>〔腎臓におけるメトホルミンの排泄が減少する。〕<u>「重要な基本的注意」の項参照</u>]</p> <p>3) <u>透析患者（腹膜透析を含む）</u>〔高い血中メトホルミン濃度が持続するおそれがある。〕</p> <p>4) <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>「重要な基本的注意」の項参照</u>]</p> <p>5) <u>ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓等</u>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。〕</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。〕</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>禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>(1) (略)</p> <p>(2) 次を示す患者〔乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕<u>「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照</u>]</p> <p>1) 乳酸アシドーシスの既往<u>のある患者</u></p> <p>2) <u>重度の腎機能障害（eGFR30 mL/min/1.73m²未満）のある患者又は透析患者（腹膜透析を含む）</u>〔腎臓における排泄が減少し、メトホルミンの血中濃度が上昇する。〕</p> <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（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</u>〔肝臓における乳酸の代謝能が低下す</p>

(3)～(6) (略)	る。また、脱水状態を来すことがある。「併用禁忌」の項参照 (3)～(6) (略)
<p>用法・用量</p> <p>通常、成人には1回1錠（アナグリプチン/メトホルミン塩酸塩として100mg/250mg又は100mg/500mg）を1日2回朝夕に経口投与する。</p>	<p>用法・用量</p> <p>（変更なし）</p>
<p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <p>（新設）</p>	<p>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（eGFR 30mL/min/1.73 m² 以上60mL/min/1.73 m²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/1.73 m² 以上45mL/min/1.73 m²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。[「重要な基本的注意」、 「重大な副作用」の項参照]</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>メトホルミン塩酸塩を少量より開始し、効果を観察しながら徐々に増量するなど、慎重に投与量を調節することが必要であるため、本剤投与がアナグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の各単剤の併用療法より適切であるか慎重に判断すること。</u> • <u>本剤に含まれるアナグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の量、下表に示すメトホルミン塩酸塩単剤の1日最高投与量の目安も考慮して、本剤の投与量を決めること。</u>

	<p align="center"><u>(参考) 中等度の腎機能障害のある患者における メトホルミン塩酸塩単剤の1日最高投与量の目安</u></p> <table border="1" data-bbox="1167 363 1980 560"> <thead> <tr> <th><u>推算糸球体濾過量 (eGFR) (mL/min/1.73m²)</u></th> <th><u>メトホルミン塩酸塩としての 1日最高投与量の目安*</u></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><u>45 ≤ eGFR < 60</u></td> <td><u>1,500 mg</u></td> </tr> <tr> <td><u>30 ≤ eGFR < 45</u></td> <td><u>750 mg</u></td> </tr> </tbody> </table> <p><u>*メトホルミン塩酸塩単剤の承認用法は1日量を1日2～3回分割投与であるが、本剤（アナグリプチン/メトホルミン塩酸塩として100mg/250mg 又は 100mg/500mg）の承認用法は1回1錠を1日2回投与である。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <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> 	<u>推算糸球体濾過量 (eGFR) (mL/min/1.73m²)</u>	<u>メトホルミン塩酸塩としての 1日最高投与量の目安*</u>	<u>45 ≤ eGFR < 60</u>	<u>1,500 mg</u>	<u>30 ≤ eGFR < 45</u>	<u>750 mg</u>
<u>推算糸球体濾過量 (eGFR) (mL/min/1.73m²)</u>	<u>メトホルミン塩酸塩としての 1日最高投与量の目安*</u>						
<u>45 ≤ eGFR < 60</u>	<u>1,500 mg</u>						
<u>30 ≤ eGFR < 45</u>	<u>750 mg</u>						
<p>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</p> <p>(1) 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。 「重要な基本的注意」の項参照]</p> <p>(2) 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。「重要な基本的注意」の項参照]</p>	<p>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</p> <p>(1) 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」、「重要な基本的注意」の項参照]</p> <p>(2) 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。「重要な基本的注意」の項参照]</p> <p>(3) 感染症 [乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。]</p> <p>(4) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]</p>						

<p>(3) スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤等の他の糖尿病用薬を投与中 [低血糖のリスクが増加するおそれがある。「重要な基本的注意」、「相互作用」、「副作用」の項参照]</p> <p>(4) 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。]</p> <p>(5) 激しい筋肉運動 [低血糖を起こすおそれがある。]</p> <p>(6) 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往 [腸閉塞を起こすおそれがある。「重大な副作用」の項参照]</p> <p>(7) 感染症 [乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。]</p> <p>(8) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]</p> <p>(9) ヨード造影剤、腎毒性の強い抗生物質、利尿作用を有する薬剤との併用 [乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。「相互作用」の項参照]</p>	<p>(5) ヨード造影剤、腎毒性の強い抗生物質、利尿作用を有する薬剤との併用 [乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。「併用注意」の項参照]</p> <p>(6) スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤等の他の糖尿病用薬を投与中 [低血糖のリスクが増加するおそれがある。「重要な基本的注意」、「併用注意」、「副作用」の項参照]</p> <p>(7) 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。]</p> <p>(8) 激しい筋肉運動 [低血糖を起こすおそれがある。]</p> <p>(9) 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往 [腸閉塞を起こすおそれがある。「重大な副作用」の項参照]</p>
<p>重要な基本的注意 (1)～(2) (略)</p>	<p>重要な基本的注意 (1)～(2) (略) (3) <u>メトホルミンにより、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</u></p>

<p>(3) <u>メトホルミンにより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。</u></p> <p>1) <u>過度のアルコール摂取を避けること。</u> [「禁忌」の項参照]</p> <p>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。</u> [「禁忌」の項参照]</p>	<p><u>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>
---	--

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。 [「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、メトホルミン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]

5) 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]

6) 腎機能障害のある患者では腎臓におけるメトホルミンの排泄が減少し、メトホルミン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]

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。 [メトホルミン塩酸塩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 以上であった。]

• 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]

4) ヨード造影剤を用いて検査を行う患者においては、メトホルミン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]
(重要な基本的注意(3) 2)に記載)

(重要な基本的注意(3) 1)に記載)

<p>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> <p>(7) <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ので、本剤投与中は定期的に肝機能を確認すること。[「高齢者への投与」の項参照]</u></p> <p>(8)～(14) (略)</p>	<p>(重要な基本的注意(3) 1)に記載)</p> <p>(4)～(10) (略)</p>						
<p>相互作用 (新設)</p> <p>併用注意（併用に注意すること） (略)</p>	<p>相互作用</p> <p>(1) <u>併用禁忌（併用しないこと）</u></p> <table border="1" data-bbox="1131 746 1995 1038"> <thead> <tr> <th data-bbox="1131 746 1301 799"><u>薬剤名等</u></th> <th data-bbox="1301 746 1648 799"><u>臨床症状・措置方法</u></th> <th data-bbox="1648 746 1995 799"><u>機序・危険因子</u></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1131 799 1301 1038"><u>アルコール（過度の摂取）</u></td> <td data-bbox="1301 799 1648 1038"><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。</u></td> <td data-bbox="1648 799 1995 1038"><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></td> </tr> </tbody> </table> <p>(2) <u>併用注意（併用に注意すること）</u> (略)</p>	<u>薬剤名等</u>	<u>臨床症状・措置方法</u>	<u>機序・危険因子</u>	<u>アルコール（過度の摂取）</u>	<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。</u>	<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>
<u>薬剤名等</u>	<u>臨床症状・措置方法</u>	<u>機序・危険因子</u>					
<u>アルコール（過度の摂取）</u>	<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。</u>	<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>					

