

医療関係者各位

－医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください－

適正使用のお願い

2019年6月

製造販売 ファイザー株式会社

提 携 マイラン製薬株式会社

メトホルミン塩酸塩錠250mgMT「ファイザー」 メトホルミン塩酸塩錠500mgMT「ファイザー」

メトホルミン塩酸塩錠の服用中に、重篤な乳酸アシドーシスや低血糖が発現した事例が報告されております。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ご検討ください。特に、高齢者等慎重な経過観察が必要な場合には、より頻回にご確認ください。本剤処方時にご利用いただける「投与時のチェックシート」を用意しておりますので、適否の判断にお役立てください。

なお、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事例が複数報告されております。本剤の投与開始時及び投与中には「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、医師または薬剤師に相談すること」、「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」等、患者及び家族の方に対して服薬や生活習慣についてご指導いただきますようお願い申し上げます。別途、患者及び家族の方への説明用の指導箋も準備しております。

◎禁忌または慎重投与の対象は下記のとおりです(禁忌は禁、慎重投与は慎)。

◇乳酸アシドーシスを起こしやすい患者(以下の状態にあると乳酸アシドーシスを起こしやすい)

- ・乳酸アシドーシスの既往禁
- ・腎機能障害を有する患者(中等度～軽度慎、重度禁)
(参考)重度の腎機能障害 : eGFR<30mL/min/1.73m²
中等度の腎機能障害 : 30mL/min/1.73m²≤eGFR<60mL/min/1.73m²
- ・透析(腹膜透析を含む)禁
- ・肝機能障害を有する患者(軽度～中等度慎、重度禁)
(参考)国内における他社の臨床試験での除外基準：
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)
- ・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)、その他の低酸素血症を伴いやすい状態禁
- ・脱水症、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)禁
- ・過度のアルコール摂取禁
- ・感染症慎、重症感染症禁
- ・手術前後である、重篤な外傷がある禁
- ・高齢者慎
- ・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を投与中慎

◇重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病禁

◇低血糖を起こすおそれのある患者(以下の状態にあると低血糖を起こしやすい)

- ・栄養不良状態、飢餓状態、衰弱状態禁
- ・不規則な食事摂取、食事摂取量の不足慎
- ・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全禁
- ・激しい筋肉運動慎
- ・他の糖尿病用薬を投与中慎

◇妊婦又は妊娠している可能性のある婦人禁

◇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禁

【乳酸アシドーシス対策について】

乳酸アシドーシスの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ります。

①飲酒に関する注意

メトホルミン塩酸塩錠を服用中に、飲酒により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。過度の飲酒により、肝臓における乳酸の代謝が低下し、乳酸が蓄積しやすくなります。また、脱水状態となり、乳酸アシドーシス発現のリスクが高くなります。

乳酸アシドーシスの発現、重症化を予防するために、患者や家族の方へ下記の点についてご指導いただきますようお願い申し上げます。

- お酒を飲み過ぎないでください。
- 肝臓が悪い患者様は禁酒してください^{注)}。
- 大量にお酒を飲んだときは、メトホルミン塩酸塩錠250mg・500mgMT「ファイザー」の服用を一時的にやめてください。

なお、「過度のアルコール摂取者」への、メトホルミン塩酸塩錠250mg・500mgMT「ファイザー」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ようお願い申し上げます。

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お願い申し上げます。

注)メトホルミンの適正使用に関するRecommendationには、以下の記載があります。

「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。」(抜粋)

②脱水に関する注意

脱水状態でメトホルミン塩酸塩錠の服用を継続し、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。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、患者や家族の方へ下記の点についてご指導いただきますようお願い申し上げます。

- 適度に水分をとるよう心がけてください。
- 発熱、下痢、嘔吐、食事摂取不良等の体調不良(シックデイ)のときには脱水を起こすことがありますので、メトホルミン塩酸塩錠250mg・500mgMT「ファイザー」を飲むのをいったんやめて、医師または薬剤師に相談してください。
- 飲酒によっても脱水を引き起こすことがありますので、お酒を飲み過ぎないでください。

利尿作用のある薬剤(利尿剤、SGLT2阻害剤等)との併用時には、特に脱水にご注意ください。

なお、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。

【低血糖について】

メトホルミン塩酸塩錠を服用中に、低血糖症状が発現した事例が報告されています。

また、他の糖尿病用薬(インスリン製剤、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進薬、 α -グルコシダーゼ阻害剤、チアゾリジン系薬剤、DPP-4阻害剤、GLP-1受容体作動薬、SGLT2阻害剤)との併用で血糖降下作用が増強することがあります。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薬(アカルボース、ボグリボース、ミグリトール)との併用の場合はブドウ糖を投与していただくようお願い申し上げます。

