

# エクメット配合錠を 適正にご使用いただくために 適正使用ガイド

監修：関西電力病院 総長 清野 裕 先生

選択的DPP-4阻害薬/ビグアナイド系薬配合剤  
[2型糖尿病治療薬]

**エクメット**® 配合錠 LD

薬価基準収載 劇薬 処方箋医薬品 注意—医師等の処方箋により使用すること

EquMet® LD

ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩配合錠

® 登録商標

## 1. 警告

- 1.1 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。[2.2、2.4、2.5、8.2、9.2、9.3、11.1.1参照]
- 1.2 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。[8.2、9.2、9.3、9.8、11.1.1参照]

## 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 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
- 2.2 次に示す患者[乳酸アシドーシスを起こしやすい。][1.1、8.2.1-8.2.3、11.1.1参照]
  - ・乳酸アシドーシスの既往のある患者
  - ・重度の腎機能障害(eGFR30mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満)のある患者又は透析患者(腹膜透析を含む)[9.2.1参照]
  - ・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[嫌氣的解糖の亢進により乳酸産生が増加する。]
  - ・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)
  - ・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。][10.1参照]
- 2.3 糖尿病性ケトアシドーシス、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。]
- 2.4 重度の肝機能障害のある患者[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、肝機能障害が悪化するおそれがある。][1.1、8.2.1、9.3.1参照]
- 2.5 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。][1.1、8.2、11.1.1参照]
- 2.6 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。]
- 2.7 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

エクメット配合錠LD/HD (以下エクメット配合錠) は、DPP-4阻害薬「ビルダグリプチン50mg」とビッグアナイド薬「メトホルミン塩酸塩 (以下メトホルミン) (250mg/500mg)」の両薬剤の特徴を有しており、さらに、配合剤にすることで服薬錠数を減らし、服薬実施率を向上させることを目的に開発されました。エクメット配合錠は、2007年11月にEUで承認されて以降、2015年6月現在、120の国と地域で承認されています。

エクメット配合錠の含有成分であるメトホルミンは、肝の糖産生および消化管からの糖吸収を抑制し、末梢組織のインスリン感受性およびグルコース消費を増加させ、インスリン抵抗性を改善することによって、血糖低下作用を示す薬剤です。メトホルミンは、国内では1961年に発売され、長く臨床の場で使用されています。一方で、投与に際して注意が必要な副作用として、乳酸アシドーシスがあります。メトホルミンに関連した乳酸アシドーシスの罹患率は、人口10万人・年あたり3.3~9.7人、メトホルミンを使用した日本人2型糖尿病患者の罹患率は、人口10万人・年あたり5.95人と報告されています。一方、メトホルミンを使用していない2型糖尿病患者での罹患率は、人口10万人・年あたり4.8~9.9人と報告されており、両者に差はないとされています<sup>1)</sup>が、メトホルミンが適正に使用されない場合には乳酸アシドーシスのリスクは高まります。

我が国では乳酸アシドーシスの発現を避けるために、2012年2月1日に「ビッグアナイド薬の適正使用に関するRecommendation」が公表されました。現在、本邦で使用されているビッグアナイド薬のほとんどがメトホルミンであることや、内外の安全性に関するエビデンスについても、メトホルミンに関するものがほとんどであることに鑑み、「メトホルミンの適正使用に関するRecommendation」に名称が変更となりました(2016年5月12日改訂)。本Recommendationの序文には、「我が国のビッグアナイド薬の投与患者において、諸外国と比べて必ずしも頻度は高くはないものの乳酸アシドーシスが報告されている。乳酸アシドーシスは、しばしば予後不良で、死亡例も報告されており、迅速かつ適切な治療を必要とする。ビッグアナイド薬の投与患者における乳酸アシドーシス症例を検討したところ、以下の特徴が認められた。すでに各剤の添付文書において禁忌や慎重投与となっている事項に違反した例がほとんどであり、添付文書遵守の徹底がまず必要と考えられた。尚、投与量や投与期間に一定の傾向は認められず、低用量の症例や、投与開始直後あるいは数年後に発現した症例も報告されていた。」と記載されていることから、エクメット配合錠においても同様に、適正使用の徹底が不可欠であるといえます。また、メトホルミンの最も発現頻度の高い副作用とされている消化器症状は、乳酸アシドーシスの初期症状である可能性も高いことから、あわせて注意が必要となります。

一方で、低血糖は2型糖尿病治療を行う上で、常に注意が必要な副作用であり、エクメット配合錠を安全に使用するためにも、再度確認しておく必要があります。

本冊子では、エクメット配合錠を適正にご使用いただくために、特に重要と考えられる乳酸アシドーシス、消化器症状、低血糖について解説いたします。本冊子および最新の電子化された製品添付文書を熟読いただいた上で、エクメット配合錠をご処方ください。

1) 日本糖尿病学会 編・著：糖尿病診療ガイドライン2019, p332-333, 南江堂, 2019

監修：関西電力病院 総長 清野 裕 先生

エクメット配合錠投与にあたっての注意事項

乳酸アシドーシス

消化器症状

低血糖

エクメット配合錠の安全性

適正使用のための資料



|            |                                       |    |
|------------|---------------------------------------|----|
| <b>第1章</b> | <b>エクメット配合錠投与にあたっての注意事項</b>           | 3  |
| <b>第2章</b> | <b>乳酸アシドーシス</b>                       | 5  |
|            | I. メトホルミンの適正使用に関するRecommendation      | 5  |
|            | II. 基本情報                              | 7  |
|            | 1) 乳酸アシドーシスとは(症状・診断)                  | 7  |
|            | 2) 乳酸アシドーシスが起こりやすい患者および状態             | 9  |
|            | 3) 乳酸アシドーシスの発症メカニズム                   | 10 |
|            | 4) 乳酸アシドーシスと脱水                        | 11 |
|            | 5) 乳酸アシドーシスとシックデイ                     | 11 |
|            | III. 安全に使用するためのポイント                   | 13 |
|            | 1) 腎機能障害患者(透析患者を含む)                   | 15 |
|            | 2) 脱水、シックデイ、過度のアルコール摂取などの患者への説明が必要な状態 | 18 |
|            | 3) 心血管・肺機能障害、手術前後、肝機能障害などの患者          | 21 |
|            | 4) 高齢者                                | 23 |
| <b>第3章</b> | <b>消化器症状</b>                          | 25 |
|            | I. 消化器症状とは                            | 25 |
|            | II. 安全に使用するためのポイント                    | 25 |
| <b>第4章</b> | <b>低血糖</b>                            | 27 |
|            | I. 低血糖とは                              | 27 |
|            | II. 安全に使用するためのポイント                    | 28 |
| <b>第5章</b> | <b>エクメット配合錠の安全性</b>                   | 31 |
|            | I. 国内臨床試験における副作用発現状況                  | 31 |
| <b>第6章</b> | <b>適正使用のための資材</b>                     | 32 |

# 第1章 エフメット配合錠投与にあたっての注意事項

本剤の使用上の注意のうち、投与時に注意していただきたい事項は以下のとおりです。

## 1. 警告

|  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> 乳酸アシドーシスを起こしやすい患者 | 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。                                  |
| <input type="checkbox"/> 腎機能障害             | 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。                                 |
| <input type="checkbox"/> 肝機能障害             | 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。                                 |
| <input type="checkbox"/> 高齢者(特に75歳以上)      | 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。 |



| 2. 禁忌 (以下の患者さんには投与しないでください)   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> 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                                    | 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には投与しないこと。                     |
| <input type="checkbox"/> 乳酸アシドーシスの既往のある患者   | 乳酸アシドーシスの既往のある患者には投与しないこと。                                    |
| <input type="checkbox"/> 重度の腎機能障害 (eGFR30mL/min/1.73m <sup>2</sup> 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。                                |
| <input type="checkbox"/> 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   | 嫌氣的解糖の亢進により乳酸産生が増加する。   |
| <input type="checkbox"/> 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)                | 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)には投与しないこと。 |
| <input type="checkbox"/> 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。                            |
| <input type="checkbox"/> 糖尿病性ケトアシドーシス、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。                                  |
| <input type="checkbox"/> 重度の肝機能障害のある患者  | 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、肝機能障害が悪化するおそれがある。         |
| <input type="checkbox"/> 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。           |
| <input type="checkbox"/> 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。  |
| <input type="checkbox"/> 妊婦又は妊娠している可能性のある女性   | 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。                                  |

### I. メトホルミンの適正使用に関するRecommendation

「メトホルミンの適正使用に関するRecommendation」が作成され、日本糖尿病学会および日本糖尿病協会のホームページにて公開されています。

([http://www.fa.kyorin.co.jp/jds/uploads/recommendation\\_metformin.pdf](http://www.fa.kyorin.co.jp/jds/uploads/recommendation_metformin.pdf))

本剤を安全に使用するためにも「メトホルミンの適正使用に関するRecommendation」の内容をご確認の上、ご使用いただけますと幸いです。

### メトホルミンの適正使用に関するRecommendation

2012年2月1日 第一版  
2014年3月28日 改訂  
2016年5月12日 改訂  
2019年8月5日 改訂  
2020年3月18日 改訂

我が国のビグアナイド薬の投与患者において、諸外国と比べて必ずしも頻度は高くはないものの乳酸アシドーシスが報告されている。乳酸アシドーシスは、しばしば予後不良で、死亡例も報告されており、迅速かつ適切な治療を必要とする。ビグアナイド薬の投与患者における乳酸アシドーシス症例を検討したところ、以下の特徴が認められた。すでに各剤の添付文書において禁忌や慎重投与となっている事項に違反した例がほとんどであり、添付文書遵守の徹底がまず必要と考えられた。尚、投与量や投与期間に一定の傾向は認められず、低用量の症例や、投与開始直後あるいは数年後に発現した症例も報告されていた。このような現状に鑑み、乳酸アシドーシスの発現を避けるためには、投与にあたり患者の病態・生活習慣などから薬剤の効果や副作用の危険性を勘案した上で適切な患者を選択し、患者に対して服薬や生活習慣などの指導を十分に行うことが重要である。以上のような観点から、2012年2月1日に「ビグアナイド薬の適正使用に関する委員会」からRecommendationを行った。その一部を2014年3月28日に改訂した。その後、本邦で使用されているビグアナイド薬のほとんどがメトホルミンであることや、内外の安全性に関するエビデンスについても、メトホルミンに関するものがほとんどであることに鑑み、本Recommendationも「メトホルミンの適正使用に関するRecommendation」とすることとしたが、多くの留意点はメトホルミンの配合薬や他のビグアナイド薬についても該当するものと考えられる。特に、2016年4月8日にFDAからDrug Safety Communicationが出されたことを受け、従来のクレアチニンによる腎機能評価から推定糸球体濾過量eGFRによる評価へ変更することを主にしたアップデートを2016年5月12日に行った。我が国においても2019年6月18日に厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課より、メトホルミンに関して腎機能と使用要件等を主な変更内容とする「使用上の注意」改訂が必要である旨が発せられ、メトホルミン製剤およびメトホルミン成分を含有する配合錠の添付文書改訂が行われた。改訂された添付文書の内容は、2016年5月12日改訂の本Recommendationと大きく異なるものではないが、いくつかの注意点等について2019年8月5日に記載をアップデートした。2020年3月18日の改訂においては、ヨード造影剤投与時のメトホルミンの扱いについての記載を改訂した。

