

## 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

ビグアニド系経口血糖降下剤  
日本薬局方 メトホルミン塩酸塩錠

**メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「TE」**  
**メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「TE」**

*Metformin Hydrochloride Tablets 250mgMT「TE」・500mgMT「TE」*

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	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）
規格・含量	メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「TE」 ：1錠中に日本薬局方メトホルミン塩酸塩 250mg 含有 メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「TE」 ：1錠中に日本薬局方メトホルミン塩酸塩 500mg 含有
一般名	和名：メトホルミン塩酸塩（JAN） 洋名：Metformin Hydrochloride（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2015年2月16日 薬価基準収載年月日：2015年6月19日 販売開始年月日：2015年6月19日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：トーアエイヨー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	トーアエイヨー株式会社 くすり相談窓口 TEL：0120-387-999 受付時間：9時00分～17時00分（土日、祝日、弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://med.toaeiyo.co.jp/">https://med.toaeiyo.co.jp/</a>

本 IF は 2023 年 11 月改訂の電子添文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

## －日本病院薬剤師会－

(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、IF 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IFの位置付け、IF記載様式、IF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IF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IF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IFが速やかに提供されることとなった。最新版のIF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（<http://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IF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IF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、「IF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. IFとは

IF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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF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IF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IF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。

IF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. IFの利用にあたって

電子媒体のIF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IFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF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、IF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、IF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、IF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「X II. 参考資料」、「X III. 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

IF 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。IF 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 IF 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、IF 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. 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…………… 1
4. 適正使用に関して周知すべき特性…………… 1
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

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

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

1. 剤形…………… 5
2. 製剤の組成…………… 5
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 6
4. 力価…………… 6
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 6
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…………… 9
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）…………… 10
9. 溶出性…………… 11
10. 容器・包装…………… 15
11. 別途提供される資材類…………… 15
12. その他…………… 16

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 17
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 17
3. 用法及び用量…………… 17
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 18
5. 臨床成績…………… 18

## 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…………… 21
2. 薬理作用…………… 21

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移…………… 22
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…………… 25
5. 分布…………… 25
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…………… 27

## 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…………… 28
2. 禁忌内容とその理由…………… 28
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由…………… 28
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由…………… 28
5. 重要な基本的注意とその理由…………… 28
6. 特定の背景を有する患者に関する注意…………… 30
7. 相互作用…………… 32
8. 副作用…………… 34
9. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 35
10. 過量投与…………… 35
11. 適用上の注意…………… 36
12. その他の注意…………… 36

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験…………… 37
2. 毒性試験…………… 37

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分…………… 38
2. 有効期間…………… 38
3. 包装状態での貯法…………… 38
4. 取扱い上の注意…………… 38
5. 患者向け資材…………… 38

# 目 次

---

6. 同一成分・同効薬	38
7. 国際誕生年月日	38
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	38
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	39
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	39
11. 再審査期間	39
12. 投薬期間制限に関する情報	39
13. 各種コード	39
14. 保険給付上の注意	39
<b>X I. 文献</b>	
1. 引用文献	40
2. その他の参考文献	41
<b>X II. 参考資料</b>	
1. 主な外国での発売状況	42
2. 海外における臨床支援情報	42
<b>X III. 備考</b>	
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	44
2. その他の関連資料	46

## 略語表

略語	略語内容
ALP	alkaline phosphatase／アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase／アラニンアミノトランスフェラーゼ
AMP	adenosine monophosphate／アデノシンーリン酸
AST	aspartate aminotransferase／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血中濃度時間曲線下面積
BUN	blood urea nitrogen／尿素窒素
C <sub>max</sub>	最高血中濃度
CK	creatine kinase／クレアチンキナーゼ
CYP	cytochrome P450／チトクローム P450
DMDO	dimethyldioxirane／ジメチルジオキシラン
DPP-4	dipeptidyl peptidase 4／ジペプチジルペプチダーゼ 4
eGFR	estimated glomerular filtration rate／推算糸球体濾過量
GLP-1	glucagon-like peptide 1／グルカゴン様ペプチド 1
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase／γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
HbA1c	hemoglobin A1c／ヘモグロビン A1c
JDS	Japan Diabetes Society／日本糖尿病学会
MATE	multi-drug and toxin extrusion／多薬毒物排出トランスポーター
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program／国際標準値
OAT	organic anion transporter／有機アニオントランスポーター
OCT	organic cation transporter／有機カチオントランスポーター
PK	pharmacokinetics／薬物動態
SGLT2	sodium-glucose cotransporter 2／ナトリウム/グルコース共輸送体 2
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
T <sub>max</sub>	最高血漿中濃度に達するまでの時間
UKPDS	The United Kingdom Prospective Diabetes Study

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

*Galega officinalis* (Goat's rue あるいはフレンチライラック) に含まれるグアニジンに血糖降下作用があることが1918年に報告され、1950年代にはその誘導体であるビグアナイド系薬剤が相次いで開発された。メトホルミン塩酸塩は国内では1961年に承認、発売されている。

1970年代にビグアナイド系薬剤の1つであるフェンホルミンによる致死的な乳酸アシドーシスの副作用が多数報告され、多くの国でフェンホルミンが発売中止となった。これ以降、他のビグアナイド系薬剤の使用頻度は減少した。

しかし、1990年代に入ってインスリン分泌を介することなく血糖改善が期待できる薬剤としてメトホルミンが再び評価されるようになり、1995年に米国でメトホルミン製剤が発売された。その後も、英国における大規模臨床試験(UKPDS)にてメトホルミンの有用性が評価されている。

トーアエイヨー株式会社は、2000年2月に後発医薬品としてメドット錠250mgの承認を取得し、2000年9月に発売した。一方、2010年に高用量まで使用可能なメトホルミン製剤が国内で承認された。高用量製剤に対する医療ニーズに応えるべく、新たに後発医薬品としてメトホルミン塩酸塩錠250mgMT「TE」・500mgMT「TE」の開発を企画し、「医薬品の承認申請について」平成17年3月31日付薬食発第0331015号に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施した。2015年2月に承認を取得、2015年6月に発売した。2015年8月には、小児における用法及び用量を追加する一部変更承認を取得した。更に、2022年12月には、「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、用法及び用量を追加する一部変更承認を取得した。

## 2. 製品の治療学的特性

- (1)インスリン分泌を促進することなく、血糖を降下させる。(「VI. 2. (1)作用部位・作用機序」の項参照)
- (2)2型糖尿病(ただし、食事療法・運動療法のみ又は食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用した治療で十分な効果が得られない場合に限る)、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)に効果が期待できる。(「V. 1. 効能又は効果」の項参照)
- (3)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、横紋筋融解症があらわれることがある。(「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

