

# 1

## メトホルミンにおける禁忌「腎機能障害」等の見直しについて

### 1. はじめに

メトホルミン塩酸塩（以下「メトホルミン」という。）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ます。

メトホルミンは、乳酸アシドーシスのリスクがあり、特に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し、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、腎機能障害患者には禁忌となっていました。

今般、令和元年5月31日に開催された令和元年度第3回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（以下「安全対策調査会」という。）での検討を踏まえて、メトホルミンの添付文書の改訂がなされましたので、その内容を紹介します。

### 2. 経緯

1970年代、同じビグアナイド系薬剤であるフェンホルミン塩酸塩において、海外で乳酸アシドーシスの死亡例が複数報告されたため、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ました。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、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ました。

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ます。2016年4月には米国食品医薬品局が、同年10月には欧州医薬品庁がそれぞれ、公表文献等のレビュー結果に基づき、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、「eGFR」という。）が $30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 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ました。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ました。

以上の欧米の状況を踏まえ、日本糖尿病学会の賛同を得て、メトホルミン含有製剤の添付文書におけ

る、腎機能障害患者及び乳酸アシドーシスに関する注意喚起についての見直しを検討しました。

### 3. 安全対策調査会での検討内容について

#### (1) 本件に係る独立行政法人医薬品医療機器総合機構における調査結果について

メトホルミンに関する調査結果は、以下の①～④のとおりでした。

##### ①各国における添付文書の記載状況（安全対策調査会時点）

- ・米国の添付文書：推算糸球体濾過量（eGFR） $<30(\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2)$ の患者は禁忌とされている。  
 $30 \leq \text{eGFR} < 45$ の患者は、投与開始を推奨しない。
- ・英国の添付文書：腎機能障害患者については、表1のとおり用量調整を行う  
（なお、腎機能正常患者の1日最高用量は3,000mg）。

表1. 英国の添付文書における用量調整

eGFR (mL/min)	1日最高用量
$60 \leq \text{eGFR} < 90$	3,000mg
$45 \leq \text{eGFR} < 60$	2,000mg
$30 \leq \text{eGFR} < 45$	1,000mg
$\text{eGFR} < 30$	禁忌

- ・日本の添付文書：1日最高用量を2,250mgとする製剤（メトグルコ錠250mg他、以下「高投与量製剤」という。）及び750mgとする製剤（グリコラン錠250mg他、以下「低投与量製剤」という。）がある。

腎機能障害患者については、高投与量製剤は中等度以上の患者が、低投与量製剤は軽度から重度の患者が、それぞれ禁忌とされている。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250mg（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。また、肝機能障害患者及び高齢者についても、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（表2）。

表2. 安全対策調査会時点の本邦の添付文書における主な差異

	低投与量製剤	高投与量製剤
主な商品名	グリコラン錠250mg他	メトグルコ錠250mg他
製造販売承認日	1961年1月承認	2010年1月承認
1日最高用量	750mg	2,250mg
腎機能障害患者への投与	中等度以上の患者が禁忌	軽度から重度の患者が禁忌
肝機能障害患者への投与	軽度から重度の肝機能障害患者が禁忌	重度の肝機能障害患者が禁忌
高齢者への投与	禁忌	慎重投与

## ②腎機能障害患者にかかる薬物動態試験

- ・メトホルミンは腎排泄型の薬剤であり、メトホルミンの血中濃度は、腎機能障害の程度に応じて高くなる。減量により、中等度腎機能障害患者におけるメトホルミンの血中濃度を腎機能正常患者と同程度に低減可能である。
- ・外国人と比較し日本人においてメトホルミンの血中濃度が高かったとする報告がある。

## ③国内外の公表文献，学会ガイドライン

- ・軽度から中等度の腎機能障害患者でも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。また、乳酸アシドーシスの発現リスクは、製剤により違いがあるという記載はない。
- ・日本糖尿病学会の「メトホルミンの適正使用に関するRecommendation」では、腎機能をeGFRで評価し、30mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満は禁忌、30～45mL/min/1.73m<sup>2</sup>では慎重投与とすることが記載されている。
- ・海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。

## ④国内副作用報告

- ・乳酸アシドーシスの重篤副作用症例347例の中に、中等度の腎機能障害患者（eGFR30～60mL/min/1.73m<sup>2</sup>）が43例含まれていた。当該43例の大半は腎機能以外のリスク因子（脱水、心血管系疾患等）が認められており、腎機能以外のリスク因子が影響した可能性もある。

## (2) 安全対策調査会での検討内容結果について

これらの結果を踏まえ、安全対策調査会は、以下の①～④のとおり添付文書を改訂して差し支えないと判断しました。

- ① 腎機能障害患者への投与については、リスク最小化（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）を行った上で、禁忌は重度の腎機能障害患者（eGFR<30）のみとする。腎機能評価については、欧米の添付文書、日本糖尿病学会のRecommendationで、eGFRによる評価が推奨されていることを踏まえ、これに基づく記載に変更する
- ② eGFRに基づき腎機能障害患者に係るメトホルミン塩酸塩としての1日最高用量の目安を記載する（表3）。

表3. 腎機能障害患者におけるメトホルミン塩酸塩の一日最高用量の目安

eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	目安量
60≤eGFR<90	2,250mg
45≤eGFR<60	1,500mg
30≤eGFR<45	750mg

- ③ 腎機能障害以外のリスク因子、経口摂取が困難な場合などの脱水のリスクや、過度のアルコール摂取には特に注意が必要である旨を追加するとともに、その他乳酸アシドーシスに関連する注意

整理する。

- ④ 低投与量製剤と高投与量製剤の乳酸アシドーシスに関する注意喚起の差異を是正する。

## 4. おわりに

今回の改訂により、メトホルミンの低投与量製剤と高投与量製剤の禁忌はともに、重度の腎機能障害患者（eGFR<30）のみとなり、軽度から中等度の腎機能障害患者に投与できるようになりました。しかし、軽度から中等度の腎機能障害患者にメトホルミンを投与する場合には、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、慎重に投与してください。特に、中等度の腎機能障害患者にメトホルミンを使用する場合には、投与は少量から開始し、投与中はより頻回に腎機能（eGFR）を確認するなど慎重に経過を確認し、投与の適否や用量の調節を検討してください。増量する場合は、1日最高用量の目安も参考に、効果を確認しながら徐々に増量してください。

また、腎機能障害の有無にかかわらず、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副作用症例が報告されていますので、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も十分に行っていただくようお願いいたします。

引き続き、メトホルミンの適正使用に御協力をお願いいたします。

### 【参考】

- ・令和元年度第3回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（令和元年5月31日開催）資料1-1～1-4

URL：[https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000183979\\_00004.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000183979_00004.html)

- ・「使用上の注意」の改訂について（令和元年6月18日付薬生安発0618第1号）

URL：<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000518508.pdf>