

医療関係者の皆様へ

メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「日医工」 メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「日医工」 の適正使用のために

本剤の有効成分であるメトホルミン塩酸塩により乳酸アシドーシスや低血糖等があらわれることがあることから、本剤の適正使用のために注意喚起をさせていただきます。

本剤の使用にあたっては、以下の事項にご注意ください。

《投与時の注意点》

投与開始前：下記の患者さん【禁忌】には投与しないでください。

【禁忌】

- 乳酸アシドーシスの既往のある患者
- 重度の腎機能障害（eGFR 30mL/min/1.73m²未満）のある患者又は透析患者（腹膜透析を含む）
- 重度の肝機能障害のある患者
- 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
- 脱水症の患者又は脱水状態が懸念される患者（下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者、経口摂取が困難な患者等）
- 過度のアルコール摂取者（肝臓における乳酸の代謝能が低下する。また、脱水症状をきたすことがある。）
- 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
- 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者
- 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
- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性
- 本剤の成分又はピグアナイド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者

投与開始時・投与中：下記の状態は乳酸アシドーシスを起こしやすいため特にご注意ください

腎機能	臨床検査値の異常（eGFR、血清クレアチニン値等）、 ヨード造影剤や腎毒性の強い抗生物質の併用など腎機能を悪化させる要因
肝機能	臨床検査値の異常
心肺機能	低酸素血症を伴いやすい状態
患者状態	<u>過度のアルコール摂取*</u> 、 <u>脱水所見*</u> 、シックデイ（下痢・嘔吐・発熱等）、 食事・水分摂取不良、手術

※脱水や過度のアルコール摂取等により、患者の状態が急変する場合がありますので、特に注意が必要です。

《用法・用量に関する注意事項》

- すべての患者さんにおいて、投与量は少量より開始し、効果を観察しながら徐々に増量を行ってください。
- すべての患者さんにおいて、投与開始時及び投与中は、腎機能・肝機能の頻回な確認や、血液検査、尿検査のほか、患者さんの状態等を慎重に観察し、投与の適否や投与量の調整を検討して下さい。
- 中等度の腎機能障害（eGFR 30～45mL/min/1.73m²）のある患者に対しては、有益性が危険性を上回る場合に限り本剤を投与することとし、1日最高投与量は次の表を目安としてください。

【中等度の腎機能障害のある患者に対する1日最高投与量の目安】

eGFR (mL/min/1.73m ²)	1日投与量
45 ≤ eGFR < 60	1,500mg
30 ≤ eGFR < 45	750mg

《患者指導のお願い》

- メトホルミン塩酸塩の投与開始時及びその後も必要に応じて継続的に以下に示した【指導事項】の内容を患者さん及びそのご家族にご指導ください。**

【指導事項】

- (1) 過度のアルコール摂取を避けること。
 - ・お酒を飲みすぎないでください（飲酒によっても脱水を引き起こすことがあります）。
 - ・肝臓が悪い患者は禁酒してください^{注)}。
 - ・大量にお酒を飲んだときには、本剤の服用を一時的にやめてください。
 - ・適度に水分をとるよう心がけてください。
- (2) 発熱・下痢・嘔吐・食事摂取不良等の体調不良（シックデイ）がある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。
- (3) 胃腸障害・倦怠感・筋肉痛・過呼吸等の乳酸アシドーシスが疑われる症状があらわれた場合には直ちに受診すること。

注) メトホルミンの適正使用に関する Recommendation（2016年5月12日改訂）には、次の記載があります。「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。」

- 患者さん及びそのご家族への指導は乳酸アシドーシス予防のために重要です。**

- ・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と報告されています。
- ・また、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ています。
- ・脱水や過度のアルコール摂取等により状態が急変して乳酸アシドーシスが発現するリスクを回避・軽減するために、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す。

《乳酸アシドーシスについて》

本剤の使用にあたっては、乳酸アシドーシスの発現を避けるため、以下の注意事項を遵守いただきますようお願い申し上げます。

- 透析患者、重度の腎機能障害（eGFR 30mL/min/1.73m²未満）のある患者には投与しないでください。**
腎機能障害は乳酸アシドーシスの最も注意が必要な危険因子です。
- 脱水につながるような状態に注意してください。**

脱水状態が懸念される下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者や経口摂取が困難な患者への投与は禁忌です。

発熱、下痢、嘔吐の場合、又は食欲不振のため食事が摂れない（シックデイ）場合には、脱水をきたすおそれがありますので、投与の中止を検討してください。

上記の症状を示す際にはいったんメトホルミン塩酸塩服用を中止して主治医に受診するよう患者にご指導ください。

シックデイに際してのビッグアナイド薬の使い方の例：

シックデイの間は中止するが、それによって血糖値が上昇しないように、シックデイが続けば来院させて投薬の変更等を考慮する。

引用：日本糖尿病学会編, 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2013, 南江堂

利尿作用を有する薬剤（利尿剤、SGLT2 阻害剤等）との併用時には脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがあります。脱水症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を実施いただくようお願い申し上げます。

