

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

令和元年度第3回医薬品等安全対策部会安全対策調査会 審議案件

令和元年8月5日

医薬安全対策課

1. 品目の概要

[一般名] ①②メトホルミン塩酸塩、③アナグリプチン・メトホルミン塩酸塩、

④アログリプチン安息香酸塩・メトホルミン塩酸塩、

⑤ピオグリタゾン塩酸塩・メトホルミン塩酸塩、

⑥ビルダグリプチン・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、

③メトアナ配合錠 LD,HD、④イニシク配合錠、

⑤メタクト配合錠 LD,HD、⑥エクメット配合錠 LD,HD 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、

③株式会社三和化学研究所、④武田薬品工業株式会社、

⑤武田テバ薬品株式会社、⑥ノバルティスファーマ株式会社 他

[効能・効果] ①②2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

③2型糖尿病 ただし、アナグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限る。

④2型糖尿病 ただし、アログリプチン安息香酸塩及びメトホルミン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限る。

⑤2型糖尿病 ただし、ピオグリタゾン塩酸塩及びメトホルミン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限る。

⑥2型糖尿病 ただし、ビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限る。

2. 背景

○ 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した。

3. 調査会での検討結果（別紙1）

メトホルミンに関する国内外の規制状況、腎機能障害患者にかかる薬物動態試験、国内外の公表文献、学会ガイドライン、国内副作用報告等を踏まえ、以下の改訂を行うことで差し支えないと判断された。

- ① 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。
- ② 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。
- ③ $eGFR$ 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。
- ④ メトホルミン含有製剤間の注意喚起の差異を是正する。

4. 調査会の結果を受けて実施した措置（別紙2）

上記結果を踏まえ、厚生労働省では、メトホルミンについて添付文書の改訂指示通知を令和元年6月18日に発出した。

【改訂案】メトホルミン塩酸塩（1日最高投与量が2,250mgである製剤）（メトグルコ錠250mg、同錠500mg他）

下線は変更箇所

現行	改訂案
<p>禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>(1) 次を示す<u>状態の患者</u>〔乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕</p> <p>1) 乳酸アシドーシスの既往</p> <p>2) <u>中等度以上の腎機能障害</u>〔腎臓における本剤の排泄が減少する。〕 〔<u>重要な基本的注意</u>〕の項参照〕</p> <p>3) <u>透析患者（腹膜透析を含む）</u>〔<u>高い血中濃度が持続するおそれがある。</u>〕</p> <p>4) <u>重度の肝機能障害</u>〔<u>肝臓における乳酸の代謝能が低下する。</u>〕〔<u>重要な基本的注意</u>〕の項参照〕</p> <p>5) <u>ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓等</u>心血管系、肺機能に高度の障害のある患者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態〔<u>乳酸産生が増加する。</u>〕</p> <p>6) <u>過度のアルコール摂取者</u>〔<u>肝臓における乳酸の代謝能が低下する。</u>〕</p> <p>7) <u>脱水症、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</u></p>	<p>禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>(1) 次を示す患者〔<u>乳酸アシドーシスを起こしやすい。</u>〕〔<u>重要な基本的注意</u>〕、〔<u>重大な副作用</u>〕の項参照〕</p> <p>1) <u>乳酸アシドーシスの既往のある患者</u></p> <p>2) <u>重度の腎機能障害（eGFR 30 mL/min/1.73m²未満）のある患者又は透析患者（腹膜透析を含む）</u>〔<u>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。</u>〕</p> <p>3) <u>重度の肝機能障害のある患者</u>〔<u>肝臓における乳酸の代謝能が低下する。</u>〕</p> <p>4) <u>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</u>〔<u>嫌氣的解糖の亢進により乳酸産生が増加する。</u>〕</p> <p>5) <u>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）</u></p>

現行	改訂案
(2)～(6) (略)	6) 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。〔併用禁忌〕の項参照〕 (2)～(6) (略)
<p>用法・用量</p> <p>通常、成人にはメトホルミン塩酸塩として1日500mgより開始し、1日2～3回に分割して食直前又は食後に経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、通常1日750～1,500mgとする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日最高投与量は2,250mgまでとする。</p> <p>通常、10歳以上の小児にはメトホルミン塩酸塩として1日500mgより開始し、1日2～3回に分割して食直前又は食後に経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、通常1日500～1,500mgとする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日最高投与量は2,000mgまでとする。</p>	<p>用法・用量</p> <p>(変更なし)</p>
<p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <p>(新設)</p>	<p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <p><u>中等度の腎機能障害のある患者（eGFR 30mL/min/1.73 m² 以上60mL/min/1.73 m²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/1.73 m² 以上45mL/min/1.73 m²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。〔「重要な基本的注意」、</u></p>

現行	改訂案						
	<p data-bbox="1144 323 1688 355">「<u>重大な副作用</u>」、「<u>薬物動態</u>」の項参照]</p> <ul data-bbox="1133 371 2000 691" style="list-style-type: none"> • <u>投与は、少量より開始すること。</u> • <u>投与中は、より頻回に腎機能（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。</u> • <u>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。</u> <p data-bbox="1155 754 1977 786">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</p> <table border="1" data-bbox="1133 807 1984 1002"> <thead> <tr> <th data-bbox="1133 807 1615 906"><u>推算糸球体濾過量（eGFR）</u> <u>（mL/min/1.73m²）</u></th> <th data-bbox="1619 807 1984 906"><u>1 日最高投与量の目安</u></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1133 906 1615 959">45 ≤ eGFR < 60</td> <td data-bbox="1619 906 1984 959">1,500 mg</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1133 959 1615 1002">30 ≤ eGFR < 45</td> <td data-bbox="1619 959 1984 1002">750 mg</td> </tr> </tbody> </table>	<u>推算糸球体濾過量（eGFR）</u> <u>（mL/min/1.73m²）</u>	<u>1 日最高投与量の目安</u>	45 ≤ eGFR < 60	1,500 mg	30 ≤ eGFR < 45	750 mg
<u>推算糸球体濾過量（eGFR）</u> <u>（mL/min/1.73m²）</u>	<u>1 日最高投与量の目安</u>						
45 ≤ eGFR < 60	1,500 mg						
30 ≤ eGFR < 45	750 mg						
<p data-bbox="237 1015 837 1046">慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p data-bbox="237 1062 533 1094">次に掲げる状態の患者</p> <p data-bbox="237 1110 421 1142">(1)～(2) （略）</p> <p data-bbox="237 1158 1088 1238">(3) 軽度の腎機能障害〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。〕 「<u>重要な基本的注意</u>」の項参照]</p> <p data-bbox="237 1302 421 1334">(4)～(6) （略）</p>	<p data-bbox="1133 1015 1733 1046">慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p data-bbox="1133 1062 1429 1094">次に掲げる状態の患者</p> <p data-bbox="1133 1110 1317 1142">(1)～(2) （略）</p> <p data-bbox="1133 1158 2000 1286">(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。〕<u>「用法・用量に関連する使用上の注意</u>」、「<u>重要な基本的注意</u>」の項参照]</p> <p data-bbox="1133 1302 1317 1334">(4)～(6) （略）</p>						

現行	改訂案
<p>(7) 「相互作用」(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。〕</p> <p>(8) 他の糖尿病用薬を投与中の患者〔「相互作用」、「重大な副作用」の項参照〕</p>	<p>(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。〕</p> <p>(8) 他の糖尿病用薬を投与中の患者〔「併用注意」、「重大な副作用」の項参照〕</p>
<p>重要な基本的注意</p>	<p>重要な基本的注意</p> <p><u>(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。〔「重大な副作用」の項参照〕</u></p> <p><u>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回に確認すること。〔「禁忌」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「高齢者への投与」の項参照〕</u></p> <p><u>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。〔「併用注意」の項参照〕</u></p>

現行	改訂案
<p>(1) まれに重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、以下の内容を患者及びその家族に十分指導すること。</p> <p>1) 過度のアルコール摂取を避けること。〔「禁忌」の項参照〕</p> <p>2) 発熱、下痢、嘔吐、食事摂取不良等により脱水状態が懸念される場合には、いったん服用を中止し、医師に相談すること。〔「禁忌」の項参照〕</p> <p>3) 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。〔「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>(2) 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。〔「相互作用」の項参照〕</p> <p>(3) 脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがある。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。〔「相互作用」の項参照〕</p> <p>(4) 腎機能障害のある患者では腎臓における本剤の排泄が減少し、</p>	<p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 過度のアルコール摂取を避けること。〔「禁忌」、「併用禁忌」の項参照〕 • 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。〔「禁忌」の項参照〕 • 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。〔「重大な副作用」の項参照〕 <p>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。〔「併用注意」の項参照〕</p> <p>(重要な基本的注意(1) 2)に記載)</p> <p>(重要な基本的注意(1) 1)に記載)</p>

現行	改訂案						
<p>本剤の血中濃度が上昇する。投与開始前及び投与中は以下の点に注意すること。〔<u>高齢者への投与</u>〕、〔<u>薬物動態</u>〕の項参照〕</p> <p>1) <u>腎機能や患者の状態に十分注意して投与の適否や投与量の調節を検討すること。腎機能は、eGFR や血清クレアチニン値等を参考に判断すること。〔国内臨床試験における除外基準は、血清クレアチニン値が、成人では男性 1.3mg/dL、女性 1.2mg/dL 以上、小児では血清クレアチニン値 1.0mg/dL 超であった（「臨床成績」の項参照）。〕</u></p> <p>2) <u>本剤投与中は定期的に、高齢者等特に慎重な経過観察が必要な場合にはより頻回に腎機能（eGFR、血清クレアチニン値等）を確認し、腎機能の悪化が認められた場合には、投与の中止や減量を行うこと。</u></p> <p><u>(5) 肝機能障害のある患者では肝臓における乳酸の代謝能が低下する可能性があるので、本剤投与中は定期的に肝機能を確認すること。〔「臨床成績」の項参照〕</u></p> <p><u>(6)～(10) (略)</u></p>	<p>(重要な基本的注意(1) 1)に記載)</p> <p><u>(2)～(6) (略)</u></p>						
<p>相互作用 (新設)</p>	<p>相互作用</p> <p><u>(1) 併用禁忌（併用しないこと）</u></p> <table border="1" data-bbox="1131 1177 2002 1321"> <thead> <tr> <th data-bbox="1131 1177 1301 1225">薬剤名等</th> <th data-bbox="1301 1177 1653 1225">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="1653 1177 2002 1225">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1131 1225 1301 1321">アルコール（過度の</td> <td data-bbox="1301 1225 1653 1321">乳酸アシドーシスを起こすことがある。本剤投</td> <td data-bbox="1653 1225 2002 1321">肝臓における乳酸の代謝能が低下する。また、</td> </tr> </tbody> </table>	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	乳酸アシドーシスを起こすことがある。本剤投	肝臓における乳酸の代謝能が低下する。また、
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	乳酸アシドーシスを起こすことがある。本剤投	肝臓における乳酸の代謝能が低下する。また、					

