

# メトホルミン塩酸塩錠 250mg/500mgMT 「TCK」

## 適正使用のお願い



### 乳酸アシドーシス

まれに重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあります。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ます。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注意してください。

乳酸アシドーシスの発現を避けるためには、投与にあたり患者の病態・生活習慣などから薬剤の効果や副作用の危険性を勘案した上で適切な患者を選択し、患者及びその家族に対して服薬や生活習慣などの指導を十分に行うことが重要です。

投与開始前及びその後の投与中にご確認頂きたい項目について以下に記載致します。また、高齢者（特に75歳以上）への投与の注意についても併せてご確認ください。

#### 投与開始前

**次の患者には投与しないでください。**

- |  |  |   |
|--|--|---|
| <b>禁</b>   | <input type="checkbox"/> 乳酸アシドーシスの既往のある患者  |   |
|  | <input type="checkbox"/> 重度の腎機能障害（eGFR30mL/min/1.73m <sup>2</sup> 未満）のある患者（→投与開始時・投与中へ）  |   |
|  | <input type="checkbox"/> 透析患者（腹膜透析を含む）   |   |
|  | <input type="checkbox"/> 重度の肝機能障害のある患者（→参考へ）   |   |
|  | <input type="checkbox"/> 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 |   |
|  | <input type="checkbox"/> 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）              |   |
|  | <input type="checkbox"/> 過度のアルコール摂取者   |   |
|  | <b>忌</b>   | <input type="checkbox"/> 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者 |
|  |  | <input type="checkbox"/> 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者        |
|  |  | <input type="checkbox"/> 栄養不良状態、飢餓状態、衰弱状態の患者          |
| <input type="checkbox"/> 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全の患者             |  |   |
| <input type="checkbox"/> 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人              |  |   |
| <input type="checkbox"/> 本剤の成分又はビグアナイド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者 |  |   |

#### (参考)

・禁忌、投与継続/中止/休薬の判断の目安

以下の臨床試験の除外基準の値を目安とし、血液検査や尿検査のほか、患者背景、自他覚症状なども考慮してください。

#### 肝機能：

成人

投与前のAST (GOT) 又はALT (GPT) が各測定機関の基準値上限の2.5倍以上の患者、肝硬変患者

小児

投与前のAST (GOT) 又はALT (GPT) が各測定機関の基準値上限の3倍以上の患者。ただし、脂肪肝を合併している場合は基準値上限の5倍未満の患者は投与可

## 投与開始時・投与中

特に次の状態にご注意ください。

### [用法及び用量に関連する使用上の注意]

中等度の腎機能障害のある患者（eGFR30mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上 60mL/min/1.73m<sup>2</sup>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/1.73m<sup>2</sup>以上45mL/min/1.73m<sup>2</sup>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。

- ・投与は、少量より開始すること。
- ・投与中は、より頻回に腎機能（eGFR 等）を確認するなど慎重に経過を観察し、投与の適否及び投与量の調節を検討すること。
- ・効果不十分な場合は、メトホルミン塩酸塩として 1 日最高投与量を下表の目安まで増量することができるが、効果を観察しながら徐々に増量すること。また、投与にあたっては、1 日量を 1 日 2～3 回分割投与すること。

### 中等度の腎機能障害のある患者における 1 日最高投与量の目安

推算糸球体濾過量（eGFR） （mL/min/1.73m <sup>2</sup> ）	1 日最高投与量の目安
45 ≤ eGFR < 60	1,500mg
30 ≤ eGFR < 45	750mg

次の状態では、乳酸アシドーシスを起こしやすいため、**投与継続/中止/休薬の判断、投与量の調節**を行ってください。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注意してください。（→参考へ）

#### 腎機能

定期的に検査を実施

- 臨床検査値の異常（eGFR、血清クレアチニン値など）
- 腎機能を悪化させる要因  
ヨード造影剤の使用、腎毒性の強い抗生物質の併用など

#### 肝機能

#### 心肺機能

- 臨床検査値の異常
- 低酸素血症を伴いやすい状態（心肺機能）

#### 患者の状態など

- 過度のアルコール摂取
- 脱水所見
- シックデイ（下痢・嘔吐・発熱等）
- 食事・水分摂取不良
- 手術

次の内容を患者及びその家族に十分指導してください。

- ・過度のアルコール摂取を避けること。
- ・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。
- ・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。

## 低血糖

低血糖症状があらわれることがあるので、患者の状態を十分観察しながら投与してください。低血糖症状（初期症状：脱力感、高度の空腹感、発汗等）が認められた場合には通常はショ糖を投与し、α-グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボグリボース、ミグリトール）との併用により低血糖症状が認められた場合には**ブドウ糖**を投与してください。

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は注意してください。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してください。

## 消化器症状

消化器症状（特に下痢。その他、悪心、食欲不振、消化不良、嘔吐、腹痛など）の副作用の発現頻度が高いとされております。このような症状は、内服開始もしくは増量時、1～2週間程度に限られるような一過性のケースがほとんどです。低用量（500mg/日）から開始し、1ヵ月程度の間隔をあけ徐々に増量していくとよいと思われます。

【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。

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。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