●**高齢者（特に 75 歳以上）には特に慎重に投与してください。**

高齢者では、腎機能、肝機能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状態です。これらの状態では乳酸アシドーシスを起こしやすいため、患者の状態を観察し、投与量に配慮するなど慎重に投与してください。また、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は腎機能が低下していることがありますので、eGFR 等も考慮してください。

●**心血管系や肺機能に高度の障害がある患者には投与しないでください。**

●**過度のアルコール摂取は控えるよう患者にご指導ください。**

アルコールの摂取により肝臓における乳酸の代謝能が低下し、乳酸アシドーシスが起こりやすくなります。また、アルコールの利尿作用により脱水症状が起こる可能性があります。

なお、「過度のアルコール摂取者」への本剤の投与は禁忌です。アルコールの適量には個人差があり、「過度のアルコール」の基準はありませんので、あらかじめ患者とご相談くださいますようお願いいたします。

飲酒の機会が増える時期には特に、患者へのご指導をよろしくようお願い申し上げます。

飲酒や脱水状態でメトホルミン塩酸塩の服用を継続したために、重篤な乳酸アシドーシスが発現した事例が報告されています。飲酒や脱水状態では乳酸が蓄積しやすくなりますので、乳酸アシドーシスの発現、重症化を予防するために、患者やその家族への十分なご指導をお願い申し上げます。

（《患者指導のお願い》をご参照ください）

《低血糖について》

メトホルミン塩酸塩の使用にあたっては、低血糖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。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し、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。

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ご指導いただきますようお願い申し上げます。

●**早期発見と早期対応のために**

インスリン製剤や経口糖尿病治療薬を使って治療している場合は常に低血糖の可能性を念頭において、血糖値を速やかに測定して対応する必要があります。通常、血糖値が 60 - 70 mg/dL 未満になると自律神経症状を自覚しますが、低血糖を繰り返している場合や乳幼児・高齢者では自覚症状があらわれない場合も多くあります。血糖値が 30 mg/dL 未満になると中枢神経症状があらわれます。このような状況が数時間以上続くと脳の重大な後遺症や生命の危険が生じることがあります。低血糖が疑われる場合は簡易血糖測定器を用いて速やかに血糖を測定して診断し、治療を開始することが重要です。

スルホニル尿素薬や速効型インスリン分泌促進薬と併用投与すると低血糖を起こしやすくなります。2 種類以上の経口糖尿病治療薬の併用やインスリンと経口糖尿病治療薬の併用を行っている場合は低血糖の頻度は増加します。

●**低血糖の予防のために**

低血糖が起きる可能性があることと、低血糖の誘因となる生活習慣の乱れ（食事量の不足や食事時刻の遅れ、運動過多、アルコールの大量飲用など）を避けるようにご指導いただくことが重要です。また、突発的な併発疾患で食事がとれないときの対処方法については、予め主治医の指示を確認しておく必要があることをご指導ください（シックデイルール）。

●**低血糖の予防のために（続き）**

ブドウ糖、砂糖、アメ、チョコレートなどの糖質（ α -グルコシダーゼ阻害薬服用の場合には必ずブドウ糖）を常に携帯するよう勧めてください。

≪**消化器症状について**≫

メトホルミン塩酸塩を服用中に報告されている副作用の中で消化器症状（主な副作用に下痢が報告されており、その他に悪心、嘔吐等が報告されております）に関して、乳酸アシドーシスの初期症状であることもあるのでご注意ください。また、乳酸アシドーシスの一般的に発現する臨床症状は様々ですが、胃腸症状、けん怠感、筋肉痛、過呼吸等の症状がみられることが多く、これらの症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、必要な検査をしてください。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してください。

本剤の使用に際しましては最新の製品添付文書をご参照ください。

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、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。

＜表＞ **臨床試験における肝機能、年齢に関する除外基準**

本剤の先発医薬品における 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験では、以下の除外基準に当てはまる患者さんへの使用経験はありません。

＜成人＞

肝機能	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
年 齢	20 歳未満または 75 歳以上の患者（長期投与試験は 20 歳未満のみを除外した）

＜小児＞

肝機能	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
年 齢	5 歳以下及び 18 歳以上の患者

製造販売元 **日 医 工 株 式 会 社**

【製品情報お問い合わせ先】

お客様サポートセンター TEL (0120)517-215

2019 年 6 月作成

N201900351