現行	改訂案		
併用注意（併用に注意すること） （略）	<u>摂取）</u>	<u>与中は過度のアルコール摂取（飲酒）を避けること。</u>	<u>脱水状態を来すことがある。</u>
	(2) 併用注意（併用に注意すること） （略）		

【改訂案】メトホルミン塩酸塩（1日最高投与量が750mgである製剤）（グリコラン錠250mg他）

下線は変更箇所

現行	改訂案
<p>警告</p> <p>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。〔「禁忌」の項参照〕<u>また、重篤な低血糖を起こすことがある。用法・用量、使用上の注意に特に留意すること。</u></p>	<p>警告</p> <p>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。〔「禁忌」の項参照〕<u>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。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「高齢者への投与」の項参照）</u></p>
<p>禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>1. 次を示す<u>状態の患者</u>〔乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕</p> <p>(1) 乳酸アシドーシスの既往</p> <p>(2) 腎機能障害（軽度障害も含む）〔腎臓における本剤の排泄が減少する。〕</p> <p>(3) <u>透析患者</u>（腹膜透析を含む）〔高い血中濃度が持続するおそれがある。〕</p> <p>(4) <u>肝機能障害</u>〔肝臓における乳酸の代謝能が低下する。〕</p>	<p>禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>1. 次を示す患者〔乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕（「<u>重要な基本的注意</u>」、「<u>重大な副作用</u>」の項参照）</p> <p>(1) 乳酸アシドーシスの既往<u>のある患者</u></p> <p>(2) <u>重度の腎機能障害のある患者（eGFR30 mL/min/1.73m²未満）のある患者又は透析患者（腹膜透析を含む）</u>〔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。〕</p> <p>(3) <u>重度の肝機能障害のある患者</u>〔肝臓における乳酸の代謝能が低下する。〕</p>

<p>(5) <u>ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓など心血管系、肺機能に高度の障害のある患者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態</u> [乳酸産生が増加する。]</p> <p>(6) 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。]</p> <p>(7) <u>脱水症、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</u></p> <p>(8) <u>高齢者</u> (「高齢者への投与」の項参照)</p> <p>2.~6. (略)</p>	<p>(4) <u>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</u> [嫌氣的解糖の亢進により乳酸産生が増加する。]</p> <p>(5) <u>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)</u></p> <p>(6) 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。] (「併用禁忌」の項参照)</p> <p>(削除)</p> <p>2.~6. (略)</p>
<p>用法・用量</p> <p>通常、成人にはメトホルミン塩酸塩として1日量 500mg より開始し、1日 2~3 回食後に分割経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、1日最高投与量は 750mg とする。</p>	<p>用法・用量</p> <p>(変更なし)</p>
<p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <p>(新設)</p>	<p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <p><u>中等度の腎機能障害のある患者 (eGFR 30mL/min/1.73 m² 以上 60mL/min/1.73 m² 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/1.73 m² 以上 45mL/min/1.73 m² 未満の患者では、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。</u> (「重要な基本的注意」、</p>

	<p><u>「重大な副作用」の項参照)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>投与は、少量より開始すること。</u> • <u>投与中は、より頻回に腎機能（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。</u> • <u>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 750mg 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 回に分割投与すること。</u>
<p>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)～(3)（略） (4) 「相互作用」(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。〕 (5) 他の糖尿病用薬を投与中の患者（「相互作用」、「重大な副作用」の項参照） （新設）</p>	<p>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)～(3)（略） (4) 「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。〕 (5) 他の糖尿病用薬を投与中の患者（「併用注意」、「重大な副作用」の項参照） (6) <u>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。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」の項参照）</u> (7) <u>軽度から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。〕（「重要な基本的注意」の項参照）</u> (8) <u>高齢者（「高齢者への投与」の項参照）</u></p>
重要な基本的注意	重要な基本的注意

<p>(1)まれに重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、以下の内容を患者及びその家族に十分指導すること。</p> <p>1) 過度のアルコール摂取を避けること。「禁忌」の項参照)</p> <p>2) 発熱、下痢、嘔吐、食事摂取不良等により脱水状態が懸念される場合には、いったん服用を中止し、医師に相談すること。</p>	<p>(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。「重大な副作用」の項参照)</p> <p>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回に確認すること。「禁忌」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「高齢者への投与」の項参照)</p> <p>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。「併用注意」の項参照)</p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 過度のアルコール摂取を避けること。「禁忌」、「併用禁忌」の項参照) • 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
---	---

<p>(「禁忌」の項参照)</p> <p>3) <u>乳酸アシドーシスの初期症状</u>があらわれた場合には、直ちに受診すること。(「重大な副作用」の項参照)</p> <p>(2) 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。(「相互作用」の項参照)</p> <p>(3) <u>脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがある。脱水症状</u>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。(「相互作用」の項参照)</p> <p>(4) <u>腎機能障害のある患者では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。投与開始前及び投与中は腎機能や患者の状態に十分注意して投与の適否を検討すること。腎機能は、eGFR や血清クレアチニン値等を参考に判断すること。</u></p> <p>(5)~(9) (略)</p>	<p>師に相談すること。(「禁忌」の項参照)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>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)</u>があらわれた場合には、直ちに受診すること。(「重大な副作用」の項参照) <p>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。(「併用注意」の項参照)</p> <p>(重要な基本的注意(1)2)に記載)</p> <p>(重要な基本的注意(1)1)に記載)</p> <p>(2)~(6) (略)</p>			
<p>相互作用 (新設)</p>	<p>相互作用</p> <p>(1) <u>併用禁忌(併用しないこと)</u></p> <table border="1" data-bbox="1131 1273 2002 1321"> <tr> <td data-bbox="1131 1273 1301 1321">薬剤名等</td> <td data-bbox="1301 1273 1677 1321">臨床症状・措置方法</td> <td data-bbox="1677 1273 2002 1321">機序・危険因子</td> </tr> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子		

<p>併用注意（併用に注意すること） （略）</p>	<table border="1" data-bbox="1131 264 2000 459"> <tr> <td data-bbox="1131 264 1299 459"> <p><u>アルコール（過度の摂取）</u></p> </td> <td data-bbox="1299 264 1675 459"> <p><u>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。</u></p> </td> <td data-bbox="1675 264 2000 459"> <p><u>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。</u></p> </td> </tr> </table> <p>(2) 併用注意（併用に注意すること） （略）</p>	<p><u>アルコール（過度の摂取）</u></p>	<p><u>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。</u></p>	<p><u>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。</u></p>
<p><u>アルコール（過度の摂取）</u></p>	<p><u>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。</u></p>	<p><u>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。</u></p>		
<p>高齢者への投与 <u>一般に高齢者では腎・肝機能等が低下している。腎機能低下による本剤の排泄の減少、肝機能低下による乳酸の代謝能の低下が乳酸アシドーシスをあらわれやすくすることがあるので、高齢者には投与しないこと。</u></p>	<p>高齢者への投与 <u>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。</u></p> <p>(1) <u>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回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。[メトホルミン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。]</u></p> <p>(2) <u>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、予後も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。</u></p> <p>(3) <u>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。</u></p>			

【改訂案】メトホルミン塩酸塩含有製剤（メタクト配合錠 LD、同配合錠 HD）

下線は変更箇所

現行	改訂案
<p>警告</p> <p>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。【禁忌】の項参照) <u>また、重篤な低血糖を起こすことがある。用法・用量、使用上の注意に特に留意すること。</u></p>	<p>警告</p> <p>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。【禁忌】の項参照)</p> <p><u>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。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「高齢者への投与」の項参照）</u></p>
<p>禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>(1) (略)</p> <p>(2) 次に示す<u>状態の患者</u> [乳酸アシドーシスを起こしやすい。]</p> <p>1) 乳酸アシドーシスの既往</p> <p>2) <u>腎機能障害（軽度障害も含む）</u> [腎臓におけるメトホルミンの排泄が減少する。]</p> <p>3) <u>透析患者（腹膜透析を含む）</u> [高い血中メトホルミン濃度が持続するおそれがある。]</p> <p>4) ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓など心血管系、肺機能に</p>	<p>禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>(1) (略)</p> <p>(2) 次に示す患者 [メトホルミンによる乳酸アシドーシスを起こしやすい。]（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）</p> <p>1) 乳酸アシドーシスの既往<u>のある患者</u></p> <p>2) <u>重度の腎機能障害（eGFR30 mL/min/1.73m² 未満）のある患者又は透析患者（腹膜透析を含む）</u> [腎臓における排泄が減少し、メトホルミンの血中濃度が上昇する。]</p> <p>3) 心血管系、肺機能に<u>高度の障害</u>（ショック、心不全、心筋梗塞、</p>

