

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

ビグアナイド系経口血糖降下剤  
日本薬局方 メトホルミン塩酸塩錠

**メトグルコ<sup>®</sup>錠250mg**  
**メトグルコ<sup>®</sup>錠500mg**  
**METGLUCO<sup>®</sup> Tablets**

剤形	フィルムコート錠												
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 <sup>注)</sup> 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること												
規格・含量	錠250mg：1錠中日局メトホルミン塩酸塩250mg 錠500mg：1錠中日局メトホルミン塩酸塩500mg												
一般名	和名：メトホルミン塩酸塩 洋名：Metformin Hydrochloride												
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	<table border="1"><thead><tr><th></th><th>錠250mg</th><th>錠500mg</th></tr></thead><tbody><tr><td>製造販売承認年月日</td><td>2010年1月20日</td><td>2012年8月16日</td></tr><tr><td>薬価基準収載年月日</td><td>2010年4月16日</td><td>2013年5月31日</td></tr><tr><td>販売開始年月日</td><td>2010年5月10日</td><td>2013年8月7日</td></tr></tbody></table>		錠250mg	錠500mg	製造販売承認年月日	2010年1月20日	2012年8月16日	薬価基準収載年月日	2010年4月16日	2013年5月31日	販売開始年月日	2010年5月10日	2013年8月7日
	錠250mg	錠500mg											
製造販売承認年月日	2010年1月20日	2012年8月16日											
薬価基準収載年月日	2010年4月16日	2013年5月31日											
販売開始年月日	2010年5月10日	2013年8月7日											
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：住友ファーマ株式会社 提携：Merck Santé（フランス）												
医薬情報担当者の連絡先													
問い合わせ窓口	住友ファーマ株式会社 くすり情報センター TEL 0120-034-389 【医療関係者向けサイト】 <a href="https://sumitomo-pharma.jp">https://sumitomo-pharma.jp</a>												

本IFは2023年11月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。  
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「I F記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

## 4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMP の概要	2
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）又は本質	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4
IV. 製剤に関する項目	5
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 添付溶解液の組成及び容量	5
4. 力価	5
5. 混入する可能性のある夾雑物	5
6. 製剤の各種条件下における安定性	6
7. 調製法及び溶解後の安定性	6
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6
9. 溶出性	6
10. 容器・包装	6
11. 別途提供される資材類	7
12. その他	7
V. 治療に関する項目	8
1. 効能又は効果	8
2. 効能又は効果に関連する注意	8
3. 用法及び用量	8
4. 用法及び用量に関連する注意	8
5. 臨床成績	9
VI. 薬効薬理に関する項目	19
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	19
2. 薬理作用	19

VII. 薬物動態に関する項目 .....	21
1. 血中濃度の推移 .....	21
2. 薬物速度論的パラメータ .....	24
3. 母集団（ポピュレーション）解析 .....	24
4. 吸収 .....	24
5. 分布 .....	24
6. 代謝 .....	25
7. 排泄 .....	26
8. トランスポーターに関する情報 .....	26
9. 透析等による除去率 .....	26
10. 特定の背景を有する患者 .....	26
11. その他 .....	28
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 .....	29
1. 警告内容とその理由 .....	29
2. 禁忌内容とその理由 .....	29
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 .....	30
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 .....	30
5. 重要な基本的注意とその理由 .....	30
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....	31
7. 相互作用 .....	33
8. 副作用 .....	35
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	42
10. 過量投与 .....	42
11. 適用上の注意 .....	42
12. その他の注意 .....	42
IX. 非臨床試験に関する項目 .....	43
1. 薬理試験 .....	43
2. 毒性試験 .....	44
X. 管理的事項に関する項目 .....	49
1. 規制区分 .....	49
2. 有効期間 .....	49
3. 包装状態での貯法 .....	49
4. 取扱い上の注意 .....	49
5. 患者向け資材 .....	49
6. 同一成分・同効薬 .....	49
7. 国際誕生年月日 .....	49
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 .....	49
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 .....	49
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 .....	49
11. 再審査期間 .....	49
12. 投薬期間制限に関する情報 .....	49
13. 各種コード .....	50
14. 保険給付上の注意 .....	50
XI. 文献 .....	51
1. 引用文献 .....	51

2. その他の参考文献 .....	51
XII. 参考資料.....	52
1. 主な外国での発売状況 .....	52
2. 海外における臨床支援情報.....	53
XIII. 備考.....	55
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 .....	55
2. その他の関連資料 .....	55

※本インタビューフォームでは、特に断りがない限りHbA1c値はNGSP値で表記した。

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

ビグアナイド剤（以下 BG 剤）の歴史は古く、中世のヨーロッパで *Galega officinalis*（Goat's rue あるいはフレンチライラック）に血糖降下作用があることが知られていた。その植物の抽出物であるグアニジンが血糖降下作用を有することが 1918 年に報告され、1950 年代にその類縁体であるビグアナイド剤が相次いで開発された。

メトホルミンは、1958 年にフランスの J. Sterne によってその血糖降下作用が報告され、本邦では、1961 年 1 月にメルビン錠（2011 年販売終了）として承認を受け、長く使用されてきた。

しかしながら、1970 年代後半、BG 剤の 1 つであるフェンホルミンによる乳酸アシドーシスが問題となり、同じビグアナイド系薬剤であるメトホルミンの効能・効果、用法・用量、使用患者にも制限が加えられた。以来、本邦では長い間、欧米諸国よりも低用量で使用されてきた。

一方、海外では、UKPDS（UK Prospective Diabetes Study）など日本の承認用量を大きく上回る用量のメトホルミンを用いた大規模臨床試験が実施され、メトホルミンの有効性、安全性が実証されてきた。

こうした背景から、当社では、日本人におけるメトホルミンの効能・効果、用法・用量を再度検討するため、2003 年に Merck Santé 社（本社：フランス）から、世界 100 ヶ国以上で承認され、豊富な臨床及び非臨床のエビデンスを有する「Glucophage®」を導入し、日本人において既承認用量の 750mg を上回る投与量での有効性、安全性を確認した。

「メトグルコ®錠 250mg」の販売名で新医薬品として申請を行い、2010 年 1 月に承認を受けた。また、2012 年 8 月には「メトグルコ®錠 500mg」が承認された。

小児の用法・用量の追加については、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」での検討結果を受けて、厚生労働省より開発要請がなされた。当社はこの要請を受けて臨床試験を実施し、2014 年 8 月には、小児に対する用法・用量の一部変更が承認された。

「多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、多嚢胞性卵巣症候群の生殖補助医療における調節卵巣刺激」の適応については、日本生殖医学会から適応追加の要望書が提出され、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」及び「薬事・食品衛生審議会」で検討、評価された結果、有効性及び安全性が医学薬学上公知であると認められ、公知申請<sup>注)</sup>により 2022 年 9 月に効能又は効果、用法及び用量が追加承認された。

注) 公知申請：医薬品（効能追加など）の承認申請において、当該医薬品の有効性及び安全性が医学的に公知であるとして、臨床試験の全部または一部を新たに実施することなく承認申請を行うことができる制度

## 2. 製品の治療学的特性

(1) 2 型糖尿病に対し、維持量として 1,500mg/日までの投与が可能である。

（本剤の 2 型糖尿病の効能及び効果に対して承認された用法及び用量は、「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。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。」である。）

（「V-3. 用法及び用量」の項参照）

(2) インスリン分泌を介さず、肝糖新生抑制、骨格筋・脂肪組織における糖取り込み促進及び小腸からの糖吸収抑制により血糖を低下させる。

（「VI-2. 薬理作用」の項参照）

(3) 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験において、HbA1c 値を改善し良好な血糖コントロールを維持した。

（「V-5-(4) 検証的試験」の項参照）

(4) 多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、多嚢胞性卵巣症候群の生殖補助医療における調節卵巣刺激に使用する場合、肥満、耐糖能異常、又はインスリン抵抗性のいずれかを呈する患者に限る。

糖尿病を合併する多嚢胞性卵巣症候群の患者では糖尿病の治療を優先する。

多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発では、ゴナドトロピン製剤を除く排卵誘発薬で十分な効果が得

られない場合に本剤の併用を考慮する。

(「V-1. 効能又は効果」「V-2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照)

(5) 重大な副作用として、乳酸アシドーシス、低血糖、肝機能障害、黄疸、横紋筋融解症が報告されている。

(「VIII-8-(1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

### 3. 製品の製剤学的特性

該当しない

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP (「I-6. RMP」の項参照)	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

「多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、多嚢胞性卵巣症候群の生殖補助医療における調節卵巣刺激」について、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望が厚生労働省に提出され、2022年9月に承認された。

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1) 承認条件

該当しない

#### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

### 6. RMPの概要

該当しない

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

メトグルコ錠 250mg

メトグルコ錠 500mg

#### (2) 洋名

METGLUCO Tablets

#### (3) 名称の由来

一般名の「Metformin：メトホルミン」＋導入先である Merck Santé 社（フランス）の販売名「Glucophage：グルコファージ」

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

メトホルミン塩酸塩（JAN）

（塩酸メトホルミン（旧 JAN））

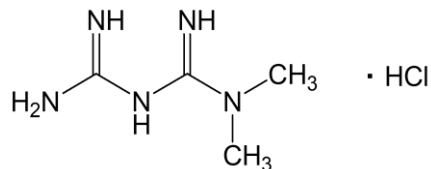
#### (2) 洋名（命名法）

Metformin Hydrochloride（JAN）

#### (3) ステム

経口血糖降下剤 フェンホルミン誘導体：-formin

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>4</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>·HCl

分子量：165.62

### 5. 化学名（命名法）又は本質

1,1-Dimethylbiguanide monohydrochloride

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：SMP-862



### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

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。

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 221℃（分解）

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa=12.4（第二アミノ基）

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

該当資料なし

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

25℃/60%RH（気密容器）条件下で 36 ヶ月保存した結果、性状、含量、類縁物質、乾燥減量に変化は認められなかった。

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日局「メトホルミン塩酸塩」による。

定量法

日局「メトホルミン塩酸塩」による。



## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

フィルムコート錠

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	メトグルコ錠 250mg			メトグルコ錠 500mg			
色・剤形	白色～帯黄白色の割線入りのフィルムコート錠			白色～帯黄白色の割線入りのフィルムコート錠			
外形							
大きさ	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)	長径 (mm)	短径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
	約 9.1	約 4.1	約 271	約 15.8	約 7.3	約 5.7	約 538

#### (3) 識別コード

メトグルコ錠 250mg : DS271 [本体、PTP に記載]

メトグルコ錠 500mg : DS272 [本体、PTP に記載]

#### (4) 製剤の物性

該当資料なし

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	メトグルコ錠 250mg	メトグルコ錠 500mg
有効成分	1錠中日局メトホルミン塩酸塩 250mg	1錠中日局メトホルミン塩酸塩 500mg
添加剤	ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 400、マクロゴール 6000、タルク	ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 400、マクロゴール 6000、タルク

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当資料なし

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当しない

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

メトグルコ錠 250mg、錠 500mg

試験項目：性状、確認試験、含量、溶出性、純度試験、乾燥減量

試験区分		保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験		25℃、60%RH、遮光	PTP 包装	36 ヶ月	変化なし
			ボトル包装		変化なし
加速試験		40℃、75%RH、遮光	PTP 包装	6 ヶ月	変化なし
			ボトル包装		変化なし
苛酷試験	温度	60℃、遮光	ボトル包装（開栓）	3 ヶ月	変化なし
	湿度	25℃、75%RH、遮光	ボトル包装（開栓）	3 ヶ月	変化なし
	光	25℃、D65 ランプ	シャーレ（開放）	120 万 lx・hr	変化なし

無包装状態の安定性：

試験項目：性状、含量、硬度、溶出性

試験区分		保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
温度 湿度		30℃、75%RH、遮光	ポリエチレン瓶 （開栓）	3 ヶ月	硬度：変化あり （規格内）※
温度 光		30℃、湿度：成り行き、1000lx	シャーレ （蓋）	120 万 lx・hr	変化なし
温度 湿度 光		30℃、75%RH、1000lx	シャーレ （開放）	3 ヶ月	硬度：変化あり （規格内）※

※硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kg 重以上

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

オルメサルタン メドキシミル錠と一包装し、高温多湿条件下で保存した場合、本剤が変色することが認められている。

（「Ⅷ-11. 適用上の注意」の項参照）

## 9. 溶出性

日局 溶出試験法（パドル法）

## 10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈メトグルコ錠 250mg〉

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]

1,000 錠 [10 錠 (PTP) ×100]

500 錠 [瓶、バラ、乾燥剤入り]

〈メトグルコ錠 500mg〉  
100錠 [10錠 (PTP) ×10]  
1,000錠 [10錠 (PTP) ×100]  
500錠 [瓶、バラ、乾燥剤入り]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTPの材質：ポリプロピレン、アルミニウム箔  
瓶の材質：ポリエチレン、ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### 4. 効能又は効果

##### ○2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

○多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、多嚢胞性卵巣症候群の生殖補助医療における調節卵巣刺激  
ただし、肥満、耐糖能異常、又はインスリン抵抗性のいずれかを呈する患者に限る。

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

〈多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、多嚢胞性卵巣症候群の生殖補助医療における調節卵巣刺激〉

5.1 糖尿病を合併する多嚢胞性卵巣症候群の患者では糖尿病の治療を優先すること。

〈多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発〉

5.2 ゴナドトロピン製剤を除く排卵誘発薬で十分な効果が得られない場合に本剤の併用を考慮すること。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

#### 6. 用法及び用量

##### 〈2型糖尿病〉

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。

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。

##### 〈多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発〉

他の排卵誘発薬との併用で、通常、メトホルミン塩酸塩として500mgの1日1回経口投与より開始する。患者の忍容性を確認しながら増量し、1日投与量として1,500mgを超えない範囲で、1日2～3回に分割して経口投与する。なお、本剤は排卵までに中止する。

##### 〈多嚢胞性卵巣症候群の生殖補助医療における調節卵巣刺激〉

他の卵巣刺激薬との併用で、通常、メトホルミン塩酸塩として500mgの1日1回経口投与より開始する。患者の忍容性を確認しながら増量し、1日投与量として1,500mgを超えない範囲で、1日2～3回に分割して経口投与する。なお、本剤は採卵までに中止する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

### 4. 用法及び用量に関連する注意

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

中等度の腎機能障害のある患者（eGFR 30mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上 60mL/min/1.73m<sup>2</sup>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/1.73m<sup>2</sup>以上 45mL/min/1.73m<sup>2</sup>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。[8.1、9.2.2、11.1.1、16.6.1参照]

・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。

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

推算糸球体濾過量 (eGFR) (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	1 日最高投与量の目安
45 ≤ eGFR < 60	1,500mg
30 ≤ eGFR < 45	750mg

(理由)

メトホルミンは腎排泄型の薬剤であり、腎機能障害患者では腎機能正常者に比較して血中メトホルミン濃度が上昇することが示されている。中等度の腎機能障害患者において用量調節を行わず 1 日最高用量として 2,250 mg が投与された場合、腎機能正常者と比べてさらに血中メトホルミン濃度が上昇することになり、乳酸アシドーシス等の発現リスクが高くなることが懸念される。日本人と外国人の健康成人での薬物動態の違い等を検討し、日本人の中等度腎機能障害患者における 1 日最高用量の目安を、eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) が 45 ≤ eGFR < 60 の場合は 1,500mg、30 ≤ eGFR < 45 の場合は 750mg に設定した。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

国内で実施した臨床試験は以下のとおりである。

<2 型糖尿病>

試験区分	試験名 (略名)
第 I 相	単回投与及び食事の影響試験
	反復投与試験
第 II 相	用量反応検討試験 (単独療法)
	用量反応検討試験 (SU 剤 (スルホニルウレア剤) 併用療法)
	増量効果検討試験
	長期投与試験
第 III 相	小児長期投与試験
臨床薬理	食直前/食後投与 PK 比較試験
	高齢者 PK 比較試験
	既承認製剤との PK 比較試験
BE	BE 試験

<多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、多嚢胞性卵巣症候群の生殖補助医療における調節卵巣刺激> 該当しない (本剤は公知申請に基づき、多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、多嚢胞性卵巣症候群の生殖補助医療における調節卵巣刺激の効能又は効果を取得した医薬品である)

### (2) 臨床薬理試験

健康成人男性 (のべ 48 例) に本剤 250～2250mg を空腹時又は食後に単回投与した結果、下痢 (2 例 2 件)、腹痛、悪心、嘔吐、発熱 (1 例 4 件) の計 3 例 6 件が副作用として認められた。その他の臨床検査値 (乳酸を含む)、バイタルサイン及び心電図検査においては、臨床上問題となる変動は認められなかった<sup>1)</sup>。