乳酸アシドーシスの症例に多く認められた特徴

- 1) 腎機能障害患者(透析患者を含む)
- 2) 脱水、シックデイ、過度のアルコール摂取など、患者への注意・指導が必要な状態
- 3) 心血管・肺機能障害、手術前後、肝機能障害などの患者
- 4) 高齢者

高齢者だけでなく、比較的若年者でも少量投与でも、上記の特徴を有する患者で、乳酸アシドーシスの発現が報告されていることに注意。

[Recommendation]

**まず、経口摂取が困難な患者や寝たきりなど、全身状態が悪い患者には投与しないことを大前提とし、以下の事項に留意する。**

### 1) 腎機能障害患者(透析患者を含む)

メトホルミン製剤の使用に当たっては、腎機能を推定糸球体濾過量eGFRで評価し、eGFRが30 (mL/分/1.73m<sup>2</sup>) 未満の高度腎機能障害の患者ではメトホルミンは禁忌である。eGFRが30~45の場合にはリスクとベネフィットを勘案して慎重投与とする。また、eGFRが30~60の中等度腎機能障害の患者では、腎機能に応じて添付文書上の最高用量の目安を参考に用量を調整する。eGFRが30~60の患者では、ヨード造影剤投与後48時間はメトホルミンを再開せず、腎機能の悪化が懸念される場合にはeGFRを測定し腎機能を評価した後に再開する。ただし、脱水、ショック、急性心筋梗塞、重症感染症の場合などやヨード造影剤の併用なども含め、eGFRは急激に低下することがあるので適切なタイミングで腎機能をチェックする。さらに、腎血流量を低下させる薬剤(レニン・アンジオテンシン系の阻害薬、利尿薬、NSAIDsなど)の使用などにより腎機能が急激に悪化する場合があるので、メトホルミン製剤使用中の患者では腎機能を頻回にチェックする。

### 2) 脱水、シックデイ、過度のアルコール摂取などの患者への注意・指導が必要な状態

全てのメトホルミンは、脱水、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、過度のアルコール摂取の患者で禁忌である。利尿作用を有する薬剤(利尿剤、SGLT2阻害薬等)との併用時には、特に脱水に対する注意が必要である。

以下の内容について患者に注意・指導する。また患者の状況に応じて家族にも指導する。シックデイの際には脱水が懸念されるので、いったん服薬を中止し、主治医に相談する。脱水を予防するために日常生活において適度な水分摂取を心がける。アルコール摂取については、過度の摂取患者では禁忌であり、摂取を適量にとどめるよう指導する。また、肝疾患などのある症例では禁酒させる。

### 3) 心血管・肺機能障害、手術前後、肝機能障害などの患者

全てのメトホルミンは、高度の心血管・肺機能障害(ショック、急性うっ血性心不全、急性心筋梗塞、呼吸不全、肺塞栓など低酸素血症を伴いやすい状態)、外科手術(飲食物の摂取が制限されない小手術を除く)前後の患者には禁忌である。また、メトホルミンでは軽度~中等度の肝機能障害には慎重投与である。

### 4) 高齢者

メトホルミンは高齢者では慎重に投与する。高齢者では腎機能、肝機能の予備能が低下していることが多いことから定期的に腎機能(eGFR)、肝機能や患者の状態を慎重に観察し、投与量の調節や投与の継続を検討しなければならない。特に75歳以上の高齢者ではより慎重な判断が必要である。

#### 「ビッグアミド薬の適正使用に関する委員会」

|                            |       |
|----------------------------|-------|
| 京都大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌・栄養内科学 | 稲垣暢也  |
| 国立国際医療研究センター 糖尿病研究センター     | 植木浩二郎 |
| 川崎医科大学・川崎医療福祉大学            | 加来浩平  |
| 東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・代謝内科     | 門脇孝   |
| 関西電力病院                     | 清野裕   |
| 旭川医科大学 内科学講座 病態代謝内科学分野     | 羽田勝計  |

以上

### II. 基本情報

#### 1) 乳酸アシドーシスとは(症状・診断)

- 乳酸アシドーシスは、種々の原因によって血中に乳酸が増加する結果、著しい代謝性アシドーシスを起こして昏睡に陥る予後不良の疾患です。

#### 【乳酸アシドーシスの症状】

- 乳酸アシドーシスの主な症状は、中枢神経の障害による症状と消化器症状であり、傾眠から昏睡に至る意識障害、食欲不振、嘔気・嘔吐、腹痛、倦怠感、筋肉痛などがみられます。また、乳酸アシドーシスが重症化すると過呼吸、Kussmaul呼吸(異常に深大な呼吸が規則正しく続く状態)を示し、ショック状態に至ります。

【意識障害】



【食欲不振】



【嘔気・嘔吐】



【腹痛】



など

【過呼吸】



【ショック状態】



など

重症化

- このような意識障害や消化器症状がみられた場合、脱水症状の有無を確認し、乳酸アシドーシス診断のために血糖、アニオンギャップ(AG)、血中乳酸、血中ピルビン酸の測定、尿検査、血液ガス分析などを行います。

## 【乳酸アシドーシスの診断】

- 乳酸アシドーシスの診断基準は、「血中乳酸値45mg/dL (5mmol/L) 超」、「血液pH7.35未満」であり、「血漿重炭酸塩 ( $\text{HCO}_3^-$ ) 濃度低下」も重要な所見です。
- また、AGの増加 (25mmol/L以上) も乳酸アシドーシス診断の指標の1つになりますが、AGの増加は糖尿病性ケトアシドーシスや腎不全でもみられるため、血中乳酸とピルビン酸の比 (L/P比) の増加 (10超) が鑑別の参考になります。

日本糖尿病学会 編・著：糖尿病診療ガイドライン2019, p332-333, 南江堂, 2019  
門脇孝 編：糖尿病学 基礎と臨床, p1004-1008, 西村書店, 2007  
清水一紀ほか：日本臨牀 70 (Suppl 3), 433-437, 2012

### 用語解説 アニオンギャップ (AG)

アニオンギャップは、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Cl}^-$ 、 $\text{HCO}_3^-$ など、生体内で検査可能なイオンにおける、陽イオンと陰イオンの差の指標で、陰イオンギャップとも呼ばれます。そのため、糖尿病性ケトアシドーシスや乳酸アシドーシスなどで生体内に陰イオンが蓄積すると、アニオンギャップが増加します。アニオンギャップは  $[\text{Na}^+] - [\text{Cl}^-] - [\text{HCO}_3^-]$  の式で求められ、基準範囲は8~16mmol/Lです。

落合慈之 編：糖尿病・代謝・栄養疾患ビジュアルブック, p59, 学研, 2010  
金井正光 編：臨床検査法提要 (改訂第33版), p633, 金原出版, 2010



## 2) 乳酸アシドーシスが起これやすい患者および状態

- 乳酸アシドーシスが起これやすい患者および状態は、「腎機能障害患者(透析患者を含む)」、「脱水、シックデイ(☞p.11参照)、過度のアルコール摂取などの患者への注意・指導が必要な状態」、「心血管・肺機能障害、手術前後、肝機能障害などの患者」、「高齢者」です。

### 腎機能障害患者 (透析患者を含む)

- 重度の腎機能障害 (eGFR30mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満)のある患者または透析患者(腹膜透析を含む)には禁忌となっています<sup>1)</sup>
- 中等度の腎機能障害のある患者 (eGFR30mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上60mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満)では、ビルダグリプチンおよ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します<sup>1)</sup>
- 脱水、ショック、急性心筋梗塞、重症感染症の場合などやヨード造影剤の併用なども含め、推定糸球体濾過量 (eGFR) は急激に低下することがあるので適切なタイミングで腎機能をチェックしてください<sup>2)</sup>



### 脱水、シックデイ、 過度のアルコール摂取などの 患者への注意・指導が必要な状態<sup>2)</sup>

- 利尿作用を有する薬剤 (利尿剤、SGLT2阻害薬等)との併用時には、特に脱水に対する注意が必要となります
- シックデイの際には脱水が懸念されるので、いったん服薬を中止し医師に相談するよう指導してください
- 脱水を予防するために、日常生活において適度な水分摂取を心がけるよう指導してください



### 心血管・肺機能障害、手術前後、 肝機能障害などの患者<sup>2)</sup>

- 高度の心血管・肺機能障害 (ショック、急性うっ血性心不全、急性心筋梗塞、呼吸不全、肺塞栓など低酸素血症を伴いやすい状態)、外科手術 (飲食物の摂取が制限されない小手術を除く) 前後の患者、重度の肝機能障害患者には禁忌となっています
- 軽度～中等度の肝機能障害には慎重投与となっています



### 高齢者<sup>2)</sup>

- 高齢者では腎機能、肝機能の予備能が低下していることが多いため、定期的に腎機能 (eGFR)、肝機能および患者の状態を慎重に観察し、投与量の調節や投与の継続を検討してください
- 特に75歳以上の高齢者では、より慎重な判断が必要です