<p>高度の障害のある患者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態 [乳酸産生が増加する。]</p> <p>5) 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。]</p> <p>6) <u>脱水症、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</u></p> <p>7) <u>高齢者</u> (「<u>高齢者への投与</u>」の項参照)</p> <p>(3) <u>肝機能障害</u> [肝臓における乳酸の代謝能が低下し、乳酸アシドーシスを起こしやすい。また、ピオグリタゾンには主に肝臓で代謝されるため、<u>重篤な肝機能障害のある患者では蓄積するおそれがある。</u>]</p> <p>(4)~(8) (略)</p>	<p><u>肺塞栓等</u>)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 [嫌氣的解糖の亢進により乳酸産生が増加する。]</p> <p>4) <u>脱水症の患者又は脱水状態が懸念される患者</u> (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)</p> <p>5) 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。<u>また、脱水状態を来すことがある。</u>] (「<u>併用禁忌</u>」の項参照) (削除)</p> <p>(3) <u>重度の肝機能障害のある患者</u> [肝臓における乳酸の代謝能が低下し、<u>メトホルミンによる乳酸アシドーシスを起こしやすい。</u>また、ピオグリタゾンは主に肝臓で代謝されるため、蓄積するおそれがある。] (「<u>重要な基本的注意</u>」の項参照)</p> <p>(4)~(8) (略)</p>
<p>用法・用量</p> <p>通常、成人には1日1回1錠 (ピオグリタゾン/メトホルミン塩酸塩として15mg/500mg又は30mg/500mg)を朝食後に経口投与する。</p>	<p>用法・用量</p> <p>(変更なし)</p>
<p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <p>ピオグリタゾンの投与により浮腫が比較的女性に多く報告されているので、女性に投与する場合は、浮腫の発現に留意し、本剤に含まれるピオグリタゾンとしての投与量は1日1回15mgから投与を開始することが望ましい。</p>	<p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <p>(1) <u>ピオグリタゾンの投与により浮腫が比較的女性に多く報告されているので、女性に投与する場合は、浮腫の発現に留意し、本剤に含まれるピオグリタゾンとしての投与量は1日1回15mgから投与を開始することが望ましい。</u></p>

(新設)

(2) 中等度の腎機能障害のある患者 (eGFR 30mL/min/1.73 m² 以上 60mL/min/1.73 m² 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/1.73 m² 以上 45mL/min/1.73 m² 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。(「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)

- メトホルミン塩酸塩を少量より開始し、効果を観察しながら徐々に増量するなど、慎重に投与量を調節することが必要であるため、本剤投与がピオグリタゾン及びメトホルミン塩酸塩の各単剤の併用療法より適切であるか慎重に判断すること。
- 本剤に含まれるピオグリタゾン及びメトホルミン塩酸塩の量、下表に示すメトホルミン塩酸塩単剤の 1 日最高投与量の目安も考慮して、本剤の投与量を決めること。

(参考) 中等度の腎機能障害のある患者における
メトホルミン塩酸塩単剤の 1 日最高投与量の目安

<u>推算糸球体濾過量 (eGFR) (mL/min/1.73m²)</u>	<u>メトホルミン塩酸塩としての 1 日最高投与量の目安*</u>
<u>45 ≤ eGFR < 60</u>	<u>1,500 mg</u>
<u>30 ≤ eGFR < 45</u>	<u>750 mg</u>

*メトホルミン塩酸塩単剤の承認用法は 1 日量を 1 日 2~3 回分

	<p><u>割投与であるが、本剤（ピオグリタゾン/メトホルミン塩酸塩として 15mg/500mg 又は 30mg/500mg）の承認用法は 1 日 1 回投与である。</u></p> <p>• <u>投与中は、より頻回に腎機能（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。</u></p>
<p>慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 心不全発症のおそれのある心筋梗塞、狭心症、心筋症、高血圧性心疾患等の心疾患のある患者〔循環血漿量の増加により心不全を発症させるおそれがある。〕（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）</p> <p><u>(2) 次に掲げる状態の患者</u></p> <p>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。〕</p> <p>2) 激しい筋肉運動〔低血糖を起こすおそれがある。〕</p> <p>3) 感染症〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。〕</p> <p>4) ヨード造影剤、腎毒性の強い抗生物質との併用〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。〕</p> <p>5) 他の糖尿病用薬を投与中の患者（「相互作用」、「重大な副作用」</p>	<p>慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p><u>次に掲げる患者又は状態</u></p> <p>(1) 心不全発症のおそれのある心筋梗塞、狭心症、心筋症、高血圧性心疾患等の心疾患のある患者〔循環血漿量の増加により心不全を発症させるおそれがある。〕（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）</p> <p><u>(2) 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。〕</u></p> <p><u>(3) 激しい筋肉運動〔低血糖を起こすおそれがある。〕</u></p> <p><u>(4) 他の糖尿病用薬を投与中の患者〔低血糖を起こすおそれがある。〕</u>（「併用注意」、「重大な副作用」の項参照）</p> <p><u>(5) 感染症〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。〕</u></p> <p><u>(6) ヨード造影剤、腎毒性の強い抗生物質との併用〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。〕</u>（「併用注意」の項参照）</p>

<p>の項参照) (新設)</p>	<p>(7) <u>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。〕(＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、「重要な基本的注意」の項参照)</u></p> <p>(8) <u>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。〕(「重要な基本的注意」の項参照)</u></p> <p>(9) <u>高齢者(「高齢者への投与」の項参照)</u></p>
<p>重要な基本的注意 (1)～(2) (略)</p>	<p>重要な基本的注意 (1)～(2) (略)</p> <p>(3) <u>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。(「重大な副作用」の項参照)</u></p> <p>1) <u>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回に確認すること。(【禁忌】、＜用法・用量に関連する使用上の注意＞及び「高齢者への投与」の項参照)</u></p> <p>2) <u>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</u></p>

<p>(3) <u>まれに重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、以下の内容を患者及びその家族に十分指導すること。</u></p> <p>1) <u>過度のアルコール摂取を避けること。</u>（【禁忌】の項参照）</p> <p>2) <u>発熱、下痢、嘔吐、食事摂取不良等により脱水状態が懸念される場合には、一旦服用を中止し、医師に相談すること。</u>（【禁忌】の項参照）</p> <p>3) <u>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。</u>（「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(4) <u>低血糖症状を起こすことがあるので、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すること。また、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指導すること。</u></p> <p>(5) <u>脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがある。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。</u>（「相互作用」の項参照）</p>	<p><u>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。</u>（「併用注意」の項参照）</p> <p>3) <u>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。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>過度のアルコール摂取を避けること。</u>（【禁忌】、「併用禁忌」の項参照） • <u>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、一旦服用を中止し、医師に相談すること。</u>（【禁忌】の項参照） • <u>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。</u>（「重大な副作用」の項参照） <p>（重要な基本的注意(4)に記載）</p> <p>（重要な基本的注意(3) 2)に記載）</p>
--	--

<p>(6) <u>腎機能障害のある患者では腎臓におけるメトホルミンの排泄が減少し、メトホルミンの血中濃度が上昇する。投与開始前及び投与中は腎機能や患者の状態に十分注意して投与の適否を検討すること。腎機能は、eGFR や血清クレアチニン値等を参考に判断すること。</u></p> <p>(7) <u>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。（「相互作用」の項参照）</u></p> <p>(8)～(15) (略)</p>	<p>(重要な基本的注意(3) 1)に記載)</p> <p>4) <u>ヨード造影剤を用いて検査を行う患者においては、メトホルミン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。（「併用注意」の項参照）</u></p> <p>(4) <u>低血糖症状を起こすことがあるので、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すること。また、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指導すること</u></p> <p>(5)～(12) (略)</p>						
<p>相互作用 (新設)</p>	<p>相互作用</p> <p>(1) <u>併用禁忌（併用しないこと）</u></p> <table border="1" data-bbox="1126 1129 1995 1321"> <thead> <tr> <th data-bbox="1126 1129 1294 1177">薬剤名等</th> <th data-bbox="1294 1129 1675 1177">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="1675 1129 1995 1177">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1126 1177 1294 1321">アルコール(過度の摂取)</td> <td data-bbox="1294 1177 1675 1321">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</td> <td data-bbox="1675 1177 1995 1321">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</td> </tr> </tbody> </table>	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	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
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	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					

併用注意（併用に注意すること） （略）	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;"> （飲酒）を避けること。 </div> とがある。 (2) 併用注意（併用に注意すること） （略）
高年齢者への投与 <u>一般に高年齢者では腎・肝機能等が低下している。腎機能低下によるメトホルミンの排泄の減少、肝機能低下による乳酸の代謝能の低下が乳酸アシドーシスをあらわれやすくすることがあるので、高年齢者には投与しないこと。</u>	高年齢者への投与 高年齢者では、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) <u>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回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。[メトホルミン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。]</u> (2) <u>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歳以上の高年齢者では、乳酸アシドーシスが多く報告されており、予後も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。</u> (3) <u>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。</u>

【改訂案】メトホルミン塩酸塩含有製剤（メトアナ配合錠 LD、同配合錠 HD）

下線は変更箇所

現行	改訂案
<p>禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>(1) (略)</p> <p>(2) 次に示す<u>状態</u>の患者〔乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕</p> <p>1) 乳酸アシドーシスの既往</p> <p>2) <u>中等度以上の腎機能障害</u>〔腎臓におけるメトホルミンの排泄が減少する。〕<u>「重要な基本的注意」の項参照</u>]</p> <p>3) <u>透析患者（腹膜透析を含む）</u>〔高い血中メトホルミン濃度が持続するおそれがある。〕</p> <p>4) <u>重度の肝機能障害</u>〔肝臓における乳酸の代謝能が低下する。〕<u>「重要な基本的注意」の項参照</u>]</p> <p>5) <u>ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓等</u>心血管系、肺機能に高度の障害のある患者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態〔乳酸産生が増加する。〕</p> <p>6) <u>過度のアルコール摂取者</u>〔肝臓における乳酸の代謝能が低下する。〕</p> <p>7) <u>脱水症、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</u></p>	<p>禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>(1) (略)</p> <p>(2) 次に示す患者〔乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕<u>「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照</u>]</p> <p>1) 乳酸アシドーシスの既往<u>のある患者</u></p> <p>2) <u>重度の腎機能障害（eGFR30 mL/min/1.73m²未満）のある患者又は透析患者（腹膜透析を含む）</u>〔腎臓における排泄が減少し、メトホルミンの血中濃度が上昇する。〕</p> <p>3) <u>重度の肝機能障害のある患者</u>〔肝臓における乳酸の代謝能が低下する。〕</p> <p>4) <u>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</u>〔嫌氣的解糖の亢進により乳酸産生が増加する。〕</p> <p>5) <u>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）</u></p> <p>6) <u>過度のアルコール摂取者</u>〔肝臓における乳酸の代謝能が低下す</p>

