

使用上の注意改訂のお知らせ

平成24年3月 (No.23-18)

株式会社 三和化学研究所

経口糖尿病用剤

●劇薬、処方せん医薬品

ネルビス[®]錠250^{mg}

NELBIS[®]

(日本薬局方 メトホルミン塩酸塩錠)

この度、標記製品の「使用上の注意」を一部改訂致しましたので、お知らせ申し上げます。つきましては改訂箇所を一覧に致しましたので、今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

今後とも弊社製品のご使用にあたって副作用・感染症等をご経験の際には、弊社MRまでご連絡くださいますようお願い申し上げます。

1. 改訂内容(下線部:平成24年3月19日付厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知、薬食安発0319第1号)
(下線部:自主改訂)

改 訂 後	改 訂 前
<p style="text-align: center;">■ 警 告 ■</p> <p><u>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】また、重篤な低血糖症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 style="text-align: center;">■ 警 告 ■</p> <p>重篤な乳酸アシドーシスあるいは低血糖症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 style="text-align: center;">■ 禁忌(次の患者には投与しないこと) ■</p> <p>(1)次に示す状態の患者[<u>乳酸アシドーシスを起こしやすい。</u>] 7)脱水症、<u>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> 8)高齢者[<u>「高齢者への投与」の項参照</u>] (2)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[<u>輸液、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須である。</u>] (3)重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者[<u>インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。</u>また、<u>乳酸アシドーシスを起こしやすい。</u>]</p>	<p style="text-align: center;">■ 禁忌(次の患者には投与しないこと) ■</p> <p>(1)次に示す状態の患者[<u>乳酸アシドーシスを起こしやすい。</u>] 7)脱水症 8)下痢、嘔吐等の胃腸障害 9)高齢者[<u>「高齢者への投与」の項参照</u>] (2)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[<u>経口糖尿病薬では効果が期待できない。</u>] (3)重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者[<u>経口糖尿病薬での血糖値のコントロールが困難である。また、乳酸アシドーシスを起こしやすい。</u>]</p>
<p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) 次に掲げる状態の患者 (1)不規則な食事摂取、食事摂取量の不足[<u>低血糖を起こすおそれがある。</u>] (2)激しい筋肉運動[<u>低血糖を起こすおそれがある。</u>] (3)感染症[<u>乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。</u>] (4)「相互作用」(1)に示す薬剤との併用[<u>乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。</u>] (5)他の糖尿病用薬を投与中の患者[<u>「相互作用」、「重大な副作用」の項参照</u>]</p>	<p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) 次に掲げる状態の患者[<u>乳酸アシドーシス及び低血糖を起こすおそれがある。</u>] (1)不規則な食事摂取、食事摂取量の不足 (2)激しい筋肉運動 (3)感染症 (4)「相互作用」(1)、(2)に示す薬剤との併用</p>

改 訂 後				改 訂 前																											
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) <u>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。〔「禁忌」の項参照〕</u></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。〔「禁忌」の項参照〕</u></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。〔「重大な副作用」の項参照〕</u></p> <p>(2) <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>(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。</u></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) <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>(6) <u>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。</u></p>				<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) まれに <u>重篤な乳酸アシドーシス、重篤かつ遷延性の低血糖</u>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、乳酸アシドーシス及び低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること。</p> <p>(2) <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>(3) <u>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、老年性糖代謝異常甲状腺機能異常等)を有する疾患があることに留意すること。</u></p>																											
<p>3. 相互作用</p> <p>併用注意(併用に注意すること)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>(1)</td> <td>ヨード造影剤</td> <td>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)</td> <td>腎機能が低下し、本剤の排泄が低下することが考えられている。</td> </tr> <tr> <td></td> <td>腎毒性の強い抗生物質 ゲンタマイシン等</td> <td>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・中止する等適切な処置を行うこと。</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>					薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	(1)	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、本剤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・中止する等適切な処置を行うこと。		<p>3. 相互作用</p> <p>併用注意(併用に注意すること)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>(1)</td> <td>ヨード造影剤</td> <td>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)</td> <td>腎機能が低下し、本剤の排泄が低下することが考えられている。</td> </tr> <tr> <td></td> <td>腎毒性の強い抗生物質 ゲンタマイシン等</td> <td>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・中止する等適切な処置を行う。</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>					薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	(1)	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、本剤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・中止する等適切な処置を行う。	
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																												
(1)	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、本剤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・中止する等適切な処置を行うこと。																													
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																												
(1)	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、本剤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・中止する等適切な処置を行う。																													