【改訂案】メトホルミン塩酸塩含有製剤（イニシンク配合錠）

下線は変更箇所

現行	改訂案
<p>禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>(1) 次に示す<u>状態</u>の患者 [メトホルミンにより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) <u>中等度以上の腎機能障害 [腎臓におけるメトホルミン及びアログリプチンの排泄が減少する。]</u>（「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>3) <u>透析患者（腹膜透析を含む） [高い血中メトホルミン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>（「重要な基本的注意」の項参照）</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 [乳酸産生が増加する。]</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>禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>(1) 次に示す患者 [メトホルミンにより乳酸アシドーシスを起こしやすい。]（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）</p> <p>1) 乳酸アシドーシスの既往<u>のある患者</u></p> <p>2) <u>重度の腎機能障害（eGFR30 mL/min/1.73m²未満）のある患者又は透析患者（腹膜透析を含む） [腎臓における排泄が減少し、メトホルミンの血中濃度が上昇する。]</u>（「重要な基本的注意」の項参照）</p> <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。]（「重要な基本的注意」の項参照）</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（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>（「併用禁忌」の項参照）</p>

(2)～(6) (略)	(2)～(6) (略)
<p>効能・効果</p> <p>2型糖尿病</p> <p>ただし、アログリプチン安息香酸塩及びメトホルミン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限る。</p>	<p>効能・効果</p> <p>(変更なし)</p>
<p>効能・効果に関連する使用上の注意</p> <p>(1)～(3) (略)</p> <p>(新設)</p>	<p>効能・効果に関連する使用上の注意</p> <p>(1)～(3) (略)</p> <p>(4) <u>中等度の腎機能障害のある患者 (eGFR30 mL/min/1.73m² 以上 60 mL/min/1.73m² 未満) では、アログリプチン安息香酸塩及びメトホルミン塩酸塩を腎機能の程度に応じて減量するなど慎重な投与が必要であるため、本剤を使用せず、各単剤の併用を検討すること。</u></p>
<p>用法・用量</p> <p>通常、成人には1日1回1錠 (アログリプチン/メトホルミン塩酸塩として 25mg/500mg) を食直前又は食後に経口投与する。</p>	<p>用法・用量</p> <p>(変更なし)</p>
<p>慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>次に掲げる患者又は状態</p> <p>(1) 他の糖尿病用薬を投与中の患者。特にスルホニルウレア剤又はインスリン製剤を投与中の患者 [低血糖のリスクが増加するおそれがある。] (「重要な基本的注意」、「相互作用」、「副作用」の項参照)</p> <p>(2)～(7) (略)</p>	<p>慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>次に掲げる患者又は状態</p> <p>(1) 他の糖尿病用薬を投与中の患者。特にスルホニルウレア剤又はインスリン製剤を投与中の患者 [低血糖のリスクが増加するおそれがある。] (「重要な基本的注意」、「併用注意」、「副作用」の項参照)</p> <p>(2)～(7) (略)</p>

<p>(8) ヨード造影剤、腎毒性の強い抗生物質、利尿作用を有する薬剤との併用 [メトホルミンにより乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。] (「相互作用」の項参照)</p> <p>(9) (略)</p>	<p>(8) ヨード造影剤、腎毒性の強い抗生物質、利尿作用を有する薬剤との併用 [メトホルミンにより乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。] (「併用注意」の項参照)</p> <p>(9) (略)</p>
<p>重要な基本的注意</p>	<p>重要な基本的注意</p> <p><u>(1) メトホルミンにより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。(「重大な副作用」の項参照)</u></p> <p><u>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】、「効能・効果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) 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)</p>

(1) メトホルミンにより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、一旦服用を中止し、医師に相談すること。（【禁忌】の項参照）
- 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。（「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、メトホルミン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）

(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。（「相互作用」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】、「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、一旦服用を中止し、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。（「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、メトホルミン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）

（重要な基本的注意(1) 2)に記載）

<p>(4) <u>腎機能障害のある患者では腎臓におけるメトホルミンの排泄が減少し、メトホルミン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> <p>1) <u>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。[メトホルミン塩酸塩単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 以上であった。]</u></p> <p>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、投与の中止を検討すること。</u></p> <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ので、本剤投与中は定期的に肝機能を確認すること。（「高齢者への投与」の項参照）</u></p> <p><u>(6)～(15)</u>（略）</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)～(11)（略）</p>				
<p>相互作用 (新設)</p>	<p>相互作用 (1) <u>併用禁忌（併用しないこと）</u></p> <table border="1" data-bbox="1133 1177 1980 1313"> <thead> <tr> <th data-bbox="1133 1177 1391 1230">薬剤名等</th> <th data-bbox="1393 1177 1980 1230">臨床症状・措置方法・機序等</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1133 1232 1391 1313">アルコール（過度の摂取）</td> <td data-bbox="1393 1232 1980 1313">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）</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法・機序等	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）
薬剤名等	臨床症状・措置方法・機序等				
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）				

併用注意（併用に注意すること） （略）	<div data-bbox="1128 268 1391 411" style="border: 1px solid black; width: 117px; height: 90px;"></div> <div data-bbox="1397 268 1984 411" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <u>を避けること。</u> <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> </div> (2) 併用注意（併用に注意すること） （略）
------------------------	--

【改訂案】メトホルミン塩酸塩含有製剤（エクメット配合錠 LD、同配合錠 HD）

下線は変更箇所

現行	改訂案
<p>禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>1. （略）</p> <p>2. 次に示す<u>状態</u>の患者〔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) <u>中等度以上の腎機能障害〔腎臓におけるメトホルミンの排泄が減少する。〕</u>（「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>(3) <u>透析患者（腹膜透析を含む）〔高い血中メトホルミン濃度が持続するおそれがある。〕</u></p> <p>(4) <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〔乳酸産生が増加する。〕</u></p> <p>(5) 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>(6) <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>3.～7.（略）</p>	<p>禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>1. （略）</p> <p>2. 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) 乳酸アシドーシスの既往<u>のある患者</u></p> <p>(2) <u>重度の腎機能障害（eGFR30 mL/min/1.73m²未満）のある患者又は透析患者（腹膜透析を含む）〔腎臓における排泄が減少し、メトホルミンの血中濃度が上昇する。〕</u>（「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>(3) <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>〔<u>嫌氣的解糖の亢進により乳酸産生が増加する。</u>〕</p> <p>(4) <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>(5) 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>また、脱水状態を来すことがある。</u>〕（「併用禁忌」の項参照）</p> <p>3.～7.（略）</p>

<p>効能又は効果</p> <p>2型糖尿病</p> <p>ただし、ビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限る。</p>	<p>効能又は効果</p> <p>(変更なし)</p>
<p>効能又は効果に関連する使用上の注意</p> <p>(1)～(4) (略)</p> <p>(新設)</p>	<p>効能又は効果に関連する使用上の注意</p> <p>(1)～(4) (略)</p> <p><u>(5) 中等度の腎機能障害のある患者 (eGFR30 mL/min/1.73m² 以上 60 mL/min/1.73m² 未満) では、ビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩を腎機能に応じて減量するなど慎重な投与が必要であるため、本剤を使用せず、各単剤の併用を検討すること。</u></p>
<p>用法及び用量</p> <p>通常、成人には1回1錠 (ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩として 50mg/250mg 又は 50mg/500mg) を1日2回朝、夕に経口投与する。</p>	<p>用法及び用量</p> <p>(変更なし)</p>
<p>用法及び用量に関連する使用上の注意</p> <p>(1) ビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の各単剤の用法・用量を考慮して、患者ごとに本剤の用量を決めること。</p> <p>(2) ビルダグリプチン 50mg 1日2回の単剤の治療により効果不十分な場合は、本剤 LD から投与を開始すること。</p>	<p>用法及び用量に関連する使用上の注意</p> <p>(変更なし)</p>
<p>慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>次に掲げる患者又は状態の患者</p> <p>(1)～(2) (略)</p>	<p>慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>次に掲げる患者又は状態の患者</p> <p>(1)～(2) (略)</p>