(3)～(6) (略)	る。 <u>また、脱水状態を来すことがある。「併用禁忌」の項参照</u> (3)～(6) (略)
<p>用法・用量</p> <p>通常、成人には1回1錠（アナグリプチン/メトホルミン塩酸塩として100mg/250mg又は100mg/500mg）を1日2回朝夕に経口投与する。</p>	<p>用法・用量</p> <p>（変更なし）</p>
<p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <p>（新設）</p>	<p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <p><u>中等度の腎機能障害のある患者（eGFR 30mL/min/1.73 m²以上60mL/min/1.73 m²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/1.73 m² 以上45mL/min/1.73 m² 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。[「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照]</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>メトホルミン塩酸塩を少量より開始し、効果を観察しながら徐々に増量するなど、慎重に投与量を調節することが必要であるため、本剤投与がアナグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の各単剤の併用療法より適切であるか慎重に判断すること。</u> • <u>本剤に含まれるアナグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の量、下表に示すメトホルミン塩酸塩単剤の1日最高投与量の目安も考慮して、本剤の投与量を決めること。</u>

	<p align="center"><u>(参考) 中等度の腎機能障害のある患者における メトホルミン塩酸塩単剤の1日最高投与量の目安</u></p> <table border="1" data-bbox="1167 363 1980 560"> <thead> <tr> <th><u>推算糸球体濾過量 (eGFR) (mL/min/1.73m²)</u></th> <th><u>メトホルミン塩酸塩としての 1日最高投与量の目安*</u></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><u>45 ≤ eGFR < 60</u></td> <td><u>1,500 mg</u></td> </tr> <tr> <td><u>30 ≤ eGFR < 45</u></td> <td><u>750 mg</u></td> </tr> </tbody> </table> <p><u>*メトホルミン塩酸塩単剤の承認用法は1日量を1日2～3回分割投与であるが、本剤（アナグリプチン/メトホルミン塩酸塩として100mg/250mg 又は 100mg/500mg）の承認用法は1回1錠を1日2回投与である。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>投与中は、より頻回に腎機能（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。</u> 	<u>推算糸球体濾過量 (eGFR) (mL/min/1.73m²)</u>	<u>メトホルミン塩酸塩としての 1日最高投与量の目安*</u>	<u>45 ≤ eGFR < 60</u>	<u>1,500 mg</u>	<u>30 ≤ eGFR < 45</u>	<u>750 mg</u>
<u>推算糸球体濾過量 (eGFR) (mL/min/1.73m²)</u>	<u>メトホルミン塩酸塩としての 1日最高投与量の目安*</u>						
<u>45 ≤ eGFR < 60</u>	<u>1,500 mg</u>						
<u>30 ≤ eGFR < 45</u>	<u>750 mg</u>						
<p>慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 次に掲げる患者又は状態</p> <p>(1) 軽度の腎機能障害 [乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。 「重要な基本的注意」の項参照]</p> <p>(2) 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。「重要な基本的注意」の項参照]</p>	<p>慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 次に掲げる患者又は状態</p> <p>(1) 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。「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」の項参照]</p> <p>(2) 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。「重要な基本的注意」の項参照]</p> <p>(3) 感染症 [乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。]</p> <p>(4) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]</p>						

<p>(3) スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤等の他の糖尿病用薬を投与中 [低血糖のリスクが増加するおそれがある。「重要な基本的注意」、「相互作用」、「副作用」の項参照]</p> <p>(4) 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。]</p> <p>(5) 激しい筋肉運動 [低血糖を起こすおそれがある。]</p> <p>(6) 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往 [腸閉塞を起こすおそれがある。「重大な副作用」の項参照]</p> <p>(7) 感染症 [乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。]</p> <p>(8) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]</p> <p>(9) 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との併用 [乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。「相互作用」の項参照]</p>	<p>(5) 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との併用 [乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。「併用注意」の項参照]</p> <p>(6) スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤等の他の糖尿病用薬を投与中 [低血糖のリスクが増加するおそれがある。「重要な基本的注意」、「併用注意」、「副作用」の項参照]</p> <p>(7) 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。]</p> <p>(8) 激しい筋肉運動 [低血糖を起こすおそれがある。]</p> <p>(9) 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往 [腸閉塞を起こすおそれがある。「重大な副作用」の項参照]</p>
<p>重要な基本的注意 (1)～(2) (略)</p>	<p>重要な基本的注意 (1)～(2) (略) (3) <u>メトホルミンにより、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、低酸素血症を伴いやすい状態、脱水 (利尿作用を有する薬剤の併用</u></p>

<p>(3) <u>メトホルミンによりまれに重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、以下の内容を患者及びその家族に十分指導すること。</u></p> <p>1) <u>過度のアルコール摂取を避けること。</u> [「禁忌」の項参照]</p> <p>2) <u>発熱、下痢、嘔吐、食事摂取不良等により脱水状態が懸念される場合には、いったん服用を中止し、医師に相談すること。</u> [「禁忌」の項参照]</p>	<p><u>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。[「重大な副作用」の項参照]</u></p> <p>1) <u>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回に確認すること。[「禁忌」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「高齢者への投与」の項参照]</u></p> <p>2) <u>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。[「併用注意」の項参照]</u></p> <p>3) <u>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。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>過度のアルコール摂取を避けること。[「禁忌」、「併用禁忌」の項参照]</u> • <u>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。[「禁忌」の項参照]</u>
---	--

<p>3) <u>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。[「重大な副作用」の項参照]</u></p> <p>4) <u>ヨード造影剤を用いて検査を行う患者においては、メトホルミン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。[「相互作用」の項参照]</u></p> <p>5) <u>脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがある。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。[「相互作用」の項参照]</u></p> <p>6) <u>腎機能障害のある患者では腎臓におけるメトホルミンの排泄が減少し、メトホルミンの血中濃度が上昇する。投与開始前及び投与中は以下の点に注意すること。[「高齢者への投与」の項参照]</u></p> <p>1) <u>腎機能や患者の状態に十分注意して投与の適否や投与量の調節を検討すること。腎機能は、eGFR や血清クレアチニン値等を参考に判断すること。[メトホルミン塩酸塩の国内臨床試験における除外基準は、血清クレアチニン値が、成人では男性 1.3mg/dL、女性 1.2mg/dL 以上であった。]</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>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。[「重大な副作用」の項参照]</u> <p>4) <u>ヨード造影剤を用いて検査を行う患者においては、メトホルミン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。[「併用注意」の項参照]</u> (重要な基本的注意(3) 2)に記載)</p> <p>(重要な基本的注意(3) 1)に記載)</p>
---	---

<p>2) <u>本剤投与中は定期的に、高齢者等特に慎重な経過観察が必要な場合にはより頻回に腎機能（eGFR、血清クレアチニン値等）を確認し、腎機能の悪化が認められた場合には、投与の中止や減量を行うこと。</u></p> <p>(7) <u>肝機能障害のある患者では肝臓における乳酸の代謝能が低下する可能性があるので、本剤投与中は定期的に肝機能を確認すること。[「高齢者への投与」の項参照]</u></p> <p>(8)～(14) (略)</p>	<p>(重要な基本的注意(3) 1)に記載)</p> <p>(4)～(10) (略)</p>						
<p>相互作用 (新設)</p> <p>併用注意（併用に注意すること） (略)</p>	<p>相互作用</p> <p>(1) <u>併用禁忌（併用しないこと）</u></p> <table border="1" data-bbox="1131 746 1995 1037"> <thead> <tr> <th data-bbox="1131 746 1301 794"><u>薬剤名等</u></th> <th data-bbox="1301 746 1648 794"><u>臨床症状・措置方法</u></th> <th data-bbox="1648 746 1995 794"><u>機序・危険因子</u></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1131 794 1301 1037"><u>アルコール（過度の摂取）</u></td> <td data-bbox="1301 794 1648 1037"><u>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。</u></td> <td data-bbox="1648 794 1995 1037"><u>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。</u></td> </tr> </tbody> </table> <p>(2) <u>併用注意（併用に注意すること）</u> (略)</p>	<u>薬剤名等</u>	<u>臨床症状・措置方法</u>	<u>機序・危険因子</u>	<u>アルコール（過度の摂取）</u>	<u>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。</u>	<u>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。</u>
<u>薬剤名等</u>	<u>臨床症状・措置方法</u>	<u>機序・危険因子</u>					
<u>アルコール（過度の摂取）</u>	<u>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。</u>	<u>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。</u>					

【改訂案】メトホルミン塩酸塩含有製剤（イニシンク配合錠）

下線は変更箇所

現行	改訂案
<p>禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>(1) 次に示す<u>状態</u>の患者〔メトホルミンにより乳酸アシドーシスを起こしやすい〕</p> <p>1) 乳酸アシドーシスの既往</p> <p>2) <u>中等度以上の腎機能障害</u>〔腎臓におけるメトホルミン及びアログリプチンの排泄が減少する。〕（「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>3) <u>透析患者（腹膜透析を含む）</u>〔高い血中メトホルミン濃度が持続するおそれがある。〕</p> <p>4) <u>重度の肝機能障害</u>〔肝臓における乳酸の代謝能が低下する。〕（「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>5) <u>ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓など心血管系、肺機能に高度の障害のある患者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態</u>〔乳酸産生が増加する。〕</p> <p>6) <u>過度のアルコール摂取者</u>〔肝臓における乳酸の代謝能が低下する。〕</p> <p>7) <u>脱水症、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</u></p>	<p>禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>(1) 次に示す患者〔メトホルミンにより乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）</p> <p>1) 乳酸アシドーシスの既往<u>のある患者</u></p> <p>2) <u>重度の腎機能障害（eGFR30 mL/min/1.73m²未満）のある患者又は透析患者（腹膜透析を含む）</u>〔腎臓における排泄が減少し、メトホルミンの血中濃度が上昇する。〕（「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>3) <u>重度の肝機能障害のある患者</u>〔肝臓における乳酸の代謝能が低下する。〕（「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>4) <u>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</u>〔嫌氣的解糖の亢進により乳酸産生が増加する。〕</p> <p>5) <u>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）</u></p> <p>6) <u>過度のアルコール摂取者</u>〔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。〕（「併用禁忌」の項参照）</p>