フィルムコートによりメトホルミン塩酸塩特有の塩辛さをブロックしている。(「IV. 1. (1)剤形の区別」の項参照)

## 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	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

## I. 概要に関する項目

---

### 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

メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT 「TE」

メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT 「TE」

#### (2) 洋名

Metformin Hydrochloride Tablets 250mgMT 「TE」

Metformin Hydrochloride Tablets 500mgMT 「TE」

#### (3) 名称の由来

一般名+剤形+含量+MT+「屋号」

(「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」平成 17 年 9 月 22 日付薬食審査発第 0922001 号に基づく)

MT は本剤がメトグルコ (MEIGLUCO) 錠の後発医薬品であることを示している。

### 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: JAN 旧名称)

#### (2) 洋名 (命名法)

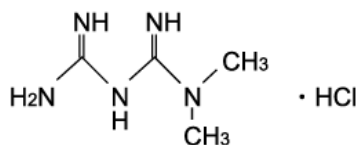
Metformin Hydrochloride (JAN)

Metformin (INN)

#### (3) ステム (stem)

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

該当資料なし

### 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。  
ジエチルエーテル、クロロホルム及び無水酢酸にはほとんど溶けない<sup>1)</sup>。

溶媒	本品 1g を溶かすのに要する溶媒量 <sup>1)</sup>
水	約 3mL
酢酸（100）	約 30mL
エタノール（99.5）	約 300mL

溶解度（37℃）<sup>2)</sup>

pH1.2	: 333mg/mL
pH4.0	: 353mg/mL
pH6.8	: 355mg/mL
水	: 346mg/mL

##### (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）<sup>2)</sup>

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

本品 1.0g に水を加えて溶かし、10mL とした液の pH は 5.7～7.7 である。

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

##### 確認試験

日本薬局方「メトホルミン塩酸塩」の確認試験による。

##### 定量法

日本薬局方「メトホルミン塩酸塩」の定量法による。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	色・剤形	外形		
		表面	裏面	側面
メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「TE」	白色～帯黄白色の円形の フィルムコーティング錠 (割線入り)			
		直径	厚さ	質量
		9.2mm	4.2mm	285mg
メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「TE」	微黄色の楕円形の フィルムコーティング錠 (割線入り)			
		直径	厚さ	質量
		長径 13.7mm 短径 8.7mm	6.1mm	565mg

#### (3) 識別コード

販売名	識別コード	表示部位
メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「TE」	TEF1	錠剤、PTPシート、ボトルラベル、個装箱
メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「TE」	TEF2	錠剤、PTPシート、ボトルラベル、個装箱

#### (4) 製剤の物性

硬度：メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「TE」 約 18kgf

メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「TE」 約 24kgf

#### (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	有効成分（1錠中）	添加剤
メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「TE」	日本薬局方 メトホルミン塩酸塩 250mg	ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポビドン、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、酸化チタン
メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「TE」	日本薬局方 メトホルミン塩酸塩 500mg	ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポビドン、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、酸化チタン、黄色三二酸化鉄

## IV. 製剤に関する項目

### (2) 電解質等の濃度

該当しない

### (3) 熱量

該当しない

### 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

1-シアノグアニジン<sup>1)</sup> (メトホルミン塩酸塩に由来する類縁物質)

### 6. 製剤の各種条件下における安定性

#### (1) 長期保存試験

全ての試験項目において、開始時と比較して 36 ヶ月まで変化は認められず規格に適合した。

表IV-1. メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT 「TE」 長期保存試験<sup>3)</sup> 保存条件：25℃ 60%RH

包装形態	試験項目	保存期間				
		開始時	6 ヶ月	12 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月
PTP/紙箱	性状	注	注	注	注	注
	確認試験 (赤外吸収スペクトル測定法)	適合	適合	適合	適合	適合
	製剤均一性 (質量偏差試験)	適合	適合	適合	適合	適合
	溶出性 (45 分間の溶出率 (%))	98.3	99.2	97.9	98.9	98.8
	含量 (表示量に対する (%))	101.5	99.9	99.4	101.2	99.6
ポリ瓶/紙箱	性状	注	注	注	注	注
	確認試験 (赤外吸収スペクトル測定法)	適合	適合	適合	適合	適合
	製剤均一性 (質量偏差試験)	適合	適合	適合	適合	適合
	溶出性 (45 分間の溶出率 (%))	98.3	99.4	98.0	98.7	98.6
	含量 (表示量に対する (%))	101.5	99.4	99.1	100.7	99.3

3 ロット各 3 回測定 of 平均値

注：割線を有する白色～帯黄白色の円形のフィルムコーティング錠であった。

#### IV. 製剤に関する項目

表IV-2. メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「TE」長期保存試験<sup>4)</sup> 保存条件：25℃ 60%RH

包装形態	試験項目	保存期間				
		開始時	6 ヶ月	12 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月
PTP/紙箱	性状	注	注	注	注	注
	確認試験（赤外吸収スペクトル測定法）	適合	適合	適合	適合	適合
	製剤均一性（質量偏差試験）	適合	適合	適合	適合	適合
	溶出性（45 分間の溶出率（%））	100.0	98.6	97.5	97.2	99.7
	含量（表示量に対する（%））	100.1	100.5	100.0	101.3	100.3
ポリ瓶/紙箱	性状	注	注	注	注	注
	確認試験（赤外吸収スペクトル測定法）	適合	適合	適合	適合	適合
	製剤均一性（質量偏差試験）	適合	適合	適合	適合	適合
	溶出性（45 分間の溶出率（%））	100.0	99.2	98.0	97.9	99.1
	含量（表示量に対する（%））	100.1	99.5	99.6	101.8	99.8

3 ロット各 3 回測定 of 平均値

注：割線を有する微黄色の楕円形のフィルムコーティング錠であった。

#### (2)加速試験

全ての試験項目において、開始時と比較して 6 ヶ月まで変化は認められず規格に適合した。

表IV-3. メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「TE」加速試験<sup>5)</sup> 保存条件：40℃ 75%RH

包装形態	試験項目	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
PTP/紙箱	性状	注	注	注	注
	確認試験（赤外吸収スペクトル測定法）	適合	適合	適合	適合
	製剤均一性（質量偏差試験）	適合	適合	適合	適合
	溶出性（45 分間の溶出率（%））	98.3	100.3	96.9	99.6
	含量（表示量に対する（%））	101.5	98.6	101.4	99.9
ポリ瓶/紙箱	性状	注	注	注	注
	確認試験（赤外吸収スペクトル測定法）	適合	適合	適合	適合
	製剤均一性（質量偏差試験）	適合	適合	適合	適合
	溶出性（45 分間の溶出率（%））	98.3	98.7	97.5	98.9
	含量（表示量に対する（%））	101.5	99.3	99.6	99.5