注)「メトホルミンの適正使用に関するRecommendation」における腎機能障害患者(透析患者を含む)に関する記載事項<sup>2)</sup>

- メトホルミン製剤の使用に当たっては、腎機能を推定糸球体濾過量eGFRで評価し、eGFRが30 (mL/分/1.73m<sup>2</sup>)未満の高度腎機能障害の患者ではメトホルミンは禁忌である。
- eGFRが30～45の場合にはリスクとベネフィットを勘案して慎重投与とする。また、eGFRが30～60の中等度腎機能障害の患者では、腎機能に応じて添付文書上の最高用量の目安を参考に用量を調整する。
- eGFRが30～60の患者では、ヨード造影剤投与後48時間はメトホルミンを再開せず、腎機能の悪化が懸念される場合にはeGFRを測定し腎機能を評価した後に再開する。ただし、脱水、ショック、急性心筋梗塞、重症感染症の場合などやヨード造影剤の併用なども含め、eGFRは急激に低下することがあるので適切なタイミングで腎機能をチェックする。さらに、腎血流量を低下させる薬剤(レニン・アンジオテンシン系の阻害薬、利尿薬、NSAIDsなど)の使用などにより腎機能が急激に悪化する場合があるので、メトホルミン製剤使用中の患者では腎機能を頻回にチェックする。

1) エクメット配合錠製品添付文書2022年4月改訂(第3版)

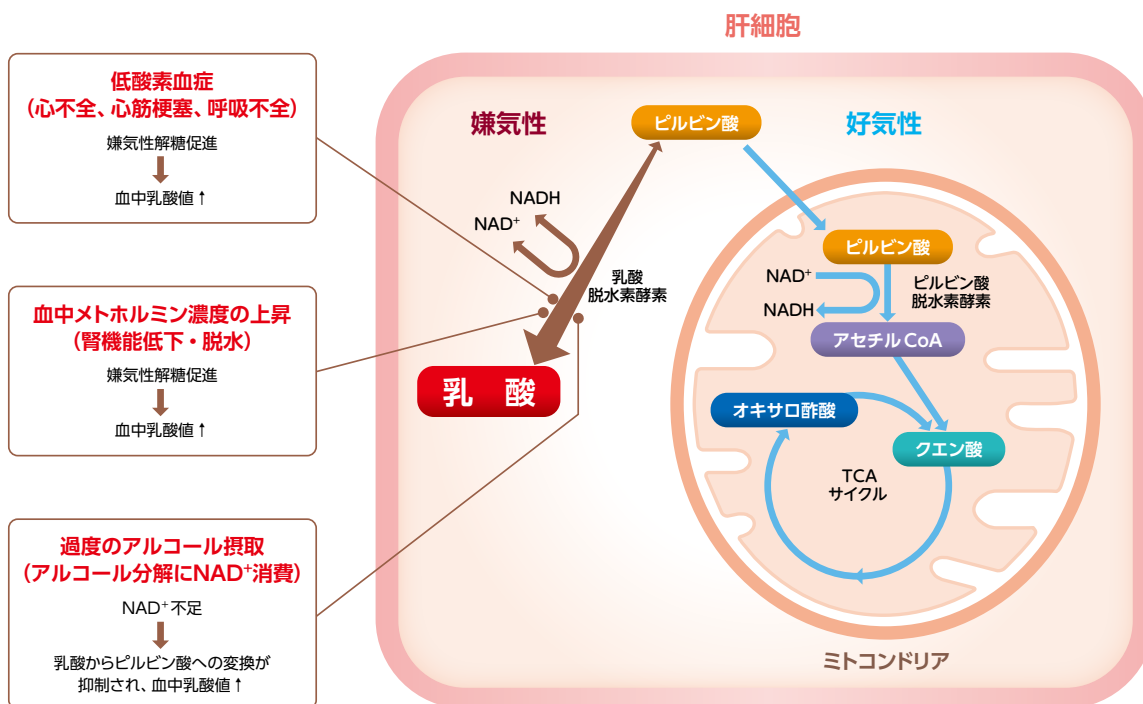
2) メトホルミンの適正使用に関するRecommendation(2020年3月18日改訂)



### 3) 乳酸アシドーシスの発症メカニズム

- 乳酸アシドーシスは、種々の原因によって血中に乳酸が増加し、血液が酸性に傾く状態です。
- 解糖系においてグルコースは、ピルビン酸に変換されます。ピルビン酸は好気性条件下ではミトコンドリア内でアセチルCoAに変換され、TCAサイクル(クエン酸回路)に入り、酸化的リン酸化によりATPが産生されます。一方で、嫌気性条件下では、ピルビン酸は乳酸脱水素酵素によって乳酸へと変換されます(嫌気性解糖)。
- 「心不全、心筋梗塞、呼吸不全などによる低酸素血症」では、嫌気性解糖が促進され、ピルビン酸から乳酸への代謝に傾く結果、血中乳酸濃度が上昇して、乳酸アシドーシスが起きます。
- 「腎機能低下や脱水に伴い、血中メトホルミン濃度が上昇した場合」も、メトホルミンによって嫌気性解糖が促進し、血中乳酸濃度が上昇して、乳酸アシドーシスが起きます。
- 「過度にアルコールを摂取した場合」にも、アルコールを分解する過程でNAD<sup>+</sup>が消費されるため、乳酸からピルビン酸への変換に必要なNAD<sup>+</sup>が不足し、血中乳酸濃度が上昇して乳酸アシドーシスが起きます。

平井完史ほか: 日本臨床 60 (Suppl 4), 602-605, 2002  
金子至寿佳: NIKKEI Drug Information 183, 47-49, 2013



金子至寿佳先生 監修：平井完史ほか: 日本臨床 60 (Suppl 4), 602-605, 2002より作図

#### 用語解説 NAD<sup>+</sup>(ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド)

NAD<sup>+</sup>は体内ではビタミンの一種であるナイアシンから生成される補酵素です。一般に、NAD<sup>+</sup>を補酵素とする脱水素酵素は、代謝の酸化経路、特に解糖、クエン酸回路、ミトコンドリアの呼吸鎖などにおける酸化還元反応を触媒しています。NAD<sup>+</sup>は乳酸をピルビン酸に変換するために重要であり、細胞内にNADHがNAD<sup>+</sup>よりも過剰に存在した場合、結果として乳酸が蓄積することとなります。

上代淑人 編: イラストレイテッド ハーパー・生化学(原書28版), p118, 丸善, 2011  
塚本和久: 医学のあゆみ(別冊), 277-280, 2004

### 4) 乳酸アシドーシスと脱水

- エクメット配合錠投与時に脱水が起こると、血中のメトホルミン濃度の上昇や、循環不全による低酸素状態によって、嫌気性解糖が促進され、乳酸アシドーシスが起こりやすくなります (p.10参照)。
- ビグアナイド系糖尿病薬投与時にSGLT2阻害薬を併用する場合には、脱水と乳酸アシドーシスに対する十分な注意を払う必要があります [「メトホルミンの適正使用に関するRecommendation」 ([http://www.fa.kyorin.co.jp/jds/uploads/recommendation\\_metformin.pdf](http://www.fa.kyorin.co.jp/jds/uploads/recommendation_metformin.pdf))] (p.5、6参照)。

### 5) 乳酸アシドーシスとシックデイ

#### 「シックデイ」に関する注意喚起を 患者やその家族に行ってください。

糖尿病患者が治療中に発熱、下痢、嘔吐や、食欲不振のため、  
血糖マネジメントが著しく困難な状態に陥るときのことを「シックデイ」と呼びます。



「シックデイ」では…  
脱水が起こりやすく、**乳酸アシドーシスを起こす可能性があるため、**  
**エクメット配合錠の投与をいったん中止し、**医師に相談するように  
説明してください。

- シックデイでは、インスリンの欠乏やインスリン拮抗ホルモン(グルカゴン、カテコラミン、コルチゾールなど)の過剰分泌が起こるため、肝臓でのグリコーゲン分解、糖新生の亢進、脂肪組織での脂肪分解の促進、骨格筋での糖取り込みの低下がみられ、結果として、高血糖や高ケトン血症がもたらされます。
- シックデイの主な疾患として、呼吸器感染症や消化器疾患があります。呼吸器感染症では発熱がみられ、一般的に血糖値は上昇します。一方、消化器疾患では腹痛、下痢、嘔吐がみられ、食事や水分を摂取できないことがあるため、低血糖や脱水により糖尿病性昏睡をきたすこともあります。

### シックデイの主な疾患

- |   |   |
|---|---|
| 1. 呼吸器感染症 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ かぜ症候群(鼻・咽頭・喉頭)</li> <li>・ 急性気管支炎</li> <li>・ 急性肺炎</li> <li>・ インフルエンザ</li> </ul> | 3. 皮膚感染症  |
| 2. 尿路系疾患 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 尿道炎</li> <li>・ 膀胱炎</li> <li>・ 腎盂腎炎</li> <li>・ 尿路結石症(腎・尿管・膀胱)</li> </ul>         | 4. 消化器疾患 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 急性胃炎</li> <li>・ 胃潰瘍、十二指腸潰瘍</li> <li>・ 急性腸炎(小腸・大腸)</li> <li>・ 急性肝炎</li> <li>・ 胆石症</li> <li>・ 急性膵炎</li> </ul> |
|   | 5. 外傷、火傷、凍傷など   |

- また、シックデイでは、脱水が懸念されるため、ビッグアナイド系糖尿病薬投与時には、乳酸アシドーシスの発現に注意が必要となります。

門脇孝 編：糖尿病研修ノート(改訂第2版), p523-526, 診断と治療社, 2014

長嶋一昭, 稲垣暢也: 糖尿病の最新治療 5(2), 78-82, 2014

久富昭孝: 日本臨床 70(Suppl 3), 809-813, 2012

日本糖尿病学会 編・著: 糖尿病治療の手びき(改訂第58版), p102, 日本糖尿病協会・南江堂, 2020

日本糖尿病学会 編・著: 糖尿病療養指導の手びき(改訂第5版), p161, 南江堂, 2015

### Ⅲ. 安全に使用するためのポイント

#### 【乳酸アシドーシスが起こりやすい患者および状態】

乳酸アシドーシスの発現を避けるためには、**経口摂取が困難な患者や寝たきりなど、全身状態が悪い患者には投与しないことが大前提**となります。また、ビグアナイド薬により乳酸アシドーシスの発現がみられた症例の多くは、以下の患者および状態でした。

