

－ 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。－

## 使用上の注意改訂のお知らせ

平成24年7月 (No.24-7)

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<sup>®</sup>錠250mg**

**NELBIS<sup>®</sup>**

(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7月10日付厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知、薬食安発0710第1号)

改 訂 後	改 訂 前
4. 副作用 (1)重大な副作用 4)横紋筋融解症: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。	4. 副作用 (1)重大な副作用  該当の記載なし

### 2. 改訂理由

メトホルミン製剤の企業報告に基づき、[副作用]の[重大な副作用]の項に「横紋筋融解症」を追記しました。

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)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、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。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
<b>(2)血糖降下作用を増強する薬剤</b>		
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 <b>ブドウ糖</b> 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。
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。
<b>(3)血糖降下作用を減弱する薬剤</b>		
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
<b>(3)血糖降下作用を減弱する薬剤</b>		
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
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。
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

##### (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ある場合には、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。
- 4)横紋筋融解症:** 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。

	頻度不明
消化器 <sup>注1)</sup>	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、放屁増加
血液	貧血、白血球減少、血小板減少、白血球増加、好酸球増加
過敏症 <sup>注2)</sup>	発疹、瘙痒
肝臓	肝機能異常
腎臓	BUN上昇、クレアチニン上昇
代謝異常	ケトosis、CK(CPK)上昇、乳酸上昇、血中カリウム上昇、血中尿酸増加
その他	全身倦怠感 <sup>注1)</sup> 、頭痛、頭重、眠気、味覚異常、浮腫、めまい・ふらつき、筋肉痛 <sup>注1)</sup> 、動悸、発汗、脱力感、空腹感、ビタミンB <sub>12</sub> 減少 <sup>注3)</sup>

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

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。