

## 警告

### ■警告■

メトホルミンにより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]  
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」、「高齢者への投与」の項参照]

## 禁忌

### ■禁忌(次の患者には投与しないこと)■

- (1) 本剤の各成分又はビグアナイド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 次に示す状態の患者[乳酸アシドーシスを起こしやすい。]
  - 1) 乳酸アシドーシスの既往
  - 2) 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。「重要な基本的注意」の項参照]
  - 3) 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。]
  - 4) 重度の肝機能障害[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]
  - 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[乳酸産生が増加する。]
  - 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。]
  - 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
- (3) 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者[輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。]
- (4) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者[インスリン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。]
- (5) 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。]
- (6) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

## 組成・性状

### 1. 組成

メトアナ配合錠は、下記の成分・分量を含有する製剤である。

商品名		アナグリプチン/「日局」メトホルミン塩酸塩
メトアナ配合錠 LD	1錠中	100mg/250mg
メトアナ配合錠 HD	1錠中	100mg/500mg

添加物として、 $\alpha$ -シクロデキストリン、結晶セルロース、クロスポビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、黄色三二酸化鉄、酸化チタン、ステアリン酸Mg、マクロゴール6000、カルナウパロウを含有する。

### 2. 製剤の性状

(1)メトアナ配合錠LDは、楕円の淡黄色のフィルムコーティング錠である。

外形	表		裏		側面
	Sc125		LD		
識別コード	長径(mm)	短径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)	
Sc125	15.0	6.4	5.3	407	

(2)メトアナ配合錠HDは、楕円の淡黄色のフィルムコーティング錠である。

外形	表		裏		側面
	Sc150		HD		
識別コード	長径(mm)	短径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)	
Sc150	18.2	7.7	6.4	710	

## 有効成分に関する理化学的知見

### アナグリプチン

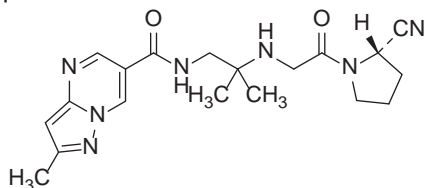
一般名 :Anagliptin アナグリプチン

化学名 :N-[2-((2-[(2S)-2-Cyanopyrrolidin-1-yl]-2-oxoethyl)amino)-2-methylpropyl]-2-methylpyrazolo[1,5-a]pyrimidine-6-carboxamide

分子式 :C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>

分子量 :383.45

構造式 :



性状 :本品は白色～淡黄色の結晶又は結晶性の粉末である。本品は水に極めて溶けやすく、アセトニトリル又はメタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすく、2-プロパノールに溶けにくく、ヘキサンに極めて溶けにくい。

融点 :117～119℃

分配係数 :0.46(1-オクタノール/水)

## メトホルミン塩酸塩

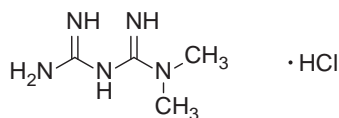
一般名 : Metformin Hydrochloride メトホルミン塩酸塩

化学名 : 1,1-Dimethylbiguanide monohydrochloride

分子式 :  $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$

分子量 : 165.62

構造式 :



性状 : 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。本品は水に溶けやすく、酢酸(100)にやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくい。

融点 : 約221°C(分解)。

## 効能・効果

### ■効能・効果■

2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

#### <効能・効果に関連する使用上の注意>

- (1) 本剤を2型糖尿病治療の第一選択薬として用いないこと。
- (2) 本剤LD(アナグリプチン/メトホルミン塩酸塩として100mg/250mg)については、原則として以下の場合に使用を検討すること。
  - ・既にアナグリプチン100mg1日2回及びメトホルミン塩酸塩250mg1日2回を併用し状態が安定している場合
  - ・アナグリプチン100mg1日2回の単剤治療により効果不十分な場合
  - ・メトホルミン塩酸塩250mg1日2回の単剤治療により効果不十分な場合
- (3) 本剤HD(アナグリプチン/メトホルミン塩酸塩として100mg/500mg)については、原則として以下の場合に使用を検討すること。
  - ・既にアナグリプチン100mg1日2回及びメトホルミン塩酸塩500mg1日2回を併用し状態が安定している場合
  - ・アナグリプチン100mg1日2回及びメトホルミン塩酸塩250mg1日2回の治療により効果不十分な場合
  - ・メトホルミン塩酸塩500mg1日2回の単剤治療により効果不十分な場合
- (4) 本剤投与中において、本剤の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よりも適切であるか慎重に判断すること。