- 腎機能障害患者(透析患者を含む)
- 脱水、シックデイ、過度のアルコール摂取などの患者への注意・指導が必要な状態
- 心血管・肺機能障害、手術前後、肝機能障害などの患者
- 高齢者

メトホルミンの適正使用に関するRecommendation (2020年3月18日改訂)

#### 【乳酸アシドーシスの対処法】

- ・ エクメット配合錠の投与を中止する。
- ・ 急性循環不全の場合は、ショック状態の改善を図り、組織循環・酸素供給の確保を行う。
- ・ 病態に応じて、酸素投与、人工呼吸管理、細胞外液補充、昇圧薬投与などを行う。
- ・ ビグアナイド薬に関連した乳酸アシドーシスでは、血液透析が有効であるとの報告がある。

日本糖尿病学会 編・著：糖尿病診療ガイドライン2019, p332-333, 南江堂, 2019より改変

## 【国内臨床試験における「乳酸アシドーシス」の発現状況】

国内で実施された臨床試験では、ビルダグリプチンおよびメトホルミン塩酸塩を投与された241例において、乳酸アシドーシスは認められませんでした。なお、エクメット配合錠の国内臨床試験1303試験では、血中乳酸増加がエクメット配合錠群で2例、対照群(ビルダグリプチン50mg/プラセボ配合錠群)で2例に認められ、いずれも重症度は軽度、無症候性、乳酸アシドーシスの診断基準(血中乳酸値45mg/dL)を超えない上昇であり、無治療で回復しました。

承認時評価資料

### 1) 腎機能障害患者(透析患者を含む)

メトホルミンは主に腎臓から排泄されるため、腎機能障害がみられると、メトホルミンの排泄が遅延し、血中濃度の高い状態が持続する可能性があり、乳酸アシドーシスが起こりやすくなります。

日本腎臓学会・日本医学放射線学会・日本循環器学会共同の「腎障害患者におけるヨード造影剤使用に関するガイドライン 2018」では、「ヨード造影剤の投与により一過性に腎機能が低下した場合、ビグアナイド系糖尿病薬の腎排泄が減少し、乳酸の血中濃度が上昇することで、乳酸アシドーシスを起こす危険性があると考えられる」と記載されています。

#### 投与のポイント

- **重度の腎機能障害 (eGFR30mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満) のある患者または透析患者 (腹膜透析を含む) には禁忌である<sup>1)</sup>。**
- **中等度の腎機能障害のある患者 (eGFR30mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上60mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満) では、ビルダグリプチンおよ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<sup>1)</sup>。**
- **脱水、ショック、急性心筋梗塞、重症感染症の場合などやヨード造影剤の併用なども含め、推定糸球体濾過量 (eGFR) は急激に低下することがあるので適切なタイミングで腎機能をチェックする<sup>2)</sup>。**

#### 【ヨード造影剤使用時の注意点】

- **ヨード造影剤使用時には、検査前に本剤の投与を一時的に中止する<sup>※、1)</sup> (ただし、緊急に検査を行う必要がある場合を除く)。**

※：主治医は必要に応じて、適切な血糖管理を行う。ヨード造影剤との相互作用が認められていない糖尿病用薬の使用を検討する (ビグアナイド系薬以外)。なお、エクメット配合錠の有効成分の一つであるビルダグリプチンは、現在、電子化された添付文書上ヨード造影剤との相互作用は認められていないが、使用にあたっては安全性に十分注意すること。

- **ヨード造影剤投与後48時間は本剤の投与を再開しない<sup>1)</sup>。**
- **投与再開時には、患者の状態に注意する<sup>1)</sup>。**

1) エクメット配合錠製品添付文書2022年4月改訂 (第3版)

2) メトホルミンの適正使用に関するRecommendation (2020年3月18日改訂)



## 【製品添付文書における記載事項】

### 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

#### 2.2 重度の腎機能障害(eGFR30mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満)のある患者又は透析患者(腹膜透析を含む)

### 8. 重要な基本的注意

- 8.2 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。
- 8.2.1 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。
- 8.2.4 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。

### 参考

#### 「メトホルミンの適正使用に関するRecommendation」における記載事項(抜粋)

##### 1) 腎機能障害患者(透析患者を含む)

メトホルミン製剤の使用に当たっては、腎機能を推定糸球体濾過量eGFRで評価し、eGFRが30(mL/分/1.73m<sup>2</sup>)未満の高度腎機能障害の患者ではメトホルミンは禁忌である。eGFRが30~45の場合にはリスクとベネフィットを勘案して慎重投与とする。また、eGFRが30~60の中等度腎機能障害の患者では、腎機能に応じて添付文書上の最高用量の目安を参考に用量を調整する。eGFRが30~60の患者では、ヨード造影剤投与後48時間はメトホルミンを再開せず、腎機能の悪化が懸念される場合にはeGFRを測定し腎機能を評価した後に再開する。ただし、脱水、ショック、急性心筋梗塞、重症感染症の場合などやヨード造影剤の併用なども含め、eGFRは急激に低下することがあるので適切なタイミングで腎機能をチェックする。さらに、腎血流量を低下させる薬剤(レニン・アンジオテンシン系の阻害薬、利尿薬、NSAIDsなど)の使用などにより腎機能が急激に悪化する場合があるので、メトホルミン製剤使用中の患者では腎機能を頻回にチェックする。

メトホルミンの適正使用に関するRecommendation(2020年3月18日改訂)

### 【「腎障害患者におけるヨード造影剤使用に関するガイドライン 2018」におけるクリニカルクエスチョン(CQ)と推奨事項(抜粋)】

#### CQ③-8 ビグアナイドの使用は乳酸アシドーシスのリスクを増加させるか？

**回答** ヨード造影剤の投与により一過性に腎機能が低下した場合、乳酸アシドーシスを発症するリスクとなる。ヨード造影剤を投与する場合には、CIN(造影剤腎症)のリスクを考慮したうえで緊急検査時を除きビグアナイド系糖尿病薬を一時的に休薬するなど、適切な処置を行うことを推奨する。

エビデンスレベル：V

推奨グレード：C2

#### 背景

ビグアナイド系糖尿病薬による最も重篤な副作用に乳酸アシドーシスがある。ヨード造影剤の投与により一過性に腎機能が低下した場合、ビグアナイド系糖尿病薬の腎排泄が減少し、乳酸の血中濃度が上昇することで、乳酸アシドーシスを起こす危険性があると考えられている。

#### ● エビデンスレベル

- レベルI : システマティックレビュー/RCTのメタ解析
- レベルII : 1つ以上のランダム化比較試験
- レベルIII : 非ランダム化比較試験
- レベルIVa : コホート研究
- レベルIVb : 症例対照研究、横断研究
- レベルV : 症例報告、ケースシリーズ
- レベルVI : 患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

#### ● 推奨グレード

- グレードA : 強い科学的根拠があり、行うように強く勧められる
- グレードB : 科学的根拠があり、行うように勧められる
- グレードC1 : 科学的根拠はないが、行うように勧められる
- グレードC2 : 科学的根拠はないが、行うように勧められない
- グレードD : 無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないように勧められる

日本腎臓学会・日本医学放射線学会・日本循環器学会 編：腎障害患者におけるヨード造影剤使用に関するガイドライン 2018, p18-19, 東京医学社, 2018

## 2) 脱水、シックデイ、過度のアルコール摂取などの患者への説明が必要な状態

脱水や脱水状態が懸念される状態、シックデイ(※p.11参照)、または過度のアルコール摂取時は、血中乳酸濃度が上昇しやすいため、乳酸アシドーシスが起こりやすくなります(※p.10参照)。

### 投与のポイント

- **脱水、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、過度のアルコール摂取の患者には投与しない。**
- **利尿作用を有する薬剤(利尿剤、SGLT2阻害薬等)との併用時には、特に脱水に対する注意が必要である。**
- **シックデイの際には脱水が懸念されるので、いったん服薬を中止し、医師に相談するように指導する。**
- **脱水を予防するために日常生活において適度な水分摂取を心がけるように指導する。**
- **アルコール摂取については、過度の摂取患者では禁忌であり、摂取を適量にとどめるように指導する。(肝疾患などのある症例は禁酒)**

メトホルミンの適正使用に関するRecommendation(2020年3月18日改訂)

### 【製品添付文書における記載事項】

#### 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

##### 2.2 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)

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。]

#### 8. 重要な基本的注意

8.2 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。

8.2.2 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。

8.2.3 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、いったん服用を中止し、医師に相談すること。
- ・乳酸アシドーシスの症状(胃腸障害、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。

#### 参考

#### 「メトホルミンの適正使用に関するRecommendation」における記載事項(抜粋)

##### 2) 脱水、シックデイ、過度のアルコール摂取などの患者への注意・指導が必要な状態

全てのメトホルミンは、脱水、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、過度のアルコール摂取の患者で禁忌である。利尿作用を有する薬剤(利尿剤、SGLT2阻害薬等)との併用時には、特に脱水に対する注意が必要である。

以下の内容について患者に注意・指導する。また患者の状況に応じて家族にも指導する。シックデイの際には脱水が懸念されるので、いったん服薬を中止し、主治医に相談する。脱水を予防するために日常生活において適度な水分摂取を心がける。アルコール摂取については、過度の摂取患者では禁忌であり、摂取を適量にとどめるよう指導する。また、肝疾患などのある症例では禁酒させる。

メトホルミンの適正使用に関するRecommendation(2020年3月18日改訂)