<p>(3) スルホニルウレア剤又はインスリン製剤等の他の糖尿病用薬を投与中〔低血糖のリスクが増加するおそれがある。〕（「重要な基本的注意」、「相互作用」、「副作用」の項参照）</p> <p>(4)～(8) （略）</p> <p>(9) ヨード造影剤、腎毒性の強い抗生物質、利尿作用を有する薬剤との併用〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。〕（「相互作用」の項参照）</p>	<p>(3) スルホニルウレア剤又はインスリン製剤等の他の糖尿病用薬を投与中〔低血糖のリスクが増加するおそれがある。〕（「重要な基本的注意」、「併用注意」、「副作用」の項参照）</p> <p>(4)～(8) （略）</p> <p>(9) ヨード造影剤、腎毒性の強い抗生物質、利尿作用を有する薬剤との併用〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。〕（「併用注意」の項参照）</p>
<p>重要な基本的注意</p> <p>(1) （略）</p>	<p>重要な基本的注意</p> <p>(1) （略）</p> <p>(2) <u>本剤の有効成分であるメトホルミンにより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。（「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】、「効能又は効果に関連する使用上の注意」、「高齢者への投与」の項参照）</u></p>

(2) 本剤の有効成分であるメトホルミンにより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)

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。(「副作用 重大な副作用」の項参照)

(3) 本剤投与開始前、投与開始後1年間は少なくとも3ヵ月毎に、その後も定期的に肝機能検査を行うこと。ALT (GPT) 又はAST (GOT) 等の肝機能検査値の異常を認めた場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。黄疸や肝機能障害を示唆するその他の症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止すること。ビルダグリプチンにおいて、投与中止後に肝酵素の上昇が回復したものの、再投与により再発した症例が報告されているこ

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。(「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】、「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、けん怠感、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)

(重要な基本的注意(2)1)及び(3)に記載)

とから、黄疸や肝機能障害を示唆するその他の症状が回復した場合でも本剤を含むビルダグリプチンを含有する製剤を再投与しないこと。〔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。また、ビルダグリプチン又はメトホルミンにより肝機能障害（肝炎を含む）があらわれることがある。〕（「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、本剤の有効成分であるメトホルミンと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）

(5) 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）

(6) 腎機能障害のある患者では腎臓における本剤の有効成分であるメトホルミンの排泄が減少し、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）

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

4) ヨード造影剤を用いて検査を行う患者においては、本剤の有効成分であるメトホルミンと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）

（重要な基本的注意(2) 2)に記載）

（重要な基本的注意(2) 1)に記載）

<p><u>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。〔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男性 1.3mg/dL、女性 1.2mg/dL 以上であった。〕</u></p> <p>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> <p>(7)～(14) (略)</p>	<p><u>(3) 肝機能障害（肝炎を含む）があらわれることがあることがあるので、本剤投与開始前、投与開始後 1 年間は少なくとも 3 ヶ月毎に、その後も定期的に肝機能検査を行うこと。ALT（GPT）又は AST（GOT）等の肝機能検査値の異常を認めた場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。黄疸や肝機能障害を示唆するその他の症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止すること。ビルダグリプチンにおいて、投与中止後に肝酵素の上昇が回復したものの、再投与により再発した症例が報告されていることから、黄疸や肝機能障害を示唆するその他の症状が回復した場合でも本剤を含むビルダグリプチンを含有する製剤を再投与しないこと。（「副作用」の項参照）</u></p> <p>(4)～(11) (略)</p>
<p>相互作用 (新設)</p>	<p>相互作用 (1) <u>併用禁忌（併用しないこと）</u></p>

	<u>薬剤名等</u>	<u>臨床症状・措置方法</u>	<u>機序・危険因子</u>
	<u>アルコール(過度の摂取)</u>	<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。</u>	<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>
併用注意 (併用に注意すること) (略)	(2) 併用注意 (併用に注意すること) (略)		

(別添1) メトホルミン塩酸塩を含有する医薬品*の一覧 (平成31年3月末時点)

No	販売名	一般名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
1	メトグルコ錠 250mg、 同錠 500mg	メトホルミン塩酸塩	大日本住友製薬株式会 社	2型糖尿病 ただし、下記のい ずれかの治療で十分な効果が得 られない場合に限る。 (1) 食事療法・運動療法のみ (2) 食事療法・運動療法に加え てスルホニルウレア剤を使用	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。
2	メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「DSEP」、同 錠 500mgMT「DSEP」		第一三共エスファ株式 会社		
3	メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「JG」、同錠 500mgMT「JG」		日本ジェネリック株式 会社		
4	メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「TCK」、同 錠 500mgMT「TCK」		辰巳化学株式会社		
5	メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「TE」、同錠 500mgMT「TE」		トーアエイヨー株式会 社		
6	メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「三和」、同 錠 500mgMT「三和」		株式会社三和化学研究 所		
7	メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「トーワ」、 同錠 500mgMT		東和薬品株式会社		
8	メトホルミン塩酸塩錠		日医工株式会社		

No	販売名	一般名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
	250mg MT「日医工」、 同錠 500mgMT「日医 工」				
9	メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「ニプロ」、 同錠 500mgMT「ニプ ロ」		ニプロ株式会社		
10	メトホルミン塩酸塩錠 250mg MT「ファイザ ー」、同錠 500mg MT 「ファイザー」		ファイザー株式会社		
11	グリコラン錠 250mg	メトホルミン塩酸塩	日本新薬株式会社	2型糖尿病 ただし、下記のい ずれかの治療で十分な効果が得 られない場合に限る。 (1) 食事療法・運動療法のみ (2) 食事療法・運動療法に加え てスルホニルウレア剤を 使用	通常、成人にはメトホルミン塩 酸塩として1日量 500mg より 開始し、1日 2～3回食後に分 割経口投与する。維持量は効果 を観察しながら決めるが、1日 最高投与量は 750mg とする。
12	メトホルミン塩酸塩錠 250mg「トーワ」		東和薬品株式会社		
13	メトホルミン塩酸塩錠 250mg「SN」		シオノケミカル株式会 社		
14	メタクト配合錠 LD、 同配合錠 HD	ピオグリタゾン塩酸 塩/メトホルミン塩 酸塩	武田テバ薬品株式会社	2型糖尿病 ただし、ピオグリタゾン塩酸塩 及びメトホルミン塩酸塩の併 用による治療が適切と判断さ	通常、成人には1日1回1錠 (ピオグリタゾン/メトホルミ ン塩酸塩として15mg/500mg 又 は 30mg/500mg) を朝食後に経