(2)～(6) (略)	(2)～(6) (略)
<p>効能・効果</p> <p>2型糖尿病</p> <p>ただし、アログリプチン安息香酸塩及びメトホルミン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限る。</p>	<p>効能・効果</p> <p>(変更なし)</p>
<p>効能・効果に関連する使用上の注意</p> <p>(1)～(3) (略)</p> <p>(新設)</p>	<p>効能・効果に関連する使用上の注意</p> <p>(1)～(3) (略)</p> <p><u>(4) 中等度の腎機能障害のある患者 (eGFR30 mL/min/1.73m² 以上 60 mL/min/1.73m² 未満) では、アログリプチン安息香酸塩及びメトホルミン塩酸塩を腎機能の程度に応じて減量するなど慎重な投与が必要であるため、本剤を使用せず、各単剤の併用を検討すること。</u></p>
<p>用法・用量</p> <p>通常、成人には1日1回1錠 (アログリプチン/メトホルミン塩酸塩として 25mg/500mg) を食直前又は食後に経口投与する。</p>	<p>用法・用量</p> <p>(変更なし)</p>
<p>慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>次に掲げる患者又は状態</p> <p>(1) 他の糖尿病用薬を投与中の患者。特にスルホニルウレア剤又はインスリン製剤を投与中の患者 [低血糖のリスクが増加するおそれがある。] (「重要な基本的注意」、「相互作用」、「副作用」の項参照)</p> <p>(2)～(7) (略)</p>	<p>慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>次に掲げる患者又は状態</p> <p>(1) 他の糖尿病用薬を投与中の患者。特にスルホニルウレア剤又はインスリン製剤を投与中の患者 [低血糖のリスクが増加するおそれがある。] (「重要な基本的注意」、「併用注意」、「副作用」の項参照)</p> <p>(2)～(7) (略)</p>

<p>(8) 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との併用 [メトホルミンにより乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。] (「相互作用」の項参照)</p> <p>(9) (略)</p>	<p>(8) 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との併用 [メトホルミンにより乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。] (「併用注意」の項参照)</p> <p>(9) (略)</p>
<p>重要な基本的注意</p>	<p>重要な基本的注意</p> <p><u>(1) メトホルミンにより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。(「重大な副作用」の項参照)</u></p> <p><u>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回に確認すること。(【禁忌】、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「高齢者への投与」の項参照)</u></p> <p>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。(「併用注意」の項参照)</p>

(1) メトホルミンによりまれに重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、以下の内容を患者及びその家族に十分指導すること。

- 1) 過度のアルコール摂取を避けること。（【禁忌】の項参照）
- 2) 発熱、下痢、嘔吐、食事摂取不良等により脱水状態が懸念される場合には、一旦服用を中止し、医師に相談すること。（【禁忌】の項参照）
- 3) 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。（「重大な副作用」の項参照）

(2) ヨード造影剤を用いて検査を行う患者においては、メトホルミン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。（「相互作用」の項参照）

(3) 脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがある。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。（「相互作用」の項参照）

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。（【禁忌】、「併用禁忌」の項参照）
- 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、一旦服用を中止し、医師に相談すること。（【禁忌】の項参照）
- 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。（「重大な副作用」の項参照）

4) ヨード造影剤を用いて検査を行う患者においては、メトホルミン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。（「併用注意」の項参照）

（重要な基本的注意(1) 2)に記載）

併用注意（併用に注意すること） （略）	<div data-bbox="1128 263 1391 411"></div> <div data-bbox="1397 263 1984 411"> <u>を避けること。</u> <u>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。</u> </div> <div data-bbox="1128 416 1984 494"> (2) 併用注意（併用に注意すること） （略） </div>
------------------------	--

【改訂案】メトホルミン塩酸塩含有製剤（エクメット配合錠 LD、同配合錠 HD）

下線は変更箇所

現行	改訂案
<p>禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>1. （略）</p> <p>2. 次に示す<u>状態</u>の患者〔乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕</p> <p>(1) 乳酸アシドーシスの既往</p> <p>(2) <u>中等度以上の腎機能障害〔腎臓におけるメトホルミンの排泄が減少する。〕</u>（「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>(3) <u>透析患者（腹膜透析を含む）〔高い血中メトホルミン濃度が持続するおそれがある。〕</u></p> <p>(4) <u>ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓等</u>心血管系、肺機能に高度の障害のある患者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態〔乳酸産生が増加する。〕</p> <p>(5) 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。〕</p> <p>(6) <u>脱水症、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</u></p> <p>3.～7.（略）</p>	<p>禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>1. （略）</p> <p>2. 次に示す患者〔乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(1) 乳酸アシドーシスの既往<u>のある患者</u></p> <p>(2) <u>重度の腎機能障害（eGFR30 mL/min/1.73m²未満）のある患者又は透析患者（腹膜透析を含む）〔腎臓における排泄が減少し、メトホルミンの血中濃度が上昇する。〕</u>（「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>(3) <u>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）</u>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〔嫌氣的解糖の亢進により乳酸産生が増加する。〕</p> <p>(4) <u>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）</u></p> <p>(5) 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。<u>また、脱水状態を来すことがある。</u>〕（「併用禁忌」の項参照）</p> <p>3.～7.（略）</p>

<p>効能又は効果</p> <p>2 型糖尿病</p> <p>ただし、ビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限る。</p>	<p>効能又は効果</p> <p>(変更なし)</p>
<p>効能又は効果に関連する使用上の注意</p> <p>(1)～(4) (略)</p> <p>(新設)</p>	<p>効能又は効果に関連する使用上の注意</p> <p>(1)～(4) (略)</p> <p><u>(5) 中等度の腎機能障害のある患者 (eGFR30 mL/min/1.73m² 以上 60 mL/min/1.73m² 未満) では、ビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩を腎機能に応じて減量するなど慎重な投与が必要であるため、本剤を使用せず、各単剤の併用を検討すること。</u></p>
<p>用法及び用量</p> <p>通常、成人には 1 回 1 錠 (ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩として 50mg/250mg 又は 50mg/500mg) を 1 日 2 回朝、夕に経口投与する。</p>	<p>用法及び用量</p> <p>(変更なし)</p>
<p>用法及び用量に関連する使用上の注意</p> <p>(1) ビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の各単剤の用法・用量を考慮して、患者ごとに本剤の用量を決めること。</p> <p>(2) ビルダグリプチン 50mg 1 日 2 回の単剤の治療により効果不十分な場合は、本剤 LD から投与を開始すること。</p>	<p>用法及び用量に関連する使用上の注意</p> <p>(変更なし)</p>
<p>慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>次に掲げる患者又は状態の患者</p> <p>(1)～(2) (略)</p>	<p>慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>次に掲げる患者又は状態の患者</p> <p>(1)～(2) (略)</p>

<p>(3) スルホニルウレア剤又はインスリン製剤等の他の糖尿病用薬を投与中〔低血糖のリスクが増加するおそれがある。〕（「重要な基本的注意」、「<u>相互作用</u>」、「副作用」の項参照）</p> <p>(4)～(8) （略）</p> <p>(9) 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との併用〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。〕（「<u>相互作用</u>」の項参照）</p>	<p>(3) スルホニルウレア剤又はインスリン製剤等の他の糖尿病用薬を投与中〔低血糖のリスクが増加するおそれがある。〕（「重要な基本的注意」、「<u>併用注意</u>」、「副作用」の項参照）</p> <p>(4)～(8) （略）</p> <p>(9) 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との併用〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。〕（「<u>併用注意</u>」の項参照）</p>
<p>重要な基本的注意</p> <p>(1) （略）</p>	<p>重要な基本的注意</p> <p>(1) （略）</p> <p>(2) <u>本剤の有効成分であるメトホルミンにより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。（「<u>重大な副作用</u>」の項参照）</u></p> <p>1) <u>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回に確認すること。（【禁忌】、「<u>効能又は効果に関連する使用上の注意</u>」、「<u>高齢者への投与</u>」の項参照）</u></p>

<p>(2) <u>本剤の有効成分であるメトホルミンによりまれに重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、以下の内容を患者及びその家族に十分指導すること。</u></p> <p>1) <u>過度のアルコール摂取を避けること。</u>（【禁忌】の項参照）</p> <p>2) <u>発熱、下痢、嘔吐、食事摂取不良等により脱水状態が懸念される場合には、いったん服用を中止し、医師に相談すること。</u>（【禁忌】の項参照）</p> <p>3) <u>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。</u>（「副作用 重大な副作用」の項参照）</p> <p>(3) <u>本剤投与開始前、投与開始後 1 年間は少なくとも 3 ヶ月毎に、その後も定期的に肝機能検査を行うこと。ALT (GPT) 又は AST (GOT) 等の肝機能検査値の異常を認めた場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。黄疸や肝機能障害を示唆するその他の症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止すること。ビルダグリプチンにおいて、投与中止後に肝酵素の上昇が回復したものの、再投与により再発した症例が報告されているこ</u></p>	<p>2) <u>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。</u>（「併用注意」の項参照）</p> <p>3) <u>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。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>過度のアルコール摂取を避けること。</u>（【禁忌】、「併用禁忌」の項参照） • <u>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。</u>（【禁忌】の項参照） • <u>乳酸アシドーシスの症状（胃腸障害、けん怠感、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。</u>（「重大な副作用」の項参照） <p>（重要な基本的注意(2) 1)及び(3) に記載）</p>
---	---