また、健康成人男性 (18 例) に本剤 1500～2250mg/日を 6 日間反復投与した結果、17 例 57 件に副作用が認められ、52 件が消化器症状 (下痢、食欲不振、悪心、嘔吐など) であった。血中乳酸増加 (4 例)、発熱 (1 例) が認められたが、いずれも軽度であり臨床上問題となるものではなかった。心電図検査においては、臨床上問題となる変動は認められなかった<sup>2)</sup>。

(注) 本剤の承認された用法及び用量は、「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。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。」である。

### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

### (4) 検証的試験

#### 1) 有効性検証試験

国内第Ⅱ相用量反応検討試験（単独療法）<sup>3)</sup>

試験デザイン：プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較

対象：2型糖尿病患者

主な登録基準：

- 1) 投与開始前 12 週間以上にわたって一定の食事療法・運動療法のみで治療中の患者
- 2) 登録前の HbA1c が以下の a)、b)及び c)を満たす患者
  - a) 登録前直近の HbA1c が  $6.5\% \leq \text{HbA1c} < 12.0\%$  (JDS 値)
  - b) 登録前直近の HbA1c 測定日以前、4 週間以上にわたって HbA1c の変動率（該当期間の最大値を基準とする）が 10%以内
  - c) 登録前直近の HbA1c 測定日から 3 週間以内に治験薬投与開始が可能
- 3) 同意取得日の年齢が 20 歳以上 75 歳未満の患者

主な除外基準：

- 1) 投与開始前 12 週間以内に経口血糖降下剤、インスリン製剤又は副腎皮質ステロイド剤（経口剤、注射剤及び坐剤）が投与された患者
- 2) 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者
- 3) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者
- 4) 登録前直近の AST (GOT) 又は ALT (GPT) が各測定機関の基準値上限の 2.5 倍以上の患者、肝硬変患者
- 5) 腎機能障害を有する患者（登録前直近のクレアチニンが男性：1.3mg/dL 以上、女性：1.2mg/dL 以上）
- 6) 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の患者
- 7) 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
- 8) 乳酸アシドーシスの既往を有する患者
- 9) アルコール常用者（1日平均ビール大瓶 2 本以上又は日本酒 2 合以上）
- 10) 脱水症の患者、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
- 11) 悪性腫瘍のある患者
- 12) ビグアナイド系薬剤に対しアレルギーの既往歴のある患者、その他治験責任医師及び治験分担医師が本治験の対象として不適当と判断した薬剤アレルギーの既往歴のある患者
- 13) 妊婦、妊娠している可能性のある患者、適切な避妊手段を講じず妊娠する可能性のある患者及び授乳中の患者

試験方法：

本剤を 14 週間投与した。実薬投与群は、500mg/日から投与開始し、750mg/日群では 2 週～14 週目は 750mg/日、1500mg/日群では 2 週目は 750mg/日、3～14 週目は 1500mg/日に増量した。

主要評価項目：HbA1c

副次的評価項目：

グリコアルブミン、空腹時血糖、空腹時血清インスリン、血清脂質（T-Cho、TG、HDL-Cho、LDL-Cho）

結果：

最終評価時における投与開始前からの HbA1c の変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群 0.27 ± 1.05%（55 例）、750mg/日群 -0.67 ± 0.64%（106 例）、1500mg/日群 -1.07 ± 0.68%（106 例）であり、本剤 1500mg/日群のプラセボ群に対する優越性、本剤 750mg/日群のプラセボ群に対する優越

性及び本剤 1500mg/日群の 750mg/日群に対する優越性が検証された。(いずれも  $p < 0.001$ 、投与前値を共変量とした共分散分析、閉手順による検定の多重性の調整)

<HbA1c の推移>

投与群	例数	HbA1c 値 (%)		HbA1c 変化量
		投与開始前	最終評価時	
プラセボ群	55	7.94 ± 1.16	8.22 ± 1.67	0.27 ± 1.05
750mg/日群	106	7.89 ± 1.06	7.22 ± 0.89	-0.67 ± 0.64
1500mg/日群	106	7.82 ± 0.99	6.75 ± 0.73	-1.07 ± 0.68

平均値 ± 標準偏差

安全性評価対象 268 例の副作用発現状況は以下のとおりであった。

投与群	例数	副作用発現症例数	発現割合 (%)
プラセボ群	55	21	38.2
750mg/日群	107	51	47.7
1500mg/日群	106	74	69.8

主な副作用は消化器症状で、プラセボ群で下痢 13 例 (23.6%)、750mg/日群で下痢 33 例 (30.8%)、悪心 17 例 (15.9%)、腹痛 16 例 (15.0%)、食欲不振 12 例 (11.2%)、1500mg/日群で下痢 51 例 (48.1%)、悪心 24 例 (22.6%)、腹痛 17 例 (16.0%)、食欲不振 16 例 (15.1%) であった。

低血糖症及び低血糖症状であると判断された副作用はなく、また、体重増加も認められなかった。血中乳酸増加がプラセボ群で 1 例 (1.8%)、750mg 群で 6 例 (5.6%)、1500mg 群で 7 例 (6.6%) に認められたが、乳酸アシドーシスの発現が疑われる臨床症状を示す症例はなかった。

国内第 II 相用量反応検討試験 (SU 剤併用療法) <sup>4)</sup>

試験デザイン：プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較

対象：2 型糖尿病患者

主な登録基準：

- 1) 投与開始前 12 週間以上にわたって一定の食事療法・運動療法に加え、グリベンクラミド (1.25mg/日以上)、グリクラジド (20mg/日以上)、グリメピリド (1mg/日以上) のいずれか 1 剤を一定の用量で継続投与中の患者
- 2) 登録前の HbA1c が以下の a)、b)及び c)を満たす患者
  - a) 登録前直近の HbA1c が  $6.5\% \leq \text{HbA1c} < 12.0\%$  (JDS 値)
  - b) 登録前直近の HbA1c 測定日以前、4 週間以上にわたって HbA1c の変動率 (該当期間の最大値を基準とする) が 10% 以内
  - c) 登録前直近の HbA1c 測定日から 3 週間以内に治験薬投与開始が可能
- 3) 同意取得日の年齢が 20 歳以上 75 歳未満の患者

主な除外基準：

- 1) 投与開始前 12 週間以内に経口血糖降下剤<sup>注)</sup>、インスリン製剤又は副腎皮質ステロイド剤 (経口剤、注射剤及び坐剤) が投与された患者  
注) 基礎治療薬としてのグリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリドは除く。
- 2)~13)は用量反応検討試験 (単独療法) を参照

試験方法：

本剤を 14 週間投与した。500mg/日から投与を開始し、750mg/日群では 2 週~14 週目は 750mg/日、1500mg/日群では 2 週目は 750mg/日、3~14 週目以降は 1500mg/日に増量した。

主要評価項目：HbA1c

副次的評価項目：

グリコアルブミン、空腹時血糖、空腹時血清インスリン、血清脂質 (T-Cho、TG、HDL-Cho、LDL-Cho)

結果：

最終評価時における HbA1c 変化量 (平均値 ± 標準偏差) は、プラセボ群  $0.12 \pm 0.61\%$  (53 例)、750 mg/日群  $-0.74 \pm 0.68\%$  (102 例)、1500mg/日群  $-1.22 \pm 0.75\%$  (103 例) であり、本剤 1500mg/日



群のプラセボ群に対する優越性、本剤 750mg/日群のプラセボ群に対する優越性及び本剤 1500mg/日群の 750mg/日群に対する優越性が検証された（いずれも  $p < 0.001$ 、投与前値を共変量とした共分散分析、閉手順による検定の多重性の調整）

<HbA1c の推移>

投与群	例数	HbA1c 値 (%)		HbA1c 変化量
		投与開始前	最終評価時	
プラセボ群	53	8.26±1.13	8.38±1.34	0.12±0.61
750mg/日群	102	8.21±1.00	7.48±1.01	-0.74±0.68
1500mg/日群	103	8.20±1.00	6.98±0.84	-1.22±0.75

平均値±標準偏差

安全性評価対象 259 例の副作用発現状況は以下のとおりであった。

投与群	例数	副作用発現症例数	発現割合 (%)
プラセボ群	53	25	47.2
750mg/日群	102	60	58.8
1500mg/日群	104	78	75.0

主な副作用は消化器症状で、プラセボ群で下痢 8 例 (15.1%)、悪心 3 例 (5.7%)、750mg/日群で下痢 27 例 (26.5%)、食欲不振 8 例 (7.8%)、悪心 6 例 (5.9%)、腹痛 6 例 (5.9%)、1500mg/日群で下痢 42 例 (40.4%)、食欲不振 15 例 (14.4%)、悪心 14 例 (13.5%)、腹痛 7 例 (6.7%)、嘔吐 6 例 (5.8%) であった。

低血糖症状であると判断された副作用は 36 例 74 件（プラセボ群 3 例 3 件、750mg/日群 10 例 16 件、1500mg/日群 23 例 55 件）であった。低血糖症の副作用は、プラセボ群 3 例 (5.7%)、750mg/日群 10 例 (9.8%)、1500mg/日群 22 例 (21.2%) に発現した。750mg/日群では、最終評価時に体重増加が認められたもの問題となる程度ではなく、プラセボ群及び 1500mg/日群で体重増加は認められなかった。また、血中乳酸増加が、プラセボ群 8 例 (15.1%)、750mg/日群 8 例 (7.8%)、1500mg/日群 10 例 (9.6%) に認められたが、乳酸アシドーシスの発現が疑われる臨床症状を示す症例はなかった。

国内第Ⅱ相増量効果検討試験<sup>5)</sup>

試験デザイン：非盲検、無対照試験

対象：2 型糖尿病患者

主な登録基準：

- 1) 糖尿病に対する治療が以下の a) 又は b) に該当する患者
  - a) 投与開始前 12 週間以上にわたって、一定の食事療法・運動療法に加え既承認薬のメトホルミン塩酸塩 (750mg/日) を一定の用量で継続服用中の患者
  - b) 投与開始前 12 週間以上にわたって、一定の食事療法・運動療法に加え既承認薬のメトホルミン塩酸塩 (750mg/日) 及び SU 剤 [グリベンクラミド (1.25mg/日以上)、グリクラジド (20mg/日以上)、グリメピリド (1mg/日以上) のいずれか 1 剤] を一定の用量で継続服用中の患者
- 2) 登録前の HbA1c が以下の a)、b) 及び c) を満たす患者
  - a) 登録前直近の HbA1c が  $7.0\% \leq \text{HbA1c} < 10.0\%$  (JDS 値)
  - b) 登録前直近の HbA1c 測定日以前、4 週間以上にわたって HbA1c の変動率 (該当期間の最大値を基準とする) が 10% 以内
  - c) 登録前直近の HbA1c 測定日から 3 週以内に治験薬投与開始が可能
- 3) 同意取得日の年齢が 20 歳以上 75 歳未満の患者

主な除外基準：

- 1) 投与開始前 12 週間以内に経口血糖降下剤<sup>注)</sup>、インスリン製剤又は副腎皮質ステロイド剤 (経口剤、注射剤及び坐剤) が投与された患者
 

注) 既承認薬のメトホルミン塩酸塩及び基礎治療薬としてのグリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリドは除く。
- 2)~13) は用量反応検討試験 (単独療法) を参照

試験方法：

本剤 1500mg/日を、12 週間投与した。

主要評価項目：HbA1c

副次的評価項目：

グリコアルブミン、空腹時血糖、空腹時血清インスリン、血清脂質（T-Cho、TG、HDL-Cho、LDL-Cho）、治療目標（HbA1c：6.9%未満）達成の有無

結果：

52 例（単独群 22 例、SU 剤併用群 30 例）に本剤 1500mg/日が投与された。

最終評価時における投与開始前からの HbA1c の変化量（平均値±標準偏差）は-0.57±0.45%であり、投与群別では単独群-0.64±0.53%、SU 剤併用群-0.51±0.38%であった。

#### <HbA1c の推移>

投与群	例数	HbA1c 値 (%)		HbA1c 変化量
		投与開始前	最終評価時	
単独群	22	7.70±0.50	7.05±0.67	-0.64±0.53
SU 剤併用群	30	8.09±0.77	7.58±0.68	-0.51±0.38
合計	52	7.92±0.69	7.36±0.72	-0.57±0.45

平均値±標準偏差

安全性評価対象 52 例の副作用発現状況は以下のとおりであった。

投与群	例数	副作用発現症例数	発現割合 (%)
単独群	22	14	63.6
SU 剤併用群	30	18	60.0
合計	52	32	61.5

主な副作用は消化器症状で、下痢 17 例（32.7%）、悪心 10 例（19.2%）、嘔吐 6 例（11.5%）、腹痛 4 例（7.7%）、食欲不振 3 例（5.8%）であった。

低血糖症状であると判断された副作用が 3 例（5.8%）に発現した。いずれも SU 剤併用群であった。血中乳酸増加が単独群 3 例（13.6%）、SU 剤併用群 1 例（3.3%）、計 4 例（7.7%）に認められたが、乳酸アシドーシスの発現が疑われる臨床症状を示す症例はなかった。

## 2) 安全性試験

### 国内第Ⅱ相長期投与試験<sup>6)</sup>

試験デザイン：非盲検、無対照、漸増漸減法

対象：2 型糖尿病患者

主な登録基準：

- 1) 糖尿病に対する治療が以下の a) 又は b) に該当する患者
  - a) 投与開始前 12 週間以上にわたって、一定の食事療法・運動療法のみで治療中の患者
  - b) 投与開始前 12 週間以上にわたって、一定の食事療法・運動療法に加えグリベンクラミド（1.25mg/日以上）、グリクラジド（20mg/日以上）、グリメピリド（1mg/日以上）のいずれか 1 剤を一定の用量で継続投与中の患者
- 2) 登録前の HbA1c が以下の a)、b) 及び c) を満たす患者
  - a) 登録前直近の HbA1c が  $6.5\% \leq \text{HbA1c} < 12.0\%$ （JDS 値）
  - b) 登録前直近の HbA1c 測定日以前、4 週間以上にわたって HbA1c の変動率<sup>注)</sup> が 10% 以内  
注) 変動率 =  $[(\text{最大値} - \text{最小値}) / \text{最大値} \times 100\%]$
  - c) 登録前直近の HbA1c 測定日から 3 週以内に治験薬投与開始が可能
- 3) 同意取得日の年齢が 20 歳以上の患者

主な除外基準：

- 1) 投与開始前 12 週間以内に経口血糖降下剤<sup>注)</sup>、インスリン製剤又は副腎皮質ステロイド剤[経口剤、坐剤及び注射剤（局所注射を除く）]が投与された患者  
注) SU 剤服薬中の患者については、基礎治療薬としてのグリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリドは除く。
- 2) 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者
- 3) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者

- 4) 登録前直近の AST (GOT) 又は ALT (GPT) が各測定機関の基準値上限の 2.5 倍以上の患者、肝硬変患者
- 5) 腎機能障害を有する患者 (登録前直近のクレアチニンが男性 : 1.3mg/dL 以上、女性 : 1.2mg/dL 以上)
- 6) 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の患者
- 7) 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
- 8) 乳酸アシドーシスの既往を有する患者
- 9) アルコール常用者 (1 日平均アルコール換算でビール大瓶 2 本以上)
- 10) 脱水症の患者、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
- 11) 悪性腫瘍のある患者
- 12) ビグアナイド系薬剤に対しアレルギーの既往歴のある患者、その他治験責任医師及び治験分担医師が本治験の対象として不適当と判断した薬剤アレルギーの既往歴のある患者
- 13) 妊婦、妊娠している可能性のある患者、適切な避妊手段を講じず妊娠する可能性のある患者及び授乳中の患者

試験方法 :

本剤の投与は漸増漸減法とした。500mg/日から開始し、2 週目は 750mg/日、3 週以降は 1500mg/日とした。11 週以降は必要に応じ 2250mg/日への増量を可とした。また、試験中に食後投与から食直前投与への変更も可とした。

主要評価項目 : HbA1c

副次的評価項目 :

グリコアルブミン、空腹時血糖、空腹時血清インスリン、血清脂質 (T-Cho、TG、HDL-Cho、LDL-Cho)、治療目標 (HbA1c : 6.9%未満) 達成の有無

結果 :

最終評価時における投与開始前からの HbA1c の変化量 (平均値±標準偏差) は -1.30±0.78% (165 例) であり、投与群別では単独群 -1.31±0.76% (80 例)、SU 剤併用群 -1.29±0.81% (85 例) であった。

HbA1c 値 6.9%未満の割合は、投与開始前 7.3% (12/165 例) に対して 14 週後で 65.4% (100/153 例)、26 週後で 73.5% (108/147 例)、54 週後で 80.7% (113/140 例) であった。