No	販売名	一般名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
				れる場合に限る。	口投与する。
15	エクメット配合錠 LD、同配合錠 HD	ビルダグリプチン/メ トホルミン塩酸塩	ノバルティス ファー マ株式会社	2型糖尿病 ただし、ビルダグリプチン及び メトホルミン塩酸塩の併用によ る治療が適切と判断される 場合に限る。	通常、成人には1回1錠（ビル ダグリプチン/メトホルミン塩 酸塩として 50mg/250mg 又は 50mg/500mg）を1日2回朝、 夕に経口投与する。
16	イニシク配合錠	アログリプチン安息 香酸塩/メトホルミ ン塩酸塩	武田薬品工業株式会社	2型糖尿病 ただし、アログリプチン安息香 酸塩及びメトホルミン塩酸塩 の併用による治療が適切と判 断される場合に限る。	通常、成人には1日1回1錠 （アログリプチン/メトホルミ ン塩酸塩として 25mg/500mg） を食直前又は食後に経口投与 する。
17	メトアナ配合錠 LD、 同配合錠 HD	アナグリプチン/メト ホルミン塩酸塩	株式会社三和化学研究 所	2型糖尿病 ただし、アナグリプチン及びメ トホルミン塩酸塩の併用によ る治療が適切と判断される場 合に限る	通常、成人には1回1錠（ア ナグリプチン/メトホルミン塩 酸塩として 100mg/250mg 又は 100mg/500mg）を1日2回朝 夕に経口投与する。

*調査結果報告書において、No.1～10の医薬品を「高投与量製剤」、No.11～13の医薬品を「低投与量製剤」、No.14～17の医薬品を「配合剤」と記載している。

(別添 2) 海外添付文書における乳酸アシドーシス関連記載の記載状況

① メトホルミン塩酸塩 (単剤)

米国 (USPI)	英国 (UK SmPC)
GLUCOPHAGE/ GLUCOPHAGE XR (Bristol-Myers Squibb Company) 2018年5月改訂版	GLUCOPHAGE (Merck Serono Ltd) 2016年12月改訂版
<p>WARNING:LACTIC ACIDOSIS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Postmarketing cases of metformin-associated lactic acidosis have resulted in death, hypothermia, hypotension, and resistant bradyarrhythmias. The onset of metformin-associated lactic acidosis is often subtle, accompanied only by nonspecific symptoms such as malaise, myalgias, respiratory distress, somnolence, and abdominal pain. Metformin-associated lactic acidosis was characterized by elevated blood lactate levels (>5 mmol/Liter), anion gap acidosis (without evidence of ketonuria or ketonemia), an increased lactate/pyruvate ratio; and metformin plasma levels generally >5 mcg/mL [see Warnings and Precautions (5.1)]. • Risk factors for metformin-associated lactic acidosis include renal impairment, concomitant use of certain drugs (e.g., carbonic anhydrase inhibitors such as topiramate), age 65 years old or greater, having a radiological study with contrast, surgery and other procedures, hypoxic states (e.g., acute congestive heart failure), excessive alcohol intake, and hepatic impairment. • Steps to reduce the risk of and manage metformin-associated lactic acidosis in these high risk groups are provided [see Dosage and Administration (2.3), (2.7), Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.1)]. • If metformin-associated lactic acidosis is suspected, immediately discontinue GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR and institute general supportive measures in a hospital setting. Prompt hemodialysis is recommended [see Warnings and Precautions (5.1)]. 	<p style="text-align: center;">—</p>
<p>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <p>2.3 Recommendations for Use in Renal Impairment</p> <ul style="list-style-type: none"> • Assess renal function prior to initiation of GLUCOPHAGE/ 	<p>4. Clinical particulars</p> <p>4.2 Posology and method of administration</p> <p><i>Renal impairment</i></p>

美国 (USPI)	英国 (UK SmPC)														
<p>GLUCOPHAGE XR and periodically thereafter.</p> <ul style="list-style-type: none"> GLUCOPHAGE/GLUCOPHAGE XR is contraindicated in patients with an estimated glomerular filtration rate (eGFR) below 30 mL/minute/1.73 m². Initiation of GLUCOPHAGE/GLUCOPHAGE XR in patients with an eGFR between 30 – 45 mL/minute/1.73 m² is not recommended. In patients taking GLUCOPHAGE/GLUCOPHAGE XR whose eGFR later falls below 45 mL/min/1.73 m², assess the benefit risk of continuing therapy. Discontinue GLUCOPHAGE/GLUCOPHAGE XR if the patient's eGFR later falls below 30 mL/minute/1.73 m² [see Warnings and Precautions (5.1)] <p>2.4 Discontinuation for Iodinated Contrast Imaging Procedures Discontinue GLUCOPHAGE/GLUCOPHAGE XR at the time of, or prior to, an iodinated contrast imaging procedure in patients with an eGFR between 30 and 60 mL/min/1.73 m² ; in patients with a history of liver disease, alcoholism, or heart failure; or in patients who will be administered intraarterial iodinated contrast. Re-evaluate eGFR 48 hours after the imaging procedure; restart GLUCOPHAGE/GLUCOPHAGE XR if renal function is stable.</p>	<p>A GFR should be assessed before initiation of treatment with metformin containing products and at least annually thereafter. In patients at an increased risk of further progression of renal impairment and in the elderly, renal function should be assessed more frequently, e.g. every 3-6 months.</p> <table border="1" data-bbox="1115 440 1960 935"> <thead> <tr> <th>GFR (mL/min)</th> <th>Total maximum daily dose (to be divided into 2-3 daily doses)</th> <th>Additional considerations</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>60-89</td> <td>3000 mg</td> <td>Dose reduction may be considered in relation to declining renal function.</td> </tr> <tr> <td>45-59</td> <td>2000 mg</td> <td rowspan="2">Factors that may increase the risk of lactic acidosis (see section 4.4) should be reviewed before considering initiation of metformin. The starting dose is at most half of the maximum dose.</td> </tr> <tr> <td>30-44</td> <td>1000 mg</td> </tr> <tr> <td><30</td> <td>—</td> <td>Metformin is contraindicated.</td> </tr> </tbody> </table>	GFR (mL/min)	Total maximum daily dose (to be divided into 2-3 daily doses)	Additional considerations	60-89	3000 mg	Dose reduction may be considered in relation to declining renal function.	45-59	2000 mg	Factors that may increase the risk of lactic acidosis (see section 4.4) should be reviewed before considering initiation of metformin. The starting dose is at most half of the maximum dose.	30-44	1000 mg	<30	—	Metformin is contraindicated.
GFR (mL/min)	Total maximum daily dose (to be divided into 2-3 daily doses)	Additional considerations													
60-89	3000 mg	Dose reduction may be considered in relation to declining renal function.													
45-59	2000 mg	Factors that may increase the risk of lactic acidosis (see section 4.4) should be reviewed before considering initiation of metformin. The starting dose is at most half of the maximum dose.													
30-44	1000 mg														
<30	—	Metformin is contraindicated.													
<p>4 CONTRAINDICATIONS GLUCOPHAGE and GLUCOPHAGE XR are contraindicated in patients with:</p> <ul style="list-style-type: none"> Severe renal impairment (eGFR below 30 mL/min/1.73 m²) [see Warnings and Precautions (5.1)]. Hypersensitivity to metformin. Acute or chronic metabolic acidosis, including diabetic ketoacidosis, with or without coma. 	<p>4.3 Contraindications</p> <ul style="list-style-type: none"> Hypersensitivity to metformin or to any of the excipients listed in section 6.1. Any type of acute metabolic acidosis (such as lactic acidosis, diabetic ketoacidosis). Diabetic pre-coma. Severe renal failure (GFR < 30 mL/min). Acute conditions with the potential to alter renal function such as: dehydration, severe infection, shock. Disease which may cause tissue hypoxia (especially acute disease, or worsening of chronic disease) such as: decompensated heart failure, 														