とから、黄疸や肝機能障害を示唆するその他の症状が回復した場合でも本剤を含むビルダグリプチンを含有する製剤を再投与しないこと。〔肝機能障害のある患者では肝臓における乳酸の代謝能が低下する可能性がある。また、ビルダグリプチン又はメトホルミンにより肝機能障害（肝炎を含む）があらわれることがある。〕（「副作用」の項参照）

(4) ヨード造影剤を用いて検査を行う患者においては、本剤の有効成分であるメトホルミンと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。（「相互作用」の項参照）

(5) 脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがある。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。（「相互作用」の項参照）

(6) 腎機能障害のある患者では腎臓における本剤の有効成分であるメトホルミンの排泄が減少し、血中濃度が上昇する。投与開始前及び投与中は以下の点に注意すること。（「高齢者への投与」の項参照）

1) 腎機能や患者の状態に十分注意して投与の適否や投与量の調

4) ヨード造影剤を用いて検査を行う患者においては、本剤の有効成分であるメトホルミンと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。（「併用注意」の項参照）

（重要な基本的注意(2) 2)に記載）

（重要な基本的注意(2) 1)に記載）

<p><u>節を検討すること。腎機能は、eGFR や血清クレアチニン値等を参考に判断すること。〔メトホルミン塩酸塩製剤の国内臨床試験における除外基準は、血清クレアチニン値男性 1.3mg/dL、女性 1.2mg/dL 以上であった。〕</u></p> <p>2) <u>本剤投与中は定期的に、高齢者等特に慎重な経過観察が必要な場合にはより頻回に腎機能（eGFR、血清クレアチニン値等）を確認し、腎機能の悪化が認められた場合には、投与の中止や減量を行うこと。</u></p> <p>(7)～(14) (略)</p>	<p><u>(3) 肝機能障害（肝炎を含む）があらわれることがあることがあるので、本剤投与開始前、投与開始後 1 年間は少なくとも 3 ヶ月毎に、その後も定期的に肝機能検査を行うこと。ALT（GPT）又は AST（GOT）等の肝機能検査値の異常を認めた場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。黄疸や肝機能障害を示唆するその他の症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止すること。ビルダグリプチンにおいて、投与中止後に肝酵素の上昇が回復したものの、再投与により再発した症例が報告されていることから、黄疸や肝機能障害を示唆するその他の症状が回復した場合でも本剤を含むビルダグリプチンを含有する製剤を再投与しないこと。（「副作用」の項参照）</u></p> <p>(4)～(11) (略)</p>
<p>相互作用 (新設)</p>	<p>相互作用 (1) <u>併用禁忌（併用しないこと）</u></p>

	<u>薬剤名等</u>	<u>臨床症状・措置方法</u>	<u>機序・危険因子</u>
	<u>アルコール(過度の摂取)</u>	<u>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。</u>	<u>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。</u>
併用注意 (併用に注意すること) (略)	(2) 併用注意 (併用に注意すること) (略)		



薬生安発0618第1号
令和元年6月18日

日本製薬団体連合会
安全性委員会委員長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長

「使用上の注意」の改訂について

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）における審議結果等を踏まえ、医薬品の「使用上の注意」の改訂が必要と考えますので、下記のとおり必要な措置を講ずるよう関係業者に対し周知徹底方お願い申し上げます。

記

別紙1から別紙6までのとおり、できるだけ早い時期に添付文書を改訂し、医薬関係者等への情報提供等の必要な措置を講ずること。

また、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和35年法律第145号）第52条の2第1項に規定する届出が必要な医薬品の添付文書を改訂する場合については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構宛て同項の規定に基づく届出を行うこと。

別紙 1

【薬効分類】 396 糖尿病用剤

【医薬品名】 メトホルミン塩酸塩（1日最高投与量が2,250mgである製剤）

【措置内容】 以下のように使用上の注意を改めること。

【「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（平成9年4月25日付け薬発第606号局長通知）に基づく改訂（旧記載要領）】

下線は変更箇所

現行	改訂案
<p>禁忌</p> <p>次に示す状態の患者</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 乳酸アシドーシスの既往 2) 中等度以上の腎機能障害 3) 透析患者（腹膜透析を含む） 4) 重度の肝機能障害 5) ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓等心血管系、肺機能に高度の障害のある患者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態 6) 過度のアルコール摂取者 7) 脱水症、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 	<p>禁忌</p> <p>次に示す患者</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 乳酸アシドーシスの既往<u>のある患者</u> 2) <u>重度の腎機能障害（eGFR 30 mL/min/1.73 m²未満）のある患者又は透析患者（腹膜透析を含む）</u> 3) <u>重度の肝機能障害のある患者</u> 4) 心血管系、肺機能に高度の障害<u>（ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓等）</u>のある患者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態<u>にある患者</u> 5) <u>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）</u> 6) 過度のアルコール摂取者
<p>（新設）</p>	<p>用法・用量に関連する使用上の注意</p>

現行	改訂案						
	<p>中等度の腎機能障害のある患者（eGFR 30mL/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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与は、少量より開始すること。 ・投与中は、より頻回に腎機能（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。 <p style="text-align: center;">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</p> <table border="1" data-bbox="1137 1010 1984 1206"> <thead> <tr> <th data-bbox="1137 1010 1615 1107">推算糸球体濾過量（eGFR） （mL/min/1.73m²）</th> <th data-bbox="1619 1010 1984 1107">1日最高投与量の目安</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1137 1110 1615 1158">45 ≤ eGFR < 60</td> <td data-bbox="1619 1110 1984 1158">1, 500mg</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1137 1161 1615 1206">30 ≤ eGFR < 45</td> <td data-bbox="1619 1161 1984 1206">750mg</td> </tr> </tbody> </table>	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
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						
慎重投与 次に掲げる状態の患者	慎重投与 次に掲げる状態の患者						

現行	改訂案
軽度の腎機能障害	軽度～中等度の腎機能障害
<p>重要な基本的注意</p> <p>まれに重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、以下の内容を患者及びその家族に十分指導すること。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 過度のアルコール摂取を避けること。 2) 発熱、下痢、嘔吐、食事摂取不良等により脱水状態が懸念される場合には、いったん服用を中止し、医師に相談すること。 3) 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。 <p>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。</p> <p>脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがある。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。</p>	<p>重要な基本的注意</p> <p>まれに重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがある。<u>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。</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <u>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、より頻回に確認すること。</u> 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) <u>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。</u> <ul style="list-style-type: none"> ・過度のアルコール摂取を避けること。 ・<u>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。</u>

現行	改訂案
<p>腎機能障害のある患者では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。投与開始前及び投与中は以下の点に注意すること。</p> <p>1) 腎機能や患者の状態に十分注意して投与の適否や投与量の調節を検討すること。腎機能は、eGFRや血清クレアチニン値等を参考に判断すること。</p> <p>2) 本剤投与中は定期的に、高齢者等特に慎重な経過観察が必要な場合にはより頻回に腎機能（eGFR、血清クレアチニン値等）を確認し、腎機能の悪化が認められた場合には、投与の中止や減量を行うこと。</p> <p>肝機能障害のある患者では肝臓における乳酸の代謝能が低下する可能性があるため、本剤投与中は定期的に肝機能を確認すること。</p>	<p>・<u>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）</u>があらわれた場合には、直ちに受診すること。</p> <p>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。</p>
<p>相互作用 (新設)</p>	<p>相互作用 <u>併用禁忌</u> <u>アルコール（過度の摂取）</u></p>

別紙2

【薬効分類】 396 糖尿病用剤

【医薬品名】 メトホルミン塩酸塩（1日最高投与量が750mgである製剤）

【措置内容】 以下のように使用上の注意を改めること。

【「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（平成9年4月25日付け薬発第606号局長通知）に基づく改訂（旧記載要領）】

下線は変更箇所

現行	改訂案
<p>警告</p> <p>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。また、重篤な低血糖を起こすことがある。用法・用量、使用上の注意に特に留意すること。</p>	<p>警告</p> <p>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。</p> <p><u>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。</u></p>
<p>禁忌</p> <p>次に示す状態の患者</p> <p>(1) 乳酸アシドーシスの既往</p> <p>(2) 腎機能障害（軽度障害も含む）</p> <p>(3) 透析患者（腹膜透析を含む）</p>	<p>禁忌</p> <p>次に示す患者</p> <p>(1) 乳酸アシドーシスの既往<u>のある患者</u></p> <p>(2) <u>重度の腎機能障害（eGFR 30mL/min/1.73m²未満）のある患者</u> <u>又は透析患者（腹膜透析を含む）</u></p>

<p>(4) 肝機能障害</p> <p>(5) ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓など心血管系、肺機能に高度の障害のある患者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態</p> <p>(6) 過度のアルコール摂取者</p> <p>(7) 脱水症、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</p> <p>(8) 高齢者</p>	<p>(3) <u>重度の肝機能障害のある患者</u></p> <p>(4) <u>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</u></p> <p>(5) <u>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）</u></p> <p>(6) 過度のアルコール摂取者</p> <p>(削除)</p>
<p>(新設)</p>	<p><u>用法・用量に関連する使用上の注意</u></p> <p><u>中等度の腎機能障害のある患者（eGFR 30mL/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未満の患者では、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。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <u>・投与は、少量より開始すること。</u> <u>・投与中は、より頻回に腎機能（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。</u> <u>・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750mg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回に分割投与すること。</u>