3 ロット各 3 回測定 of 平均値

注：割線を有する白色～帯黄白色の円形のフィルムコーティング錠であった。

#### IV. 製剤に関する項目

表IV-4. メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「TE」加速試験<sup>6)</sup> 保存条件：40℃ 75%RH

包装形態	試験項目	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
PTP/紙箱	性状	注	注	注	注
	確認試験（赤外吸収スペクトル測定法）	適合	適合	適合	適合
	製剤均一性（質量偏差試験）	適合	適合	適合	適合
	溶出性（45 分間の溶出率（%））	100.0	99.2	99.1	97.8
	含量（表示量に対する（%））	100.1	99.7	99.5	99.8
ポリ瓶/紙箱	性状	注	注	注	注
	確認試験（赤外吸収スペクトル測定法）	適合	適合	適合	適合
	製剤均一性（質量偏差試験）	適合	適合	適合	適合
	溶出性（45 分間の溶出率（%））	100.0	99.2	98.5	98.7
	含量（表示量に対する（%））	100.1	100.1	100.1	98.8

3 ロット各 3 回測定 of 平均値

注：割線を有する微黄色の楕円形のフィルムコーティング錠であった。

#### (3)無包装状態での安定性

本剤 250mg 錠は、湿度により硬度の低下（硬度変化 30%以上）が認められたが 2.0kgf 以上を維持した。その他の試験項目及び保存条件において変化は認められず規格に適合した。本剤 500mg 錠は全ての試験項目及び保存条件において変化は認められず規格に適合した。

表IV-5. メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「TE」無包装状態での安定性<sup>7)</sup>

試験項目	開始時	温度	湿度	光
		40℃	30℃ 75%RH	D65 蛍光ランプ 照射
		ガラス瓶 (密栓)	ガラスシャーレ (開放)	ガラスシャーレ (蓋あり)
		3 ヶ月	3 ヶ月	120 万 lx・hr
性状（外観）	注	注	注	注
溶出性 (45 分間の溶出率（%）)	97.4	98.8	99.5	98.9
含量 (表示量に対する（%）)	101.1	98.5	99.0	99.1
硬度 (kgf) (変化率（%）)	18.2 (-)	19.0 (4.4)	12.7 (-30.2)	18.0 (-1.1)

1 ロット 3 回測定 of 平均値

注：割線を有する白色～帯黄白色の円形のフィルムコーティング錠であった。

#### IV. 製剤に関する項目

表IV-6. メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT 「TE」 無包装状態での安定性<sup>8)</sup>

試験項目	開始時	温度	湿度	光
		40℃	30℃ 75%RH	D65 蛍光ランプ 照射
		ガラス瓶 (密栓)	ガラスシャーレ (開放)	ガラスシャーレ (蓋あり)
		3 ヶ月	3 ヶ月	120 万 lx・hr
性状 (外観)	注	注	注	注
溶出性 (45 分間の溶出率 (%))	98.7	98.2	99.2	98.6
含量 (表示量に対する (%))	99.2	100.2	98.9	99.5
硬度 (kgf) (変化率 (%))	23.9 (-)	25.1 (5.0)	17.9 (-25.1)	24.1 (0.8)

1 ロット 3 回測定 of 平均値

注：割線を有する微黄色の楕円形のフィルムコーティング錠であった。

#### (4) 分割後の安定性

本剤の分割品は全ての保存条件及び試験項目において、開始時と比較して変化は認められなかった。

表IV-7. メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT 「TE」、500mgMT 「TE」 分割後の安定性<sup>9)</sup>

保存条件：40℃ 75%RH 包装状態：ガラス瓶 (開放)

製剤	試験項目	保存期間		
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月
250mg 錠	性状	注 1	注 1	注 1
	溶出性 (45 分間の溶出率 (%))	97.8	97.1	99.9
	含量 (表示量に対する (%))	100.0	100.8	100.1
500mg 錠	性状	注 2	注 2	注 2
	溶出性 (45 分間の溶出率 (%))	97.6	99.3	95.9
	含量 (表示量に対する (%))	100.1	99.5	100.9

溶出性は 1 ロット 1 回の測定値、含量は 1 ロット 3 回測定 of 平均値

注 1：白色の円形のフィルムコーティング錠の半割分で、断面は白色であった。

注 2：微黄色の楕円形のフィルムコーティング錠の半割分で、断面は白色であった。

#### 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## IV. 製剤に関する項目

### 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

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<sup>10)</sup>。（「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照）

#### 一包化による配合変化試験

本剤とオルメサルタン メドキシミル製剤を一包化して高温高湿度条件下に保存した場合の配合変化について検討した<sup>11)</sup>。

#### <試験条件>

試験製剤：ポリセロ紙で以下のように分包

メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「TE」とオルメテック錠 20mg を各 2 錠

メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「TE」とオルメテック錠 20mg を各 2 錠

保存条件：40℃ 75%RH、暗所

保存期間：28 日

試験項目：性状

試験期間：2014 年 10 月～2015 年 1 月

#### <結果>

メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「TE」は保存 7 日後に錠剤表面がごくうすい赤色になり、28 日後にはうすい赤色への変色が確認された。メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「TE」は保存 2 日後に割線部がごくうすい黄赤色になり、28 日後には錠剤表面のうすい黄赤色への変色が確認された。

表IV-8. メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「TE」のオルメテック錠との一包化による性状変化

開始時	1 日	2 日	3 日	7 日	14 日	28 日
割線を有する白色の円形のフィルムコーティング錠	—	—	—	±	±	+

—：変化なし ±：ごくうすい赤色に変化 +：うすい赤色に変化

表IV-9. メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「TE」のオルメテック錠との一包化による性状変化

開始時	1 日	2 日	3 日	7 日	14 日	28 日
割線を有する微黄色の楕円形のフィルムコーティング錠	—	±	±	±	±	+

—：変化なし ±：割線部のみ、ごくうすい黄赤色に変化 +：うすい黄赤色に変化

## IV. 製剤に関する項目

---

### 9. 溶出性

#### (1)メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「TE」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号に基づき、メトグルコ錠 250mg を標準製剤として溶出挙動を検討した<sup>12)</sup>。