美国 (USPI)	英国 (UK SmPC)
	respiratory failure, recent myocardial infarction, shock. • Hepatic insufficiency, acute alcohol intoxication, alcoholism.
<p>5 WARNINGS AND PRECAUTIONS</p> <p>5.1 Lactic Acidosis</p> <p>There have been postmarketing cases of metformin-associated lactic acidosis, including fatal cases. These cases had a subtle onset and were accompanied by nonspecific symptoms such as malaise, myalgias, abdominal pain, respiratory distress, or increased somnolence; however, hypotension and resistant bradyarrhythmias have occurred with severe acidosis. Metformin-associated lactic acidosis was characterized by elevated blood lactate concentrations (>5 mmol/L), anion gap acidosis (without evidence of ketonuria or ketonemia), and an increased lactate: pyruvate ratio; metformin plasma levels were generally >5 mcg/mL. Metformin decreases liver uptake of lactate increasing lactate blood levels which may increase the risk of lactic acidosis, especially in patients at risk.</p> <p>If metformin-associated lactic acidosis is suspected, general supportive measures should be instituted promptly in a hospital setting, along with immediate discontinuation of GLUCOPHAGE/GLUCOPHAGE XR. In GLUCOPHAGE/GLUCOPHAGE XR treated patients with a diagnosis or strong suspicion of lactic acidosis, prompt hemodialysis is recommended to correct the acidosis and remove accumulated metformin (metformin hydrochloride is dialyzable with a clearance of up to 170 mL/min under good hemodynamic conditions). Hemodialysis has often resulted in reversal of symptoms and recovery.</p> <p>Educate patients and their families about the symptoms of lactic acidosis and, if these symptoms occur, instruct them to discontinue GLUCOPHAGE / GLUCOPHAGE XR and report these symptoms to their healthcare provider.</p> <p>For each of the known and possible risk factors for metformin-associated lactic</p>	<p>4.4 Special warnings and precautions for use</p> <p><u>Lactic acidosis</u></p> <p>Lactic acidosis, a very rare, but serious metabolic complication, most often occurs at acute worsening of renal function or cardiorespiratory illness or sepsis. Metformin accumulation occurs at acute worsening of renal function and increases the risk of lactic acidosis.</p> <p>In case of dehydration (severe diarrhoea or vomiting, fever or reduced fluid intake), metformin should be temporarily discontinued and contact with a health care professional is recommended.</p> <p>Medicinal products that can acutely impair renal function (such as antihypertensives, diuretics and NSAIDs) should be initiated with caution in metformin-treated patients. Other risk factors for lactic acidosis are excessive alcohol intake, hepatic insufficiency, inadequately controlled diabetes, ketosis, prolonged fasting and any conditions associated with hypoxia, as well as concomitant use of medicinal products that may cause lactic acidosis (see sections 4.3 and 4.5).</p> <p>Patients and/or care-givers should be informed of the risk of lactic acidosis. Lactic acidosis is characterised by acidotic dyspnoea, abdominal pain, muscle cramps, asthenia and hypothermia followed by coma. In case of suspected symptoms, the patient should stop taking metformin and seek immediate medical attention. Diagnostic laboratory findings are decreased blood pH (< 7.35), increased plasma lactate levels (>5 mmol/L) and an increased anion gap and lactate/pyruvate ratio.</p> <p><u>Renal function</u></p> <p>GFR should be assessed before treatment initiation and regularly thereafter, see</p>

美国 (USPI)	英国 (UK SmPC)
<p>acidosis, recommendations to reduce the risk of and manage metformin-associated lactic acidosis are provided below:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Renal impairment</i>—The postmarketing metformin-associated lactic acidosis cases primarily occurred in patients with significant renal impairment. <p>The risk of metformin accumulation and metformin-associated lactic acidosis increases with the severity of renal impairment because metformin is substantially excreted by the kidney. Clinical recommendations based upon the patient’s renal function include [see Dosage and Administration (2.1) and Clinical Pharmacology (12.3)]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Before initiating GLUCOPHAGE/GLUCOPHAGE XR, obtain an estimated glomerular filtration rate (eGFR). • GLUCOPHAGE/GLUCOPHAGE XR is contraindicated in patients with an eGFR less than 30 mL/min/1.73 m² [see Contraindications (4)] • Initiation of GLUCOPHAGE/GLUCOPHAGE XR is not recommended in patients with eGFR between 30-45 mL/min/1.73 m². • Obtain an eGFR at least annually in all patients taking GLUCOPHAGE/GLUCOPHAGE XR. In patients at risk for the development of renal impairment (e.g., the elderly), renal function should be assessed more frequently. • In patients taking GLUCOPHAGE/GLUCOPHAGE XR whose eGFR falls below 45 mL/min/1.73 m², assess the benefit and risk of continuing therapy. <ul style="list-style-type: none"> • <i>Drug interactions</i> — The concomitant use of GLUCOPHAGE/GLUCOPHAGE XR with specific drugs may increase the risk of metformin-associated lactic acidosis: those that impair renal function, result in significant hemodynamic change, interfere with acid-base balance, or increase metformin accumulation. Consider more frequent monitoring of patients. • <i>Age 65 or greater</i> — The risk of metformin-associated lactic acidosis 	<p>section 4.2. Metformin is contraindicated in patients with GFR<30 mL/min and should be temporarily discontinued in the presence of conditions that alter renal function, see section 4.3.</p> <p><u>Cardiac function</u> Patients with heart failure are more at risk of hypoxia and renal insufficiency. In patients with stable chronic heart failure, metformin may be used with a regular monitoring of cardiac and renal function.</p> <p>For patients with acute and unstable heart failure, metformin is contraindicated (see section 4.3).</p> <p><u>Administration of iodinated contrast agents</u> Intravascular administration of iodinated contrast agents may lead to contrast induced nephropathy, resulting in metformin accumulation and an increased risk of lactic acidosis. Metformin should be discontinued prior to or at the time of the imaging procedure and not restarted until at least 48 hours after, provided that renal function has been re-evaluated and found to be stable, see sections 4.2 and 4.5.</p> <p><u>Surgery</u> Metformin must be discontinued at the time of surgery under general, spinal or epidural anaesthesia. Therapy may be restarted no earlier than 48 hours following surgery or resumption of oral nutrition and provided that renal function has been re-evaluated and found to be stable.</p>