また、高所作業や自動車の運転等に従事している方に本剤を投与する場合、患者及び家族の方へ低血糖症状に関する注意について、ご指導いただきますようお願い申し上げます。

【消化器症状について】

メトホルミン塩酸塩錠の服用中に最も発現頻度が高いのは下痢で、その他に悪心、食欲不振、消化不良、嘔吐、腹痛などの症状も認められますが、服薬を続けていると徐々に治まっていくことが多いので、症状が軽ければ少し様子を見ていただくようご指導ください。ただし、消化器症状は乳酸アシドーシスが原因の初期症状の場合もありますので、ご注意くださいようお願い申し上げます。

【適正使用のための資料】

禁忌、慎重投与を確認するための「投与時のチェックシート」をご用意しております。処方時にご活用ください。また、「患者さんご家族の方への説明用指導箋」、「こどもの患者さんと保護者の方への説明用指導箋」の用意もございます。併せてご利用ください。資料につきましては、弊社医薬情報担当者までご依頼いただきますようお願い申し上げます。

①投与時のチェックシート(A4版) 2019年6月改訂

投与時のチェックシート

【重要】禁忌、慎重投与を確認してください。

投与適性の判断
投与の適否につきましては、処方文書および患者さんの病歴、生活習慣などから発熱や前回の投与の経過を鑑別した上で投与が患者さんに適している。本剤の投与開始時およびその後も投与中は適切に患者さんおよびご家族に対して服薬や生活習慣などの指導を十分に行ってください。服薬や生活習慣シートをご確認ください。適正にご使用ください。

投与量に関する注意
以下の患者さんでは乳酸アシドーシスを起こしやすいため、ご注意ください。
●腎機能障害がある患者さん
●乳酸アシドーシスの前駆症状を呈している患者さん
●心不全、肺浮腫、肺動脈圧の上昇を伴った患者さん
●心不全、肺浮腫、肺動脈圧の上昇を伴った患者さん
●心不全、肺浮腫、肺動脈圧の上昇を伴った患者さん

検査項目	検査結果	投与時の注意
腎機能(血清クレアチニン)	軽度〜中等度	投与適性を評価する
腎機能(血清クレアチニン)	重症	投与中止を考慮する
心不全	軽度	投与適性を評価する
心不全	重症	投与中止を考慮する
肺動脈圧の上昇	軽度	投与適性を評価する
肺動脈圧の上昇	重症	投与中止を考慮する

投与時のチェックシート

【重要】乳酸アシドーシスを起こすことがあり、死亡に至った報告もされている。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。

検査項目	検査結果	投与時の注意
腎機能(血清クレアチニン)	軽度〜中等度	投与適性を評価する
腎機能(血清クレアチニン)	重症	投与中止を考慮する
心不全	軽度	投与適性を評価する
心不全	重症	投与中止を考慮する
肺動脈圧の上昇	軽度	投与適性を評価する
肺動脈圧の上昇	重症	投与中止を考慮する

②患者さんご家族の方への説明用指導箋(A6版) 2019年6月改訂

投与時の説明用指導箋

【重要】禁忌、慎重投与を確認してください。

血糖を下げる糖尿病治療薬が処方されています。まれに乳酸アシドーシスや低血糖を起こすことがありますので、以下の点にご確認ください。

乳酸アシドーシスについて
●乳酸アシドーシスとは
●乳酸アシドーシスの予防には
●お酒を飲みすぎないようにしてください。
●脱水状態のときには、このお薬を飲まないでください。また、脱水を起こさぬよう水分を適量にとってください。
●発熱、下痢、嘔吐、食欲がなくて食事とれない状態(シックデイ)のときは、お水でもよく乳酸アシドーシスを起こしやすくなります。このお薬を飲むのをいったんやめて、医師または薬剤師にご相談ください。
●手術やヨード造影剤を使用する検査や治療を受けるとき、他のお薬を処方してもらったときや薬局で買ったときは、医師または薬剤師にこのお薬を飲んでいることをお伝えください。

投与時の説明用指導箋

●低血糖について
●低血糖とは
●低血糖が起こったら
●このお薬の飲み方について
●この他にも気になる症状があらわれた場合には、医師または薬剤師にご相談ください。