#### <試験条件>

試験方法：日本薬局方（JP16）一般試験法 溶出試験法のパドル法

試験液の量：900mL

試験液の温度：37±0.5℃

試験液：日本薬局方溶出試験第 1 液（pH1.2）

薄めた McIlvaine 緩衝液（pH4.0）

日本薬局方溶出試験第 2 液（pH6.8）

日本薬局方精製水（水）

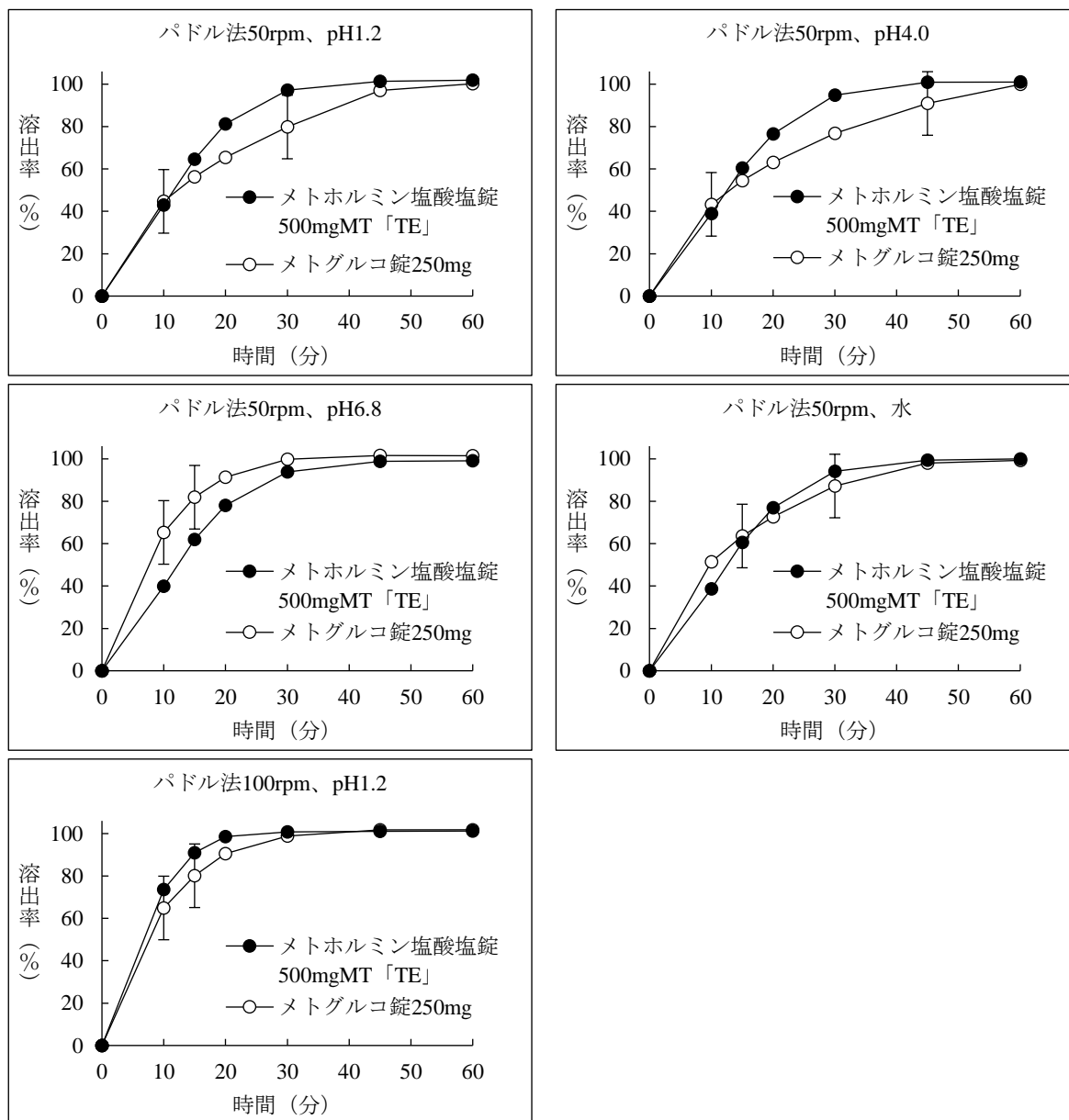
回転数：50rpm（pH1.2、pH4.0、pH6.8、水）

100rpm（pH1.2）

#### <結果>

メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「TE」及びメトグルコ錠 250mg の溶出挙動を比較したところ、全ての試験条件において溶出挙動の類似性の判定基準に適合したことから、両製剤の溶出挙動は類似していると判断された（図IV-1、表IV-10）。

#### IV. 製剤に関する項目



図IV-1. 各試験条件におけるメトホルミン塩酸塩錠 500mgMT 「TE」 及びメトグルコ錠 250mg の平均溶出曲線の比較 (n=12) (比較時点における標準製剤の平均溶出率±15%の範囲を○で示す。)

#### IV. 製剤に関する項目

表IV-10. 試験製剤（メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「TE」）及び標準製剤（メトグルコ錠 250mg）の比較時点における平均溶出率の比較（n=12）

試験条件		比較時点	平均溶出率（%）			f2 の値	判定
回転数	試験液		試験製剤	標準製剤	差		
50rpm	pH1.2	10分 <sup>1)</sup>	42.9	44.7	-1.8	45	適合
		30分 <sup>3)</sup>	97.2	79.8	17.4		
	pH4.0	10分 <sup>1)</sup>	38.9	43.3	-4.4	-	適合
		45分 <sup>3)</sup>	100.9	90.9	10.0		
	pH6.8	10分 <sup>2)</sup>	39.9	65.3	-25.4	46	適合
		15分 <sup>3)</sup>	61.9	81.9	-20.0		
水	15分 <sup>2)</sup>	60.5	63.6	-3.1	-	適合	
	30分 <sup>3)</sup>	94.1	87.2	6.9			
100rpm	pH1.2	10分 <sup>2)</sup>	73.6	64.9	8.7	-	適合
		15分 <sup>3)</sup>	90.9	80.1	10.8		

1) 標準製剤の平均溶出率が 40%付近の適当な時点

2) 標準製剤の平均溶出率が 60%付近の適当な時点

3) 標準製剤の平均溶出率が 85%付近の適当な時点

判定基準

試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。

#### (2)メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「TE」

「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号に基づき、メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「TE」を標準製剤として溶出挙動を検討した<sup>12)</sup>。