美国 (USPI)	英国 (UK SmPC)
<p>increases with the patient's age because elderly patients have a greater likelihood of having hepatic, renal, or cardiac impairment than younger patients. Assess renal function more frequently in elderly patients.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Radiologic studies with contrast</i> — Administration of intravascular iodinated contrast agents in metformin-treated patients has led to an acute decrease in renal function and the occurrence of lactic acidosis. Stop GLUCOPHAGE/GLUCOPHAGE XR at the time of, or prior to, an iodinated contrast imaging procedure in patients with an eGFR between 30 and 60 mL/min/1.73 m² ; in patients with a history of hepatic impairment, alcoholism or heart failure; or in patients who will be administered intra-arterial iodinated contrast. Re-evaluate eGFR 48 hours after the imaging procedure, and restart GLUCOPHAGE/GLUCOPHAGE XR if renal function is stable. • <i>Surgery and other procedures</i> — Withholding of food and fluids during surgical or other procedures may increase the risk for volume depletion, hypotension, and renal impairment. GLUCOPHAGE/GLUCOPHAGE XR should be temporarily discontinued while patients have restricted food and fluid intake. • <i>Hypoxic states</i> — Several of the postmarketing cases of metformin-associated lactic acidosis occurred in the setting of acute congestive heart failure (particularly when accompanied by hypoperfusion and hypoxemia). Cardiovascular collapse (shock), acute myocardial infarction, sepsis, and other conditions associated with hypoxemia have been associated with lactic acidosis and may cause prerenal azotemia. When such an event occurs, discontinue GLUCOPHAGE/GLUCOPHAGE XR. • <i>Excessive alcohol intake</i> — Alcohol potentiates the effect of metformin on lactate metabolism. Patients should be warned against excessive alcohol intake while receiving GLUCOPHAGE/GLUCOPHAGE XR. • <i>Hepatic impairment</i> — Patients with hepatic impairment have developed cases of metformin-associated lactic acidosis. This may be due to impaired lactate clearance resulting in higher lactate blood levels. Therefore, avoid 	

米国 (USPI)	英国 (UK SmPC)		
use of GLUCOPHAGE/GLUCOPHAGE XR in patients with clinical or laboratory evidence of hepatic disease.			
7 DRUG INTERACTIONS	4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction		
Table 3 presents clinically significant drug interactions with GLUCOPHAGE/GLUCOPHAGE XR.	<u>Concomitant use not recommended</u>		
Table 3: Clinically Significant Drug Interactions with GLUCOPHAGE/GLUCOPHAGE XR	<i>Alcohol</i>		
Carbonic Anhydrase Inhibitors	Alcohol intoxication is associated with an increased risk of lactic acidosis, particularly in case of fasting, malnutrition or hepatic impairment.		
<table border="1"> <tr> <td data-bbox="226 549 450 724"><i>Clinical Impact:</i></td> <td data-bbox="450 549 1099 724">Carbonic anhydrase inhibitors frequently cause a decrease in serum bicarbonate and induce non-anion gap, hyperchloremic metabolic acidosis. Concomitant use of these drugs with GLUCOPHAGE/GLUCOPHAGE XR may increase the risk for lactic acidosis.</td> </tr> </table>	<i>Clinical Impact:</i>	Carbonic anhydrase inhibitors frequently cause a decrease in serum bicarbonate and induce non-anion gap, hyperchloremic metabolic acidosis. Concomitant use of these drugs with GLUCOPHAGE/GLUCOPHAGE XR may increase the risk for lactic acidosis.	<i>Iodinated contrast agents</i> Metformin must be discontinued prior to or at the time of the imaging procedure and not restarted until at least 48 hours after, provided that renal function has been re-evaluated and found to be stable, see sections 4.2 and 4.4.
<i>Clinical Impact:</i>	Carbonic anhydrase inhibitors frequently cause a decrease in serum bicarbonate and induce non-anion gap, hyperchloremic metabolic acidosis. Concomitant use of these drugs with GLUCOPHAGE/GLUCOPHAGE XR may increase the risk for lactic acidosis.		
<i>Intervention:</i>	Consider more frequent monitoring of these patients.		
<i>Examples:</i>	Topiramate, zonisamide, acetazolamide or dichlorphenamide.		
Drugs that Reduce GLUCOPHAGE/GLUCOPHAGE XR Clearance	<u>Combinations requiring precautions for use</u>		
<table border="1"> <tr> <td data-bbox="226 869 450 1114"><i>Clinical Impact:</i></td> <td data-bbox="450 869 1099 1114">Concomitant use of drugs that interfere with common renal tubular transport systems involved in the renal elimination of metformin (e.g., organic cationic transporter-2 [OCT2] / multidrug and toxin extrusion [MATE] inhibitors) could increase systemic exposure to metformin and may increase the risk for lactic acidosis [see Clinical Pharmacology (12.3)].</td> </tr> </table>	<i>Clinical Impact:</i>	Concomitant use of drugs that interfere with common renal tubular transport systems involved in the renal elimination of metformin (e.g., organic cationic transporter-2 [OCT2] / multidrug and toxin extrusion [MATE] inhibitors) could increase systemic exposure to metformin and may increase the risk for lactic acidosis [see Clinical Pharmacology (12.3)].	Some medicinal products can adversely affect renal function which may increase the risk of lactic acidosis, e.g. NSAIDs, including selective cyclooxygenase (COX) II inhibitors, ACE inhibitors, angiotensin II receptor antagonists and diuretics, especially loop diuretics. When starting or using such products in combination with metformin, close monitoring of renal function is necessary.
<i>Clinical Impact:</i>	Concomitant use of drugs that interfere with common renal tubular transport systems involved in the renal elimination of metformin (e.g., organic cationic transporter-2 [OCT2] / multidrug and toxin extrusion [MATE] inhibitors) could increase systemic exposure to metformin and may increase the risk for lactic acidosis [see Clinical Pharmacology (12.3)].		
<i>Intervention:</i>	Consider the benefits and risks of concomitant use with GLUCOPHAGE/GLUCOPHAGE XR.		
<i>Examples:</i>	Ranolazine, vandetanib, dolutegravir, and cimetidine.		
Alcohol	<i>Medicinal products with intrinsic hyperglycaemic activity (e.g. glucocorticoids (systemic and local routes) and sympathomimetics)</i>		
<table border="1"> <tr> <td data-bbox="226 1259 450 1331"><i>Clinical Impact:</i></td> <td data-bbox="450 1259 1099 1331">Alcohol is known to potentiate the effect of metformin on lactate metabolism.</td> </tr> </table>	<i>Clinical Impact:</i>	Alcohol is known to potentiate the effect of metformin on lactate metabolism.	More frequent blood glucose monitoring may be required, especially at the beginning of treatment. If necessary, adjust the metformin dosage during therapy with the respective medicinal product and upon its discontinuation.
<i>Clinical Impact:</i>	Alcohol is known to potentiate the effect of metformin on lactate metabolism.		
<i>Intervention:</i>	Warn patients against excessive alcohol intake while		
	<i>Organic cation transporters (OCT)</i> Metformin is a substrate of both transporters OCT1 and OCT2. Co-administration of metformin with		

米国 (USPI)	英国 (UK SmPC)
<p>receiving GLUCOPHAGE/GLUCOPHAGE XR.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibitors of OCT1 (such as verapamil) may reduce efficacy of metformin. • Inducers of OCT1 (such as rifampicin) may increase gastrointestinal absorption and efficacy of metformin. • Inhibitors of OCT2 (such as cimetidine, dolutegravir, ranolazine, trimethoprim, vandetanib, isavuconazole) may decrease the renal elimination of metformin and thus lead to an increase in metformin plasma concentration. • Inhibitors of both OCT1 and OCT2 (such as crizotinib, olaparib) may alter efficacy and renal elimination of metformin. <p>Caution is therefore advised, especially in patients with renal impairment, when these drugs are co-administered with metformin, as metformin plasma concentration may increase. If needed, dose adjustment of metformin may be considered as OCT inhibitors/inducers may alter the efficacy of metformin.</p>
<p>6 ADVERSE REACTIONS</p> <p>The following adverse reactions are also discussed elsewhere in the labeling:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lactic Acidosis [see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.1)] 	<p>4.8 Undesirable effects</p> <p><u>Metabolism and nutrition disorders</u></p> <p>Very rare</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lactic acidosis (see section 4.4).
<p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.6 Renal Impairment</p> <p>Metformin is substantially excreted by the kidney, and the risk of metformin accumulation and lactic acidosis increases with the degree of renal impairment. GLUCOPHAGE/GLUCOPHAGE XR is contraindicated in severe renal impairment, patients with an estimated glomerular filtration rate (eGFR) below 30 mL/min/1.73 m² [see Dosage and Administration (2.3), Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.1), and Clinical Pharmacology (12.3)].</p>	<p style="text-align: center;">—</p>
<p>12 CLINICAL PHARMACOLOGY</p> <p>12.3 Pharmacokinetics</p> <p>Specific Populations</p> <p><i>Renal Impairment</i></p> <p>In patients with decreased renal function the plasma and blood half-life of</p>	<p>5. Pharmacological properties</p> <p>5.2 Pharmacokinetic properties</p> <p><u>Renal impairment</u></p> <p>The available data in subjects with moderate renal insufficiency are scarce and no reliable estimation of the systemic exposure to metformin in this subgroup as</p>