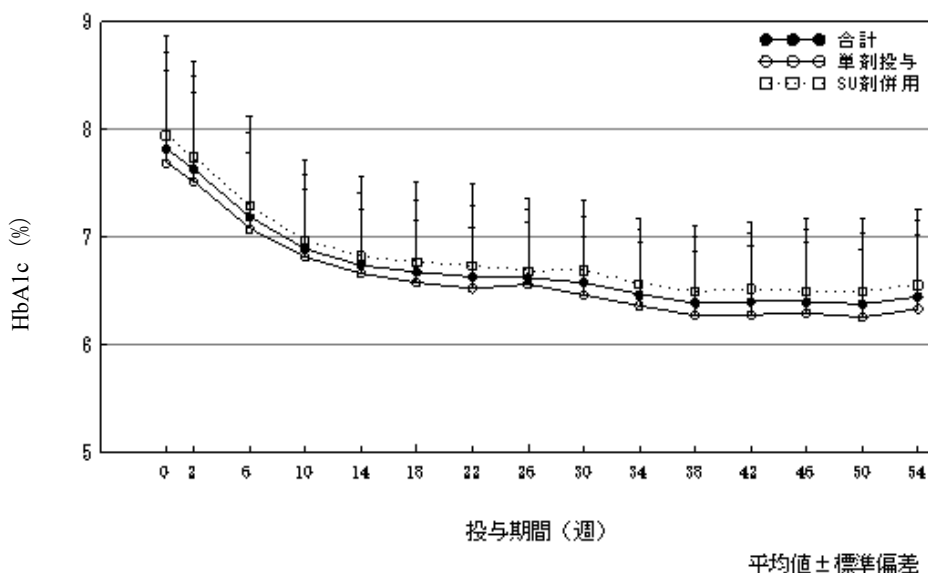
<HbA1c の推移>

投与群	例数	HbA1c 値 (%)		HbA1c 変化量
		投与開始前	最終評価時	
単独群	80	7.69±0.85	6.38±0.67	-1.31±0.76
SU 剤併用群	85	7.95±0.91	6.66±0.73	-1.29±0.81
合計	165	7.82±0.89	6.52±0.71	-1.30±0.78

平均値±標準偏差

HbA1c (平均値) は投与 2 週後より有意に低下し、14 週後、26 週後、38 週後及び 54 週後においても HbA1c の低下が維持された。

## HbA1c の経時的推移



### 評価例数

評価時期 (週)	0	2	6	10	14	18	22	26	30	34	38	42	46	50	54
単剤投与	80	80	80	79	77	77	75	74	69	71	70	69	69	69	69
SU 剤併用	85	85	83	78	76	75	73	73	73	71	72	71	71	71	71
合計	165	165	163	157	153	152	148	147	142	142	142	140	140	140	140

### <食直前投与>

食後投与から食直前投与に変更した 38 例の食直前投与変更時、最終評価時における投与開始前からの HbA1c の変化量はそれぞれ、 $-1.69 \pm 0.87\%$ 、 $-1.71 \pm 0.83\%$ であり、大きな差はなかった。また、食後投与のみの症例 (127 例) の最終評価時における投与開始前からの HbA1c 変化量は  $1.18 \pm 0.73\%$ であり、いずれの投与方法でも HbA1c は有意に低下した。

### <副作用>

安全性評価対象 169 例中 114 例 (67.5%) に副作用が発現した。投与期間中の 1 日最大投与量別副作用発現状況は以下のとおりであった。主な副作用は消化器症状で、下痢 92 例 (54.4%)、悪心 26 例 (15.4%)、食欲不振 25 例 (14.8%)、腹痛 17 例 (10.1%)、嘔吐 12 例 (7.1%) であった。

1 日最大投与量	例数	副作用発現症例数	発現割合 (%)
500mg	2	1	50.0
750mg	4	4	100.0
1500mg	120	80	66.7
2250mg	43	29	67.4
合計	169	114	67.5

低血糖症及び低血糖症状であると判断された副作用は 16 例 39 件であった。1 日最大投与量別では、1500mg/日群 12 例 32 件、2250mg/日群 4 例 7 件であった。単剤投与例での発現はなく、いずれも SU 剤併用例であった。低血糖症の副作用は、単剤投与例での発現はなく、SU 剤併用例では 86 例中 10 例 (11.6%) に発現した。また、本剤の長期投与により体重増加は認められなかった。血中乳酸増加が 2250mg/日群 1 例 (2.3%) に認められたが、乳酸アシドーシスの発現が疑われる臨床症状を示す症例はなかった。

### 小児国内第Ⅲ相長期投与試験<sup>7)</sup>

試験デザイン：非盲検、無対照、漸増漸減法

対象：6 歳以上<sup>注)</sup> 18 歳未満の 2 型糖尿病患者

注)：ただし、就学児童に限る。

主な登録基準：

- 1) 2 型糖尿病に対する治療が以下の a) ~d) のいずれかに該当する患者

- a) 投与開始前 8 週間以上にわたって、一定の食事療法・運動療法のみで治療中の患者（運動療法は実施可能な患者のみ必須、以下同様）
  - b) 投与開始前 12 週間以上にわたって、一定の食事療法・運動療法に加え、SU 剤を一定の用量で継続投与中の患者
  - c) 投与開始前 12 週間以上にわたって、一定の食事療法・運動療法に加え、 $\alpha$ -GI 剤<sup>注)</sup>を一定の用量で継続投与中の患者
 

注) 本剤の承認された効能又は効果は以下のとおりである。  
2 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
  - d) 投与開始前 12 週間以上にわたって、一定の食事療法・運動療法に加え、750 mg/日以下のメトホルミンを一定の用量で継続投与中の患者
- 2) 肥満度<sup>注)</sup>が 0%を超える患者
- 注) 肥満度 (%) は (実測体重-標準体重) / 標準体重 × 100 で計算する。標準体重は、平成 12 年度学校保健統計調査報告書に基づく年齢、性、身長別標準体重を使用する。
- 3) 登録前直近の HbA1c が以下の a)、b)及び c)を満たす患者
    - a) 登録前直近の HbA1c が  $7.0\% \leq \text{HbA1c} < 12.1\%$
    - b) 登録前直近の HbA1c 測定日以前、4 週間以上 10 週間以内にわたって HbA1c の変動率<sup>注)</sup>が 15%以内
 

注) 変動率 = [ (最大値-最小値) / 最大値 × 100% ]
    - c) 登録前直近の HbA1c 測定日から 5 週間以内に治験薬投与開始が可能
  - 4) 代諾者からの同意取得時の患者の年齢が 6 歳以上 18 歳未満（ただし、年齢が 6 歳の場合は就学児童に限る。）

主な除外基準：

- 1) 投与開始前 12 週間以内に経口血糖降下剤<sup>注)</sup>、インスリン製剤、グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) アナログ製剤、又は副腎皮質ステロイド剤（経口剤、坐剤及び注射剤）が投与された患者
 

注) 基礎治療薬としての SU 剤、 $\alpha$ -GI 剤、メトホルミンは除く。
- 2) インスリン治療が適応となる患者
- 3) 抗 GAD 抗体陽性の糖尿病患者、若年発症成人型糖尿病（maturity-onset diabetes of the young, MODY）など遺伝子異常やその他疾患が要因である糖尿病患者、1 型糖尿病の患者
- 4) 乳酸アシドーシスの既往のある患者
- 5) 中等度以上の腎機能障害を有する患者（登録前 4 週以内の直近のクレアチニンが 1.0 mg/dL 超）
- 6) 透析患者（腹膜透析を含む）
- 7) 重度の肝機能障害を有する患者（登録前 4 週以内の直近の AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍以上）。ただし、腹部エコー検査などで脂肪肝と診断された場合は、ウイルス性肝炎など他の肝疾患がないことをウイルス検査などで確認し、かつ登録前直近の AST 及び ALT が基準値上限の 5 倍未満に限り登録可能とする
- 8) 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の患者
- 9) 脱水症、脱水状態が懸念される下痢、嘔吐などの胃腸障害のある患者
- 10) 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者
- 11) 悪性腫瘍のある患者
- 12) 甲状腺機能亢進症、下垂体性巨人症、クッシング症候群、成長ホルモン分泌不全性低身長症あるいは褐色細胞腫を合併している患者
- 13) 登録前 4 週以内の臨床検査及び 12 誘導心電図検査結果から治験責任医師又は治験分担医師が本治験の被験者として不適当と判断した患者
- 14) ビグアナイド系薬剤に対してアレルギーの既往のある患者、その他治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判断した薬剤アレルギーの既往のある患者
- 15) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者
- 16) 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
- 17) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者、適切な避妊手段を講じず妊娠する可能性のある患者及び授乳中の患者

試験方法：

本剤の投与は漸増漸減法とした。

(1) 投与開始前の治療が食事療法・運動療法、又は食事療法・運動療法に加え SU 剤もしくは  $\alpha$ -GI 剤で治療中の場合

500 mg/日より投与を開始し、1500 mg/日まで段階的に増量した。血糖コントロールの状況及び有害事象などの状況により、2000 mg/日を上限として適宜増減を可とした。

(2) 投与開始前の治療が食事療法・運動療法に加えメトホルミン 750 mg/日以下で治療中の場合

1000 mg/日より投与を開始し、1500 mg/日まで段階的に増量した。血糖コントロールの状況及び有害事象などの状況により、2000 mg/日を上限として適宜増減を可とした。

投与期間は治療期 24 週間、継続治療期 28 週間、計 52 週間とした。

主要評価項目：HbA1c

副次的評価項目：

治療目標（HbA1c：7.5%未満及び 6.05%未満）達成割合、グリコアルブミン、空腹時血糖、空腹時インスリン及び HOMA-R、空腹時血清脂質（T-Cho、TG、HDL-Cho、LDL-Cho）、肥満度

結果：

最終評価時（24 週）の HbA1c の変化量（平均値±標準偏差）は基礎治療薬なし 14 例で $-0.76 \pm 0.58\%$ 、基礎治療薬 SU 剤 4 例で $-0.40 \pm 1.87\%$ であった。メトホルミン既治療 17 例でも変化量は $-0.98 \pm 1.62\%$ であり、本剤の増量効果が認められた。

52 週継続例の HbA1c の変化量（平均値±標準偏差）は基礎治療薬なし 10 例で $-0.71 \pm 0.69\%$ 、基礎治療薬 SU 剤 2 例で $-0.45 \pm 0.78\%$ であった。メトホルミン既治療 13 例の変化量は $-0.65 \pm 1.17\%$ であった。

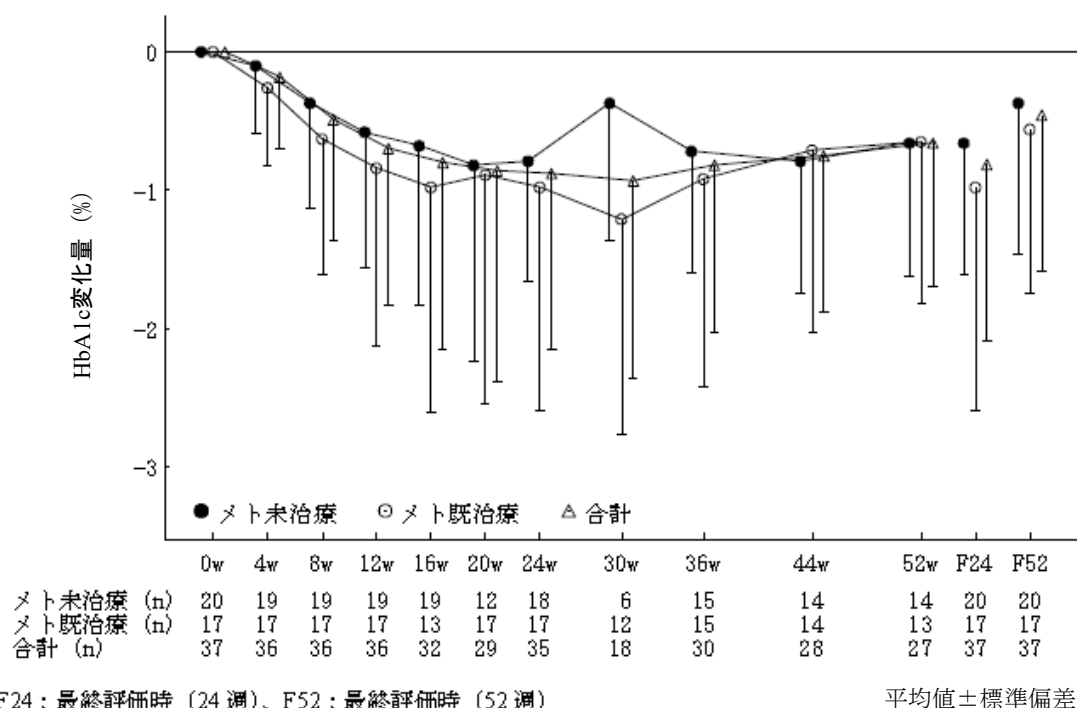
#### <HbA1c の推移>

基礎治療薬	評価時期	例数	HbA1c 値 (%)	HbA1c 変化量
なし	投与開始前	14	7.71±0.97	—
	最終評価時（24 週）	14	6.95±1.13	-0.76±0.58
	52 週後	10	7.09±1.46	-0.71±0.69
SU 剤	投与開始前	4	10.55±1.95	—
	最終評価時（24 週）	4	10.15±2.03	-0.40±1.87
	52 週後	2	10.45±3.04	-0.45±0.78
メトホルミン 未治療	投与開始前	20	8.34±1.61	—
	最終評価時（24 週）	20	7.68±1.80	-0.66±0.95
	52 週後	14	7.65±1.99	-0.66±0.96
メトホルミン	投与開始前	17	8.64±1.59	—
	最終評価時（24 週）	17	7.66±1.38	-0.98±1.62
	52 週後	13	8.06±1.37	-0.65±1.17
合計	投与開始前	37	8.47±1.58	—
	最終評価時（24 週）	37	7.67±1.60	-0.81±1.29
	52 週後	27	7.85±1.70	-0.66±1.04

- 最終評価時（24 週）：治療期終了時点での最終評価時 平均値±標準偏差
- 基礎治療薬なし：食事療法・運動療法のみ
- メトホルミン未治療：基礎治療薬なし、SU 剤、 $\alpha$ -GI 剤の合計

HbA1c 変化量は投与 8 週後から低下し、52 週後まで効果が持続した。

HbA1c 変化量の経時的推移



副作用発現頻度は 51.4 % (19/37 例) であった。主な副作用 (発現頻度 10%以上) は、下痢 29.7% (11 例)、悪心 18.9% (7 例)、腹痛 10.8% (4 例) であった。低血糖症の副作用は認められなかった。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

特定使用成績調査 (長期)<sup>8)</sup>

製造販売後の使用実態下で、本剤を長期投与した場合の安全性及び有効性を検討するため、2010 年 10 月～2013 年 3 月に本剤を新たに投与された症例を対象に調査を実施した。

安全性評価対象症例 1219 例中 66 例に副作用が発現し、副作用発現頻度は 5.4% であった。

主な副作用は下痢 1.48% (18 件)、血中乳酸増加 0.74% (9 件)、低血糖症 0.41% (5 件) であった。長期使用あるいは 750 mg を超える高用量投与時の著しい副作用発現症例率の増加は認められなかった。

乳酸アシドーシスの発現はなく、関連する副作用、検査値の推移についても問題は認められなかった。

有効性評価対象症例は 1169 例で、HbA1c 値と空腹時血糖値はいずれも投与開始前と比較し 12 週時には有意に低下し、52 週時まで持続した。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験<sup>3-6)</sup>において本剤が投与された 640 例の eGFR 別副作用の発現割合は、90mL/min/1.73m<sup>2</sup> 以上で 61.4% (135/220 例)、60～90mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満で 64.9% (253/390 例)、30～60mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満で 70.0% (21/30 例) であった。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ビッグアナイド系化合物（ブホルミン）

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子化された添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

主に肝臓における糖新生を抑制し、膵β細胞のインスリン分泌を介することなく血糖降下作用を示す。また、末梢組織における糖取り込みの促進、小腸における糖吸収の抑制等も知られている<sup>9)</sup>。メトホルミン塩酸塩はAMPK\*の活性化を介して肝臓における糖新生の抑制及び筋肉での糖利用促進作用（ラット）を示すことが報告されている<sup>10)</sup>。また、メトホルミン塩酸塩を服用した2型糖尿病患者の骨格筋においては、AMPKが活性化されることが観察されている<sup>11)</sup>。

※AMPK [Adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase]：セリン-スレオニンキナーゼのひとつであり、細胞内AMPレベルの上昇によって活性化される酵素

#### 1) 肝臓に対する作用

##### 糖新生抑制作用

Wistarラットに、メトホルミン塩酸塩を混合した高脂肪食を14日間摂取させた結果、高脂肪食負荷により亢進した末梢糖産生及びアラニンからの糖新生を抑制した<sup>12)</sup>。

また、ラット初代培養肝細胞において、インスリンの有無にかかわらず、濃度依存的に糖の産生を抑制した<sup>13)</sup>。

##### G6pc (Glucose-6-phosphatase, catalytic：糖新生関連酵素) 遺伝子の発現抑制作用

ラット肝癌由来細胞株であるH-4-II-E細胞 (*in vitro*)<sup>14)</sup>及びdb/dbマウス (*in vivo*)における検討から、肝臓におけるG6pc遺伝子の発現抑制がメトホルミン塩酸塩の肝臓における糖新生抑制のメカニズムの1つである可能性が示されている。