改 訂 後				改 訂 前			
	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
(2)血糖降下作用を増強する薬剤				(2)インスリン製剤			
	インスリン製剤 スルホニル尿素 ア剤 速効型インスリン 分泌促進薬 α-グルコシダー ゼ阻害剤 チアゾリジン系 薬剤 DPP-4阻害剤 GLP-1受容体作 動薬	併用により低血糖症 状が起こることがあ る。患者の状態を十分 観察しながら投与す る。低血糖症状が認 められた場合には、 通常はショ糖を投与 し、α-グルコシダー ゼ阻害剤(アカルボ ース、ボグリボース、 ミグリトール)との併 用の場合には ブドウ 糖 を投与すること。	併用による血糖 降下作用の増強		インスリン製剤 経口血糖降下剤	併用により低血糖症 状が起こるおそれがある。 患者の状態を十分 観察しながら投与す る。低血糖症状が認 められた場合には、 通常はショ糖を投与 し、α-グルコシダー ゼ阻害剤(アカルボ ース、ボグリボース、 ミグリトール)との併 用の場合には ブドウ 糖 を投与する。	併用による血糖 降下作用の増強
	たん白同化ホル モン剤		機序不明		たん白同化ステ ロイド		機序不明
	グアネチジン		グアネチジンの継 続投与によるノル アドレナリン枯渇 により血糖が下降 すると考えられて いる。		グアネチジン		グアネチジンの継 続投与によるノル アドレナリン枯渇 により血糖が下降 すると考えられて いる。
	サリチル酸剤 アスピリン等		サリチル酸剤の 血糖降下作用が 考えられている。		サリチル酸剤 アスピリン等		サリチル酸剤の 血糖降下作用が 考えられている。
	β-遮断剤 プロプラノ ール等		β-遮断作用によ りアドレナリンを介 した低血糖からの 回復を遅らせるこ とが考えられている。		β-遮断剤 プロプラノ ール等		β-遮断作用によ りアドレナリンを介 した低血糖からの 回復を遅らせるこ とが考えられている。
	モノアミン酸化 酵素阻害剤		モノアミン酸化酵 素阻害剤によるイン スリン分泌促進、糖 新生抑制が考えら れている。		モノアミン酸化 酵素阻害剤		モノアミン酸化酵 素阻害剤によるイン スリン分泌促進、糖 新生抑制が考えら れている。
(3)血糖降下作用を減弱する薬剤				(3)アドレナリン			
	アドレナリン	併用により血糖降下 作用が減弱すること がある。患者の状態 を十分観察しながら 投与すること。	アドレナリンによる 末梢での糖利用 抑制、肝での糖 新生促進、インス リン分泌抑制が考 えられている。		アドレナリン	併用により血糖降下 作用が減弱すること がある。患者の状態 を十分観察しながら 投与する。	アドレナリンによる 末梢での糖利用 抑制、肝での糖 新生促進、インス リン分泌抑制が考 えられている。
	副腎皮質ホルモ ン		副腎皮質ホルモ ンによる肝での糖 新生促進等が考 えられている。		副腎皮質ホルモ ン		副腎皮質ホルモ ンによる肝での糖 新生促進等が考 えられている。
	甲状腺ホルモン		甲状腺ホルモン は糖代謝全般に 作用し血糖値を 変動させると考え られている。		甲状腺ホルモン		甲状腺ホルモン は糖代謝全般に 作用し血糖値を 変動させると考え られている。
	卵胞ホルモン		卵胞ホルモンに は耐糖能を変化 させ、血糖を上昇 させる作用が認 められている。		卵胞ホルモン		卵胞ホルモンに は耐糖能を変化 させ、血糖を上昇 させる作用が認 められている。