米国 (USPI)	英国 (UK SmPC)
metformin is prolonged and the renal clearance is decreased (see Table 3) [See Dosage and Administration (2.3), Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.1) and Use in Specific Populations (8.6)]	compared to subjects with normal renal function could be made. Therefore, the dose adaptation should be made upon clinical efficacy/tolerability considerations (see section 4.2).

② メトホルミン塩酸塩／ピオグリタゾン塩酸塩（配合剤）※腎機能障害患者の用法用量のみ

米国 (USPI)	欧州 (EU SmPC)								
ACTOPLUS MET (Takeda Pharmaceuticals America, Inc.) 2017年12月改訂版	Competact (Takeda Pharma A/S) 2017年1月改訂版								
<p>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <p>2.2 Recommendations for Use in Renal Impairment</p> <p>Assess renal function prior to initiation of ACTOPLUS MET and periodically thereafter.</p> <p>ACTOPLUS MET is contraindicated in patients with an estimated glomerular filtration rate (eGFR) below 30 mL/min/1.73 m².</p> <p>Initiation of ACTOPLUS MET in patients with an eGFR between 30 – 45 mL/min/1.73 m² is not recommended.</p> <p>In patients taking ACTOPLUS MET whose eGFR later falls below 45 mL/min/1.73 m², assess the benefit risk of continuing therapy.</p> <p>Discontinue ACTOPLUS MET if the patient's eGFR later falls below 30 mL/min/1.73 m² [see Contraindications (4) and Warnings and Precautions (5.2)].</p>	<p>4. CLINICAL PARTICULARS</p> <p>4.2 Posology and method of administration</p> <p>Renal impairment</p> <p>A GFR should be assessed before initiation of treatment with metformin containing products and at least annually thereafter. In patients at increased risk of further progression of renal impairment and in the elderly, renal function should be assessed more frequently, e.g. every 3-6 months.</p> <p>The maximum daily dose of metformin should preferably be divided into 2-3 daily doses. Factors that may increase the risk of lactic acidosis (see section 4.4) should be reviewed before considering initiation of metformin in patients with GFR < 60 mL/min.</p> <p>If no adequate strength of Competact is available, individual monocomponents should be used instead of the fixed dose combination.</p> <table border="1" data-bbox="1115 1082 1960 1359"> <thead> <tr> <th>GFR mL/min</th> <th>Metformin</th> <th>Pioglitazone</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>60-89</td> <td>Maximum daily dose is 3000 mg. Dose reduction may be considered in relation to declining renal function.</td> <td rowspan="2">No dose adjustment. Maximum daily dose is 45 mg</td> </tr> <tr> <td>45-59</td> <td>Maximum daily dose is</td> </tr> </tbody> </table>	GFR mL/min	Metformin	Pioglitazone	60-89	Maximum daily dose is 3000 mg. Dose reduction may be considered in relation to declining renal function.	No dose adjustment. Maximum daily dose is 45 mg	45-59	Maximum daily dose is
GFR mL/min	Metformin	Pioglitazone							
60-89	Maximum daily dose is 3000 mg. Dose reduction may be considered in relation to declining renal function.	No dose adjustment. Maximum daily dose is 45 mg							
45-59	Maximum daily dose is								

米国 (USPI)	欧州 (EU SmPC)	
		2000 mg. The starting dose is at most half of the maximum dose.
	30-44	Maximum daily dose is 1000 mg. The starting dose is at most half of the maximum dose.
	<30	Metformin is contra-indicated

③ メトホルミン塩酸塩／ビルダグリプチン（配合剤）※腎機能障害患者の用法・用量のみ

米国	欧州 (EU SmPC)
(販売なし)	Eucreas (Novartis Europharm Limited) 2018年5月改訂版
—	<p>4. CLINICAL PARTICULARS</p> <p>4.2 Posology and method of administration</p> <p>Renal impairment</p> <p>A GFR should be assessed before initiation of treatment with metformin-containing products and at least annually thereafter. In patients at increased risk of further progression of renal impairment and in the elderly, renal function should be assessed more frequently, e.g. every 3-6 months.</p> <p>The maximum daily dose of metformin should preferably be divided into 2-3 daily doses. Factors that may increase the risk of lactic acidosis (see section 4.4) should be reviewed before considering initiation of metformin in patients with GFR<60 ml/min.</p> <p>If no adequate strength of Eucreas is available, individual monocomponents should be used instead of the fixed dose combination.</p>

米国	欧州 (EU SmPC)		
	GFR mL/min	Metformin	Vildagliptin
	60-89	Maximum daily dose is 3000 mg. Dose reduction may be considered in relation to declining renal function.	No dose adjustment.
	45-59	Maximum daily dose is 2000 mg. The starting dose is at most half of the maximum dose.	Maximum daily dose is 50 mg
	30-44	Maximum daily dose is 1000 mg. The starting dose is at most half of the maximum dose.	
	<30	Metformin is contra- indicated	

④ メトホルミン塩酸塩/アログリプチン安息香酸塩 (配合剤) ※腎機能障害患者の用法用量のみ

米国 (USPI)	英国 (UK SmPC)
KAZANO (Takeda Pharmaceuticals America, Inc.) 2017年2月改訂版	Vipdomet (Takeda Pharma A/S) 2018年12月改訂版
<p>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <p>2.2 Recommendations for Use in Renal Impairment</p> <p>Assess renal function prior to initiation of KAZANO and periodically thereafter. KAZANO is contraindicated in patients with an estimated glomerular filtration rate (eGFR) below 30 mL/min/1.73 m² [see Contraindications (4) and Warnings and Precautions (5.1)].</p> <p>KAZANO is not recommended in patients with an eGFR between 30 and 60 mL/min/1.73 m² because these patients require a lower daily dosage of alogliptin</p>	<p>4. CLINICAL PARTICULARS</p> <p>4.2 Posology and method of administration</p> <p>Renal impairment</p> <p>A GFR should be assessed before initiation of treatment with metformin containing medicinal products and at least annually thereafter. In patients at increased risk of further progression of renal impairment and in the elderly, renal function should be assessed more frequently, e.g every 3-6 months.</p> <p>The maximum daily dose of metformin should preferably be divided into 2-3</p>