## 【シックデイ対策の原則】

- シックデイ時には、スルホニルウレア剤(SU薬)、ビグアナイド薬、SGLT2阻害薬などの経口血糖降下薬の服用を中止して、直ちに主治医に連絡し指示を受けるように普段から患者に説明する。インスリン治療中の患者は、発熱、消化器症状などで食事が摂れない場合でも、自己判断でインスリン注射を中断せず、必ず医療機関を受診するように説明する。
- 十分な水分の摂取により、脱水を防ぐように説明する(来院した患者には、点滴注射にて生理食塩水1~1.5L/日を補給する)。
- 食欲がないときは、日頃食べ慣れていて口当たりがよく、消化のよい食べ物(例えば、おかゆ、クラッカー、ジュース、アイスクリームなど)を選び、できるだけ摂取するように説明する(絶食しないようにする)。特に、炭水化物と水分の摂取を優先する。
- 自己測定により、血糖値の動きを3~4時間に1回ずつ測定し、血糖値200mg/dLを超えてさらに上昇の傾向がみられたら、その都度、速効型または超速効型インスリンを2~4単位追加するように説明する。
- 来院時には、必ず尿中ケトン体の測定を行う。

## 【シックデイ時に入院加療が早急に必要な場合】

- 嘔吐、下痢が止まらず、食物摂取不能のとき
- 高熱が続き、尿中ケトン体強陽性または血中ケトン体高値(3mM以上)、血糖値が350mg/dL以上のとき\*

\*: SGLT2阻害薬内服中の場合、高血糖を伴わなくてもケトアシドーシスを呈することがあり、注意が必要である。

### 3) 心血管・肺機能障害、手術前後、肝機能障害などの患者

心不全、心筋梗塞、呼吸不全などによる低酸素血症によって、嫌気性解糖が促進されると、ピルビン酸から乳酸への代謝に傾き、血中乳酸濃度が上昇するため、乳酸アシドーシスが起こりやすくなります(※p.10参照)。また、肝機能障害患者では、乳酸の代謝能が低下しているため乳酸が蓄積し、乳酸アシドーシスが起こりやすくなります。

#### 投与のポイント

- **高度の心血管・肺機能障害(ショック、急性うつ血性心不全、急性心筋梗塞、呼吸不全、肺塞栓など低酸素血症を伴いやすい状態)、外科手術(飲食物の摂取が制限されない小手術を除く)前後の患者には投与しない<sup>1)</sup>。**
- **重度の肝機能障害患者には禁忌である<sup>2)</sup>。**目安は、「ASTまたはALTが基準値上限の2.5倍以上の患者、肝硬変患者」(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)とし、血液検査や患者背景、自覚症状なども考慮して投与の可否を検討する。
- **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<sup>2)</sup>。**
- **肝機能を確認する(投与開始後1年間は少なくとも、3ヵ月毎に確認)<sup>2)</sup>。**
  - ➔ALT又はAST、ALP、 $\gamma$ -GTP、ビリルビンの上昇等を伴う肝炎、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、適切な処置を行う<sup>2)</sup>。
  - ➔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、本剤の投与を中止し、その後回復した場合でも再投与しない<sup>2)</sup>。

1)メトホルミンの適正使用に関するRecommendation(2020年3月18日改訂)

2)エクメット配合錠製品添付文書2022年4月改訂(第3版)



## 【製品添付文書における記載事項】

### 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.2 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[嫌氣的解糖の亢進により乳酸産生が増加する。]
- 2.4 重度の肝機能障害のある患者[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、肝機能障害が悪化するおそれがある。]
- 2.5 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。]

### 8. 重要な基本的注意

- 8.3 肝機能障害(肝炎を含む)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。

### 11. 副作用

#### 11.1.2 肝炎、肝機能障害、黄疸(頻度不明)

ALT又はAST、ALP、 $\gamma$ -GTP、ビリルビンの上昇等を伴う肝炎、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、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。

#### 参考

### 「メトホルミンの適正使用に関するRecommendation」における記載事項(抜粋)

#### 3) 心血管・肺機能障害、手術前後、肝機能障害などの患者

全てのメトホルミンは、高度の心血管・肺機能障害(ショック、急性うっ血性心不全、急性心筋梗塞、呼吸不全、肺塞栓など低酸素血症を伴いやすい状態)、外科手術(飲食物の摂取が制限されない小手術を除く)前後の患者には禁忌である。また、メトホルミンでは軽度～中等度の肝機能障害には慎重投与である。

メトホルミンの適正使用に関するRecommendation(2020年3月18日改訂)

### 4) 高齢者

高齢者では、腎機能、肝機能等が低下していることが多く、また脱水症状も起こしやすいことから、血中乳酸濃度が上昇することにより、乳酸アシドーシスが起こりやすくなります(☞p.10参照)。

#### 投与のポイント

- **腎機能を確認する。**

→目安：重度の腎機能障害(eGFR30mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満)のある患者には禁忌である<sup>1)</sup>。

中等度の腎機能障害のある患者(eGFR30mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上60mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満)では、ビルダグリプチンおよ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<sup>1)</sup>。

- **肝機能を確認する(投与開始後1年間は少なくとも、3カ月毎に確認)<sup>1)</sup>。**

1) エクメット配合錠製品添付文書2022年4月改訂(第3版)

## 【製品添付文書における記載事項】

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### 9.8 高齢者

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。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。

- ・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。
- ・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。
- ・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。

#### 参考

### 「メトホルミンの適正使用に関するRecommendation」における記載事項(抜粋)

#### 4) 高齢者

メトホルミンは高齢者では慎重に投与する。高齢者では腎機能、肝機能の予備能が低下していることが多いことから定期的に腎機能(eGFR)、肝機能や患者の状態を慎重に観察し、投与量の調節や投与の継続を検討しなければならない。特に75歳以上の高齢者ではより慎重な判断が必要である。

メトホルミンの適正使用に関するRecommendation (2020年3月18日改訂)

## I. 消化器症状とは

- エクメット配合錠に含有されているメトホルミンの最も発現頻度が高い副作用は、「消化器症状」であり、食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、消化不良、便秘、腹痛、腹部膨満感などがみられます。これらの症状は、主に治療開始後早期にみられ、その多くは6週間以内です。
- 消化器症状は、乳酸アシドーシスの初期症状である可能性も高いので、注意が必要になります。

長嶋一昭, 稲垣暢也: 糖尿病の最新治療 5 (2), 78-82, 2014  
門脇孝 編: 糖尿病学, p356-363, 西村書店, 2015  
河盛隆造 編: 見直されたビッグアナイド<メトホルミン> (改訂版), p190-196, フジメディカル出版, 2009

### 【消化器症状の対処法】

- 消化器症状がみられた場合には、**エクメット配合錠の服用をいったん中止し、医師に相談するように説明する。**

河盛隆造 編: 見直されたビッグアナイド<メトホルミン> (改訂版), p190-196, フジメディカル出版, 2009より改変

## II. 安全に使用するためのポイント

### 投与のポイント

- **ビルダグリプチン50mg1日2回の単剤の治療により効果不十分な場合は、エクメット配合錠LDから開始する<sup>1)</sup>。**
- 消化器症状は投与開始から数日に限られるような、一過性となる例がほとんどであるが、下痢、嘔吐、食事摂取不良などによる脱水症状が懸念されることや、**乳酸アシドーシスの初期症状である可能性も高いため、いったん投与を中止し、医師に相談するように説明する<sup>2)</sup>。**
- **また、消化器症状は投与開始時だけではなく、メトホルミン増量時にもみられる可能性がある**ので、上記同様、医師に相談するように説明する。

1) エクメット配合錠製品添付文書2022年4月改訂 (第3版)  
2) 河盛隆造 編: 見直されたビッグアナイド<メトホルミン> (改訂版), p190-196, フジメディカル出版, 2009

## 【製品添付文書における記載事項】

### 6. 用法及び用量

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。

### 7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 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。
- 7.2 ビルダグリプチン50mg1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。

### 8. 重要な基本的注意

- 8.2.3 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。

## 【国内臨床試験における「消化器症状」の発現状況】

国内で実施された臨床試験では、ビルダグリプチンおよびメトホルミン塩酸塩を投与された241例中7例に便秘、5例に下痢、4例に悪心などが認められました。

承認時評価資料

## I. 低血糖とは

- 動悸、発汗、脱力、意識レベルの低下などの症状があり血漿グルコース濃度が70mg/dL未満の場合、低血糖と診断し対応します。
- 糖尿病の治療中にみられる頻度の高い緊急事態です。