改 訂 後				改 訂 前			
	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
	(3)血糖降下作用を減弱する薬剤				(3)利尿剤	併用により血糖降下作用が減弱することがある。患者の状態を十分観察しながら投与する。	利尿剤によるカリウム喪失によりインスリン分泌の低下が考えられている。
	利尿剤	併用により血糖降下作用が減弱することがある。患者の状態を十分観察しながら投与すること。	利尿剤によるカリウム喪失によりインスリン分泌の低下が考えられている。		ピラジナミド		機序不明
	ピラジナミド		機序不明		イソニアジド		イソニアジドによる炭水化物代謝阻害が考えられている。
	イソニアジド		イソニアジドによる炭水化物代謝阻害が考えられている。		ニコチン酸		ニコチン酸による血糖上昇作用が考えられている。
	ニコチン酸		ニコチン酸による血糖上昇作用が考えられている。		フェノチアジン系薬剤		フェノチアジン系薬剤によるインスリン分泌抑制、副腎からのアドレナリン遊離が考えられている。
	フェノチアジン系薬剤		フェノチアジン系薬剤によるインスリン分泌抑制、副腎からのアドレナリン遊離が考えられている。				
	(4)有機カチオン輸送系を介して腎排泄される薬剤 シメチジン	併用により本剤又は相手薬剤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、必要に応じて本剤又は相手薬剤を減量するなど慎重に投与すること。	尿細管輸送系をめぐる競合的な阻害作用による本剤又は相手薬剤の血中濃度上昇が考えられている。				
4. 副作用				4. 副作用			
(1)重大な副作用				(1)重大な副作用			
1)乳酸アシドーシス: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。 <u>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。</u> 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。				1)乳酸アシドーシス: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ので、悪心、嘔吐、腹痛、下痢等の胃腸症状、倦怠感、筋肉痛、過呼吸等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、乳酸の測定結果などを待つことなく適切な処置を行うこと。特に、 <u>投与開始初期、投与量を増加した場合には乳酸アシドーシスが発生しやすいので注意すること。</u>			
2)低血糖:低血糖症状があらわれることがあるので、患者の状態を十分観察しながら投与する。低血糖症状(初期症状:脱力感、高度の空腹感、発汗等)が認められた場合には通常はショ糖を投与し、α-グルコシダーゼ阻害剤(アカルボース、ボグリボース、ミグリトール)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。				2)低血糖:ビグアナイド系薬剤で重篤かつ遷延性の低血糖症があらわれたとの報告があるので、患者の状態を十分観察しながら投与する。低血糖症状(初期症状:脱力感、高度の空腹感、発汗等)が認められた場合には、通常はショ糖を投与し、α-グルコシダーゼ阻害剤(アカルボース、ボグリボース、ミグリトール)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。			