(1) 次に示す患者〔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のある患者
  - 2) 重度の腎機能障害(eGFR30mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満)のある患者又は透析患者(腹膜透析を含む)[腎臓における本剤の排泄が減少し、本剤の血中濃度が上昇する。]
  - 3) 重度の肝機能障害のある患者〔肝臓における乳酸の代謝能が低下する。〕
  - 4) 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〔嫌氣的解糖の亢進により乳酸産生が増加する。〕
  - 5) 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)
  - 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。〕
- (2) 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者〔輸液、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須である。〕
- (3) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。また、乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕
- (4) 栄養不良状態、飢餓状態、衰弱状態、脳下垂体機能不全又は副腎機能不全の患者〔低血糖を起こすおそれがある。〕
- (5) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
- (6) 本剤の成分又はビグアナイド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

次に掲げる状態の患者

- (1) 不規則な食事摂取、食事摂取量の不足〔低血糖を起こすおそれがある。〕
- (2) 激しい筋肉運動〔低血糖を起こすおそれがある。〕
- (3) 軽度～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。〕
- (4) 軽度～中等度の肝機能障害〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。〕
- (5) 感染症〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。〕
- (6) 高齢者
- (7) 「併用注意」(1)に示す薬剤との併用〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。〕
- (8) 他の糖尿病用薬を投与中の患者

2. 重要な基本的注意

- (1) まれに重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがある。リスク因子としては、腎機能障害、肝機能障害、低酸素血症を伴いやすい状態、脱水(利尿作用を有する薬剤の併用を含む)、過度のアルコール摂取、感染症、高齢者等が知られている。特に、脱水、過度のアルコール摂取等により患者の状態が急変することもあるので、以下の点に注意すること。
  - 1) 本剤の投与開始前及びその後も投与中は定期的に、腎機能(eGFR等)及び肝機能を確認するとともに、患者の状態に十分注意して投与の適否及び投与量の調節を検討すること。なお、高齢者等、特に慎重な経過観察が必要な場合には、より頻回に確認すること。
  - 2) 脱水症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。利尿作用を有する薬剤(利尿剤、SGLT2阻害剤等)との併用時には、特に脱水に注意すること。
  - 3) 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。
    - ・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。
    - ・乳酸アシドーシスの症状(胃腸障害、倦怠感、筋肉痛、過呼吸等)があらわれた場合には、直ちに受診すること。
  - 4) 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。
- (2) 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。
- (3) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状(腎性糖尿、甲状腺機能異常等)を有する疾患があることに留意すること。
- (4) 適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。
- (5) 投与する場合には、少量より開始し、血糖値、尿糖等を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、本剤を3～4ヵ月投与しても効果が不十分な場合には、速やかに他の治療法への切り替えを行うこと。
- (6) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、体重の推移、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。
- (7) 本剤とイメグリミン塩酸塩は作用機序の一部が共通している可能性があること、また、イメグリミン塩酸塩の国内臨床試験において、ビグアナイド系薬剤と併用した場合、他の糖尿病用薬との併用療法と比較して消化器症状が多く認められたとの報告があることから、併用薬剤の選択の際には留意すること。

乳酸アシドーシスの症例に多く認められた特徴

- 1) 腎機能障害患者（透析患者を含む）
- 2) 脱水、シックデイ、過度のアルコール摂取など、患者への注意・指導が必要な状態
- 3) 心血管・肺機能障害、手術前後、肝機能障害などの患者
- 4) 高齢者

高齢者だけでなく、比較的若年者でも少量投与でも、上記の特徴を有する患者で、乳酸アシドーシスの発現が報告されていることに注意。

[Recommendation]

まず、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を大前提とし、以下の事項に留意する。

#### 1) 腎機能障害患者（透析患者を含む）

腎機能を推定糸球体濾過量 eGFR で評価し、eGFR が 30 (mL/分/1.73m<sup>2</sup>) 未満の場合にはメトホルミンは禁忌である。eGFR が 30～45 の場合にはリスクとベネフィットを勘案して慎重投与とする。脱水、ショック、急性心筋梗塞、重症感染症の場合などやヨード造影剤の併用などでは eGFR が急激に低下することがあるので注意を要する。eGFR が 30～60 の患者では、ヨード造影剤検査の前あるいは造影時にメトホルミンを中止して 48 時間後に eGFR を再評価して再開する。尚、eGFR が 45 以上また 60 以上の場合でも、腎血流量を低下させる薬剤（レニン・アンジオテンシン系の阻害薬、利尿薬、NSAIDs など）の使用などにより腎機能が急激に悪化する場合があるので注意を要する。

#### 2) 脱水、シックデイ、過度のアルコール摂取などの患者への注意・指導が必要な状態

全てのメトホルミンは、脱水、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、過度のアルコール摂取の患者で禁忌である。利尿作用を有する薬剤（利尿剤、SGLT2 阻害薬等）との併用時には、特に脱水に対する注意が必要である。

以下の内容について患者に注意・指導する。また患者の状況に応じて家族にも指導する。

シックデイの際には脱水が懸念されるので、いったん服薬を中止し、主治医に相談する。脱水を予防するために日常生活において適度な水分摂取を心がける。アルコール摂取については、過度の摂取を避け適量にとどめ、肝疾患などのある症例では禁酒する。

#### 3) 心血管・肺機能障害、手術前後、肝機能障害などの患者

全てのメトホルミンは、高度の心血管・肺機能障害（ショック、急性うっ血性心不全、急性心筋梗塞、呼吸不全、肺塞栓など低酸素血症を伴いやすい状態）、外科手術（飲食物の摂取が制限されない小手術を除く）前後の患者には禁忌である。また、メトホルミンでは軽度～中等度の肝機能障害には慎重投与である。

#### 4) 高齢者

メトホルミンは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。