日本糖尿病学会 編・著：糖尿病治療ガイド2022-2023, p98, 文光堂, 2022

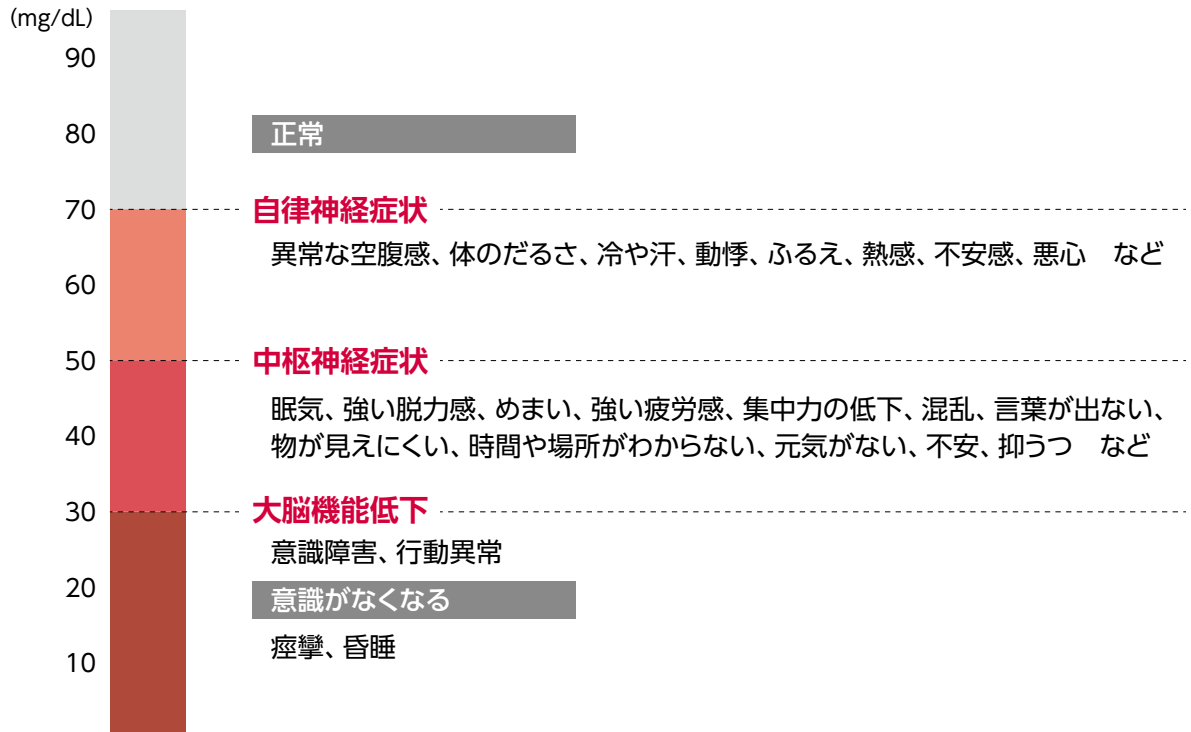
### 【低血糖の症状】

- 交感神経刺激症状：血糖値が正常の範囲を超えて急速に低下した結果生じる症状です。発汗、不安、動悸、頻脈、手指振戦、顔面蒼白などです。
- 中枢神経症状：血糖値が50mg/dL程度に低下したことにより生じる症状です。中枢神経のエネルギー不足を反映します。頭痛、眼のかすみ、空腹感、眠気(生あくび)などがあり、50mg/dL以下ではさらに意識レベルの低下、異常行動<sup>注)</sup>、痙攣などが出現し昏睡に至ります。

注) 高齢者の低血糖による異常行動は、認知症と間違われやすいです。

日本糖尿病学会 編・著：糖尿病治療ガイド2022-2023, p98, 文光堂, 2022

### 低血糖の進行とその症状



日本糖尿病学会 編・著：糖尿病治療の手びき(改訂第58版), p95, 日本糖尿病協会・南江堂, 2020より改変



## 【低血糖の対処法】

- 経口摂取が可能な場合は、ブドウ糖(10g)またはブドウ糖を含む飲料(150~200mL)を摂取させる。また、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬服用時には、必ずブドウ糖を選択する。
- 経口摂取が不可能な場合、1回使い切りのグルカゴン点鼻粉末剤を家族が点鼻する、あるいはグルカゴン注射液があれば1バイアル(1mg)を家族が筋肉注射するとともに、速やかに医療機関に搬送するように患者だけでなく、その家族にも説明する。
- 意識レベルが低下するほどの低血糖をきたしたときは、応急処置で意識レベルが一時回復しても、低血糖の再発や遷延で意識障害が再び出現する可能性が高いため、医療機関において治療・経過観察・再発予防を行う。

日本糖尿病学会 編・著：糖尿病治療ガイド2022-2023, p99, 文光堂, 2022より改変

## Ⅱ. 安全に使用するためのポイント

### 【低血糖が起こりやすい患者および状態】

糖尿病治療において低血糖が起こりやすいのは、以下の患者および状態です。

- スルホニルウレア剤またはインスリン製剤等の他の糖尿病用薬を投与中の患者
- 栄養不良状態、飢餓状態、衰弱状態、脳下垂体機能不全または副腎機能不全の患者
- 不規則な食事摂取、食事摂取量の不足
- 食事前の入浴や、通常より食事時間が遅くなる場合
- 過度のアルコール摂取
- 激しい筋肉運動

**メトホルミンと、スルホニルウレア剤またはインスリン製剤併用時に、メトホルミンをエクメット配合錠に切り替える場合には、低血糖の発現に注意が必要です。**

スルホニルウレア剤また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ので、これらの薬剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤またはインスリン製剤の減量を検討してください。

### 【「インクレチン (GLP-1受容体作動薬とDPP-4阻害薬) の適正使用に関する Recommendation」における記載事項 (抜粋)】

- 3) SU薬ベースで治療中の患者でシタグリプチン・ビルダグリプチン・アログリプチンを追加投与する場合、SU薬は減量が望ましい。SU薬・ビッグアナイド薬の併用にシタグリプチン・アログリプチンを追加投与する場合は一層の注意を要する (ビルダグリプチンは、SU薬以外との併用は認められていない)\*。特に高齢者 (65歳以上)、軽度腎機能低下者 (Cr 1.0mg/dL以上)、あるいは両者が併存する場合、シタグリプチン・ビルダグリプチン・アログリプチン追加の際にSU薬の減量を必須とする。グリメピリド (アマリール) 2mg/日を超えて使用している患者は2mg/日以下に減じる。グリベンクラミド (オイグルコン、ダオニール) 1.25mg/日を超えて使用している患者は1.25mg/日以下に減じる。グリクラジド (グリミクロン) 40mg/日を超えて使用している患者は40mg/日以下に減じる。シタグリプチン・ビルダグリプチン・アログリプチン併用後、血糖コントロールが不十分な場合は、必要に応じてSU薬を増量し、低血糖の発現がみられればSU薬をさらに減量する。

もともとSU薬が上記の量以下で治療されていて、血糖コントロールが不十分な場合はそのまま投与のうえシタグリプチン・ビルダグリプチン・アログリプチンを併用し、血糖の改善がみられれば、必要に応じてSU薬を減量する。

Cr: クレアチニン

※: 2011年9月29日時点のRecommendationであり、2013年2月以降、ビルダグリプチンはSU薬以外の薬剤との併用も認められています。

インクレチン (GLP-1受容体作動薬とDPP-4阻害薬) の適正使用に関するRecommendation

## 投与のポイント

- **スルホニルウレア剤また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ので、これらの薬剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤またはインスリン製剤の減量を検討する。**
- **低血糖症状およびその対処法について、患者とその家族に十分に説明する。特に以下の患者には注意する。**
  - ➔ **不規則な食事摂取、食事摂取量の不足の患者**
  - ➔ **アルコールを嗜好している患者**
  - ➔ **激しい筋肉運動をしている患者**
  - ➔ **高所作業、自動車の運転等に従事している患者**

## 【製品添付文書における記載事項】

### 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.6 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。]

### 8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の使用にあたっては、患者及び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。

8.6 低血糖及び低血糖症状を起こすおそれがあるので、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。

### 11. 副作用

#### 11.1.4 低血糖(頻度不明)

低血糖があらわれることがある。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。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。

## 【国内臨床試験における「低血糖」の発現状況】

国内で実施された臨床試験では、ビルダグリプチンおよびメトホルミン塩酸塩を投与された241例中1例に低血糖が認められ、重症度は軽度で、転帰は回復でした。

承認時評価資料

## I. 国内臨床試験における副作用発現状況

国内で実施された臨床試験において、ビルダグリプチンおよびメトホルミン塩酸塩を投与された241例中、48例(19.9%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告されました。主な副作用は便秘7例(2.9%)、アミラーゼ増加6例(2.5%)、下痢5例(2.1%)、悪心4例(1.7%)等でした。(承認時までの集計)

|         |       |
|---------|-------|
| 安全性評価例数 | 241例  |
| 副作用発現例数 | 48例   |
| 副作用発現率  | 19.9% |

|                          |                  |
|--------------------------|------------------|
| <b>血液およびリンパ系障害</b>       | <b>1 (0.4%)</b>  |
| 貧血                       | 1 (0.4%)         |
| <b>心臓障害</b>              | <b>1 (0.4%)</b>  |
| 上室性期外収縮                  | 1 (0.4%)         |
| <b>耳および迷路障害</b>          | <b>1 (0.4%)</b>  |
| 回転性めまい                   | 1 (0.4%)         |
| <b>眼障害</b>               | <b>1 (0.4%)</b>  |
| 霧視                       | 1 (0.4%)         |
| <b>胃腸障害</b>              | <b>21 (8.7%)</b> |
| 便秘                       | 7 (2.9%)         |
| 下痢                       | 5 (2.1%)         |
| 悪心                       | 4 (1.7%)         |
| 腹部膨満                     | 1 (0.4%)         |
| 心窩部不快感                   | 1 (0.4%)         |
| おくび                      | 1 (0.4%)         |
| 鼓腸                       | 1 (0.4%)         |
| 胃炎                       | 1 (0.4%)         |
| びらん性胃炎                   | 1 (0.4%)         |
| 胃食道逆流性疾患                 | 1 (0.4%)         |
| 舌炎                       | 1 (0.4%)         |
| 膵臓障害                     | 1 (0.4%)         |
| <b>一般・全身障害および投与部位の状態</b> | <b>7 (2.9%)</b>  |
| 空腹                       | 3 (1.2%)         |
| 無力症                      | 2 (0.8%)         |
| 悪寒                       | 1 (0.4%)         |
| 疲労                       | 1 (0.4%)         |
| 異常感                      | 1 (0.4%)         |
| 非心臓性胸痛                   | 1 (0.4%)         |
| <b>肝胆道系障害</b>            | <b>3 (1.2%)</b>  |
| 肝機能異常                    | 2 (0.8%)         |
| 肝障害                      | 1 (0.4%)         |
| <b>感染症および寄生虫症</b>        | <b>3 (1.2%)</b>  |
| 膀胱炎                      | 1 (0.4%)         |
| 歯肉膿瘍                     | 1 (0.4%)         |
| 咽頭炎                      | 1 (0.4%)         |
| <b>臨床検査</b>              | <b>16 (6.6%)</b> |
| アミラーゼ増加                  | 6 (2.5%)         |
| 血中クレアチンホスホキナーゼMB増加       | 2 (0.8%)         |
| 血中乳酸増加                   | 2 (0.8%)         |
| C-反応性蛋白増加                | 2 (0.8%)         |