米国 (USPI)	英国 (UK SmPC)																	
<p>than what is available in the fixed combination KAZANO product.</p>	<p>daily doses. Factors that may increase the risk of lactic acidosis (see section 4.4) should be reviewed before considering initiation of metformin in patients with GFR<60 mL/min.</p> <p>If no adequate strength of Vipdomet is available, individual monocomponents should be used instead of the fixed dose combination.</p> <table border="1" data-bbox="1115 448 1960 1046"> <thead> <tr> <th data-bbox="1115 448 1279 520">GFR mL/min</th> <th data-bbox="1279 448 1603 520">Metformin</th> <th data-bbox="1603 448 1960 520">Alogliptin*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1115 520 1279 695">60-89</td> <td data-bbox="1279 520 1603 695">Maximum daily dose is 3000 mg. Dose reduction may be considered in relation to declining renal function.</td> <td data-bbox="1603 520 1960 695">No dose adjustment Maximum daily dose is 25 mg</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1115 695 1279 839">45-59</td> <td data-bbox="1279 695 1603 839">Maximum daily dose is 2000 mg. The starting dose is at most half of the maximum dose.</td> <td data-bbox="1603 695 1960 839">Maximum daily dose is 12.5 mg</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1115 839 1279 983">30-44</td> <td data-bbox="1279 839 1603 983">Maximum daily dose is 1000 mg. The starting dose is at most half of the maximum dose.</td> <td data-bbox="1603 839 1960 983">Maximum daily dose is 12.5 mg</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1115 983 1279 1046"><30</td> <td data-bbox="1279 983 1603 1046">Metformin is contra-indicated</td> <td data-bbox="1603 983 1960 1046">Maximum daily dose is 6.25 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="1115 1090 1960 1187">* Alogliptin dose adjustment is based on a pharmacokinetic study where kidney function was assessed using creatinine clearance (CrCl) levels estimated from the Cockcroft-Gault equation.</p>			GFR mL/min	Metformin	Alogliptin*	60-89	Maximum daily dose is 3000 mg. Dose reduction may be considered in relation to declining renal function.	No dose adjustment Maximum daily dose is 25 mg	45-59	Maximum daily dose is 2000 mg. The starting dose is at most half of the maximum dose.	Maximum daily dose is 12.5 mg	30-44	Maximum daily dose is 1000 mg. The starting dose is at most half of the maximum dose.	Maximum daily dose is 12.5 mg	<30	Metformin is contra-indicated	Maximum daily dose is 6.25 mg
GFR mL/min	Metformin	Alogliptin*																
60-89	Maximum daily dose is 3000 mg. Dose reduction may be considered in relation to declining renal function.	No dose adjustment Maximum daily dose is 25 mg																
45-59	Maximum daily dose is 2000 mg. The starting dose is at most half of the maximum dose.	Maximum daily dose is 12.5 mg																
30-44	Maximum daily dose is 1000 mg. The starting dose is at most half of the maximum dose.	Maximum daily dose is 12.5 mg																
<30	Metformin is contra-indicated	Maximum daily dose is 6.25 mg																

⑤ メトホルミン塩酸塩／アナグリプチン（配合錠）※腎機能障害患者の用法用量のみ

米国 (販売なし)	欧州 (販売なし)
--------------	--------------

(別添3) メトホルミン塩酸塩 (単剤) の国内添付文書における乳酸アシドーシス関連記載の記載状況

下線部：低投与量製剤と高投与量製剤で異なる箇所

低投与量製剤	高投与量製剤
<p>グリコラン錠 250mg 他 (日本新薬株式会社) 2018年2月改訂版</p>	<p>メトグルコ錠 250mg、同錠 500mg 他 (大日本住友製薬株式会社他) 2018年2月改訂版</p>
<p>警告 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〕<u>また、重篤な低血糖を起こすことがある。用法・用量、使用上の注意に特に留意すること。</u></p>	<p>警告 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〕 <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。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「高齢者への投与」の項参照〕</u></p>
<p>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) 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。] (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) 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、肺塞栓など心血管系、肺機能に高度</p>	<p>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) <u>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>重要な基本的注意</u>〕の項参照] (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) <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>重要な基本的注意</u>〕の項参照] (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</p>

低投与量製剤	高投与量製剤
<p>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。]</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><u>(8) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）</u></p> <p>2. (略)</p> <p>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。]</p> <p>4. (略)</p> <p>5. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</p> <p>6. (略)</p>	<p>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。]</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>2. (略)</p> <p>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。]</p> <p>4. (略)</p> <p>5. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</p> <p>6. (略)</p>
<p>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) 及び (2) (略)</p> <p>(3) 感染症 [乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。]</p>	<p>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) 及び (2) (略)</p> <p><u>(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。「重要な基本的注意」の項参照]</u></p> <p><u>(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。「重要な基本的注意」の項参照]</u></p> <p>(5) 感染症 [乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。]</p> <p><u>(6) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]</u></p>

低投与量製剤	高投与量製剤
<p>(4) 「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。]</p> <p>(5) (略)</p>	<p>(7) 「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。]</p> <p>(8) (略)</p>
<p>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> <p>1) 過度のアルコール摂取を避けること。(「禁忌」の項参照)</p> <p>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> <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。(「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。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)</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。(「相互作用」の項参照)</p>	<p>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> <p>1) 過度のアルコール摂取を避けること。[「禁忌」の項参照]</p> <p>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> <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。[「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。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]</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。[「相互作用」の項参照]</p>

低投与量製剤				高投与量製剤			
<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。<u>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。</u></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。<u>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」、「薬物動態」の項参照]</u></p> <p>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。[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(「臨床成績」の項参照)。]</u></p> <p>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> <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。[「臨床成績」の項参照]</u></p>			
5～9 (略)				6～10 (略)			
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
(1)	ヨード造影剤	併用により乳酸アシドーシスを起こすことがある。ヨード造影剤を用いて検査	腎機能が低下し、本剤の排泄が低	(1)	ヨード造影剤	併用により乳酸アシドーシスを起こすことがある。ヨード造影剤を用いて検査	腎機能が低下し、本剤の排泄が低

低投与量製剤				高投与量製剤			
		を行う場合には、本剤の投与を一時的に中止すること。（「重要な基本的注意」の項参照）	下することが考えられている。			を行う場合には、本剤の投与を一時的に中止すること。（「重要な基本的注意」の項参照）	下することが考えられている。
	腎毒性の強い抗生物質 ゲンタマイシン等	併用により乳酸アシドーシスを起こすことがある。併用する場合は本剤の投与を一時的に減量・中止するなど適切な処置を行うこと。			腎毒性の強い抗生物質 ゲンタマイシン等	併用により乳酸アシドーシスを起こすことがある。併用する場合は本剤の投与を一時的に減量・中止するなど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	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、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）	利尿作用を有する薬剤により、体液量が減少し脱水状態になることがある。		利尿作用を有する薬剤 利尿剤 SGLT2 阻害剤等	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、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）	利尿作用を有する薬剤により、体液量が減少し脱水状態になることがある。
(略)				(略)			
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				重大な副作用 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			

低投与量製剤	高投与量製剤
<p>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。</p> <p>2～4（略）</p>	<p>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。</p> <p>2～4（略）</p>
<p>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>	<p>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><u>(1) 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。〔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（「薬物動態」の項参照）。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><u>(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、乳酸アシドーシスが報告されており、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。〔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。〕</u></p> <p><u>(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。</u></p>

低投与量製剤	高投与量製剤
<p>妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験（ラット、ウサギ）で胎児への移行が認められており、一部の動物実験（ラット）で催奇形作用が報告されている。また、妊婦は乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕</p>	<p>妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験（ラット、ウサギ）で胎児への移行が認められており、一部の動物実験（ラット）で催奇形作用が報告されている。また、妊婦は乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕</p>