##### AMPK 活性化作用

H-4-II-E細胞において、リン酸化AMPK量を増加させた（AMPKの活性化）。更にAMPKの下流にあるACC (Acetyl-Coenzyme A carboxylase) のリン酸化量を増加させた（ACC活性の抑制）。

また、ラット初代培養肝細胞においてもAMPK活性化作用、ACC活性抑制作用を示した<sup>10)</sup>。

##### complex I 阻害作用

H-4-II-E細胞において、complex Iの活性を阻害した<sup>15)</sup>。

#### 2) 筋肉・脂肪に対する作用

##### 筋肉細胞における糖取り込み促進作用

ラット骨格筋由来細胞株であるL6細胞において、インスリン刺激の有無に関わらず、細胞への糖取り込みを促進した。糖取り込み促進作用には、グルコーストランスポーターの細胞内分布への作用の関与が示唆された<sup>16)</sup>。

また、ラット骨格筋細胞において、AMPKを活性化するとともに、細胞への糖取り込みを促進した<sup>10)</sup>。

高グルコース添加条件にて培養されたヒト骨格筋細胞では、細胞への糖取り込みが低下するが、メトホルミン塩酸塩で同時に処理することにより、その低下が改善された<sup>17)</sup>。

##### 脂肪細胞における糖取り込み促進作用

単離ラット脂肪細胞において、インスリン非存在下の糖取り込みには影響を与えないが、インスリン存在下の糖取り込みを促進した。このとき、インスリン受容体への結合、インスリン受容体の活性化、及びグルコーストランスポーターの発現量に影響を与えず、グルコーストランスポーターの細胞外膜への移行を促進した<sup>18)</sup>。

また、単離ラット脂肪細胞において、高濃度のインスリンの前処理により細胞への糖取り込み及びグルコーストランスポーターの細胞外膜への移行が低下したが、メトホルミン塩酸塩を同時に処理することにより、それらが改善された<sup>19)</sup>。



### 3)小腸に対する作用

#### 糖吸収抑制作用

Wistar ラットにメトホルミン塩酸塩を 250mg/kg の用量にて 1 日 1 回 5 日間反復経口投与した結果、小腸からの糖吸収の抑制がみられた<sup>20)</sup>。

### 4)膵臓に対する作用

ラット及びヒト単離膵ランゲルハンス氏島において、グルコース濃度にかかわらずインスリン分泌に対して影響を与えなかった<sup>21,22)</sup>。

## (2)薬効を裏付ける試験成績

肥満を呈する糖尿病モデル動物である *db/db* マウスにメトホルミン塩酸塩 150、300、600mg/kg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したとき、HbA1c 値の増加を用量依存的に抑制した。また 1 週間に 1 回、投与前と投与 6 時間後の血糖値を測定したところ、投与前の血糖値は、14 日目以降の測定日において、投与 6 時間後の血糖値は、投与 1 日目からすべての測定日においてメトホルミン塩酸塩投与群で低下を示した。しかしながら、メトホルミン塩酸塩は、*db/db* マウスの血糖値を、対照マウスで報告されている血糖値より低下させることはなかった。また、体重への影響は認められなかった。

*db/db* マウス以外の種々の糖尿病モデル動物においても、体重に影響を与えず、血糖降下作用及び血漿インスリン濃度低下作用を示すことが報告されている<sup>23,24)</sup>。

## (3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

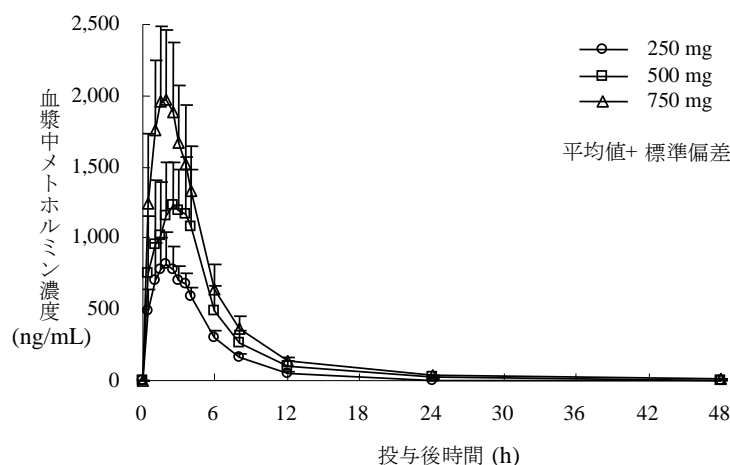
#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与<sup>1)</sup>

健康成人男性に本剤 250、500、750mg を空腹時に単回経口投与したときの血漿中メトホルミン濃度は投与量の増加に伴い増加した。250~750mg 投与時の  $C_{max}$  には線形性が認められ、 $AUC_{0-48}$  についてもほぼ線形性が認められた。



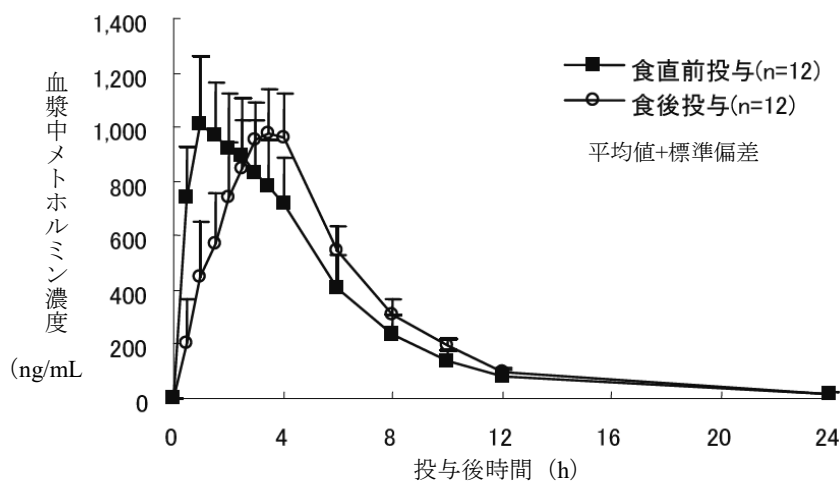
薬物動態パラメータ

投与量	$T_{max}$ (h)	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-48}$ (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
250mg (6 例)	1.9±1.1	898±168	4,861± 577	2.9±0.6
500mg (6 例)	2.3±0.9	1,341±329	8,019±2,347	4.0±1.4
750mg (12 例)	2.1±0.7	2,163±517	11,802±2,221	4.7±1.7

平均値±標準偏差

##### 2) 食直前投与と食後投与との比較<sup>25)</sup>

健康成人男性 12 例に本剤 500mg を食直前（食事開始 10 分前）及び食後（食事開始 30 分後）に単回経口投与したとき、血漿中メトホルミンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  について、対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は生物学的同等性の判定基準の範囲内であり、生物学的に同等と判定された。



薬物動態パラメータ

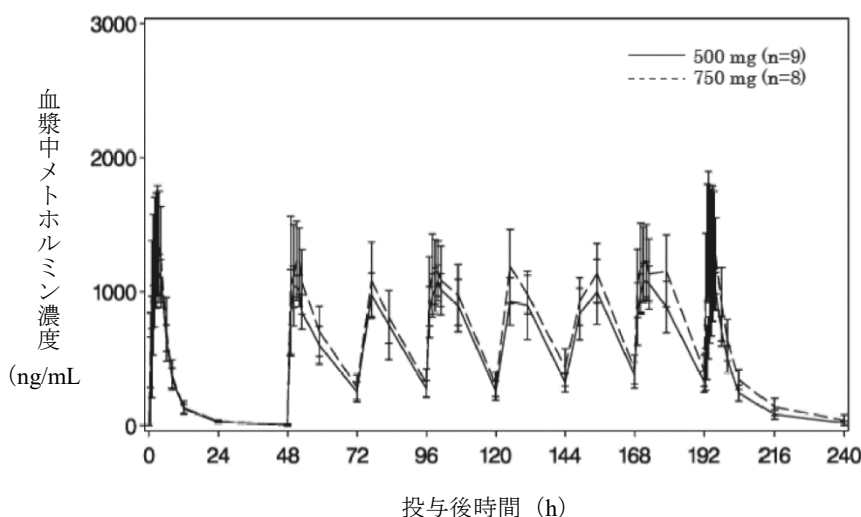
投与時期	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)
食直前 (12例)	1.5±0.6	1,060±237	6,186±1,249	4.5±0.8
食後 (12例)	3.4±0.6	1,014±162	6,486± 823	4.0±0.5

平均値±標準偏差

3)反復投与<sup>2)</sup>

健康成人男性に本剤 500mg あるいは 750mg (各 9 例) を、1 日目は朝食後 1 回 (初回投与)、3~8 日目は 1 日 3 回 (食後)、9 日目は朝食後 1 回経口投与 (最終投与) したとき、血漿中メトホルミン濃度は初回投与後、500mg、750mg 投与ともに約 3 時間後に C<sub>max</sub> に達し、T<sub>1/2</sub> は 5~6 時間であった。6 日間反復投与後の T<sub>max</sub> はいずれの投与量においても初回投与後と差はなかった。T<sub>1/2</sub> はいずれも 10~11 時間であり、約 2 倍に延長した。

血漿中メトホルミン濃度は投与 2~4 日後には定常状態に達し、反復投与による蓄積性はみられなかった。



薬物動態パラメータ

1 回投与量		T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)
500mg	初回投与後 (9例)	3.17±0.90	1197.89± 90.73	8244.10±1063.44	5.87±3.35
	6 日間反復投与後 (9例)	3.56±0.46	1058.06±140.81	10759.90±2082.39	9.61±3.03
750mg	初回投与後 (9例)	2.56±0.63	1476.22±345.97	9989.51±2495.36	5.35±1.80
	6 日間反復投与後 (8例)	2.06±0.90	1528.88±409.37	16542.30±4863.30	10.85±4.29

平均値±標準偏差

<糖尿病患者> (外国人データ)

2 型糖尿病患者 9 例に本剤 850mg、1700mg、及び 2550mg を空腹時に単回投与したとき、並びに 850mg を 1 日 3 回 6 日間反復投与したときの血漿中メトホルミンの薬物動態パラメータは以下のとおりであり、健康成人に比べて 2 型糖尿病患者の薬物動態パラメータに有意な差はなかった。

薬物動態パラメータ

	850mg (単回) (9 例)	1700mg (単回) (9 例)	2550mg (単回) (9 例)	850mg (反復) <sup>a)</sup> (9 例)
T <sub>max</sub> (h)	3.28±1.15	3.12±1.44	2.41±1.02	2.01±1.22
C <sub>max</sub> (μg/mL)	1.51±0.46	1.31±0.27 <sup>b)</sup>	1.10±0.33 <sup>b)</sup>	1.90±0.62
AUC <sub>0-48</sub> (μg·h/mL)	11.41±3.79	9.27±2.10 <sup>b)</sup>	8.02±2.90 <sup>b)</sup>	—
AUC <sub>0-∞</sub> (μg·h/mL)	11.65±3.82	9.45±2.07 <sup>b)</sup>	8.14±2.89 <sup>b)</sup>	10.83±4.03
T <sub>1/2</sub> (h)	7.2±5.6	9.5±5.7	7.1±2.9	19.8±15.9

平均値±標準偏差

- a)6 日間反復投与後の薬物動態プロファイル [850mg 1 日 3 回投与。最初の 5 日間 (15 回) は食後投与、その後 850mg を 8 時間間隔で 4 回服用。ただし、19 回目の服用は空腹時]。  
 b)850mg で標準化したパラメータ

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「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。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。」である。

### (3) 中毒域

該当資料なし

### (4) 食事・併用薬の影響

#### 1) 食事の影響<sup>1)</sup>

健康成人男性 12 例に本剤 750mg を空腹時又は食後に単回経口投与したとき、食後投与では空腹時投与に比べて  $C_{max}$  が約 20% 低下したが、 $AUC_{0-48}$  及び尿中排泄率に差は認められなかった。

#### 薬物動態パラメータ

	$T_{max}$ (h)	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-48}$ (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
空腹時 (12 例)	2.1±0.7	2,163±517	11,802±2,221	4.7±1.7
食後 (12 例)	3.0±0.8	1,682±449	11,229±2,068	4.9±1.6

平均値±標準偏差

#### 2) シメチジンとの併用 (外国人データ)

健康成人に対し本剤 850mg とシメチジン 400mg を併用した場合、シメチジンの薬物動態には影響がみられなかったものの、メトホルミンの  $C_{max}$  が約 60% 上昇し、 $AUC_{0-24}$  が約 40% 増加した。

#### 3) ドルテグラビルとの併用 (外国人データ)<sup>26)</sup>

健康成人に対し本剤とドルテグラビル 50mg/日及び 100mg/日を併用して反復投与した場合、メトホルミンの  $C_{max}$  がそれぞれ 66% 及び 111% 上昇し、 $AUC$  がそれぞれ 79% 及び 145% 増加した。

#### 4) バンデタニブとの併用 (外国人データ)<sup>27)</sup>

健康成人に対し本剤とバンデタニブを併用して単回投与した場合、メトホルミンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  がそれぞれ 50% 及び 74% 増加し、腎クリアランスが 52% 減少した。

#### 5) グリベンクラミドとの併用 (外国人データ)

2 型糖尿病患者に対し本剤 850mg とグリベンクラミド 5mg を併用した場合、グリベンクラミドの  $C_{max}$  が約 37% 低下し、 $AUC_{0-\infty}$  が約 22% 減少した。

#### 6) ニフェジピンとの併用 (外国人データ)

健康成人に対し本剤 850mg とニフェジピン 10mg を併用した場合、メトホルミンの  $C_{max}$  が約 21% 上昇し、 $AUC_{0-24}$  が約 16% 増加した。

#### 7) フロセミドとの併用 (外国人データ)

健康成人に対し本剤 850mg とフロセミド 40mg を併用した場合、メトホルミンの  $C_{max}$  が約 22% 上昇し、フロセミドの  $C_{max}$  が約 31% 低下し、 $AUC_{0-36}$  が約 12% 減少した。

#### 8) プロプラノロール、イブプロフェンとの併用 (外国人データ)

健康成人に対し本剤 850mg とプロプラノロール 40mg 又はイブプロフェン 400mg を併用した場合、薬物動態パラメータに影響はなかった。

5)~8)の薬剤は、いずれも併用により薬物動態に臨床的意義のある薬物相互作用はみられなかった。

#### 9) その他の併用薬の影響

「Ⅷ-7. 相互作用」の項参照

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「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。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。」である。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

消失速度定数、クリアランス、分布容積はモデルに依存しない解析により算出

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

「Ⅶ-2-(5) 分布容積」の項参照

### (4) クリアランス

「Ⅶ-2-(5) 分布容積」の項参照

### (5) 分布容積

健康成人単回経口投与

投与量	250mg (6例)	500mg (6例)	750mg (12例)
終末相の消失速度定数(h)	0.25±0.05	0.18±0.04	0.16±0.05
見かけの全身クリアランス(L/h)	40.6±4.7	51.8±13.4	50.9±8.6
見かけの分布容積(L)	195.6±23.2	305.4±113.7	305.2±101.9

平均値±標準偏差

### (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団（ポピュレーション）解析

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

## 4. 吸収

主に小腸から吸収される<sup>28)</sup>。

バイオアベイラビリティ（外国人データ）

健康成人3例に本剤500mgを空腹時単回経口投与したときの生物学的利用率は60.6%であった<sup>29)</sup>。

## 5. 分布

### (1) 血液—脳関門通過性

雄性ラットに<sup>14</sup>C-メトホルミン塩酸塩50mg/kgを単回投与又は1日1回7日間反復投与したとき、脳への放射能の移行が確認されているが、その放射能濃度は他の組織に比べて低かった。

### (2) 血液—胎盤関門通過性

<sup>14</sup>C-メトホルミン塩酸塩を妊娠ラットに単回経口投与（50mg/kg）したとき、胎児中の放射能濃度は母動物の血漿中濃度よりも低く推移したが、妊娠ウサギでは投与後48時間で胎児中の放射能濃度が母動物の血漿中濃度よりも高値を示した。

### (3) 乳汁への移行性

授乳ラットに  $^{14}\text{C}$ -メトホルミン塩酸塩を単回経口投与 (50mg/kg) したとき、乳汁中放射能濃度は投与後 4 時間で最高濃度に達し、それ以降は経時的に低下した。投与後 4 時間までは血漿中放射能濃度よりも低値に推移したが、投与後 8 時間以降は血漿中放射能濃度よりも高値を示した。血漿中放射能濃度に対する乳汁中放射能濃度の比は投与後時間と共に増加し、投与後 24 時間では約 6.7 倍を示した。また、ヒト乳汁中へ移行することが報告されている<sup>30)</sup>。