## 用法・用量

### ■用法・用量■

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。

## 使用上の注意

### 1. 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

- (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]
- (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]
- (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]
- (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。]
- (5) 激しい筋肉運動[低血糖を起こすおそれがある。]
- (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]
- (7) 感染症[乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。]
- (8) 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]
- (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]

### 2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の使用にあたっては、患者及びその家族に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に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と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、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と併用する場合には、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の減量を検討すること。[「慎重投与」、「相互作用」、「副作用」の項参照]
- (2) アナグリップチンにより急性膵炎があらわれることがあるので、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の初期症状があらわれた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。[「重大な副作用」の項参照]
- (3) 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、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]
  - 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]
- (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。[「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]
  - 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。[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。]
  - 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。
- (7) 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。[「高齢者への投与」の項参照]
- (8) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状(腎性糖尿、甲状腺機能異常等)を有する疾患があることに留意すること。
- (9) 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。
- (10) 本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、常に投与継続の必要性について注意を払うこと。本剤を2～3カ月投与しても効果が不十分な場合には、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。
- (11) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果が

なくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意の上、常に投与継続の可否、薬剤の選択等に注意すること。

- (12) 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。
- (13) 本剤と他の糖尿病用薬の併用における安全性は検討されていない。
- (14) 本剤の有効成分であるアナグリプチンとGLP-1受容体作動薬はいずれもGLP-1受容体を介した血糖降下作用を有している。両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。

### 3.相互作用

アナグリプチンは主に腎臓から未変化体又は代謝物として排泄され、その排泄には能動的な尿細管分泌の関与が推定される。また、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。[「薬物動態」の項参照]

#### 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ヨード造影剤	併用により乳酸アシドーシスを起こすことがある。ヨード造影剤を用いて検査を行う場合には、本剤の投与を一時的に中止すること。[「重要な基本的注意」の項参照]	腎機能が低下し、メトホルミンの排泄が低下することが考えられている。
腎毒性の強い抗生物質 ゲンタマイシン等	併用により乳酸アシドーシスを起こすことがある。併用する場合は本剤の投与を一時的に減量・中止するなど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	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、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[「重要な基本的注意」の項参照]	利尿作用を有する薬剤により、体液量が減少し脱水状態になることがある。
糖尿病用薬 スルホニルウレア剤 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 速効型インスリン分泌促進剤 GLP-1受容体作動薬 SGLT2阻害剤 インスリン製剤等	糖尿病用薬と本剤を併用する場合には、低血糖症状を発現するおそれがあるので、慎重に投与すること。特に、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と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、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の減量を検討すること。[「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照] $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはショ糖ではなくブドウ糖を投与すること。	糖尿病用薬との併用により血糖降下作用が増強され、低血糖のリスクが増加するおそれがある。
血糖降下作用を増強する薬剤 $\beta$ -遮断薬 サリチル酸製剤 モノアミン酸化酵素阻害薬 フィブラート系薬剤 たん白同化ホルモン剤等	左記薬剤と本剤を併用する場合には、血糖降下作用の増強によりさらに血糖が低下するおそれがあるので、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	左記薬剤との併用により血糖降下作用が増強されるおそれがある。
血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン 卵胞ホルモン 利尿剤 ピラジナミド イソニアジド ニコチン酸 フェノチアジン系薬剤等	左記薬剤と本剤を併用する場合には、血糖降下作用の減弱により血糖が上昇するおそれがあるので、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	左記薬剤との併用により血糖降下作用が減弱されるおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シメチジン ドルテグラビル バンデタニブ	メトホルミンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。観察を十分に行い、必要に応じて本剤を減量するなど慎重に投与すること。[「薬物動態」の項参照]	これらの薬剤の腎臓での有機カチオン輸送系(OCT2)阻害作用により、メトホルミンの排泄が阻害されると考えられている。
ジゴキシン	アナグリプチンとの併用によりジゴキシンの血漿中濃度がわずかに増加したとの報告がある。適切な観察を行うこと。[「薬物動態」の項参照]	機序不明