|                                       |                 |
|---------------------------------------|-----------------|
| 白血球数増加                                | 2 (0.8%)        |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加                    | 1 (0.4%)        |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加                 | 1 (0.4%)        |
| 血中アルカリホスファターゼ増加                       | 1 (0.4%)        |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加                      | 1 (0.4%)        |
| 血中トリグリセリド増加                           | 1 (0.4%)        |
| 血中尿酸増加                                | 1 (0.4%)        |
| 尿中血陽性                                 | 1 (0.4%)        |
| 心筋酵素増加                                | 1 (0.4%)        |
| 心電図T波振幅減少                             | 1 (0.4%)        |
| リパーゼ増加                                | 1 (0.4%)        |
| 尿中ケトン体陽性                              | 1 (0.4%)        |
| 体重増加                                  | 1 (0.4%)        |
| <b>代謝および栄養障害</b>                      | <b>1 (0.4%)</b> |
| 低血糖症                                  | 1 (0.4%)        |
| <b>筋骨格系および結合組織障害</b>                  | <b>3 (1.2%)</b> |
| 筋痙縮                                   | 2 (0.8%)        |
| 関節痛                                   | 1 (0.4%)        |
| 筋力低下                                  | 1 (0.4%)        |
| 横紋筋融解症                                | 1 (0.4%)        |
| <b>良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)</b> | <b>2 (0.8%)</b> |
| 食道癌                                   | 1 (0.4%)        |
| 乳頭様甲状腺癌                               | 1 (0.4%)        |
| <b>神経系障害</b>                          | <b>5 (2.1%)</b> |
| 痙攣                                    | 1 (0.4%)        |
| 糖尿病性自律神経ニューロパチー                       | 1 (0.4%)        |
| 浮動性めまい                                | 1 (0.4%)        |
| 体位性めまい                                | 1 (0.4%)        |
| 失神                                    | 1 (0.4%)        |
| 振戦                                    | 1 (0.4%)        |
| <b>精神障害</b>                           | <b>1 (0.4%)</b> |
| 欲求不満                                  | 1 (0.4%)        |
| <b>皮膚および皮下組織障害</b>                    | <b>5 (2.1%)</b> |
| 多汗症                                   | 2 (0.8%)        |
| 脱毛症                                   | 1 (0.4%)        |
| 冷汗                                    | 1 (0.4%)        |
| 汗疹                                    | 1 (0.4%)        |
| <b>血管障害</b>                           | <b>1 (0.4%)</b> |
| 高血圧                                   | 1 (0.4%)        |

発現例数 (%)

MedDRA version 16.1  
承認時評価資料

エフメット配合錠投与  
にあたっての注意事項

乳酸アシドーシス

消化器症状

低血糖

エフメット配合錠の  
安全性

適正使用のための  
資料

## 患者用資材

エクメット配合錠が投与される患者さんとそのご家族に、エクメット配合錠について十分説明し、患者さんの理解を得た上で治療を開始してください。エクメット配合錠服用時の注意点や対策をまとめた資材をご用意しておりますので、患者さんへの説明時にご活用ください。



エクメット®配合錠を服用される患者さんとそのご家族へ  
(仕様：A5、8P)

## 医療関係者用資材

患者冊子「エクメット®配合錠を服用される患者さんとそのご家族へ」の解説書やエクメット配合錠投与時に確認していただきたい項目をまとめたチェックシートをご用意しておりますので、あわせてご活用ください。



患者冊子「エクメット®配合錠を服用される患者さんとそのご家族へ」についての解説  
(仕様：A4、8P)



エクメット®配合錠投与チェックシート  
(仕様：A4、下敷き)

エクメット配合錠投与にあたっての注意事項

乳酸アシドーシス

消化器症状

低血糖

エクメット配合錠の安全性

適正使用のための資材



# Drug Information

選択的DPP-4阻害薬/ビグアナイド系薬配合剤  
[2型糖尿病治療薬]

## エフメット® 配合錠 LD

ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩配合錠  
EquMet® Combination Tablets LD & HD

劇薬、処方箋医薬品  
(注意一医師等の処方箋により使用すること)

|            |  |
|------------|--|
| 日本標準商品分類番号 | 8 7 3 9 6 9                                    |
| 貯 法        | 室温保存   |
| 有効期間       | 3年   |
| 承認番号       | LD : 22700AMX01016000<br>HD : 22700AMX01017000 |
| 承認年月       | 2015年9月  |
| 薬価収載       | 2015年11月                                       |
| 販売開始       | 2015年11月                                       |
| 国際誕生       | 2007年11月                                       |
| 効能追加       | —  |

### 1. 警告

1.1 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。[2.2、2.4、2.5、8.2、9.2、9.3、11.1.1参照]

1.2 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。[8.2、9.2、9.3、9.8、11.1.1参照]

### 2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

2.1 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  
2.2 次に示す患者 [乳酸アシドーシスを起こしやすい。] [1.1、8.2.1-8.2.3、11.1.1参照]  
・ 乳酸アシドーシスの既往のある患者  
・ 重度の腎機能障害 (eGFR30mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満) のある患者又は透析患者 (腹膜透析を含む) [9.2.1参照]  
・ 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 [嫌氣的解糖の亢進により乳酸産生が増加する。]  
・ 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)

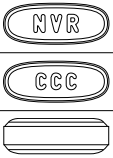

・ 過度のアルコール摂取 [肝臓における乳酸の代謝能が低下する。また、脱水状態を来すことがある。] [10.1参照]  
2.3 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者 [輸液、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須である。]  
2.4 重度の肝機能障害のある患者 [肝臓における乳酸の代謝能が低下し、乳酸アシドーシスを起こしやすい。また、肝機能障害が悪化するおそれがある。] [1.1、8.2.1、9.3.1参照]  
2.5 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者 [インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。また、乳酸アシドーシスを起こしやすい。] [1.1、8.2、11.1.1参照]  
2.6 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。]  
2.7 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]

### 3. 組成・性状

#### 3.1 組成

| 販売名  | エフメット配合錠LD   | エフメット配合錠HD                                  |
|------|--|---|
| 有効成分 | 1錠中ビルダグリプチン50mg及びメトホルミン塩酸塩 (日局) 250mgを含有する。                      | 1錠中ビルダグリプチン50mg及びメトホルミン塩酸塩 (日局) 500mgを含有する。 |
| 添加剤  | ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール、タルク、三酸化鉄、黄色三酸化鉄 |   |

#### 3.2 製剤の性状

| 販売名     | エフメット配合錠LD  | エフメット配合錠HD  |
|---------|---|---|
| 性状      | 微黄色の楕円形のフィルムコーティング錠   | 淡黄色の楕円形のフィルムコーティング錠   |
| 外形      |  |  |
| 識別コード   | NVR CCC   | NVR LLO   |
| 大きさ (約) | 長径: 14.2mm 短径: 5.7mm<br>厚さ: 5.0mm 質量: 0.340g  | 長径: 17.1mm 短径: 6.8mm<br>厚さ: 6.0mm 質量: 0.624g  |

#### 4. 効能又は効果

2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。

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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。  
5.2 本剤LD (ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩として50mg/250mg) については、原則として、既にビルダグリプチン50mg 1日2回及びメトホルミン塩酸塩250mg 1日2回を併用し状態が安定している場合、あるいはビルダグリプチン50mg 1日2回又はメトホルミン塩酸塩250mg 1日2回の単剤の治療により効果不十分な場合に、使用を検討すること。  
5.3 本剤HD (ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩として50mg/500mg) については、原則として、既にビルダグリプチン50mg 1日2回及びメトホルミン塩酸塩500mg 1日2回を併用し状態が安定している場合、ビルダグリプチン50mg 1日2回及びメトホルミン塩酸塩250mg 1日2回の治療により効果不十分な場合、あるいはメトホルミン塩酸塩500mg 1日2回の単剤の治療により効果不十分な場合に、使用を検討すること。  
5.4 本剤投与中において、本剤の投与がビルダ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。  
5.5 中等度の腎機能障害のある患者 (eGFR30mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上60mL/min/1.73m<sup>2</sup>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、各単剤の併用に検討すること。[8.2、9.2.2、11.1.1参照]  
5.6 本剤の適用においては、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うこと。

#### 6. 用法及び用量

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。

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。  
7.2 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。

#### 8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の使用にあたっては、患者及び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。[9.1.1、11.1.4参照]  
8.2 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。[1.1、1.2、2.5、9.1.3、11.1.1参照]  
8.2.1 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。[2.2、2.4、5.5、9.2.3、9.3.2、9.8参照]  
8.2.2 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。[2.2、10.2参照]

8.2.3 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。[2.2、10.1参照]  
・ 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。[2.2、9.1.3参照]  
・ 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。[11.1.1参照]

8.2.4 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、検査前に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。[10.2参照]

8.3 肝機能障害 (肝炎を含む) 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。[11.1.2参照]

8.4 本剤の有効成分であるビルダグリ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。[11.1.6参照]  
8.5 本剤投与中は、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確認ため、本剤を3ヵ月投与しても効果が不十分な場合には他の治療法への変更を考慮すること。

8.6 低血糖及び低血糖症状を起こすおそれがあるため、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。[11.1.4参照]

8.7 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。  
8.8 本剤の有効成分であるビルダグリプチンと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。

#### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者  
9.1.1 低血糖をおこすおそれのある以下の患者又は状態  
・ 不規則な食事摂取、食事摂取量の不足  
・ 激しい筋肉運動  
[8.1、11.1.4参照]

9.1.2 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者

腸閉塞を起こすおそれがある。[11.1.7参照]

9.1.3 感染症の患者  
乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。[8.2、8.2.3、11.1.1参照]

9.2 腎機能障害患者  
腎臓における乳酸の代謝能が減少しメトホルミンの血中濃度が上昇するため、乳酸アシドーシス等の発現リスクが高くなる可能性がある。また、ビルダグリプチンの血中濃度が上昇する。[1.1、1.2、9.8、11.1.1、添付文書の16.6.1参照]

9.2.1 重度の腎機能障害のある患者 (eGFR30mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満) 又は透析患者 (腹膜透析を含む) 投与しないこと。[2.2参照]

9.2.2 中等度の腎機能障害のある患者 (eGFR30mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上60mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満) 本剤を使用せず、各単剤の併用に検討すること。[5.5参照]

9.2.3 軽度の腎機能障害のある患者  
[8.2.1参照]

9.3 肝機能障害患者  
肝臓における乳酸の代謝能が低下し、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。[1.1、1.2、9.8、11.1.1参照]

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者  
投与しないこと。[2.4参照]