#### <試験条件>

試験方法：日本薬局方（JP16）一般試験法 溶出試験法のパドル法

試験液の量：900mL

試験液の温度：37±0.5℃

試験液：日本薬局方溶出試験第 1 液（pH1.2）

薄めた McIlvaine 緩衝液（pH4.0）

日本薬局方溶出試験第 2 液（pH6.8）

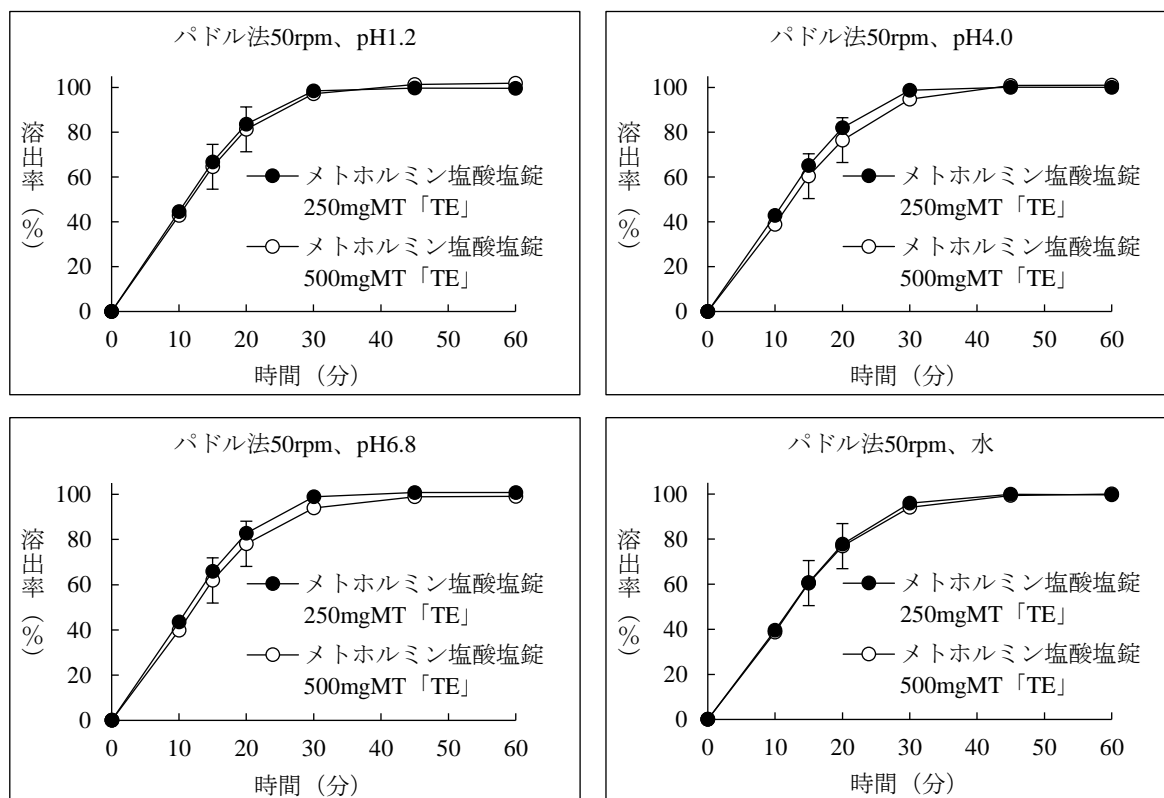
日本薬局方精製水（水）

回転数：50rpm

#### <結果>

メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「TE」及びメトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「TE」の溶出挙動を比較したところ、平均溶出率及び個々の溶出率ともに溶出挙動の同等性の判定基準に適合したことから、両製剤の溶出挙動は同等と判断された（図IV-2、表IV-11、表IV-12）。

#### IV. 製剤に関する項目



図IV-2. 各試験条件におけるメトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「TE」及びメトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「TE」の平均溶出曲線の比較 (n=12) (比較時点における標準製剤の平均溶出率±10%の範囲を○で示す。)

表IV-11. 試験製剤 (メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「TE」) 及び標準製剤 (メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「TE」) の比較時点における平均溶出率の比較 (n=12)

試験条件		比較時点	平均溶出率 (%)			判定
回転数	試験液		試験製剤	標準製剤	差	
50rpm	pH1.2	15分 <sup>1)</sup>	66.8	64.6	2.2	適合
		20分 <sup>2)</sup>	83.6	81.3	2.3	適合
	pH4.0	15分 <sup>1)</sup>	65.2	60.4	4.8	適合
		20分 <sup>2)</sup>	82.1	76.5	5.6	適合
	pH6.8	15分 <sup>1)</sup>	65.9	61.9	4.0	適合
		20分 <sup>2)</sup>	82.8	78.1	4.7	適合
	水	15分 <sup>1)</sup>	60.7	60.5	0.2	適合
		20分 <sup>2)</sup>	77.7	76.9	0.8	適合

1) 標準製剤の平均溶出率が 60%付近の適当な時点

2) 標準製剤の平均溶出率が 85%付近の適当な時点

判定基準

試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。

## IV. 製剤に関する項目

表IV-12. 最終比較時点における試験製剤（メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT 「TE」）の平均溶出率と個々の溶出率の比較（n=12）

試験条件		最終 比較時点	個々の溶出率（%）		平均値との差の 最大値（%）	判定
回転数	試験液		最小値～最大値	平均値		
50 rpm	pH1.2	20 分	74.4～91.5	83.6	9.2	適合
	pH4.0		79.7～85.0	82.1	2.9	適合
	pH6.8		64.8～87.2	82.8	18.0	適合
	水		65.0～85.7	77.7	12.7	適合

判定基準

試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。

### 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

〈メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT 「TE」〉

100錠 [PTP (10錠×10)]

1,000錠 [PTP (10錠×100)]

500錠 [バラ]

〈メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT 「TE」〉

100錠 [PTP (10錠×10)]

1,000錠 [PTP (10錠×100)]

250錠 [バラ]

#### (3) 予備容量

該当しない

#### (4) 容器の材質

PTP包装

PTP：ポリ塩化ビニル、アルミニウム

バンディング：ポリプロピレン

バラ包装

容器：ポリエチレン

蓋：ポリプロピレン

詰め物：ポリエチレン

### 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

#### IV. 製剤に関する項目

---

##### 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

#### ○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

##### 〈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

## V. 治療に関する項目

### 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	1,500 mg
30 ≤ eGFR < 45	750 mg

（解説）

「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

#### (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

#### (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

〈成人〉

成人 2 型糖尿病患者を対象とした二重盲検比較試験を含む各種臨床試験<sup>(注)</sup>において、HbA1c（JDS）値、空腹時血糖値及びグリコアルブミン値の改善が認められた。