改 訂 後	改 訂 前																														
<p>(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。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center;">頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>消化器^{注1)}</td> <td>食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、消化不良、便秘、腹痛、腹部膨満感、胃炎、胃腸障害、<u>放屁増加</u></td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td>貧血、白血球減少、血小板減少、<u>白血球増加、好酸球増加</u></td> </tr> <tr> <td>過敏症^{注2)}</td> <td>発疹、痒痒</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>肝機能異常</td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td>BUN上昇、<u>クレアチニン上昇</u></td> </tr> <tr> <td>代謝異常</td> <td>ケトーシス、CK(CPK)上昇、<u>乳酸上昇、血中カリウム上昇、血中尿酸増加</u></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>全身倦怠感^{注1)}、頭痛、頭重、眠気、味覚異常、浮腫、めまい・ふらつき、<u>筋肉痛^{注1)}、動悸、発汗、脱力感、空腹感、ビタミンB₁₂減少^{注3)}</u></td> </tr> </tbody> </table> <p>注1) 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) 投与を中止すること。 注3) 長期使用によりビタミンB₁₂の吸収不良があらわれることがある。</p>	頻度不明		消化器 ^{注1)}	食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、消化不良、便秘、腹痛、腹部膨満感、胃炎、胃腸障害、 <u>放屁増加</u>	血液	貧血、白血球減少、血小板減少、 <u>白血球増加、好酸球増加</u>	過敏症 ^{注2)}	発疹、痒痒	肝臓	肝機能異常	腎臓	BUN上昇、 <u>クレアチニン上昇</u>	代謝異常	ケトーシス、CK(CPK)上昇、 <u>乳酸上昇、血中カリウム上昇、血中尿酸増加</u>	その他	全身倦怠感 ^{注1)} 、頭痛、頭重、眠気、味覚異常、浮腫、めまい・ふらつき、 <u>筋肉痛^{注1)}、動悸、発汗、脱力感、空腹感、ビタミンB₁₂減少^{注3)}</u>	<p>(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。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center;">頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>消化器^{注1)}</td> <td>食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、消化不良、便秘、腹痛、腹部膨満感</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td>貧血、白血球減少、血小板減少</td> </tr> <tr> <td>過敏症^{注2)}</td> <td>発疹、痒痒</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>肝機能異常</td> </tr> <tr> <td>代謝異常</td> <td>ケトーシス、CK(CPK)上昇</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>全身倦怠感^{注1)}、頭痛、頭重、眠気、味覚異常、浮腫、めまい・ふらつき、<u>筋肉痛^{注1)}</u></td> </tr> </tbody> </table> <p>注1) 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) 投与を中止すること。</p>	頻度不明		消化器 ^{注1)}	食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、消化不良、便秘、腹痛、腹部膨満感	血液	貧血、白血球減少、血小板減少	過敏症 ^{注2)}	発疹、痒痒	肝臓	肝機能異常	代謝異常	ケトーシス、CK(CPK)上昇	その他	全身倦怠感 ^{注1)} 、頭痛、頭重、眠気、味覚異常、浮腫、めまい・ふらつき、 <u>筋肉痛^{注1)}</u>
頻度不明																															
消化器 ^{注1)}	食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、消化不良、便秘、腹痛、腹部膨満感、胃炎、胃腸障害、 <u>放屁増加</u>																														
血液	貧血、白血球減少、血小板減少、 <u>白血球増加、好酸球増加</u>																														
過敏症 ^{注2)}	発疹、痒痒																														
肝臓	肝機能異常																														
腎臓	BUN上昇、 <u>クレアチニン上昇</u>																														
代謝異常	ケトーシス、CK(CPK)上昇、 <u>乳酸上昇、血中カリウム上昇、血中尿酸増加</u>																														
その他	全身倦怠感 ^{注1)} 、頭痛、頭重、眠気、味覚異常、浮腫、めまい・ふらつき、 <u>筋肉痛^{注1)}、動悸、発汗、脱力感、空腹感、ビタミンB₁₂減少^{注3)}</u>																														
頻度不明																															
消化器 ^{注1)}	食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、消化不良、便秘、腹痛、腹部膨満感																														
血液	貧血、白血球減少、血小板減少																														
過敏症 ^{注2)}	発疹、痒痒																														
肝臓	肝機能異常																														
代謝異常	ケトーシス、CK(CPK)上昇																														
その他	全身倦怠感 ^{注1)} 、頭痛、頭重、眠気、味覚異常、浮腫、めまい・ふらつき、 <u>筋肉痛^{注1)}</u>																														
<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(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。[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。また、妊婦は乳酸アシドーシスを起こしやすい。]</p> <p>(2)授乳中の婦人への投与を避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が認められている。]</p>	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>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。[動物実験で催奇形作用が報告されており、また妊婦は乳酸アシドーシスを起こしやすい。]</p>																														
<p>10. その他の注意</p> <p style="text-align: center;"><u>削除</u></p> <p style="text-align: center;"><u>削除</u></p> <p>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。</p>	<p>10. その他の注意</p> <p>(1)ビグアナイド系薬剤(フェンホルミン1日100mg)を長期間継続使用した場合、食事療法単独の場合と比較して心臓・血管系障害による死亡率が有意に高かったとの報告がある。一方、メホルミンを肥満を伴う2型糖尿病患者に長期間使用した場合、食事療法を主体とした治療の場合と比較して、心筋梗塞、死亡等を有意に減少させたとの報告がある。</p> <p>(2)長期投与によりビタミンB₁₂の吸収不良があらわれることがある。</p> <p>(3)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。</p>																														

2. 改訂理由

平成24年3月19日付厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知、薬食安発0319第1号に基づき、乳酸アシドーシスに関する注意喚起を[警告]、[禁忌]、[重要な基本的注意]、[副作用]の[重大な副作用]の項に追記しました。

また、メトグルコ錠(大日本住友製薬)の「使用上の注意」と、それ以外のメトホルミン製剤の記載を一部合わせるための自主改訂を行いました。

医薬品添付文書改訂情報は機構のインターネット情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)に最新添付文書並びに医薬品安全対策情報(DSU)が掲載されます。あわせてご利用ください。

〔ネルビス錠250mgの改訂後の使用上の注意〕(全文)

(下線_____部:今回改訂箇所)

■ 警 告 ■

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)また、重篤な低血糖症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。

■ 禁忌 (次の患者には投与しないこと) ■

- (1)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)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。〕
 - 3)透析患者(腹膜透析を含む)〔高い血中濃度が持続するおそれがある。〕
 - 4)肝機能障害〔肝臓における乳酸の代謝能が低下する。〕
 - 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〔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
 - 8)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- (2)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、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須である。〕
- (3)重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリン注射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。〕
- (4)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。〕
- (5)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〕
- (6)本剤の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

■ 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)

次に掲げる状態の患者

- (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。〕

- (2)激しい筋肉運動〔低血糖を起こすおそれがある。〕
- (3)感染症〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。〕
- (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〕

2. 重要な基本的注意

- (1)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、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〕
- (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。
- (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、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。
- (5)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。
- (6)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。
- (7)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うえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。
- (8)投与する場合には、少量より開始し、血糖値、尿糖等を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、効果が不十分な場合には、速やかに他の治療法への切り替えを行うこと。