③こどもの患者さんと保護者の方への説明用指導箋(A6版) 2019年6月改訂

こどもの患者さんご家族の方への説明用指導箋

【重要】禁忌、慎重投与を確認してください。

このお薬は血糖値を下げる糖尿病治療薬です

このお薬をのむときに気をつけること
●お医者さんまたは薬剤師さんの指示とおりにのみまじょう
●このお薬は指示とおりにのみまじょう
●お酒を飲みすぎないようにしてください。
●脱水状態のときには、このお薬を飲まないでください。また、脱水を起こさぬよう水分を適量にとってください。
●発熱、下痢、嘔吐、食欲がなくて食事とれない状態(シックデイ)のときは、お水でもよく乳酸アシドーシスを起こしやすくなります。このお薬を飲むのをいったんやめて、医師または薬剤師にご相談ください。
●手術やヨード造影剤を使用する検査や治療を受けるとき、他のお薬を処方してもらったときや薬局で買ったときは、医師または薬剤師にこのお薬を飲んでいることをお伝えください。

こどもの患者さん保護者の方への説明用指導箋

●低血糖について
●このお薬の飲み方について
●この他にも気になる症状があらわれた場合には、医師または薬剤師にご相談ください。

<「乳酸アシドーシス」に関連する「使用上の注意」記載内容>

メトホルミン塩酸塩錠250mg・500mgMT「ファイザー」添付文書より抜粋

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)

- 次に示す患者[乳酸アシドーシスを起こしやすい。]
 - 乳酸アシドーシスの既往のある患者
 - 重度の腎機能障害(eGFR30mL/min/1.73m²未満)のある患者又は透析患者(腹膜透析を含む)[腎臓における本剤の排泄が減少し、本剤の血中濃度が上昇する。]
 - 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。]
 - 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併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。]
 - 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、脱水状態を来すことがある。]
- 重症ケトosis、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。]
- 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。]
- 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。]
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
- 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

用法・用量

(略)

【用法・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/1.73m²以上60mL/min/1.73m²未満)では、メトホルミンの血中濃度が上昇し、乳酸アシドーシスの発現リスクが高くなる可能性があるため、以下の点に注意すること。特に、eGFRが30mL/min/1.73m²以上45mL/min/1.73m²未満の患者には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
・投与は、少量より開始すること。
・投与中は、より頻りに腎機能(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 ²)	1日最高投与量の目安
45 ≤ eGFR < 60	1,500mg
30 ≤ eGFR < 45	750mg

使用上の注意

- 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
- 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、低酸素血症を併いやすい状態、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、より頻りに確認すること。
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。(略)
- 相互作用
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。
(1)併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルコール(過度の摂取)	乳酸アシドーシスを起こすことがある。本剤投与中は過度のアルコール摂取(飲酒)を避けること。	肝臓における乳酸の代謝能が低下する。また、脱水状態を来すことがある。

(略)

- 副作用
本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。
(1)重大な副作用(頻度不明)
1)乳酸アシドーシス：乳酸アシドーシス(血中乳酸値の上昇、乳酸/ピルビン酸比の上昇、血液pHの低下等を示す)は予後不良のことが多い。一般的に発現する臨床症状は様々であるが、胃腸症状、倦怠感、筋肉痛、過呼吸等の症状がみられることが多く、これらの症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、必要な検査を行うこと。なお、乳酸アシドーシスの疑いが大きい場合には、乳酸の測定結果等を待つことなく適切な処置を行うこと。(略)
- 高齢者への投与
高齢者では、腎機能、肝機能等が低下していることが多く、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)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りに腎機能や肝機能を確認するなど十分に観察しながら慎重に投与すること。[本剤はほとんど代謝されず、未変化体のまま尿中に排泄される。また、肝機能の低下により乳酸の代謝能が低下する。]
(2)腎機能や脱水症状等患者の状態に十分注意して投与の中止や減量を検討すること。特に75歳以上の高齢者では、乳酸アシドーシスが報告されており、予後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。[国内における他社のメトホルミン塩酸塩製剤の承認時までの臨床試験において、75歳以上の高齢者への1日1,500mgを超える用量の使用経験は限られている。]
(3)血清クレアチニン値が正常範囲内であっても、年齢によっては実際の腎機能が低下していることがあるので、eGFR等も考慮して、慎重に患者の状態を観察すること。

●「用法・用量」、「使用上の注意」の全文は添付文書をご参照ください。
●警告、禁忌を含む使用上の注意の改訂に十分ご注意ください。

2019年6月改訂(第4版)

【製造販売】
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7
お問い合わせ先：製品情報センター

【提携】
マイラン製薬株式会社
大阪市中央区本町2丁目6番8号