注）試験対象から以下の患者を除外した。

- ・投与前の血清クレアチニン値が男性 1.3mg/dL 以上、女性 1.2mg/dL 以上の腎機能障害を有する患者
- ・投与前の AST 又は ALT が基準値上限の 2.5 倍以上の患者、肝硬変患者（「VIII. 6. (3) 肝機能障害患者」の項参照）
- ・20 歳未満又は 75 歳以上の患者（長期投与試験は 20 歳未満のみを除外した。）（「VIII. 6. (8) 高齢者」の項参照）

## V. 治療に関する項目

### ①国内第Ⅱ相用量反応検討試験（単独療法）

食事療法・運動療法で効果不十分な2型糖尿病患者に、1回250mg又は500mgを1日3回毎食後に14週間（投与開始1週間は1回250mgを1日2回）投与した結果、HbA1c（JDS）値（平均値±標準偏差、以下同様）はそれぞれ0.67±0.63%（106例）、1.07±0.67%（106例）低下した。

副作用発現頻度は、750mg/日群で47.7%（51/107例）、1,500mg/日群で69.8%（74/106例）であった。主な副作用（発現頻度10%以上）は、750mg/日群で下痢30.8%（33例）、悪心15.9%（17例）、腹痛15.0%（16例）、食欲不振11.2%（12例）、1,500mg/日群で下痢48.1%（51例）、悪心22.6%（24例）、腹痛16.0%（17例）、食欲不振15.1%（16例）であった。低血糖症の副作用は認められなかった<sup>13)</sup>。

### ②国内第Ⅱ相用量反応検討試験（スルホニルウレア剤併用療法）

食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤で効果不十分な2型糖尿病患者に、1回250mg又は500mgを1日3回毎食後に14週間（投与開始1週間は1回250mgを1日2回）投与した結果、HbA1c（JDS）値はそれぞれ0.73±0.67%（102例）、1.21±0.74%（103例）低下した。

副作用発現頻度は、750mg/日群で58.8%（60/102例）、1,500mg/日群で75.0%（78/104例）であった。主な副作用（発現頻度10%以上）は、750mg/日群で下痢26.5%（27例）、1,500mg/日群で下痢40.4%（42例）、食欲不振14.4%（15例）、悪心13.5%（14例）であった。低血糖症の副作用は、それぞれ9.8%（10例）、21.2%（22例）に発現した<sup>14)</sup>。（「Ⅷ. 8. (2)その他の副作用」の項参照）

## 2) 安全性試験

### 〈成人〉

成人2型糖尿病患者を対象とした二重盲検比較試験を含む各種臨床試験<sup>注)</sup>において、HbA1c（JDS）値、空腹時血糖値及びグリコアルブミン値の改善が認められた。

注) 試験対象から以下の患者を除外した。

- ・投与前の血清クレアチニン値が男性1.3mg/dL以上、女性1.2mg/dL以上の腎機能障害を有する患者
- ・投与前のAST又はALTが基準値上限の2.5倍以上の患者、肝硬変患者（「Ⅷ. 6. (3)肝機能障害患者」の項参照）
- ・20歳未満又は75歳以上の患者（長期投与試験は20歳未満のみを除外した。）（「Ⅷ. 6. (8)高齢者」の項参照）

### 国内第Ⅱ相長期投与試験

食事療法・運動療法のみ又は食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤で効果不十分な2型糖尿病患者に、1日500mgより開始し、1日750～2,250mgを2～3回に分割して54週間投与した結果、HbA1c（JDS）値、空腹時血糖値及びグリコアルブミン値は改善し、良好な血糖コントロールが維持された。HbA1c（JDS）値は1.30±0.78%（165例）低下した。HbA1c（JDS）値6.5%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。

副作用発現頻度は67.5%（114/169例）であった。主な副作用（発現頻度10%以上）は、下痢54.4%（92例）、悪心15.4%（26例）、食欲不振14.8%（25例）、腹痛10.1%（17例）であった。低血糖症の副作用は食事療法・運動療法のみ患者では発現せず、食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤で効果不十分な患者では11.6%（10/86例）に発現した<sup>15)</sup>。（「Ⅷ. 8. (2)その他の副作用」の項参照）

## V. 治療に関する項目

---

〈小児〉

### 国内第Ⅲ相長期投与試験

小児2型糖尿病患者を対象とした長期投与試験<sup>注)</sup>において、HbA1c (NGSP) 値、グリコアルブミン値、空腹時血糖値の改善が認められた。

注) 試験対象から以下の患者を除外した。

- ・投与前の血清クレアチニン値が 1.0mg/dL を超える腎機能障害を有する患者
- ・投与前の AST 又は ALT が基準値上限の3倍以上の患者。ただし、脂肪肝を合併している場合は基準値上限の5倍未満の患者は投与可(「Ⅷ. 6. (3)肝機能障害患者」の項参照)
- ・5歳以下及び18歳以上の患者

1日500~2,000mgを2~3回に分割して24週間(可能な場合は52週間)投与した結果は以下のとおりであった(なお、組み入れられた患者の体重は44.4~112.0kgであった)。

#### (1) 食事療法・運動療法で効果不十分な2型糖尿病

HbA1c (NGSP) 値(平均値、以下同様)は24週間投与で0.76%(14例)低下した。

#### (2) 食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤で効果不十分な2型糖尿病

HbA1c (NGSP) 値は24週間投与で0.40%(4例)低下した。

#### (3) 食事療法・運動療法に加えて1日750mg以下のメトホルミンで効果不十分な2型糖尿病

HbA1c (NGSP) 値は24週間投与で0.98%(17例)低下した。

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<sup>16) 17)</sup>。

#### (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

該当しない

##### 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

該当資料なし

## 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

ビッグアニド系化合物

一般名：ブホルミン

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

### 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>18)</sup>。

AMP キナーゼの活性化を介してグルコーストランスポーター4 を細胞膜へ移動させる作用や、肝臓や骨格筋細胞で脂肪酸の燃焼を促進して細胞内脂肪酸濃度を下げる作用など、インスリン受容体以降のシグナル伝達の促進が考えられている<sup>1)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

血糖降下作用

肥満を呈する糖尿病モデル動物である *db/db* マウスにおいて、血糖値の低下作用及び HbA1c 値の増加抑制作用を示す<sup>19)</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

健康成人男性にメトホルミン塩酸塩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<sup>20)</sup>。

投与量	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-48</sub> (ng・hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
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)