<p>慎重投与</p> <p>次に掲げる状態の患者 (新設)</p>	<p>慎重投与</p> <p>次に掲げる状態の患者</p> <p><u>軽度～中等度の腎機能障害</u></p> <p><u>軽度～中等度の肝機能障害</u></p> <p><u>高齢者</u></p>
<p>重要な基本的注意</p> <p>まれに重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、以下の内容を患者及びその家族に十分指導すること。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 過度のアルコール摂取を避けること。 2) 発熱、下痢、嘔吐、食事摂取不良等により脱水状態が懸念される場合には、いったん服用を中止し、医師に相談すること。 3) 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。 <p>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。</p> <p>脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがある。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</p>	<p>重要な基本的注意</p> <p>まれに重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがある。<u>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。</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <u>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、より頻回に確認すること。</u> 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) <u>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。</u> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>過度のアルコール摂取を避けること。</u>

<p>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。</p> <p>腎機能障害のある患者では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。投与開始前及び投与中は腎機能や患者の状態に十分注意して投与の適否を検討すること。腎機能は、eGFRや血清クレアチニン値等を参考に判断すること。</p>	<p>・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。</p> <p>・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。</p> <p>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。</p>
<p>相互作用 （新設）</p>	<p>相互作用 <u>併用禁忌</u> <u>アルコール（過度の摂取）</u></p>
<p>高齢者への投与</p> <p>一般に高齢者では腎・肝機能等が低下している。腎機能低下による本剤の排泄の減少、肝機能低下による乳酸の代謝能の低下が乳酸アシドーシスをあらわれやすくすることがあるので、高齢者には投与しないこと。</p>	<p>高齢者への投与</p> <p>高齢者では、<u>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。</u></p> <p><u>(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回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。</u></p> <p><u>(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</u></p>

	<p><u>ドosisが多く報告されており、予後も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。</u></p> <p>(3) <u>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。</u></p>
--	---

【参考】 Sambol, N. C., et al. :J. Clin. Pharmacol. 1995;35:1094

別紙3

【薬効分類】 396 糖尿病用剤

【医薬品名】 アナグリプチン・メトホルミン塩酸塩

【措置内容】 以下のように使用上の注意を改めること。

【「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（平成9年4月25日付け薬発第606号局長通知）に基づく改訂（旧記載要領）】

下線は変更箇所

現行	改訂案
<p>禁忌</p> <p>次に示す状態の患者</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 乳酸アシドーシスの既往 2) 中等度以上の腎機能障害 3) 透析患者（腹膜透析を含む） 4) 重度の肝機能障害 5) ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓等心血管系、肺機能に高度の障害のある患者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態 6) 過度のアルコール摂取者 7) 脱水症、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 	<p>禁忌</p> <p>次に示す患者</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 乳酸アシドーシスの既往<u>のある患者</u> 2) <u>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）</u> 3) <u>重度の肝機能障害のある患者</u> 4) 心血管系、肺機能に高度の障害<u>（ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓等）</u>のある患者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態<u>にある患者</u> 5) <u>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）</u> 6) 過度のアルコール摂取者
<p>（新設）</p>	<p>用法・用量に関連する使用上の注意</p>

中等度の腎機能障害のある患者（eGFR 30mL/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。

- ・メトホルミン塩酸塩を少量より開始し、効果を観察しながら徐々に増量するなど、慎重に投与量を調節することが必要であるため、本剤投与がアナグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の各単剤の併用療法より適切であるか慎重に判断すること。
- ・本剤に含まれるアナグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の量、下表に示すメトホルミン塩酸塩単剤の1日最高投与量の目安も考慮して、本剤の投与量を決めること。

（参考）中等度の腎機能障害のある患者における

メトホルミン塩酸塩単剤の1日最高投与量の目安

推算糸球体濾過量（eGFR） （mL/min/1.73m ² ）	メトホルミン塩酸塩としての 1日最高投与量の目安*
45 ≤ eGFR < 60	1500mg
30 ≤ eGFR < 45	750mg

*メトホルミン塩酸塩単剤の承認用法は1日量を1日2～3回分割投与であるが、本剤（アナグリプチン/メトホルミン塩酸塩として100mg/250mg又は100mg/500mg）の承認用法は1回1錠を1日2回投与である。

	<p>・投与中は、より頻回に腎機能（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。</p>
<p>慎重投与</p> <p>次に掲げる患者又は状態</p> <p>軽度の腎機能障害</p>	<p>慎重投与</p> <p>次に掲げる患者又は状態</p> <p>軽度～中等度の腎機能障害</p>
<p>重要な基本的注意</p> <p>メトホルミンによりまれに重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、以下の内容を患者及びその家族に十分指導すること。</p> <p>1) 過度のアルコール摂取を避けること。</p> <p>2) 発熱、下痢、嘔吐、食事摂取不良等により脱水状態が懸念される場合には、いったん服用を中止し、医師に相談すること。</p> <p>3) 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。</p> <p>ヨード造影剤を用いて検査を行う患者においては、メトホルミン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。</p>	<p>重要な基本的注意</p> <p>メトホルミンにより、まれに重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがある。<u>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。</u></p> <p>1) <u>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回に確認すること。</u></p> <p>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。</p> <p>3) <u>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。</u></p> <p>・過度のアルコール摂取を避けること。</p>

<p>脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがある。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。</p> <p>腎機能障害のある患者では腎臓におけるメトホルミンの排泄が減少し、メトホルミンの血中濃度が上昇する。投与開始前及び投与中は以下の点に注意すること。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 腎機能や患者の状態に十分注意して投与の適否を検討すること。腎機能は、eGFRや血清クレアチニン値等を参考に判断すること。 2) 本剤投与中は定期的に、高齢者等特に慎重な経過観察が必要な場合にはより頻回に腎機能（eGFR、血清クレアチニン値等）を確認し、腎機能の悪化が認められた場合には、投与の中止を検討すること。 <p>肝機能障害のある患者では肝臓における乳酸の代謝能が低下する可能性があるため、本剤投与中は定期的に肝機能を確認すること。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・発熱、下痢、嘔吐、食事摂取不良等の<u>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。</u> ・乳酸アシドーシスの症状（<u>胃腸障害、倦怠感、筋肉痛、過呼吸等</u>）があらわれた場合には、直ちに受診すること。 <p>4) ヨード造影剤を用いて検査を行う患者においては、メトホルミン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。</p>
<p>相互作用 (新設)</p>	<p>相互作用 <u>併用禁忌</u> <u>アルコール（過度の摂取）</u></p>

【参考】 Sambol, N. C. , et al. :J. Clin. Pharmacol. 1995;35:1094

別紙 4

【薬効分類】 396 糖尿病用剤

【医薬品名】 アログリプチン安息香酸塩・メトホルミン塩酸塩

【措置内容】 以下のように使用上の注意を改めること。

【「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（平成9年4月25日付け薬発第606号局長通知）に基づく改訂（旧記載要領）】

下線は変更箇所

現行	改訂案
<p>禁忌</p> <p>次に示す状態の患者</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 乳酸アシドーシスの既往 2) 中等度以上の腎機能障害 3) 透析患者（腹膜透析を含む） 4) 重度の肝機能障害 5) ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓など心血管系、肺機能に高度の障害のある患者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態 6) 過度のアルコール摂取者 7) 脱水症、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 	<p>禁忌</p> <p>次に示す患者</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 乳酸アシドーシスの既往<u>のある患者</u> 2) <u>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）</u> 3) <u>重度の肝機能障害のある患者</u> 4) 心血管系、肺機能に高度の障害（<u>ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓等</u>）のある患者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態<u>にある患者</u> 5) <u>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）</u> 6) 過度のアルコール摂取者
<p>効能・効果に関連する使用上の注意</p>	<p>効能・効果に関連する使用上の注意</p>

<p>(新設)</p>	<p><u>中等度の腎機能障害のある患者 (eGFR 30mL/min/1.73m²以上60mL/min/1.73m²未満) では、アログリプチン安息香酸塩及びメトホルミン塩酸塩を腎機能の程度に応じて減量するなど慎重な投与が必要であるため、本剤を使用せず、各単剤の併用を検討すること。</u></p>
<p>重要な基本的注意</p> <p>メトホルミンによりまれに重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、以下の内容を患者及びその家族に十分指導すること。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 過度のアルコール摂取を避けること。 2) 発熱、下痢、嘔吐、食事摂取不良等により脱水状態が懸念される場合には、一旦服用を中止し、医師に相談すること。 3) 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。 <p>ヨード造影剤を用いて検査を行う患者においては、メトホルミン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。</p> <p>脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがある。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</p>	<p>重要な基本的注意</p> <p>メトホルミンによりまれに重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがある。<u>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。</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <u>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、より頻回に確認すること。</u> 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) <u>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。</u> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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

<p>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。</p> <p>腎機能障害のある患者では腎臓におけるメトホルミンの排泄が減少し、メトホルミンの血中濃度が上昇する。投与開始前及び投与中は以下の点に注意すること。</p> <p>1) 腎機能や患者の状態に十分注意して投与の適否を検討すること。腎機能は、eGFRや血清クレアチニン値等を参考に判断すること。</p> <p>2) 本剤投与中は定期的に、高齢者等特に慎重な経過観察が必要な場合にはより頻回に腎機能（eGFR、血清クレアチニン値等）を確認し、腎機能の悪化が認められた場合には、投与の中止を検討すること。</p> <p>肝機能障害のある患者では肝臓における乳酸の代謝能が低下する可能性があるため、本剤投与中は定期的に肝機能を確認すること。</p>	<p><u>イ</u>)の時は脱水状態が懸念されるため、一旦服用を中止し、医師に相談すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・乳酸アシドーシスの症状（<u>胃腸障害、倦怠感、筋肉痛、過呼吸等</u>）があらわれた場合には、直ちに受診すること。 <p>4) ヨード造影剤を用いて検査を行う患者においては、メトホルミン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。</p>
<p>相互作用 (新設)</p>	<p>相互作用 <u>併用禁忌</u> <u>アルコール（過度の摂取）</u></p>

別紙5

【薬効分類】 396 糖尿病用剤

【医薬品名】 ピオグリタゾン塩酸塩・メトホルミン塩酸塩

【措置内容】 以下のように使用上の注意を改めること。

【「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（平成9年4月25日付け薬発第606号局長通知）に基づく改訂（旧記載要領）】