## 4.副作用

国内で実施された臨床試験において、アナグリプチン及びメトホルミン併用症例267例中14例(5.2%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は下痢3例(1.1%)、腹部不快感2例(0.7%)、便秘2例(0.7%)、血中乳酸増加2例(0.7%)等であった。[承認時]

### (1)重大な副作用

- 1) **乳酸アシドーシス**(頻度不明)：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。
- 2) **低血糖**(1%未満)：本剤の投与により低血糖があらわれることがある。DPP-4阻害剤とスルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されていることから、スルホニルウレア剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合には、ブドウ糖を投与すること。[「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」の項参照]
- 3) **腸閉塞**(頻度不明)：腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[「慎重投与」の項参照]
- 4) **急性膵炎**(頻度不明)：急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[「重要な基本的注意」の項参照]
- 5) **類天疱瘡**(頻度不明)：類天疱瘡があらわれることがあるので、水疱、びらん等があらわれた場合には、皮膚科医と相談し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 6) **肝機能障害、黄疸**(頻度不明)：AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、 $\gamma$ -GTP、ビリルビンの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) **横紋筋融解症**(頻度不明)：筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

**(2) その他の副作用**

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	1～5%未満	1%未満	頻度不明
消化器 <sup>注1)</sup>	下痢	便秘、腹部不快感、消化不良、血中アミラーゼ上昇	胃炎、腹部膨満、腹痛、悪心・嘔吐、腸炎、鼓腸、消化性潰瘍、胃食道逆流性疾患、食欲不振、胃腸障害
過敏症 <sup>注2)</sup>			発疹、痒痒
肝臓		ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇	γ-GTP 上昇、肝機能異常
腎臓			BUN 上昇、血中クレアチニン上昇、腎嚢胞
代謝異常		乳酸上昇、血中尿酸上昇	血中カリウム上昇、ケトosis
精神神経系			めまい・ふらつき、眠気、味覚異常、頭重、頭痛
血液			貧血、白血球数増加、好酸球数増加、白血球数減少、血小板数減少
その他			便潜血陽性、鼻咽頭炎、浮腫、CK (CPK) 上昇、尿中血陽性、蜂巣炎、倦怠感 <sup>注1)</sup> 、空腹感、動悸、脱力感、発汗、ビタミンB <sub>12</sub> 減少 <sup>注3)</sup> 、筋肉痛 <sup>注1)</sup>

注1) 胃腸症状、倦怠感、筋肉痛等は乳酸アシドーシスの初期症状であることもあるので注意すること。

注2) 症状があらわれた場合には投与を中止すること。

注3) 長期使用によりビタミンB<sub>12</sub>の吸収不良があらわれることがある。

**5. 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。]
- (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。
- (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。



## 6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[アナグリプチンでは、動物実験(ラット)で胎児への移行が報告されている。メトホルミンでは、動物実験(ラット、ウサギ)で胎児への移行が認められており、一部の動物実験(ラット)で催奇形作用が報告されている<sup>2)</sup>。また、妊婦は乳酸アシドーシスを起こしやすい。]
- (2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験(ラット)でアナグリプチン及びメトホルミンの乳汁中への移行が報告されている。]

## 7.小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない)

## 8.過量投与

症状：メトホルミンにより乳酸アシドーシスが起ることがある。(「副作用」の乳酸アシドーシスの項参照)

処置：アシドーシスの補正(炭酸水素ナトリウム静注等)、輸液(強制利尿)、血液透析等の適切な処置を行う。

## 9.適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

## 10.その他の注意

- (1) インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起りやすいとの報告がある。
- (2) 雌雄ラットにアナグリプチン200、600、2000mg/kg/日(2000mg/kg/日群の雄は投与71週以降1000mg/kg/日に減量)を104週間反復経口投与したがん原性試験において、2000/1000mg/kg/日群の雄で肝臓の血管肉腫の発生頻度が増加し、2000mg/kg/日群の雌(60例中1例)で同様の血管肉腫が認められた。また、2000/1000mg/kg/日群の雄で膀胱の移行上皮乳頭腫の発生頻度が増加傾向が認められた。ラットにアナグリプチン2000又は1000mg/kg/日を反復経口投与したときの曝露量(AUC)は、臨床での最大投与量(1回200mg、1日2回)の200倍以上又は140倍以上であった。なお、マウスを用いたアナグリプチンのがん原性試験では、腫瘍の発生頻度増加は認められなかった。