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性

雄性ラットに  $^{14}\text{C}$ -メトホルミン塩酸塩 50mg/kg を単回経口投与したときの組織への分布は以下のとおりであった。

経口投与後、ほとんどの組織内放射能濃度が投与後 2 時間に最高濃度を示した。投与後 2 時間においては消化管 (胃、小腸、大腸) を除き、腎臓及び肝臓で高値を示し、それぞれ血漿中放射能濃度の 4.9 倍及び 3.4 倍であった。次いで副腎、肺、心臓、骨髄及び皮膚の順に高く、血漿中濃度の 1.8~1.3 倍であった。その他の組織では血漿中濃度以下であり、特に脳中濃度は低かった。各組織からの放射能の消失は投与後 24 時間までは速やかであり、それ以降は 120 時間まで緩やかに低下した。残留性を示す組織は認められなかった。

組織/臓器	放射能濃度( $\mu\text{g eq./mL or g}$ )				
	2h	6h	12h	24h	120h
心臓	6.798	5.448	2.413	0.252	0.016
肺	7.174	3.122	0.736	0.086	0.008
肝臓	14.658	2.965	0.575	0.068	0.008
腎臓	21.038	4.840	0.976	0.099	0.011
脾臓	2.636	1.717	0.785	0.216	0.001
精巣	1.276	0.865	0.360	0.080	0.001
副腎	7.514	6.259	3.857	0.862	0.013
甲状腺	2.883	3.116	2.357	0.839	0.025
眼球	1.423	0.735	0.441	0.134	0.002
脳	0.254	0.159	0.096	0.025	0.000
胃 (内容物を含む)	312.529	24.550	22.350	0.165	0.023
小腸 (内容物を含む)	543.586	58.251	9.544	0.373	0.137
大腸 (内容物を含む)	5.436	602.050	144.550	6.248	1.798
脂肪	2.853	0.770	0.192	0.051	0.001
筋肉	2.525	1.365	1.077	0.761	0.162
皮膚	5.556	2.001	0.742	0.160	0.030
骨	2.993	1.175	0.353	0.023	0.001
骨髄	6.135	3.051	0.870	0.124	0.003
血漿	4.258	0.947	0.135	0.027	0.003
血液	3.373	1.112	0.147	0.025	0.013

数値は 3 例の平均値を示す

### (6) 血漿蛋白結合率

1.1~2.8% (*in vitro*、ヒト血漿、0.1~100 $\mu\text{g/mL}$ 、限外ろ過法)

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

本剤はほとんど代謝されずに未変化体のまま尿中に排泄される<sup>31)</sup>。

<sup>14</sup>C-メトホルミン塩酸塩をマウス、ラット、イヌ及びサルに単回経口投与（50mg/kg）、単回静脈内投与（25mg/kg）又は1日1回7日間反復経口投与（50mg/kg）したときの、生体試料（血漿、尿、糞、組織）を分析したところ、代謝物は認められなかった。  
一方、ウサギに単回経口投与（50mg/kg）したときの血漿及び尿中には代謝物が検出され、1-メチルピグアナイドと同定された。

## (2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

ヒト肝ミクロソーム CYP 分子種（CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4）に対する代謝阻害能を検討した結果、いずれの分子種に対しても 400µM までは 50%以上の阻害作用を示さず、不可逆的な阻害作用も認められなかった（*in vitro*）。

## (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

## (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当しない

## 7. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路

<sup>14</sup>C-メトホルミン塩酸塩をマウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルに単回経口投与（50mg/kg）又は1日1回7日間反復経口投与（50mg/kg）したとき、投与放射能の約 42～87%が尿中に排泄された。また、ウサギを除く動物に単回静脈内投与したときの尿中には約 72～99%が排泄され、放射能の主排泄経路は尿中排泄であった。

### (2) 排泄率

（外国人データ）

健康成人 5 例に本剤 500mg を単回経口投与した場合、投与 48 時間後までの尿中排泄率は投与量の 51.6%であった<sup>29)</sup>。

また、腎機能が正常な成人 5 例にメトホルミン 926±26mg（mean±SD）を静脈内投与した場合、尿中未変化体排泄率は 86±21.9%であった<sup>31)</sup>。

### (3) 排泄速度

該当資料なし

## 8. トランスポーターに関する情報

ヒトのトランスポーター発現細胞（hOAT1、hOAT2、hOAT3、hOAT4、hOCT1、hOCT2、hOCT3）を用いて基質 <sup>14</sup>C-メトホルミン（40µM）の輸送を検討した結果、hOCT2 が高い輸送能を示したことから、本剤は OCT2 を介して尿中に排泄されると考えられた。

## 9. 透析等による除去率

### (1) 腹膜透析

該当資料なし

### (2) 血液透析

血液透析で除去される。

（外国人データ）

透析患者 2 例（非糖尿病）に本剤 850mg を単回経口投与した 3 時間後に透析を開始した場合、90 及び 180 分後のダイアリザンスはそれぞれ 170、176 及び 97、176（mL/min）であった。なお 2 例の血流量は 300mL/min であった<sup>32)</sup>。

### (3) 直接血液灌流

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

<腎機能障害患者>（参考：外国人データ）

健康成人及び腎機能障害者に本剤 850mg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	$T_{1/2}$ (h)	$CL_R$ ( $\text{mL/min}$ )
腎機能正常者 (3例)	1.64±0.50	11.22±3.19	11.2±5.2	394.7±83.8
軽度腎機能障害者 (5例)	1.86±0.52	13.22±2.00	17.3±21.2	383.6±122.3
中等度腎機能障害者 (4例)	4.12±1.83	58.30±36.58	16.2±7.6	108.3±57.2

平均値±標準偏差

$CL_R$ ：腎クリアランス

中等度の腎機能障害までは、腎機能障害の程度に伴い、メトホルミンのクリアランスは減少し、 $C_{max}$ 及びAUCは増加した。

$T_{1/2}$ は腎機能障害の程度にかかわらず、健康成人よりも延長した<sup>33)</sup>。\*この報告では、腎機能障害の程度を体表面積で補正したクレアチニンクリアランスを用いて以下のとおり定義している。

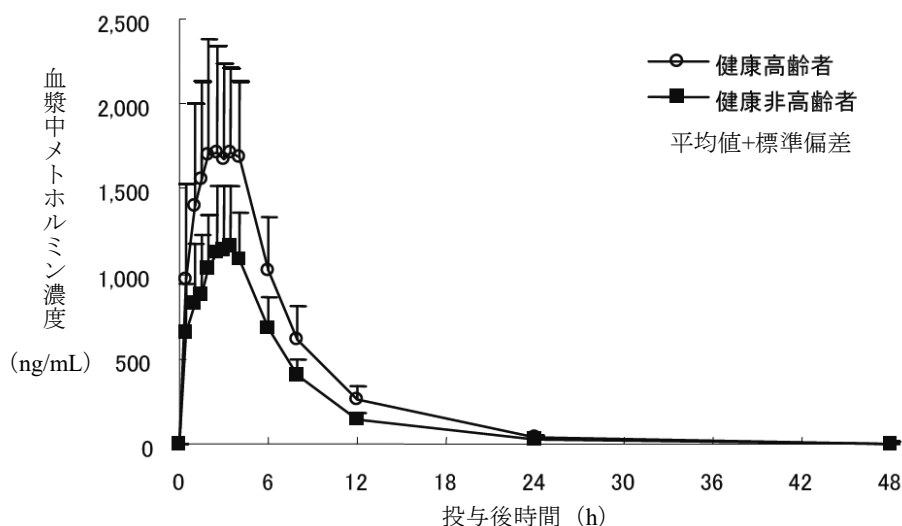
正常：>90、軽度：61~90、中等度：31~60 mL/min

また、腎機能が正常及び異常な成人（各5例）にメトホルミンを静脈内投与した場合、腎機能が異常である成人では、腎機能が正常な成人に比較してメトホルミンの $T_{1/2}$ の延長が認められた ( $p < 0.005$ )<sup>31)</sup>。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「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。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。」である。

#### <高齢者><sup>34)</sup>

健康高齢男性（65歳以上、クレアチニンクリアランス：>60mL/min）及び健康非高齢男性（20歳以上40歳未満、クレアチニンクリアランス：>90mL/min）に本剤500mgを空腹時に単回経口投与した場合、非高齢者と比較して高齢者では $C_{max}$ の上昇、 $AUC_{0-48}$ の増加、 $T_{1/2}$ の延長が認められた。



#### 薬物動態パラメータ

	$T_{max}$ (h)	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-48}$ (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
健康高齢者 (12例)	2.5±1.1	1,935±633	14,236±3,927	4.5±1.0
健康非高齢者 (6例)	2.9±1.3	1,204±367	8,907±2,325	3.5±0.6

平均値±標準偏差



<小児糖尿病患者><sup>35)</sup>

小児 2 型糖尿病患者を対象とした長期投与試験において、本剤を 1 日 2~3 回に分割して、500~2,000mg/日を投与したときの血漿中濃度 173 点を用いて、ポピュレーション PK 解析を実施した。最終モデルから得られた母集団平均パラメータ及び、これらを用いて小児 2 型糖尿病患者の薬物動態パラメータを推定した結果は、下表のとおりであった。

最終モデルの母集団平均パラメータ

パラメータ	推定値 ± 標準誤差	CV(%)
見かけのクリアランスの母集団平均値(L/h)	69.9 ± 3.96	—
見かけの分布容積の母集団平均値(L)	525 ± 52.1	—
吸収速度定数の母集団平均値(h <sup>-1</sup> )	1.98 ± 0.563	—
クリアランスの個体間変動分散の推定値	0.0771 ± 0.0246	28.3
個体内 (残差) 変動分散の推定値	0.168 ± 0.0295	42.8

CV は Coefficient of variation の略で変動係数、—は値なし。 推定値±標準誤差

ポピュレーション PK モデルから推定した、小児 2 型糖尿病患者の薬物動態パラメータ (投与条件：1 日 3 回反復投与後)

1 回投与量	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-48</sub> (ng·h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)
250 mg (36 例)	1.5 ± 0.0	521 ± 119	5,095 ± 2,814	5.4 ± 1.7
500 mg (36 例)	1.5 ± 0.0	1,042 ± 237	10,191 ± 5,629	5.4 ± 1.7

平均値±標準偏差

## 11. その他

<既承認製剤\*との PK 比較試験>

健康成人男性 12 例に、本剤又は既承認\*メトホルミン製剤 (メルビン錠) (メトホルミン塩酸塩として 250mg を含有) を単回経口投与したときの薬物動態パラメータを比較した結果、両者の薬物動態に差はないと考えられた。

\*: 本剤承認 (2010 年) 時点

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 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。 [2.1、2.3、8.1、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。 [8.1、9.2、9.3、9.8、11.1.1 参照]

(解説)

- 1.1 本剤の使用において、特に問題となる副作用として乳酸アシドーシスの発現が知られており、死亡に至った例も報告されている。
- 1.2 乳酸アシドーシスの発現を回避するためには、リスクとなる疾患・状態を有する患者への投与を避けること及び腎機能障害、肝機能障害のある患者、高齢者に投与する場合には、定期的に肝・腎機能検査を行うなど、慎重に投与することが重要であることから設定した。また、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、予後も不良であるため、本剤投与の適否を慎重に判断するよう設定した。

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 次に示す患者 [乳酸アシドーシスを起こしやすい。] [1.1、8.1、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 (eGFR 30mL/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]
  - ・重度の肝機能障害のある患者 [9.3.1 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 [10.1 参照]
- 2.2 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。]
- 2.3 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。] [1.1、8.1、11.1.1 参照]
- 2.4 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。] [11.1.2 参照]
- 2.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [8.6、9.4、9.5 参照]
- 2.6 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

(解説)

- 2.1 乳酸アシドーシスの発現リスクが高い疾患・状態を禁忌として設定した。
  - ・本剤は代謝を受けず未変化体のまま腎臓から排泄されるため、腎機能障害のある患者、透析患者では、本剤の排泄が遅延し、血中濃度が上昇して乳酸アシドーシスを起こす可能性がある。また、既承認メトホルミン製剤において、透析患者で乳酸アシドーシスの発現が報告されている。承認時は本剤の臨床試験結果から中等度以上の腎機能障害を禁忌に設定したが、臨床薬物動態試験の結果、海外添付文書の記載状況、国内外のガイドライン、公表文献、本邦における副作用報告の内容等を踏まえ、重度の腎機能障害患者 (eGFR30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満) のみを禁忌に変更した。
  - ・乳酸は主に肝臓において代謝される。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し、乳酸の血中濃度が上昇する可能性があることから設定した。既承認メトホルミン製剤では、「肝機能障害」を禁忌としていたが、海外の添付文書での注意喚起内容及び本剤の臨床試験結果を踏まえ、「重度の肝機能障害」を禁忌にした。

- ・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では、嫌氣的解糖が亢進し、乳酸産生が増加し、また循環不全により肝臓での乳酸処理能が低下することから設定した。
  - ・脱水状態から循環不全、組織低酸素状態に至り、乳酸アシドーシスが起りやすくなることから設定した。
  - ・アルコールは乳酸から糖への新生、乳酸の肝臓での代謝を減少させる可能性があり、乳酸の血中濃度が上昇するおそれがあることから設定した。
- 2.2 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ことから設定した。
- 2.4 栄養不良状態、飢餓状態、衰弱状態の患者では、食物の吸収不良により低血糖をおこすおそれがあること、脳下垂体機能不全又は副腎機能不全の患者では、コルチゾールの分泌不足による低血糖増悪のおそれがあることから設定した。
- 2.5 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないことから設定した。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

##### 〈効能共通〉

- 8.1 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。〔1.1、1.2、2.3、11.1.1 参照〕
- (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。〔2.1、7、9.2、9.3、9.8 参照〕
- (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。〔2.1、10.2.1 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。〔2.1、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。〔2.1、9.1.2 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。〔11.1.1 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。〔10.2.1 参照〕
- 8.2 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。〔11.1.2 参照〕
- 8.3 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。〔9.1.1、11.1.2 参照〕

##### 〈2 型糖尿病〉

- 8.4 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、本剤を 3～4 ヶ月投与しても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。
- 8.5 本剤とイメグリミン塩酸塩は作用機序の一部が共通している可能性があること、また、イメグリミン塩酸塩の国内臨床試験<sup>30)</sup>において、ビッグアナイド系薬剤と併用した場合、他の糖尿病用薬との

併用療法と比較して消化器症状が多く認められたとの報告があることから、併用薬剤の選択の際には留意すること。〔10.2.4 参照〕

〈多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、多嚢胞性卵巣症候群の生殖補助医療における調節卵巣刺激〉

- 8.6 本剤は、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで使用すること。本剤投与により予想されるリスク及び妊娠初期の本剤の服用を避けるための服用中止時期について、あらかじめ患者に説明を行うこと。〔2.5、9.4、9.5 参照〕
- 8.7 患者に対しては、あらかじめ以下の点を説明すること。
- ・本剤との関連は明確ではないが、本剤を用いた不妊治療において、卵巣過剰刺激症候群があらわれることがあるので、自覚症状（下腹部痛、下腹部緊迫感、悪心、腰痛等）や急激な体重増加が認められた場合には直ちに医師等に相談すること。
  - ・多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発に本剤を用いた場合、卵巣過剰刺激の結果として多胎妊娠となる可能性があること。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 低血糖を起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

〔8.3、11.1.2 参照〕

##### 9.1.2 感染症

乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。〔8.1、11.1.1 参照〕

（解説）

- 9.1.1 ・食物の吸収不良により低血糖をおこすおそれがあることから設定した。
- ・筋肉での糖利用が肝臓からの糖放出を上回ると血糖値が低下し、特に空腹時には低血糖を起こすおそれがあることから設定した。

### (2) 腎機能障害患者

#### 9.2 腎機能障害患者

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。〔1.1、1.2、9.8、11.1.1、16.6.1 参照〕

##### 9.2.1 重度の腎機能障害のある患者（eGFR 30mL/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。〔2.1 参照〕

##### 9.2.2 中等度の腎機能障害のある患者（eGFR 30mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上 60mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満）

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。特に、eGFR が 30mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上 45mL/min/1.73m<sup>2</sup>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。〔7.、8.1 参照〕

##### 9.2.3 軽度の腎機能障害のある患者

〔8.1 参照〕

（解説）

- 9.2.2、9.2.3 本剤は代謝を受けず未変化体のまま腎臓から排泄される。軽度～中等度の腎機能障害のある患者では、本剤の排泄が遅延し、血中濃度が上昇して乳酸アシドーシスを起こすおそれがあることから設定した。

### (3) 肝機能障害患者

#### 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、17.1.1、17.1.2 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。〔2.1 参照〕

### 9.3.2 軽度～中等度の肝機能障害のある患者

[8.1 参照]

(解説)

乳酸は主に肝臓において代謝される。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し、乳酸値が上昇するおそれがあることから設定した。