(9)投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、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、体重の推移、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。

3. 相互作用

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
(1)	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、本剤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・中止する等適切な処置を行うこと。	
(2)血糖降下作用を増強する薬剤			
	インスリン製剤 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進薬 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害剤 GLP-1受容体作動薬	併用により低血糖症状が起こることがある。 患者の状態を十分観察しながら投与する。低血糖症状が認められた場合には、通常はショ糖を投与し、α-グルコシダーゼ阻害剤(アカルボース、ボグリボース、ミグリトール)との併用の場合には ブドウ糖 を投与すること。	併用による血糖降下作用の増強
	たん白同化ホルモン剤		機序不明
	グアナチジン		グアナチジンの継続投与によるノルアドレナリン枯渇により血糖が下降すると考えられている。
	サリチル酸剤 アスピリン等		サリチル酸剤の血糖降下作用が考えられている。
	β-遮断剤 プロプラノロール等		β-遮断作用によりアドレナリンを介した低血糖からの回復を遅らせることが考えられている。
	モノアミン酸化酵素阻害剤		モノアミン酸化酵素阻害剤によるインスリン分泌促進、糖新生抑制が考えられている。

	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
(3)血糖降下作用を減弱する薬剤			
	アドレナリン	併用により血糖降下作用が減弱することがある。患者の状態を十分観察しながら投与すること。	アドレナリンによる末梢での糖利用抑制、肝での糖新生促進、インスリン分泌抑制が考えられている。
	副腎皮質ホルモン		副腎皮質ホルモンによる肝での糖新生促進等が考えられている。
	甲状腺ホルモン		甲状腺ホルモンは糖代謝全般に作用し血糖値を変動させると考えられている。
	卵胞ホルモン		卵胞ホルモンには耐糖能を変化させ、血糖を上昇させる作用が認められている。
	利尿剤		利尿剤によるカリウム喪失によりインスリン分泌の低下が考えられている。
	ピラジナミド イソニアジド		機序不明 イソニアジドによる炭水化物代謝阻害が考えられている。
	ニコチン酸 フェノチアジン系薬剤		ニコチン酸による血糖上昇作用が考えられている。 フェノチアジン系薬剤によるインスリン分泌抑制、副腎からのアドレナリン遊離が考えられている。
(4)	有機カチオン輸送系を介して腎排泄される薬剤 シメチジン	併用により本剤又は相手薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。観察を十分にを行い、必要に応じて本剤又は相手薬剤を減量するなど慎重に投与すること。	尿細管輸送系をめぐる競合的な阻害作用による本剤又は相手薬剤の血中濃度上昇が考えられている。

4. 副作用

(1)重大な副作用

1) **乳酸アシドーシス**: 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**: 低血糖症状があらわれることがあるので、患者の状態を十分観察しながら投与する。低血糖症状(初期症状:脱力感、高度の空腹感、発汗等)が認められた場合には通常はショ糖を投与し、 α -グルコシダーゼ阻害剤(アカルボース、ボグリボース、ミグリトール)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。

3) **肝機能障害、黄疸**: AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、 γ -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。

(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。

	頻度不明
消化器 ^{注1)}	食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、消化不良、便秘、腹痛、腹部膨満感、胃炎、胃腸障害、 <u>放屁増加</u>
血液	貧血、白血球減少、血小板減少、 <u>白血球増加</u> 、 <u>好酸球増加</u>
過敏症 ^{注2)}	発疹、痒痒
肝臓	肝機能異常
腎臓	<u>BUN上昇</u> 、 <u>クレアチニン上昇</u>
代謝異常	ケトosis、CK (CPK) 上昇、 <u>乳酸上昇</u> 、 <u>血中カリウム上昇</u> 、 <u>血中尿酸増加</u>
その他	全身倦怠感 ^{注1)} 、頭痛、頭重、眠気、味覚異常、浮腫、めまい・ふらつき、筋肉痛 ^{注1)} 、 <u>動悸</u> 、 <u>発汗</u> 、 <u>脱力感</u> 、 <u>空腹感</u> 、 <u>ビタミンB₁₂減少</u> ^{注3)}

注1) 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) 投与を中止すること。

注3) 長期使用によりビタミンB₁₂の吸収不良があらわれることがある。

5. 高齢者への投与

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。

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。[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。また、妊婦は乳酸アシドーシスを起こしやすい。]

(2) 授乳中の婦人への投与を避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が認められている。]

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。

8. 過量投与

症状: 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、更には穿孔をお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

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。



製造販売元

株式会社 三和化学研究所

名古屋市中区東外堀町35番地 〒461-8631