9.3.2 軽度〜中等度の肝機能障害のある患者  
[8.2.1参照]

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験 (ラット、ウサギ) でビルダグリプチン及びメトホルミンの胎児への移行が認められている。また、動物実験 (ラット) でメトホルミンの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。[2.7、11.1.1参照]

#### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験 (ラット) で、ビルダグリプチン及びメトホルミンが乳汁中へ移行することが報告されている。

#### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

#### 9.8 高齢者

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。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。[1.2、8.2.1、9.2、9.3、11.1.1参照]



# EquMet® Combination Tablets LD & HD

- 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。
- 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。本剤投与の適否をより慎重に判断すること。
- 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。

## 10. 相互作用

ビルダグリプチンは主に代謝により消失し、未変化体の尿中排泄率は23%であった。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。[添付文書の16.5.1、添付文書の16.5.2参照]

### 10.1 併用禁忌 (併用しないこと)

| 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)<br>[2.2、8.2.3、11.1.1参照] | 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。 | 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。 |

### 10.2 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<br>[8.2.4、11.1.1参照]  | 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。  | 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<br>ゲンタマイシン等<br>[11.1.1参照]  | 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<br>利尿剤<br>SGLT2阻害剤等<br>[8.2.2、11.1.1参照]  | 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。   | 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。                   |
| 血糖降下作用を増強する薬剤<br>糖尿病用剤<br>スルホニルアミド系及びスルホニルウレア系薬剤<br>ビッグナイド系薬剤<br>インスリン製剤<br>チアゾリジン系薬剤<br>α-グルコシダーゼ阻害剤<br>SGLT2阻害剤<br>遠効型インスリン分泌促進剤<br>GLP-1受容体作動薬等<br>β-遮断剤<br>サルチル酸剤<br>MAO阻害剤<br>フィブラート系薬剤等<br>[11.1.4参照] | 低血糖症状が起こるおそれがある。血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。特に、スルホニルウレア系薬剤又はインスリン製剤と併用する場合は、低血糖のリスクが増加するため、これらの薬剤の減量を検討すること。 | 血糖降下作用の増強による。  |
| たん白同化ホルモン剤  |   | 機序は不明である。  |
| 血糖降下作用を減弱する薬剤<br>アドレナリン<br>副腎皮質ホルモン<br>甲状腺ホルモン<br>卵胞ホルモン<br>利尿剤<br>ニコチン酸<br>フェノチアジン系薬剤等   | 血糖値が上昇してコントロール不良になるおそれがある。血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。   | 血糖降下作用の減弱による。  |
| ピラジナミド  |   | 機序は不明である。  |
| 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。                           |
| シメチジン<br>ドクテグラビル<br>ピクテグラビル<br>パントチン  | 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。  | これらの薬剤の腎臓での有機カチオン輸送系阻害作用により、メトホルミンの排泄が阻害されると考えられている。 |
| アンジオテンシン変換酵素阻害剤<br>[11.1.3参照]   | ビルダグリプチンとアンジオテンシン変換酵素阻害剤を併用している患者では、併用していない患者に比べて血管浮腫の発現頻度が高かったとの報告がある。                                       | 機序は不明である。  |

## 11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 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、けん怠感、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持つことなく適切な処置を行うこと。[1.1.2、1.2、2.5、5.5、8.2、8.2.3、9.1.3、9.2、9.3、9.5、9.8、10.1、10.2、13.1参照]

#### 11.1.2 肝炎、肝機能障害、黄疸 (頻度不明)

ALT又はAST、ALP、γ-GTP、ビリルビンの上昇等を伴う肝炎、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、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む製剤を再投与しないこと。[8.3参照]

#### 11.1.3 血管浮腫 (頻度不明)

ビルダグリプチンとアンジオテンシン変換酵素阻害剤を併用している患者では、併用していない患者に比べて血管浮腫の発現頻度が高かったとの報告がある。[10.2参照]

#### 11.1.4 低血糖 (頻度不明)

低血糖があらわれることがある。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。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、α-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。[8.1、8.6、9.1.1、10.2参照]

#### 11.1.5 横紋筋融解症 (頻度不明)

筋肉痛、脱力感、CK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。

#### 11.1.6 急性肺炎 (頻度不明)

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。[8.4参照]

#### 11.1.7 腸閉塞 (頻度不明)

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。[9.1.2参照]

#### 11.1.8 間質性肺炎 (頻度不明)

咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常 (捻髪音) 等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

#### 11.1.9 類天疱瘡 (頻度不明)

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。

#### 11.2 その他の副作用

|                      | 1~5%未満           | 1%未満                                  | 頻度不明                            |
|----------------------|------------------|---------------------------------------|---------------------------------|
| 血液及びリンパ系障害           | —                | 白血球数増加、貧血                             | 白血球数減少、血小板減少、好酸球数増加             |
| 神経系障害                | めまい・ふらつき         | 振戦                                    | 味覚異常、頭重、頭痛、眠気                   |
| 心臓障害                 | —                | —                                     | 動悸                              |
| 血管障害                 | —                | 高血圧                                   | —                               |
| 胃腸障害 <sup>(注1)</sup> | 便秘、アミラーゼ増加、下痢、悪心 | 胃炎、腹部不快感、腹部膨満、鼓腸、放屁増加、胃食道逆流性疾患、リパーゼ増加 | 腹痛、食欲減退、消化不良、嘔吐、胃腸障害            |
| 肝胆道系障害               | —                | ALT増加、AST増加、ALP増加                     | γ-GTP増加                         |
| 腎及び尿路障害              | —                | —                                     | クレアチニン増加、BUN増加                  |
| 代謝及び栄養障害             | —                | 乳酸増加、尿酸増加                             | ケトアシドーシス、カリウム減少 <sup>(注2)</sup> |
| 筋骨格系障害               | —                | 関節痛                                   | 筋肉痛 <sup>(注1)</sup>             |
| 皮膚障害                 | —                | 多汗症                                   | 湿疹、発疹、そう痒症、蕁麻疹、皮膚剥脱、水疱          |
| その他                  | 空腹               | 無力症、CRP増加、CK-MB増加、CK増加、体重増加、悪寒        | けん怠感 <sup>(注1)</sup> 、浮腫        |

注1) 胃腸症状、けん怠感、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

注2) 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。

## 13. 過量投与

### 13.1 症状

乳酸アシドーシスが起ることがある。[11.1.1参照]

### 13.2 処置

乳酸アシドーシスが認められた場合は、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。なお、ビルダグリプチンは血液透析により除去されない。

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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たとの報告がある。

### 15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 マウスを用いたビルダグリプチンの104週間反復経口投与がん原性試験において、1,000mg/kg/日 (50mg 1日2回用量でのヒト曝露量 (AUC) の199倍) 群の雌で乳腺腺癌の発生例数が増加し、1,000mg/kg/日群の雌及び250mg/kg/日以上群の雄で血管肉腫の発生例数が増加した。

15.2.2 カニクイザルを用いたビルダグリプチンの13週間経口投与毒性試験において、50mg 1日2回用量でのヒト曝露量 (AUC) に相当する5mg/kg/日以上の用量で、四肢、耳及び尾部等の皮膚病変 (5mg/kg/日投与期間中に消失した一過性的水疱、20mg/kg/日以上で落屑、痂皮等、80mg/kg/日以上で壊死等) が報告されている。また、カニクイザルを用いたビルダグリプチンの他の経口投与毒性試験において、20mg/kg/日以上の用量で、個体により初回投与後に急性毒性徴候として、骨格筋壊死、血液生化学的パラメータ (LDH、CK、ALT及びAST) の上昇、体温低下、血圧低下又は頻脈を伴う体の先端部分の浮腫が報告されている。40mg/kg/日以上の用量で、一部の個体が瀕死もしくは死亡が認められた一方で、生存例では症状は一過性で投与期間中に回復した。

なお、同様の毒性所見は他の動物種 (マウス、ラット、イヌ及びウサギ) 及びヒトでは報告されていない。

### 20. 取扱い上の注意

使用期限内であっても、湿気を避けるため開封後はなるべく速やかに使用すること。

## 22. 包装

### 〈エクメット配合錠LD〉

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

420錠 [14錠 (PTP) × 30]

500錠 [10錠 (PTP) × 50]

500錠 [瓶、バラ、乾燥剤入り]

### 〈エクメット配合錠HD〉

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

420錠 [14錠 (PTP) × 30]

500錠 [10錠 (PTP) × 50]

500錠 [瓶、バラ、乾燥剤入り]

〔\*2022年4月改訂 (第3版) 2021年5月改訂 (第2版、再審査結果)〕

●詳細につきましては製品の添付文書をご覧ください。

●添付文書の改訂にご留意下さい。

製造販売 (文献請求先及び問い合わせ先)

**ノバルティス ファーマ株式会社**  
東京都港区虎ノ門1-23-1 〒105-6333

ノバルティス デイレフト 販売情報提供活動にご意見  
TEL: 0120-003-293 TEL: 0120-907-026  
受付時間: 月～金 9:00～17:30 (祝日及び当社休日を除く)

\*販売元 (文献請求先及び問い合わせ先)

**住友ファーマ株式会社**  
〒541-0045 大阪市中央区道修町2-6-8

〈製品に関するお問い合わせ先〉  
**くすり情報センター**  
TEL 0120-034-389  
受付時間: 月～金 9:00～17:30 (祝日を除く)  
https://sumitomo-pharma.jp/

製造販売

(文献請求先及び問い合わせ先)

**ノバルティス ファーマ株式会社**  
東京都港区虎ノ門1-23-1 〒105-6333

ノバルティスダイレクト 販売情報提供活動に関するご意見  
TEL: 0120-003-293 TEL: 0120-907-026  
受付時間: 月～金 9:00～17:30 (祝日及び当社休日を除く)

販売(文献請求先及び問い合わせ先)

**住友ファーマ株式会社**  
〒541-0045 大阪市中央区道修町 2-6-8

〈製品に関するお問い合わせ先〉

**くすり情報センター**  
**TEL 0120-034-389**  
受付時間: 月～金 9:00～17:30(祝・祭日を除く)  
<https://sumitomo-pharma.jp/>