#### (4) 生殖能を有する者

##### 9.4 生殖能を有する者

〈多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、多嚢胞性卵巣症候群の生殖補助医療における調節卵巣刺激〉

妊娠初期の投与を避けるため、以下の対応を行うこと。 [2.5、8.6、9.5 参照]

- ・各治療周期における本剤投与開始前に妊娠していないことを確認すること。
- ・多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発においては、患者に、本剤投与前少なくとも1ヵ月間及び治療期間中は基礎体温を必ず記録させ、排卵の有無を確認すること。
- ・排卵後又は採卵後に服用を継続することがないよう、服用中止時期を患者に指示すること。

#### (5) 妊婦

##### 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>37)</sup>。また、妊婦は乳酸アシドーシスを起こしやすい。 [2.5、8.6、9.4、11.1.1 参照]

#### (6) 授乳婦

##### 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）で乳汁中への移行が認められている。

#### (7) 小児等

##### 9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児、幼児を対象とした臨床試験は実施していない。10歳未満の小児への使用経験は限られている。

#### (8) 高齢者

##### 9.8 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。 [1.2、8.1、9.2、9.3、11.1.1、16.6.2 参照]

- ・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。本剤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。 [16.4、16.5 参照]
- ・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、本剤投与の適否をより慎重に判断すること。乳酸アシドーシスがよく報告されており、予後も不良であることが多い。国内における本剤の承認時までの臨床試験において、75歳以上の高齢者への1日1,500mgを超える用量の使用経験は限られている。 [17.1.1 参照]
- ・血清クレアチニン値が正常範囲内であっても、eGFR等も考慮して、慎重に患者の状態を観察すること。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。

(解説)

本剤の臨床試験結果、海外の添付文書の記載等を踏まえ設定した。

## 7. 相互作用

### 10. 相互作用

本剤はほとんど代謝されず、未変化体のまま、主に OCT2 を介して尿中に排泄される。[16.4、16.5 参照]

#### (1) 併用禁忌とその理由

##### 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） [2.1、8.1、11.1.1 参照]	乳酸アシドーシスを起こすことがある。本剤の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。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
10.2.1 乳酸アシドーシスを起こすことがある薬剤		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ヨード造影剤 [8.1、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、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 [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 利尿剤 SGLT2 阻害剤等 [8.1、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。
10.2.2 血糖降下作用を増強する薬剤		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 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 $\alpha$ -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 SGLT2 阻害剤 イメグリミン塩酸塩 等 [11.1.2 参照]	併用により低血糖が起こることがある。 スルホニルウレア剤併用時に低血糖のリスクが増加するおそれがある。 患者の状態を十分観察しながら投与する。	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。
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。
$\beta$ 遮断剤 プロプラノロール等		$\beta$ 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。

10.2 併用注意（併用に注意すること）（つづき）

10.2.3 血糖降下作用を減弱する薬剤

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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		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。	

10.2.4 その他

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
OCT2、MATE1、又はMATE2-Kを阻害する薬剤 シメチジン ドルテグラビル ビクテグラビル バンデタニブ イサブコナゾニウム硫酸塩 ピミテスピブ 等 [16.7.1-16.7.3 参照]	本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、必要に応じて本剤を減量するなど慎重に投与すること。	OCT2、MATE1、又はMATE2-Kを介した本剤の腎排泄が阻害されると考えられている。
イメグリミン塩酸塩 [8.5 参照]		

8. 副作用

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。



## (1) 重大な副作用と初期症状

### 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、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。〔1.1、1.2、2.1、2.3、7.、8.1、9.1.2、9.2、9.3、9.5、9.8、10.1、10.2.1、13.1 参照〕

#### 11.1.2 低血糖（5%以上）

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。〔2.4、8.2、8.3、9.1.1、10.2.2、17.1.1 参照〕

#### 11.1.3 肝機能障害、黄疸（頻度不明）

AST、ALT、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。

#### 11.1.4 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。

## (2) その他の副作用

### 11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
消化器 <sup>注1)</sup>	下痢（40.5%）、悪心（15.4%）、食欲不振（11.8%）、腹痛（11.5%）、嘔吐	消化不良、腹部膨満感、便秘、胃炎	胃腸障害、放屁増加	
血液			貧血、白血球増加、好酸球増加、白血球減少	血小板減少
過敏症			発疹、そう痒	
肝臓		肝機能異常		
腎臓			BUN 上昇、クレアチニン上昇	
代謝異常	乳酸上昇	CK 上昇、血中カリウム上昇	血中尿酸増加	ケトーシス
その他		めまい・ふらつき	全身倦怠感 <sup>注1)</sup> 、空腹感、眠気、動悸、脱力感、発汗、味覚異常、頭重、頭痛、浮腫、ビタミン B <sub>12</sub> 減少 <sup>注2)</sup>	筋肉痛 <sup>注1)</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) 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。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

《本剤の承認時までの臨床試験、特定使用成績調査の副作用発現状況》

		承認時迄				特定使用成績調査(長期)		総計	
		成人治験		小児治験		n	%	n	%
		n	%	n	%				
治験/調査の症例数		640	100	37	100	1219	100	1896	100
副作用等の発現症例数		409	63.9	19	51.4	66	5.4	494	26.1
器官別大分類(SOC)		基本語(PT)							
感染症および寄生虫症	(合計)	10	1.6					10	0.5
	歯肉炎	2	0.3					2	0.1
	歯周炎	1	0.2					1	0.1
	中耳炎	1	0.2					1	0.1
	胃腸炎	2	0.3					2	0.1
	鼻咽頭炎	1	0.2					1	0.1
	咽頭炎	2	0.3					2	0.1
	膀胱炎	2	0.3					2	0.1
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)	(合計)	2	0.3					2	0.1
	遠隔転移を伴う肝癌	1	0.2					1	0.1
	真珠腫	1	0.2					1	0.1
血液および リンパ系障害	小細胞肺癌	1	0.2					1	0.1
	(合計)	3	0.5					3	0.2
内分泌障害	貧血	3	0.5					3	0.2
	(合計)					1	0.1	1	0.1
代謝および栄養障害	甲状腺機能亢進症					1	0.1	1	0.1
	(合計)	116	18.1			10	0.8	126	6.6
	高乳酸血症					2	0.2	2	0.1
	食欲減退	80	12.5			1	0.1	81	4.3
	低血糖症	44	6.9			5	0.4	49	2.6
	低蛋白血症					1	0.1	1	0.1
精神障害	高尿酸血症					1	0.1	1	0.1
	(合計)	1	0.2			1	0.1	2	0.1
	精神病性障害					1	0.1	1	0.1
神経系障害	不眠症	1	0.2					1	0.1
	(合計)	19	3	1	2.7	5	0.4	25	1.3
	頭痛	3	0.5					3	0.2
	振戦	1	0.2					1	0.1
	傾眠	3	0.5			1	0.1	4	0.2
	浮動性めまい	5	0.8	1	2.7	2	0.2	8	0.4
	頭部不快感	2	0.3					2	0.1
	錯感覚	1	0.2					1	0.1
	味覚異常	3	0.5					3	0.2
	感覚鈍麻	1	0.2			1	0.1	2	0.1
	神経痛					1	0.1	1	0.1
眼障害	(合計)	7	1.1	1	2.7			8	0.4
	白内障			1	2.7			1	0.1
	点状角膜炎	1	0.2					1	0.1
	網膜出血	1	0.2					1	0.1
	糖尿病網膜症	3	0.5					3	0.2
	複視	1	0.2					1	0.1
	視力障害	1	0.2					1	0.1
	(合計)	3	0.5			1	0.1	4	0.2
耳および迷路障害	耳鳴	2	0.3			1	0.1	3	0.2
	頭位性回転性めまい	1	0.2					1	0.1
	(合計)	5	0.8			2	0.2	7	0.4
心臓障害	心房細動	1	0.2			1	0.1	2	0.1
	動悸	4	0.6			1	0.1	5	0.3
	心不全					1	0.1	1	0.1
	(合計)								

本剤の承認時までの臨床試験、特定使用成績調査の副作用発現状況（つづき）

器官別大分類(SOC)	基本語(PT)	承認時迄				特定使用成績調査(長期)		総計	
		成人治験		小児治験		n	%	n	%
呼吸器、胸郭 および 縦隔障害	(合計)	3	0.5					3	0.2
	胸水	1	0.2					1	0.1
	呼吸困難	1	0.2					1	0.1
	息詰まり感	1	0.2					1	0.1
胃腸障害	(合計)	321	50.2	17	45.9	28	2.3	366	19.3
	胃腸障害	3	0.5	1	2.7	3	0.2	7	0.4
	胃腸出血					1	0.1	1	0.1
	大腸炎	1	0.2					1	0.1
	胃炎	7	1.1			1	0.1	8	0.4
	食道炎	1	0.2					1	0.1
	下痢	262	40.9	11	29.7	16	1.3	289	15.2
	便秘	9	1.4			2	0.2	11	0.6
	消化管運動障害	1	0.2					1	0.1
	胃腸音異常	1	0.2					1	0.1
	消化不良	8	1.3			1	0.1	9	0.5
	心窩部不快感	1	0.2					1	0.1
	硬便	1	0.2					1	0.1
	腹部膨満	12	1.9			2	0.2	14	0.7
	鼓腸	3	0.5	1	2.7			4	0.2
	腹痛	67	10.5	4	10.8	1	0.1	72	3.8
	下腹部痛	3	0.5					3	0.2
	上腹部痛	6	0.9			1	0.1	7	0.4
	腹部不快感	23	3.6	1	2.7			24	1.3
	食道不快感	1	0.2					1	0.1
	悪心	97	15.2	7	18.9	3	0.2	107	5.6
	嘔吐	38	5.9	2	5.4	2	0.2	42	2.2
	胃潰瘍	1	0.2					1	0.1
	口唇のひび割れ	1	0.2					1	0.1
	口の錯感覚	1	0.2					1	0.1
	口腔浮腫	1	0.2					1	0.1
口腔内不快感					1	0.1	1	0.1	
肝胆道系障害	(合計)			1	2.7	7	0.6	8	0.4
	胆管結石					1	0.1	1	0.1
	肝機能異常			1	2.7	4	0.3	5	0.3
	肝障害					2	0.2	2	0.1
皮膚 および 皮下組織障害	(合計)	10	1.6	1	2.7	3	0.2	14	0.7
	蕁麻疹					2	0.2	2	0.1
	アトピー性皮膚炎			1	2.7			1	0.1
	湿疹	4	0.6					4	0.2
	そう痒症	1	0.2					1	0.1
	そう痒性皮疹					1	0.1	1	0.1
	発疹	2	0.3					2	0.1
	多汗症	2	0.3					2	0.1
筋骨格系 および 結合組織障害	(合計)	6	0.9			1	0.1	7	0.4
	関節痛	1	0.2			1	0.1	2	0.1
	関節周囲炎	1	0.2					1	0.1
	筋痙縮	1	0.2					1	0.1
	背部痛	1	0.2					1	0.1
	頸部痛	1	0.2					1	0.1
	弾発指	1	0.2					1	0.1
腎および尿路障害	(合計)	1	0.2			1	0.1	2	0.1
	腎障害					1	0.1	1	0.1
	蛋白尿	1	0.2					1	0.1

本剤の承認時までの臨床試験、特定使用成績調査の副作用発現状況（つづき）

器官別大分類(SOC)	基本語(PT)	承認時迄				特定使用成績調査(長期)		総計	
		成人治験		小児治験		n	%	n	%
生殖系 および 乳房障害	(合計)	2	0.3					2	0.1
	勃起不全	1	0.2					1	0.1
	良性前立腺肥大症	1	0.2					1	0.1
一般・全身障害 および 投与部位の状態	(合計)	18	2.8			3	0.2	21	1.1
	無力症	2	0.3					2	0.1
	倦怠感	6	0.9			1	0.1	7	0.4
	浮腫	1	0.2					1	0.1
	末梢性浮腫					1	0.1	1	0.1
	腋窩痛	1	0.2					1	0.1
	異常感	1	0.2					1	0.1
		1	0.2					1	0.1
	熱感	1	0.2					1	0.1
	空腹	6	0.9			1	0.1	7	0.4
	口渇	1	0.2					1	0.1
臨床検査	(合計)	91	14.2	1	2.7	16	1.3	108	5.7
	血圧上昇	2	0.3					2	0.1
	心電図異常	1	0.2					1	0.1
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	11	1.7					11	0.6
	血中乳酸脱水素酵素増加	1	0.2					1	0.1
	血中アルカリホスファターゼ増加	2	0.3					2	0.1
	ヘマトクリット減少	2	0.3					2	0.1
	ヘモグロビン減少	2	0.3					2	0.1
	赤血球数減少	2	0.3					2	0.1
	単球数増加	1	0.2					1	0.1
	白血球数減少	3	0.5					3	0.2
	白血球数増加	1	0.2					1	0.1
	好酸球百分率増加	3	0.5					3	0.2
	単球百分率増加	1	0.2					1	0.1
	リンパ球形態異常	1	0.2					1	0.1
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	17	2.7			4	0.3	21	1.1
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13	2			1	0.1	14	0.7
	血中ビリルビン増加	1	0.2					1	0.1
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4	0.6			3	0.2	7	0.4
	尿中ウロビリノーゲン増加	1	0.2					1	0.1
	血中コレステロール増加	1	0.2					1	0.1
	高比重リポ蛋白減少	1	0.2					1	0.1
	血中トリグリセリド増加	1	0.2					1	0.1
	血中乳酸増加	36	5.6	1	2.7	9	0.7	46	2.4
	血中ブドウ糖減少	2	0.3					2	0.1
	血中尿酸増加	4	0.6					4	0.2
	尿中ケトン体陽性	1	0.2					1	0.1
	ビタミンB12減少	1	0.2					1	0.1
	ビタミンB12増加	1	0.2					1	0.1
	血中クレアチニン増加	3	0.5					3	0.2
	血中尿素増加	4	0.6			1	0.1	5	0.3
	血中カルシウム減少	1	0.2					1	0.1
	血中カリウム増加	7	1.1					7	0.4
血中リン増加	1	0.2					1	0.1	

※ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) 日本語版 ver. (16.1) の器官別大分類 SOC 及び基本語 PT で集計

◆基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

承認までの臨床試験における安全性解析対象症例 640 例中、背景別の副作用発現割合は以下のとおりであった。

【腎機能障害】

糖尿病性腎症合併の有無別の副作用発現割合

	症例数	副作用発現症例数 (%)
糖尿病性腎症あり	82	50 (61.0)
糖尿病性腎症なし	558	359 (64.3)

eGFR\*別の副作用発現割合

eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	症例数	副作用発現症例数 (%)
90 以上	220	135 (61.4)
60~90 未満	390	253 (64.9)
30~60 未満	30	21 (70.0)

\*本剤の投与開始時の血清クレアチニン値から計算した

【肝機能障害】

本剤投与開始時の肝機能\*別副作用発現割合

	症例数	副作用発現症例数 (%)
肝機能低下あり	112	73 (65.2)
40<AST≤60 or 45 <ALT≤67.5**	81	53 (65.4)
60<AST≤100 or 67.5<ALT≤112.5**	27	17 (63.0)
AST>100 or ALT>112.5*	4	3 (75.0)
肝機能低下なし	528	336 (63.6)

\*投与開始前の AST 又は ALT が基準値上限を超えた被験者を「肝機能低下あり」と定義した場合の、AST 又は ALT の値で分類

\*\*AST 又は ALT のいずれか高い値で分類

肝疾患合併の有無別副作用発現割合

	症例数	副作用発現症例数 (%)
肝疾患合併あり*	162	108 (66.7)
肝疾患合併なし	478	301 (63.0)

※合併症に肝疾患をもつ 162 例のうち、139 例が脂肪肝を合併している患者であった。

【高齢者】

高齢者の副作用、重篤な副作用及び副作用による治験中止の発現割合

	非高齢者 (n=446)	高齢者 (n=194)
副作用	275 (61.7)	134 (69.1)
重篤な副作用	0 (0.0)	1 (0.5)
副作用による治験中止	30 (6.7)	16 (8.2)

症例数 (発現割合)

<参考>

既承認\*メトホルミン製剤であるメルビン®錠の使用成績調査<sup>38)</sup>

国内におけるメトホルミンの使用実態下における安全性・有効性を把握するために、全国 74 施設 (MORE study グループ) で、2002 年 1 月～12 月にメルビン錠の投与を新たに開始した症例を対象に、使用実態下での患者情報を収集した。

その結果、投与開始後 3、6、12 ヶ月後のグリコヘモグロビン (HbA1c)、空腹時血糖はいずれも投与開始時に対して有意に低下した。メトホルミン単独投与症例においても同様の結果が得られた。

