

メトホルミン含有製剤における禁忌「腎機能障害」等に係る 「使用上の注意」の改訂について

1. 品目の概要

[一般名]メトホルミン塩酸塩

[販売名]①メトグルコ錠 250mg, 同 500mg、②グリコラン錠 250mg 他

[承認取得者]①大日本住友製薬株式会社、②日本新薬株式会社 他

[効能・効果]2型糖尿病 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。

(1) 食事療法・運動療法のみ

(2) 食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用

2. 経緯

- 海外において、ビグアナイド系薬剤であるフェンホルミンによる重篤な乳酸アシドーシスの副作用が報告されて以来、国内及び海外において同じくビグアナイド系薬剤であるメトホルミンの添付文書にて乳酸アシドーシスに関連する注意が喚起されており、腎機能障害患者については、腎機能の程度に応じて使用が制限されている。
- 今般、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海外の添付文書が改訂されたことを鑑み、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することとした。

3. 調査結果

○ 国内外の規制状況

- ・ 米国: 推算糸球体濾過量(eGFR) <30 (mL/min/1.73m²)の患者は禁忌とされている。 $30 \leq eGFR < 45$ の患者は、投与開始を推奨しない。
- ・ 英国: 腎機能障害患者については、次表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)。

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

- ・ 本邦: 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。

○ 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けるメトホルミンの血中濃度が高かったとする報告がある。

○ 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、 $30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 未満は禁忌、 $30 \sim 45 \text{ mL/min/1.73m}^2$ では慎重投与することと記載されている。
- ・ 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。

○ 国内副作用報告

- ・ 乳酸アシドーシスの副作用 347 例のうち、中等度の腎機能障害患者 (eGFR30~60 mL/min/1.73m²) 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) が認められている。

4. 対応方針

上記の調査結果を踏まえ、メトホルミン含有製剤の添付文書について、以下の改訂を行ってはどうか。

- 腎機能障害患者に係る禁忌は重度の腎機能障害患者 (eGFR<30) のみとする。
- 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。
- なお、eGFR に基づき腎機能障害患者に係る 1 日最高用量の目安を記載する。

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

- メトホルミン含有製剤間の注意喚起の差異を是正する。