下線は変更箇所

現行	改訂案
<p>警告</p> <p>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。また、重篤な低血糖を起こすことがある。用法・用量、使用上の注意に特に留意すること。</p>	<p>警告</p> <p>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。</p> <p><u>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。</u></p>
<p>禁忌</p> <p>次に示す状態の患者</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 乳酸アシドーシスの既往 2) 腎機能障害（軽度障害も含む） 3) 透析患者（腹膜透析を含む） 	<p>禁忌</p> <p>次に示す患者</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 乳酸アシドーシスの既往<u>のある患者</u> 2) <u>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）</u>

<p>4) ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓など心血管系、肺機能に高度の障害のある患者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態</p> <p>5) 過度のアルコール摂取者</p> <p>6) 脱水症、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</p> <p>7) 高齢者</p> <p>肝機能障害</p>	<p>3) 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</p> <p>4) 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、<u>経口摂取が困難な患者等</u>)</p> <p>5) 過度のアルコール摂取者</p> <p>(削除)</p> <p><u>重度の肝機能障害のある患者</u></p>
<p>(新設)</p>	<p><u>用法・用量に関連する使用上の注意</u></p> <p><u>中等度の腎機能障害のある患者 (eGFR 30mL/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。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <u>・メトホルミン塩酸塩を少量より開始し、効果を観察しながら徐々に増量するなど、慎重に投与量を調節することが必要であるため、本剤投与がピオグリタゾン及びメトホルミン塩酸塩の各単剤の併用療法より適切であるか慎重に判断すること。</u> <u>・本剤に含まれるピオグリタゾン及びメトホルミン塩酸塩の量、下表に示すメトホルミン塩酸塩単剤の1日最高投与量の目安も</u>

	<p><u>考慮して、本剤の投与量を決めること。</u> <u>(参考) 中等度の腎機能障害のある患者における</u> <u>メトホルミン塩酸塩単剤の1日最高投与量の目安</u></p> <table border="1" data-bbox="1162 371 1995 568"> <thead> <tr> <th><u>推算糸球体濾過量 (eGFR)</u> <u>(mL/min/1.73m²)</u></th> <th><u>メトホルミン塩酸塩としての</u> <u>1日最高投与量の目安*</u></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><u>45 ≤ eGFR < 60</u></td> <td><u>1,500mg</u></td> </tr> <tr> <td><u>30 ≤ eGFR < 45</u></td> <td><u>750mg</u></td> </tr> </tbody> </table> <p><u>*メトホルミン塩酸塩単剤の承認用法は1日量を1日2～3回分割投与であるが、本剤 (ピオグリタゾン/メトホルミン塩酸塩として15mg/500mg又は30mg/500mg) の承認用法は1日1回投与である。</u> <u>・投与中は、より頻回に腎機能 (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。</u></p>	<u>推算糸球体濾過量 (eGFR)</u> <u>(mL/min/1.73m²)</u>	<u>メトホルミン塩酸塩としての</u> <u>1日最高投与量の目安*</u>	<u>45 ≤ eGFR < 60</u>	<u>1,500mg</u>	<u>30 ≤ eGFR < 45</u>	<u>750mg</u>
<u>推算糸球体濾過量 (eGFR)</u> <u>(mL/min/1.73m²)</u>	<u>メトホルミン塩酸塩としての</u> <u>1日最高投与量の目安*</u>						
<u>45 ≤ eGFR < 60</u>	<u>1,500mg</u>						
<u>30 ≤ eGFR < 45</u>	<u>750mg</u>						
<p>慎重投与 次に掲げる患者又は状態 (新設)</p>	<p>慎重投与 次に掲げる患者又は状態 <u>軽度～中等度の腎機能障害</u> <u>軽度～中等度の肝機能障害</u> <u>高齢者</u></p>						
<p>重要な基本的注意 まれに重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、以下の内容を患者及びその家族に十分指導すること。 1) 過度のアルコール摂取を避けること。 2) 発熱、下痢、嘔吐、食事摂取不良等により脱水状態が懸念される場合には、一旦服用を中止し、医師に相談すること。</p>	<p>重要な基本的注意 まれに重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがある。<u>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、</u></p>						

3) 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。

脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがある。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。

腎機能障害のある患者では腎臓におけるメトホルミンの排泄が減少し、メトホルミンの血中濃度が上昇する。投与開始前及び投与中は腎機能や患者の状態に十分注意して投与の適否を検討すること。腎機能は、eGFRや血清クレアチニン値等を参考に判断すること。

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。

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、より頻回に確認すること。

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、一旦服用を中止し、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、メトホルミン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。

<p>相互作用 (新設)</p>	<p>相互作用 <u>併用禁忌</u> <u>アルコール (過度の摂取)</u></p>
<p>高齢者への投与</p> <p>一般に高齢者では腎・肝機能等が低下している。腎機能低下によるメトホルミンの排泄の減少、肝機能低下による乳酸の代謝能の低下が乳酸アシドーシスをあらわれやすくすることがあるので、高齢者には投与しないこと。</p>	<p>高齢者への投与</p> <p>高齢者では、<u>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。</u></p> <p><u>(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回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。</u></p> <p><u>(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多くの報告されており、予後も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。</u></p> <p><u>(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。</u></p>

【参考】 Sambol, N. C., et al. :J. Clin. Pharmacol. 1995;35:1094

別紙6

【薬効分類】 396 糖尿病用剤

【医薬品名】 ビルダグリプチン・メトホルミン塩酸塩

【措置内容】 以下のように使用上の注意を改めること。

【「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（平成9年4月25日付け薬発第606号局長通知）に基づく改訂（旧記載要領）】

下線は変更箇所

現行	改訂案
<p>禁忌</p> <p>次に示す状態の患者</p> <p>(1) 乳酸アシドーシスの既往</p> <p>(2) 中等度以上の腎機能障害</p> <p>(3) 透析患者（腹膜透析を含む）</p> <p>(4) ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓等心血管系、肺機能に高度の障害のある患者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態</p> <p>(5) 過度のアルコール摂取者</p> <p>(6) 脱水症、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</p>	<p>禁忌</p> <p>次に示す患者</p> <p>(1) 乳酸アシドーシスの既往<u>のある患者</u></p> <p>(2) <u>重度</u>の腎機能障害（eGFR 30mL/min/1.73m²未満）<u>のある患者又は透析患者（腹膜透析を含む）</u></p> <p>(3) 心血管系、肺機能に高度の障害<u>（ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓等）</u>のある患者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態<u>にある患者</u></p> <p>(4) 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、<u>経口摂取が困難な患者等</u>）</p> <p>(5) 過度のアルコール摂取者</p>
<p>効能又は効果に関連する使用上の注意</p> <p>（新設）</p>	<p>効能又は効果に関連する使用上の注意</p> <p><u>中等度の腎機能障害のある患者（eGFR 30mL/min/1.73m²以上</u></p>

	<p><u>60mL/min/1.73m²未満)では、ビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩を腎機能に応じて減量するなど慎重な投与が必要であるため、本剤を使用せず、各単剤の併用を検討すること。</u></p>
<p>重要な基本的注意</p> <p>本剤の有効成分であるメトホルミンによりまれに重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、以下の内容を患者及びその家族に十分指導すること。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 過度のアルコール摂取を避けること。 2) 発熱、下痢、嘔吐、食事摂取不良等により脱水状態が懸念される場合には、いったん服用を中止し、医師に相談すること。 3) 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。 <p>本剤投与開始前、投与開始後1年間は少なくとも3ヵ月毎に、その後も定期的に肝機能検査を行うこと。ALT (GPT) 又はAST (GOT) 等の肝機能検査値の異常を認めた場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。黄疸や肝機能障害を示唆するその他の症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止すること。ビルダグリプチンにおいて、投与中止後に肝酵素の上昇が回復したものの、再投与により再発した症例が報告されていることから、黄疸や肝機能障害を示唆するその他の症状が回復した場合でも本剤を含むビルダグリプチンを含有する製剤を再投与しないこと。</p>	<p>重要な基本的注意</p> <p>本剤の有効成分であるメトホルミンによりまれに重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがある。<u>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。</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <u>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、より頻回に確認すること。</u> 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) <u>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。</u> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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

<p>ヨード造影剤を用いて検査を行う患者においては、本剤の有効成分であるメトホルミンと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。</p> <p>脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがある。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。</p> <p>腎機能障害のある患者では腎臓における本剤の有効成分であるメトホルミンの排泄が減少し、血中濃度が上昇する。投与開始前及び投与中は以下の点に注意すること。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 腎機能や患者の状態に十分注意して投与の適否や投与量の調節を検討すること。腎機能は、eGFRや血清クレアチニン値等を参考に判断すること。 2) 本剤投与中は定期的に、高齢者等特に慎重な経過観察が必要な場合にはより頻回に腎機能（eGFR、血清クレアチニン値等）を確認し、腎機能の悪化が認められた場合には、投与の中止や減量を行うこと。 	<p><u>イ)</u>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・乳酸アシドーシスの症状（<u>胃腸障害、けん怠感、筋肉痛、過呼吸等</u>）があらわれた場合には、直ちに受診すること。 <p>4) ヨード造影剤を用いて検査を行う患者においては、本剤の有効成分であるメトホルミンと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。</p> <p><u>肝機能障害（肝炎を含む）</u>があらわれることがあるので、本剤投与開始前、投与開始後1年間は少なくとも3ヵ月毎に、その後も定期的に肝機能検査を行うこと。ALT (GPT) 又はAST (GOT) 等の肝機能検査値の異常を認めた場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。黄疸や肝機能障害を示唆するその他の症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止すること。ビルダグリプチンにおいて、投与中止後に肝酵素の上昇が回復したものの、再投与により再発した症例が報告されていることから、黄疸や肝機能障害を示唆するその他の症状が回復した場合でも本剤を含むビルダグリプチンを含有する製剤を再投与しないこと。</p>
相互作用	相互作用

(新設)

併用禁忌

アルコール（過度の摂取）