安全性評価対象症例 1175 例中 118 例に副作用が発現し、副作用発現頻度は 10.0%であった。

主な副作用は、嘔気、下痢等の消化管障害であり、乳酸アシドーシスや重篤な低血糖の発現は認められなかった。また、投与及び投与後の空腹時乳酸値の検査結果のある 94 例について投与前後の乳酸値の平均値を比較した結果、乳酸値の有意な増加は認められなかった。

\*: 本剤承認 (2010 年) 時点

《メルビン®錠の使用成績調査における副作用発現頻度》

調査施設数	74施設
調査例数	1175例
副作用 発現症例数	118例
副作用 発現件数	162件

副作用	発現症例 (件) 数*	発現率 (%)
<b>皮膚・皮膚付属器障害</b>	<b>9</b>	<b>0.77</b>
じんま疹	1	0.09
かゆみ	1	0.09
発汗	2	0.17
丘疹	2	0.17
発疹	2	0.17
皮疹	1	0.09
薬疹	1	0.09
<b>中枢・末梢神経系障害</b>	<b>8</b>	<b>0.68</b>
反射亢進	1	0.09
顔面神経麻痺	2	0.17
めまい	2	0.17
立ちくらみ	1	0.09
ふらつき (感)	4	0.34
<b>その他の特殊感覚障害</b>	<b>1</b>	<b>0.09</b>
塩味	1	0.09
<b>精神障害</b>	<b>3</b>	<b>0.26</b>
眠気	3	0.26
<b>消化管障害</b>	<b>51</b>	<b>4.34</b>
胃炎	1	0.09
イレウス	1	0.09
嘔気	13	1.11
悪心	7	0.60
むかつき	1	0.09
下痢	18	1.53
軟便	1	0.09
口内炎	1	0.09
口内のあれ	1	0.09
出血性胃炎	1	0.09
胃もたれ感	1	0.09

副作用	発現症例 (件) 数*	発現率 (%)
胸やけ	2	0.17
食欲不振	2	0.17
食欲減退	1	0.09
胃不快感	5	0.43
腹部不快感	2	0.17
心窩部不快感	2	0.17
心窩部痛 (心窩部の疼痛)	4	0.34
便秘	3	0.26
腹部膨満感	1	0.09
胃食道逆流	1	0.09
<b>肝臓・胆管系障害</b>	<b>21</b>	<b>1.79</b>
肝機能異常	1	0.09
肝機能悪化	1	0.09
肝機能障害	8	0.68
肝障害	2	0.17
AST (GOT) 上昇	4	0.34
ALT (GPT) 上昇	8	0.68
肝酵素上昇	1	0.09
γ-GTP上昇	3	0.26
<b>代謝・栄養障害</b>	<b>17</b>	<b>1.45</b>
ALP上昇	2	0.17
CK (CPK) 上昇	1	0.09
低血糖	2	0.17
血中乳酸塩増加**	10	0.85
HbA1C上昇	1	0.09
高トリグリセライド血症	1	0.09
ALP減少	1	0.09
<b>心拍数・心リズム障害</b>	<b>1</b>	<b>0.09</b>
動悸	1	0.09

《メルビン®錠の使用成績調査における副作用発現頻度（続き）》

副作用	発現症例 (件) 数*	発現率 (%)
<b>赤血球障害</b>	<b>5</b>	<b>0.43</b>
貧血	4	0.34
赤血球減少	2	0.17
ヘマトクリット値減少	1	0.09
ヘモグロビン減少	1	0.09
<b>白血球・網内系障害</b>	<b>4</b>	<b>0.34</b>
白血球増多（症）	4	0.34
<b>血小板・出血凝血障害</b>	<b>1</b>	<b>0.09</b>
血小板減少（症）	1	0.09

副作用	発現症例 (件) 数*	発現率 (%)
<b>一般的全身障害</b>	<b>9</b>	<b>0.77</b>
胸部異常感	1	0.09
頭重（感）	1	0.09
背痛	1	0.09
全身倦怠（感）	2	0.17
顔のほてり	1	0.09
下肢浮腫	1	0.09
脱力（感）	2	0.17

\*：太字は器官分類ごとの発現症例数、その他は副作用ごとの件数

\*\*：10件中3件は食後の測定値

### 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

### 10. 過量投与

#### 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

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。

### 11. 適用上の注意

#### 14. 適用上の注意

##### 14.1 薬剤調製時の注意

本剤とオルメサルタン メドキシミル製剤等との一包化は避けること。一包化して高温高湿度条件下にて保存した場合、本剤が変色することがある。

##### 14.2 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。

### 12. その他の注意

#### (1) 臨床使用に基づく情報

##### 15.1 臨床使用に基づく情報

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) 非臨床使用に基づく情報

設定されていない

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照

#### (2) 安全性薬理試験

##### 1) 一般状態及び行動に及ぼす影響

表に示す投与量での単回経口投与により生じる主な一般状態の変化は自発運動減少、痙攣などの中枢神経系の症状であった（マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサル）。さらにマウス、ラット、ウサギでは歩行失調、下痢などが認められ、イヌ及びサルでは自発運動減少及び痙攣よりの発現用量よりも低用量で嘔吐が認められた。

また、ウサギ、サルにおいて呼吸数の減少が認められた。

動物 (n)	投与経路	投与量	結果
マウス (5)	経口投与 (単回)	1500、1920、 2450、3130、 4000mg/kg	自発運動減少、歩行失調、下痢 (≥1500mg/kg) 死亡 (≥1920mg/kg)
ラット (5)		1000、1320、 1730、2280、 3000mg/kg	自発運動減少、歩行失調、死亡 (≥1000mg/kg) 下痢、振戦 (≥2280mg/kg) 流涎 (3000mg/kg)
ウサギ (5)		100、150、224、 334、500、748 mg/kg	呼吸困難、呼吸数減少 (100mg/kg) 自発運動減少、歩行失調、下痢、軟便、食欲不振、 死亡 (≥100mg/kg) 鼻汁 (≥150mg/kg) 血液を伴う下痢 (500mg/kg) 痙攣 (748mg/kg)
イヌ (2、100mg/kg のみ n=4)	経口投与 (単回)	10、25、50、100、 170、290、500 mg/kg	嘔吐 (≥50mg/kg) 自発運動減少・消失、間代性痙攣、死亡 (500mg/kg)
サル (2)		250、375、 462.5、693.75 mg/kg	嘔吐 (≥375mg/kg) 自発運動減少、痛覚及び正向反射消失、前痙攣状 態、単収縮運動、呼吸緩徐、眼瞼下垂、死亡 (693.75mg/kg)

##### 2) 心血管系に及ぼす影響

###### 血圧 (*in vivo*)<sup>39-44)</sup>

350～500mg/kg の 8 週間反復経口投与により、高血圧自然発症ラット (SHR) で降圧作用を示したが、正常ラットの血圧に対しては影響を及ぼさなかった。また、350～500mg/kg の 4 週間反復経口投与により、高食塩食を負荷した SHR の血圧上昇に対し降圧作用を示したが、正常食の SHR の血圧には影響を及ぼさなかった。

10～100mg/kg の単回静脈内投与により、SHR において降圧作用を示した。

###### 心拍数 (*in vivo*)<sup>40-42, 44)</sup>

350～500mg/kg の 4 週間反復経口投与により、高食塩食を負荷した SHR 及び正常食の SHR の心拍数を減少させた。

一方、10～100mg/kg の単回静脈内投与では、SHR の心拍数に対し、陽性変時作用、陰性変時作用の相反する作用を示した。

###### 摘出血管、細胞に対する作用 (*in vitro*)<sup>45-47)</sup>

収縮薬存在下で、ラット摘出血管平滑筋の弛緩作用 (EC<sub>50</sub>: 3-21mM) や刺激薬による血管平滑筋細胞内[Ca<sup>2+</sup>]増加の抑制作用 (PDGF 刺激時: ≥1μg/mL、アンジオテンシン II 刺激時: 2μg/mL) を示した。



3)消化器系に及ぼす影響 (*in vitro*)<sup>48)</sup>

ラット摘出十二指腸を用いた 5-HT 及び KCl 誘発収縮運動に対して抑制作用 (それぞれ $\geq 3\text{mM}$ 、 $\geq 1\text{mM}$ ) を示したが、ACh 誘発収縮運動に対しては逆に亢進作用 ( $\geq 0.3\text{mM}$ ) を示した。また、自発収縮運動に対して一過性の抑制作用 ( $\geq 1\text{mM}$ ) を示したが、30~60 分の長時間処理においては収縮の亢進作用 (3.6mM) が見られた。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験 (経口投与)

動物種	性別	概略の致死量
マウス	♂	1920mg/kg
	♀	
ラット	♂	1730mg/kg
	♀	1000mg/kg
ウサギ (ニュージージーランドホホワイト種)	♂	100mg/kg
	♀	
イヌ (ビーグル)	♂	889mg/kg
	♀	281mg/kg
イヌ (雑種)	♂	500mg/kg
	♀	
サル (アカゲザル)	♀	693.75mg/kg

## (2) 反復投与毒性試験

動物種	投与期間 投与方法	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量	主な毒性所見
マウス (雌雄、 各9例/群)	90日間 混餌投与	500、1000、 2000→1500 (投 与3週～)	—	2000→1500mg/kg/日： (雄) 体重増加量の低値及び体重減少、摂餌量減少 (雌) 血中グルコース高値、卵巣嚢胞
マウス (雌雄、 各群42例/ 群)	52週 混餌投与	150、450、1500	450mg/kg/日	150mg/kg：死亡(雄1例) 450mg/kg：死亡(雌2例) 1500mg/kg：死亡(雄1例、雌2例)、体重増加抑 制、尿管の嚢胞状拡張、尿管上皮の空胞化 (雄)
ラット (雌雄 各群10例/ 群)	90日間 混餌投与	300、600、900	—	300mg/kg/日以上：体重増加抑制、摂餌量の低値 (雄)、血中グルコース高値 600mg/kg/日以上：腎相対重量の増加(雄)、肝相 対重量増加傾向(雄)、水腎症 900mg/kg/日：腎相対重量の増加(雌)
ラット (雌雄 各群20例/ 群)	52週間 混餌投与	150、300、 600、900	150mg/kg/日 未満	150mg/kg/日以上：アルブミン・総蛋白の低値 600mg/kg/日以上：体重増加抑制、消瘦の発生頻度 の増加、 900mg/kg/日：A/G比の低値(雌)
ラット (雌 10例/群)	99週間 混餌投与	150、900	150mg/kg/日 未満	150mg/kg/日以上：卵巣嚢胞の発生頻度の増加 900mg/kg/日：体重増加抑制、消瘦、子宮嚢胞、副 腎皮質斑点の発生頻度の増加
ラット (雌雄 各15例/ 群)	6ヵ月 混餌投与	120、300、 600、900	雄： 300mg/kg/日 雌： 120mg/kg/日	300mg/kg/日以上：体重増加抑制(雌) 600mg/kg/日以上：円背位、体重増加抑制(雄)、 血中グルコース高値(雄) 900mg/kg/日：尿管上皮の空胞化の程度の増加 (雌)
ラット (雌雄 各30例/ 群)	78週間 混餌投与	120、300、 600、900	120mg/kg/日 未満	120mg/kg/日以上：円背位、血中グルコース高値、 子宮壁の肥厚又は硬化・子宮内結節及び子宮膨満 (雌)、肝臓の相対重量の高値(雄) 300mg/kg/日以上：体重増加抑制、子宮内膜ポリ ープ(雌) 600mg/kg/日以上：肝臓の相対重量の高値(雌)、 甲状腺・心臓・脾臓、腎臓、膵臓、精巣、精嚢及び 子宮の相対重量の高値、子宮内膜腺の扁平上皮化生 の発生頻度増加(雌)

動物種	投与期間 投与方法	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量	主な毒性所見
イヌ (雄雌 各3例/群)	6ヵ月間 経口投与	50、100*、150**  *50 →150 (2~4週) →100 (5週~) **50 →150 (2週~)	50mg/kg/日 未満	50mg/kg/日以上：流涎 100mg/kg/日以上：死亡又は切迫殺 (150mg/kg/日の全例、100mg/kg/日の雌2例)、嘔吐、眼脂、軟便、下痢 <生存例 (50、100mg/kg/日)> 50、100mg/kg/日：脳の血管壁肥厚、腎臓の糸球体メサンギウム細胞肥厚、肝臓の類洞への多核白血球浸潤 100mg/kg/日：脳の神経細胞壊死及び血管細胞核の反応 (核濃縮又は肥大) <死亡又は切迫殺例 (100、150mg/kg/日)> 100、150mg/kg/日：歩行失調、四肢のものがき行動、種々の反射の抑制、痙攣等 生存例での所見に加え、脳の軟化巣及び水腫、大脳回平坦化、心筋萎縮、胃の糜爛及び潰瘍、消化管における白血球浸潤及びうっ血、髄膜脈管系のうっ血、腎髄質の赤色化 150mg/kg/日：体重減少
イヌ (雄雌 各4例/群)	78週間 経口投与	50、100*  *50→100 (3週~)	50mg/kg/日 未満	50mg/kg/日：重度の流涎を伴った間代性痙攣 (雄1例) 50mg/kg/日以上：流涎、嘔吐、下痢、軟便、卵巣及び子宮の相対重量の減少 (雌) 100mg/kg/日：死亡又は切迫殺 (雄1例、雌3例) <死亡又は切迫殺例> 重度の流涎、粘液性下痢、嘔吐、歩行失調、振戦、間代性痙攣、体重の減少等 脳での血管病変及び変性性病変・腎臓で糸球体メサンギウム細胞の肥厚・骨格筋における血管壁肥厚や変性 (雌1例)
アカゲザル (雄雌 各4例/群)	2年間 経口投与	60、180、360*  *480→360 (2週~)	60mg/kg/日	180mg/kg/日以上：流涎、下痢又は軟便等の異常便、嘔吐、食欲減退、行動の抑制等 360mg/kg/日：死亡又は切迫殺 (雌雄各3例)、脱毛及び円背位、体重の減少 (生存例の雄1例)、 <生存例> 胆管増生 (雌)、肝細胞空胞化 (雄)、腸間膜リンパ節のリンパ系-網内系組織の減少 (雄)

### (3) 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、マウス小核試験において遺伝毒性は認められなかった。

### (4) がん原性試験

雌雄マウスに 150、450、1500mg/kg/日を 91 週間混餌投与した結果、1500mg/kg/日群の雄で腎臓の腺腫がみられたがその発生率は自然発生率の範囲内であった。

また、雌雄ラットに 150、300、600 及び 900mg/kg/日を 104 週間（雄）、又は 99 週間（雌）混餌投与した結果、雄の 300 及び 900mg/kg/日群で精巣良性ライディッヒ細胞腫の発生頻度の増加が認められたが、用量相関性はみられなかった。雌の 900mg/kg/日群で、子宮間質ポリープの発生頻度増加が認められたが、背景データをわずかに上回る頻度であった。

### (5) 生殖発生毒性試験

	動物種	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	結果
受胎能及び一般生殖能試験	ラット (雄雌)	雄：交配 9 週間前～投与 13 週間まで 雌：交配 2 週間前～妊娠 14 日及び分娩後 21 日まで	120、300、600	親動物 一般毒性：600 生殖：600 次世代：600	親動物：影響なし 次世代：影響なし
胚・胎児発生に関する試験	ラット (雌)	妊娠 6 日～15 日	120、300、600	親動物 一般毒性：600 生殖：600 次世代：600	親動物：影響なし 次世代：影響なし
	ウサギ (雌)	妊娠 6 日～18 日	50、100、140	親動物 一般毒性： 50 未満 生殖：50 次世代：140	親動物： 死亡：50mg/kg/日群で 1 例、140mg/kg/日群で 4 例 流早産：対照群（1 例）、100mg/kg/日群（1 例）、140mg/kg/日群（4 例、1 例は流産後に死亡） 一般所見：100mg/kg/日群及び 140mg/kg/日群において乾燥便の発現頻度の増加、摂餌量の減少及び体重減少 妊娠動物数、黄体数及び着床数：対照群との差なし F1：影響なし
周産期及び授乳期投与試験	ラット	妊娠 15 日～分娩後 21 日	120、300、600	親動物 一般毒性：600 生殖：600 次世代：600	親動物：影響なし 次世代：影響なし

また、Wistar 系ラットに 500mg/kg を妊娠 1 日目より 12 日間経口投与し、胎児の生死及び奇形数について対照群と比較した試験結果が報告されている<sup>37)</sup>。

	例数	胎児の生死数		胎児の奇形数	
		生存	死亡	軽度	重度
メトホルミン塩酸塩 投与群	60(11)	371	54	6 生存胎児の 1.6%	2 生存胎児の 0.5%
対象群	15(1)	134	0	0	0

