

薬生安発 1120 第1号
平成30年11月20日

一般社団法人 日本糖尿病学会理事長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長



メトホルミン含有製剤の使用上の注意の改訂について

医薬安全対策行政の推進につきましては、平素より格段の御指導を賜り厚く御礼申し上げます。

メトホルミン含有製剤については、国内及び海外において重篤な乳酸アシドーシスの副作用報告が散見されたことから、添付文書にて乳酸アシドーシスに関連する注意喚起をしており、腎機能障害の患者については、その程度に応じて使用を制限しております。

今般、海外の添付文書、貴会の「メトホルミンの適正使用に関する Recommendation」及び国内副作用報告の集積状況を鑑み、下記のとおり、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ているところです。

つきましては、貴会の専門的な見地から、御意見等をいただきたいと考えておりますので、御協力いただきますようよろしくお願いいたします。

記

1. 腎機能障害に係る禁忌は重度の腎機能障害患者のみとする。
2. 腎機能障害に係る禁忌及び用量調整については、推算糸球体濾過量 (eGFR) に基づき設定する。
3. 乳酸アシドーシスの国内副作用報告の集積状況を踏まえ、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を整理する。
4. メトホルミン含有製剤間の禁忌の差異を是正する。

メトホルミンの適正使用に関する Recommendation

2012年2月1日 第一版

2014年3月28日 改訂

2016年5月12日 改訂

我が国のビグアイド薬の投与患者において、諸外国と比べて必ずしも頻度は高くはないものの乳酸アシドーシスが報告されている。乳酸アシドーシスは、しばしば予後不良で、死亡例も報告されており、迅速かつ適切な治療を必要とする。ビグアイド薬の投与患者における乳酸アシドーシス症例を検討したところ、以下の特徴が認められた。すでに各剤の添付文書において禁忌や慎重投与となっている事項に違反した例がほとんどであり、添付文書遵守の徹底がまず必要と考えられた。尚、投与量や投与期間に一定の傾向は認められず、低用量の症例や、投与開始直後あるいは数年後に発現した症例も報告されていた。このような現状に鑑み、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ある。以上のような観点から、2012年2月1日に「ビグアイド薬の適正使用に関する委員会」からRecommendationを行った。その一部を2014年3月28日に改訂した。現在、本邦で使用されているビグアイド薬のほとんどがメトホルミンであることや、内外の安全性に関するエビデンスについても、メトホルミンに関するものがほとんどであることに鑑み、本Recommendationも「メトホルミンの適正使用に関するRecommendation」とすることとしたが、多くの留意点はメトホルミンの配合薬や他のビグアイド薬についても該当するものと考えられる。特に、今回2016年4月8日にFDAからDrug Safety Communicationが出されたことを受け、従来のクレアチニンによる腎機能評価から推定糸球体濾過量eGFRによる評価へ変更することを主にしたアップデートを行った。

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/1.73m²）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。

「ビッグアナイド薬の適正使用に関する委員会」

京都大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌・栄養内科学 稲垣暢也

国立国際医療研究センター 糖尿病研究センター 植木浩二郎

川崎医科大学 総合内科学1 加来浩平

東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・代謝内科 門脇孝

関西電力病院 清野裕

旭川医科大学 内科学講座 病態代謝内科学分野 羽田勝計

以上

日糖学第平 30-28 号

平成 30 年 12 月 4 日

厚生労働省医薬・生活衛生局

医薬安全対策課長 様

一般社団法人 日本糖尿病学会

理事長 門脇 隆

メトホルミン含有製剤の使用上の注意の改訂について（回答）

時下、ますますご清祥の段、お慶び申し上げます。平素はわが国における糖尿病診療の発展に関し、多大なご尽力とご高配を賜り厚く御礼申し上げます。

さて、11 月 20 日付け文書（薬生安発 1120 第 1 号）にてご依頼いただきました表記の改訂につきまして、本学会で検討いたしましたところ、貴ご提案のとおりとすることに賛同いたしますので、宜しくお願い申し上げます。

以上