( ) は吸収胚を認めた例数

## (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

## (7) その他の特殊毒性

### 乳酸値への影響検討試験

ラットにおいて、ヒト曝露量相当量のメトホルミン塩酸塩及びフェンホルミン塩酸塩を単回又は反復投与したときの血中乳酸値に対する影響を検討した。

単回投与ではメトホルミン塩酸塩でヒト曝露量相当を上回る投与量で一過性に乳酸の高値が認められたのに対して、フェンホルミン塩酸塩ではヒト曝露量相当付近の投与量で比較的継続的に高値が認められた。また、反復投与ではメトホルミン塩酸塩でヒト曝露相当の投与量で一過性の乳酸の高値が認められたが、反復投与によっても増強傾向は認められなかった。

一方、フェンホルミン塩酸塩投与ではヒト曝露量相当量又はヒト曝露量相当量を下回る用量において、投与後持続的に乳酸の高値が認められ、また反復投与によって乳酸値の上昇作用がより増強する傾向が認められた。

投与方法		投与量	乳酸値の推移等
単回投与	ラット (SD、雄雌)	メトホルミン塩酸塩： 100*、200、400mg/kg フェンホルミン塩酸塩： 200、400**、1200mg/kg  *2550mg/man のヒト全身曝露に相当する曝露を達成する用量 **50mg/man のヒト全身曝露に相当する曝露を達成する用量	メトホルミン塩酸塩： 200mg/kg 以上の群の雌雄で投与 2 時間に最高値を示し、200mg/kg 群の雌雄及び 400mg/kg 群の雄で高値又は高値傾向が認められたが、これらの変化は一過性であった。 フェンホルミン塩酸塩： 投与後 2 及び 24 時間で 400mg/kg 以上の群の雌雄で乳酸の高値又は高値傾向が認められた。
	ラット (F344、雄雌)		メトホルミン塩酸塩： 投与後 1 又は 2 時間でのみ、200mg/kg 以上の群の雌雄で乳酸の高値又は高値傾向が認められた。 フェンホルミン塩酸塩： 投与後 1 時間に 200mg/kg 群で、投与後 2 時間に 400mg/kg 以上の群、投与後 6 時間に 200mg/kg 以上の群の雌で乳酸の高値又は高値傾向が認められた。
1 週間反復投与	ラット (F344、雄)	メトホルミン塩酸塩： 50、100*、200mg/kg/日 フェンホルミン塩酸塩： 200、400**、800mg/kg/日  *ヒト曝露量相当量 **1 週間反復投与後の曝露量が、おおむねヒト曝露量相当となる用量	メトホルミン塩酸塩： 50mg/kg/日以上以上の群で軽微な乳酸の高値を示したものの、反復投与による変動の増強は認められず、変動も一過性であった。 フェンホルミン塩酸塩： 200 及び 400mg/kg/日群で高値が認められると共に、反復投与により乳酸値変動の程度が増強しており、メトホルミン塩酸塩投与後の乳酸値と比較して変動幅は大きく、また投与後一貫して乳酸は高値に推移していた。更に全身状態悪化を来したため投与 5 日に採血を行った 800mg/kg/日投与群では乳酸の著しい高値を認めると共に、血漿中薬物濃度も高濃度に推移していたことから、反復投与により曝露が増加し、乳酸の高値が惹起されたと推察された。
4 週間反復投与	ラット (F344、雄雌)	メトホルミン塩酸塩： 50、100*及び 200mg/kg/日 フェンホルミン塩酸塩： 100、200**及び 400mg/kg/日  *ヒト曝露量相当量 **4 週間反復投与後の曝露量が、おおむねヒト曝露量相当となる用量	メトホルミン塩酸塩： 100mg/kg/日以上以上の群の雌及び 200mg/kg/日群の雄で乳酸の高値が認められたが、反復投与による変動の増強は認められず、変動も一過性であった。 フェンホルミン塩酸塩： 反復投与により曝露は増大し、乳酸値も投与後 1 時間に 100mg/kg/日以上以上の群の雌及び 400mg/kg/日群の雄で、投与後 2 及び 6 時間に 100mg/kg/日以上以上の群の雌雄で高値がみられ、400mg/kg/日群の雌雄では投与後 24 時間にも高値が認められた。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤 : メトグルコ錠 250mg、錠 500mg 劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：メトホルミン塩酸塩 劇薬

### 2. 有効期間

有効期間：3年（安定性試験結果に基づく）

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

錠剤を取り出すときに特異なおいがあることがある。（本剤の原料に由来する成分による。）

### 5. 患者向け資材

- ・患者向医薬品ガイド：あり
- ・くすりのしおり：あり
- ・その他の患者向け資材：「I-4. 適正使用に関して周知すべき特性」の項参照

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：グリコラン、その他後発品あり

同効薬：ブホルミン塩酸塩

### 7. 国際誕生年月日

1959年3月19日

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
メトグルコ錠 250mg	2010年1月20日	22200AMX00234	2010年4月16日	2010年5月10日
メトグルコ錠 500mg	2012年8月16日 (処方変更品：2013年2月13日)	22400AMX01367	2013年5月31日	2013年8月7日

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2014年8月29日：小児の用法・用量追加

2022年9月16日：多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、多嚢胞性卵巣症候群の生殖補助医療における調節卵巣刺激の効能又は効果、用法及び用量追加

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2015年12月24日

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第14条第2項第3号（承認拒否事由）イからハマまでのいずれにも該当しない。

### 11. 再審査期間

4年：2010年1月20日～2014年1月19日（終了）

### 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は投薬期間に上限が設けられている医薬品に該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
メトグルコ錠 250mg	3962002F2027	3962002F2027	119747101	621974701
メトグルコ錠 500mg	3962002F3023	3962002F3023	122425201	622242501

14. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1)社内資料: 単回投与及び食事の影響試験 (2010年1月20日承認、CTD2.7.6.2)
- 2)社内資料: 反復投与試験 (2010年1月20日承認、CTD2.7.6.3)
- 3)社内資料: 用量反応検討試験 (単独療法) (2010年1月20日承認、CTD2.7.6.15)
- 4)社内資料: 用量反応検討試験 (SU剤併用療法) (2010年1月20日承認、CTD2.7.6.16)
- 5)社内資料: 増量効果検討試験 (2010年1月20日承認、CTD2.7.6.17)
- 6)社内資料: 長期投与試験 (2010年1月20日承認、CTD2.7.6.18)
- 7)社内資料: 小児患者を対象とした長期投与試験
- 8)小菅なぎさほか: *Pharma. Medica*. 2015; 33(2): 119-135
- 9)Lee A.J.: *Pharmacotherapy*. 1996; 16: 327-351 (PMID: 8726592)
- 10)Zhou G., et al.: *J. Clin. Invest.* 2001; 108: 1167-1174 (PMID: 11602624)
- 11)Musi N. et al.: *Diabetes*. 2002; 51: 2074-2081 (PMID: 12086935)
- 12)Song S., et al.: *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2001; 281: E275-E282 (PMID: 11440903)
- 13)Wollen N., et al.: *Diabete. Metab.* 1988; 14: 88-91 (PMID: 3042491)
- 14)Heishi M., et al.: *Diabetologia*. 2006; 49: 1647-1655 (PMID: 16752183)
- 15)Owen M.R., et al.: *Biochem. J.* 2000; 348: 607-614 (PMID: 10839993)
- 16)Hundal H.S., et al.: *Endocrinology*. 1992; 131: 1165-1173 (PMID: 1505458)
- 17)Sarabia V., et al.: *J. Clin. Invest.* 1992; 90: 1386-1395 (PMID: 1401073)
- 18)Matthaei S., et al.: *Diabetes*. 1991; 40: 850-857 (PMID: 1647995)
- 19)Kozka I.J., et al.: *Diabetes*. 1993; 42: 1159-1165 (PMID: 8325447)
- 20)Ikeda T., et al.: *Biochem. Pharmacol.* 2000; 59: 887-890 (PMID: 10718348)
- 21)Patanè G., et al.: *Diabetes*. 2000; 49: 735-740 (PMID: 10905481)
- 22)Lupi R., et al.: *Eur. J. Pharmacol.* 1999; 364: 205-209 (PMID: 9932725)
- 23)Handberg A., et al.: *Diabetologia*. 1993; 36: 481-486 (PMID: 8335168)
- 24)Rösen P., et al.: *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2006; 22: 323-330 (PMID: 16444763)
- 25)社内資料: 食直前投与と食後投与の薬物動態比較検討試験 (2010年1月20日承認、CTD2.7.6.8)
- 26)Song I.H., et al.: *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2016; 72(4): 400-407 (PMID: 26974526)
- 27)Johansson S., et al.: *Clin. Pharmacokinet.* 2014; 53: 837-847 (PMID: 25117183)
- 28)グッドマン・ギルマン薬理書 - 薬物治療の基礎と臨床 - (廣川書店): 2003; [下巻] 第10版: 2177-2178
- 29)Pentikainen P.J., et al.: *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1979; 16: 195-202 (PMID: 499320)
- 30)Briggs G.G., et al.: *Obstet. Gynecol.* 2005; 105(6): 1437-1441 (PMID: 15932841)
- 31)Sirtori C.R., et al.: *Clin. Pharmacol. Ther.* 1978; 24: 683-693 (PMID: 710026)
- 32)Lalau J.D., et al.: *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 1989; 27: 285-288 (PMID: 2500402)
- 33)Sambol N.C., et al.: *J. Clin. Pharmacol.* 1995; 35: 1094-1102 (PMID: 8626883)
- 34)社内資料: 健康高齢者及び健康非高齢者に対する臨床薬理試験 (2010年1月20日承認、CTD2.7.6.6)
- 35)社内資料: 小児患者を対象とした長期投与試験における母集団薬物動態解析
- 36)Dubourg J., et al.: *Diabetes Obes Metab.* 2022; 24(4): 609-619 (PMID: 34866306)
- 37)Tuchmann-Duplessis H., et al.: *Compt. Rend.* 1961; 253(2): 321-323 (PMID: 13778533)
- 38)加来浩平ほか: *糖尿病*. 2006; 49(5): 325-331
- 39)Verma S., et al.: *Am. J. Physiol.* 1994; 267: H1250-H1253 (PMID: 7943368)
- 40)Muntzel M.S., et al.: *Hypertension*. 1999; 33: 1135-1140 (PMID: 10334800)
- 41)Peuler J.D.: *Cardiovasc. Res.* 1999; 43: 237-247 (PMID: 10536709)
- 42)Muntzel M.S., et al.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1997; 281: 618-623 (PMID: 9152364)
- 43)Muntzel M.S., et al.: *Am. J. Hypertens.* 1999; 12: 1256-1259 (PMID: 10619590)
- 44)Petersen J.S., et al.: *Hypertension*. 1996; 27: 619-625 (PMID: 8613213)
- 45)Lee J.M., et al.: *Life Sci.* 1999; 64: PL57-PL63 (PMID: 10027762)
- 46)Chen X.L., et al.: *J. Hypertens.* 1997; 15: 269-274 (PMID: 9468454)
- 47)Sharma R.V., et al.: *Clin. Exp. Hypertens.* 1995; 17: 913-929 (PMID: 7581261)
- 48)Peuler J.D., et al.: *Recent Res. Devel. Life Sci.* 2004; 2: 129-141

### 2. その他の参考文献

特になし



## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

メトホルミン塩酸塩錠は、米国で販売、英国で承認されている。（2023年4月時点）  
 主な外国での効能又は効果及び用法及び用量等を、外国における添付文書に基づいて以下に示す。

出典	英国 SPC（2022年9月）
会社名	Merck Serono
販売名	Glucophage
承認年月	2007年10月(Date of first authorisation/renewal of the authorisation)
剤形・規格	Film coated tablets: 500mg, 850mg
効能又は効果 (一部抜粋)	<p><b>4.1 Therapeutic indications</b>            Treatment of type 2 diabetes mellitus, particularly in overweight patients, when dietary management and exercise alone does not result in adequate glycaemic control.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In adults, Glucophage may be used as monotherapy or in combination with other oral anti-diabetic agents or with insulin.</li> <li>• In children from 10 years of age and adolescents, Glucophage may be used as monotherapy or in combination with insulin.</li> </ul> <p>A reduction of diabetic complications has been shown in overweight type 2 diabetic adult patients treated with metformin as first-line therapy after diet failure (see section 5.1).</p>
用法及び用量 (一部抜粋)	<p><b>4.2 Posology and method of administration</b>  <i>Posology</i>  <i>Adults with normal renal function (GFR ≥ 90 mL/min)</i>  <b>Monotherapy and combination with other oral antidiabetic agents</b>            The usual starting dose is 500 mg or 850 mg metformin hydrochloride 2 or 3 times daily given during or after meals.            After 10 to 15 days the dose should be adjusted on the basis of blood glucose measurements. A slow increase of dose may improve gastrointestinal tolerability.            The maximum recommended dose of metformin hydrochloride is 3 g daily, taken as 3 divided doses.            If transfer from another oral antidiabetic agent is intended: discontinue the other agent and initiate metformin at the dose indicated above.  <b>Combination with insulin</b>            Metformin and insulin may be used in combination therapy to achieve better blood glucose control. Metformin hydrochloride is given at the usual starting dose of 500 mg or 850 mg 2 or 3 times daily, while insulin dosage is adjusted on the basis of blood glucose measurements.</p> <p><i>Elderly</i>            Due to the potential for decreased renal function in elderly subjects, the metformin dosage should be adjusted based on renal function. Regular assessment of renal function is necessary (see section 4.4).</p> <p><i>Renal impairment</i>            A GFR should be assessed before initiation of treatment with metformin containing products and at least annually thereafter. In patients at an increased risk of further progression of renal impairment and in the elderly, renal function should be assessed more frequently, e.g. every 3-6 months.</p>

GFR (mL/min)	Total maximum daily dose (to be divided into 2-3 daily doses)	Additional considerations
60-89	3000 mg	Dose reduction may be considered in relation to declining renal function.
45-59	2000 mg	Factors that may increase the risk of lactic acidosis (see section 4.4) should be reviewed before considering initiation of metformin. The starting dose is at most half of the maximum dose.
30-44	1000 mg	
<30	-	Metformin is contraindicated.

*Paediatric population*  
**Monotherapy and combination with insulin**

- Glucophage can be used in children from 10 years of age and adolescents.
- The usual starting dose is 500 mg or 850 mg metformin hydrochloride once daily, given during or after meals.

After 10 to 15 days the dose should be adjusted on the basis of blood glucose measurements. A slow increase of dose may improve gastrointestinal tolerability. The maximum recommended dose of metformin hydrochloride is 2 g daily, taken as 2 or 3 divided doses.

なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

#### 4. 効能又は効果

##### ○2 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

○多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、多嚢胞性卵巣症候群の生殖補助医療における調節卵巣刺激  
 ただし、肥満、耐糖能異常、又はインスリン抵抗性のいずれかを呈する患者に限る。

#### 6. 用法及び用量

##### 〈2 型糖尿病〉

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。

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。

##### 〈多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発〉

他の排卵誘発薬との併用で、通常、メトホルミン塩酸塩として 500mg の 1 日 1 回経口投与より開始する。患者の忍容性を確認しながら増量し、1 日投与量として 1,500mg を超えない範囲で、1 日 2～3 回に分割して経口投与する。なお、本剤は排卵までに中止する。

##### 〈多嚢胞性卵巣症候群の生殖補助医療における調節卵巣刺激〉

他の卵巣刺激薬との併用で、通常、メトホルミン塩酸塩として 500mg の 1 日 1 回経口投与より開始する。患者の忍容性を確認しながら増量し、1 日投与量として 1,500mg を超えない範囲で、1 日 2～3 回に分割して経口投与する。なお、本剤は採卵までに中止する。

## 2. 海外における臨床支援情報

(1)妊婦等に関する海外情報

	分類	参考：分類の概要
オーストラリアの分類	C (2022年5月)	C : Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

なお、本邦における「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、上記とは異なる。

**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>37)</sup>。また、妊婦は乳酸アシドーシスを起こしやすい。[2.5、8.6、9.4、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）で乳汁中への移行が認められている。

(2)小児等に関する海外情報

出典	記載内容
英国 SPC (2022年9月)	<b>4.4 Special warnings and precautions for use</b> <u>Paediatric population</u> The diagnosis of type 2 diabetes mellitus should be confirmed before treatment with metformin is initiated. No effect of metformin on growth and puberty has been detected during controlled clinical studies of one-year duration but no long-term data on these specific points are available. Therefore, a careful follow-up of the effect of metformin on these parameters in metformin-treated children, especially prepubescent children, is recommended. <b>Children aged between 10 and 12 years</b> Only 15 subjects aged between 10 and 12 years were included in the controlled clinical studies conducted in children and adolescents. Although efficacy and safety of metformin in these children did not differ from efficacy and safety in older children and adolescents, particular caution is recommended when prescribing to children aged between 10 and 12 years.

なお、本邦における「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、上記とは異なる。

**9.7 小児等**

低出生体重児、新生児、乳児、幼児を対象とした臨床試験は実施していない。10歳未満の小児への使用経験は限られている。

## XIII. 備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

個別に照会すること

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

### 2. その他の関連資料

該当資料なし



製造販売元

**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/>

提携

**Merck Santé** (フランス)