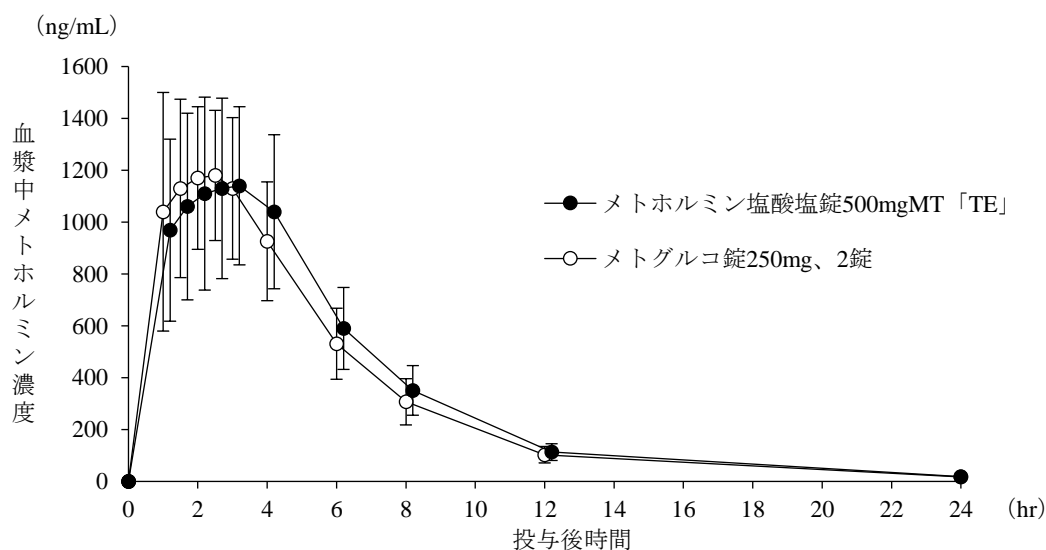
##### 2) 反復投与

健康成人男性に1日3回メトホルミン塩酸塩 500mgあるいは750mg (各9例)を6日間反復経口投与したとき、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<sup>21)</sup>。

##### 3) 生物学的同等性試験

###### ①メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「TE」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」平成24年2月29日付薬食審査発0229第10号に基づき、メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「TE」とメトグルコ錠 250mgをクロスオーバー法によりそれぞれ1錠又は2錠(メトホルミン塩酸塩として 500mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、C<sub>max</sub>)について、対数変換値の平均値の差の90%信頼区間を求めた結果、いずれもlog(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、両製剤の生物学的同等性が確認された(図VII-1、表VII-1)<sup>12)</sup>。



図VII-1. 健康成人男子にメトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「TE」を絶食経口投与したときの血漿中メトホルミン濃度推移 (平均値±標準偏差、n=20)

## VII. 薬物動態に関する項目

表VII-1. 健康成人男子にメトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「TE」を絶食経口投与したときの薬物動態パラメータ  
(各被験者の薬物動態値から算出した値)

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-24</sub> (ng・hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「TE」	8,040±1,890	1,320±318	2.7±1.0	3.51±0.291
メトグルコ錠 250mg (2錠)	7,660±1,600	1,380±332	2.2±0.81	3.53±0.415

(平均値±標準偏差、n=20)

血漿中濃度並びに AUC、C<sub>max</sub> 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

### ②メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「TE」

メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「TE」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号に基づき、メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「TE」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判断され、生物学的に同等とみなされた<sup>12)</sup>。「IV. 9. 溶出性」の項参照

### (3)中毒域

該当資料なし

### (4)食事・併用薬の影響

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

#### 1)食事の影響

健康成人男性 12 例にメトホルミン塩酸塩 750mg を食後に単回経口投与したとき、空腹時投与に比べて C<sub>max</sub> が約 20%低下したが、AUC<sub>0-48</sub> 及び尿中排泄率に差は認められなかった<sup>20)</sup>。

健康成人男性にメトホルミン塩酸塩 500mg を食直前及び食後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<sup>22)</sup>。

投与時期	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24</sub> (ng・hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
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)

#### 2)併用薬の影響

##### ①シメチジン

健康成人に対しメトホルミン塩酸塩とシメチジンを併用した場合、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<sub>max</sub> が約 60%上昇し、AUC<sub>0-24</sub> が約 40%増加した<sup>23)</sup> (外国人データ)。

##### ②ドルテグラビル

健康成人に対しメトホルミン塩酸塩とドルテグラビル 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<sub>max</sub> 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<sup>24)</sup> (外国人データ)。

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### ③バンデタニブ

健康成人に対しメトホルミン塩酸塩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<sup>25)</sup> (外国人データ)。

### ④その他の薬剤

以下のいずれの薬剤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。

2 型糖尿病患者に対しメトホルミン塩酸塩とグリベンクラミドを併用した場合、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<sup>26)</sup> (外国人データ)。

健康成人に対しメトホルミン塩酸塩とニフェジピンを併用した場合、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<sup>27)</sup> (外国人データ)。

フロセミドを併用した場合、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<sup>28)</sup> (外国人データ)。

プロプラノロール又はイブプロフェンを併用した場合は薬物動態パラメータに影響はなかった<sup>29)、30)</sup> (外国人データ)。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

健康成人男子 20 例にメトホルミン塩酸塩錠 500mgMT 「TE」 1 錠を絶食単回経口投与したときの血漿中薬物濃度を用いて、モデルによらない解析により薬物動態パラメータを算出した。

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

500mg：絶食単回経口投与時  $0.199 \pm 0.0167 \text{ hr}^{-1}$  (健康成人男子 20 例、平均値±標準偏差)

### (4) クリアランス

500mg：絶食単回経口投与時  $64.713 \pm 15.300 \text{ L/hr}$  (健康成人男子 20 例、平均値±標準偏差)

### (5) 分布容積

500mg：絶食単回経口投与時  $327.578 \pm 77.870 \text{ L}$  (健康成人男子 20 例、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

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### 4. 吸収

#### 吸収部位

主に小腸から吸収される<sup>31)</sup>。

#### 生物学的利用率

健康成人3例にメトホルミン塩酸塩 500mg を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>32)</sup> (外国人データ)。

### 5. 分布

#### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

#### (2) 血液-胎盤関門通過性

動物実験 (ラット、ウサギ) で胎児への移行が認められている<sup>33)</sup>。(「VIII. 6. (5)妊婦」の項参照)

#### (3) 乳汁への移行性

乳汁中へ移行するとの報告がある<sup>34)、35)</sup> (外国人データ)。

動物実験 (ラット) で乳汁中への移行が認められている。(「VIII. 6. (6)授乳婦」の項参照)

#### (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

該当資料なし

#### (6) 血漿蛋白結合率

1.1~2.8% (*in vitro*、ヒト血漿、0.1~100µg/mL、限外ろ過法)<sup>36)</sup>

### 6. 代謝

#### (1) 代謝部位及び代謝経路

メトホルミン塩酸塩はほとんど代謝されない<sup>32)</sup>。(「VIII. 6. (8)高齢者」「VIII. 7. 相互作用」の項参照)

#### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

メトホルミンは、主要な CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) の代謝活性に影響を与えなかった (*in vitro*)<sup>37)</sup>。

#### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(メトホルミン塩酸塩はほとんど代謝されない。)

## VII. 薬物動態に関する項目

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当しない

(メトホルミン塩酸塩はほとんど代謝されない。)

### 7. 排泄

メトホルミン塩酸塩は未変化体のまま尿中に排泄される。

健康成人 5 例にメトホルミン塩酸塩 500mg を単回経口投与したとき、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>32)</sup> (外国人データ)。(「VIII. 6. (8)高齢者」の項参照)

### 8. トランスポーターに関する情報

メトホルミンは OCT 及び MATE の基質である。

ヒトのトランスポーター発現細胞 (hOAT1、hOAT2、hOAT3、hOAT4、hOCT1、hOCT2、hOCT3) を用いて検討した結果、hOCT2 が高い輸送能を示したことから、メトホルミン塩酸塩は主に OCT2 を介して尿中に排泄されると考えられた<sup>38)</sup>。(「VIII. 7. 相互作用」の項参照)

### 9. 透析等による除去率

該当資料なし

(本剤は腹膜透析を含む透析患者に禁忌である。「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照)

### 10. 特定の背景を有する患者

#### (1) 腎機能障害患者

腎機能正常者 (クレアチニンクリアランス : >90mL/min)、軽度 (クレアチニンクリアランス : 61~90mL/min) 及び中等度 (クレアチニンクリアランス : 31~60mL/min) の腎機能障害者にメトホルミン塩酸塩 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<sup>39)</sup> (外国人データ)。(「V. 4. 用法及び用量に関する注意」「VIII. 6. (2)腎機能障害患者」の項参照)

	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (µg · hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)	CL <sub>R</sub> (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<sub>R</sub> : 腎クリアランス)

## VII. 薬物動態に関する項目

### (2)高齢者

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）にメトホルミン塩酸塩 500mg を空腹時に単回投与したときの血漿中メトホルミン濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった<sup>40</sup>。（「VIII. 6. (8)高齢者」の項参照）

	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-48</sub> (ng・hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
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)

### (3)小児

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、メトホルミン塩酸塩を 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<sup>16</sup>。

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> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-48</sub> (ng・hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
250mg (36例)	1.5±0.0	521±119	5,095±2,815	5.4±1.7
500mg (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

該当資料なし

## 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]

### 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

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 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」を参照すること。

### 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]

（次ページへつづく）

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (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>4)</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。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 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]

#### (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 「Ⅶ. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照

#### (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)

9.3 「Ⅴ. 5. (4) 検証的試験」の項参照

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (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>33)</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多くの報告されており、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)

「VII. 6. 代謝」「VII. 7. 排泄」「VII. 10. 特定の背景を有する患者」「V. 5. (4)検証的試験」の項参照

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 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]

（解説）

「VII. 6. 代謝」「VII. 7. 排泄」の項参照

#### (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。

（解説）

#### ・ヨード造影剤

メトホルミンはほとんど代謝されず尿中に排泄されることから、ヨード造影剤使用時に腎機能が低下した場合、本剤の排泄が低下することが考えられている。ヨード造影剤を用いて検査を行う患者においては、検査前に本剤の投与を一時的に中止する（ただし、緊急に検査を行う必要がある場合を除く）。ヨード造影剤使用後 48 時間は本剤の投与を再開しない。投与再開時には、患者の状態に注意する。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 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 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4 阻害剤 GLP-1 受容体作動薬 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。
β遮断剤 プロプラノロール等		β遮断作用によりアドレナリンを介した低血糖からの回復を遅らせることが考えられている。
モノアミン酸化酵素阻害剤		モノアミン酸化酵素阻害剤によるインスリン分泌促進、糖新生抑制が考えられている。

### 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。

(次ページへつづく)

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イソニアジド	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。	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]	消化器症状の発現に注意すること。	特に併用初期に多く発現する傾向が認められている。

(解説)

10.2.4 「VII. 1. (4)食事・併用薬の影響」の項参照

## 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]

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 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。

## 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。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 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。

(解説)

14.1 「IV. 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）」の項参照

<参考>

飲み忘れた場合は、1回飛ばして次の服用時間から通常どおり服用する。2回分を1度に服用することは絶対に避けること。

(飲み忘れ時の対応は、病態及び併用薬剤等により様々であり、個々のケースに応じた対応が望ましいと考えられるが、参考として目安を示した。)

### 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、低血糖が起こりやすいとの報告がある。

(解説)

外国において、インスリン又は経口血糖降下剤を投与中の患者のうち、アンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与している患者では、低血糖を起こす割合が高かったとの報告がある<sup>42)</sup>。

#### (2) 非臨床試験に基づく情報

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」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

該当資料なし

#### (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

該当資料なし

#### (2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

#### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

#### (4) がん原性試験

該当資料なし

#### (5) 生殖発生毒性試験

「VIII. 6. (5)妊婦」の項参照

#### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

#### (7) その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「TE」、500mgMT「TE」 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)

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

### 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することがある。(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：メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「TE」・500mgMT「TE」を服用される方へ（成人用、小児用）（「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照）

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：メトグルコ錠 250mg、500mg

同効薬：ブホルミン塩酸塩

### 7. 国際誕生年月日

該当資料なし

### 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
メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「TE」	2015年2月16日	22700AMX00346000	2015年6月19日	2015年6月19日
メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「TE」		22700AMX00345000		

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 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

用法及び用量変更追加年月日：2015年8月12日

小児における用法及び用量の追加

効能又は効果、用法及び用量変更追加年月日：2022年12月28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

該当しない

### 11. 再審査期間

該当しない

### 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

### 13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 記載医薬品コード	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
メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「TE」	3962002F2019	3962002F2060	124211902	622421101
メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「TE」	3962002F3015	3962002F3066	124212602	622421201

### 14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

## X I . 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) 日本薬局方解説書編集委員会: 第十八改正日本薬局方解説書. 廣川書店. 2021: C-5754-5758
- 2) 日本公定書協会編: 医療用医薬品 品質情報集 No.15. 薬事日報社. 2003: 152
- 3) トーアエイヨー社内資料: 長期保存試験 (250mg) [MET0013]
- 4) トーアエイヨー社内資料: 長期保存試験 (500mg) [MET0014]
- 5) トーアエイヨー社内資料: 加速試験 (250mg) [MET0002]
- 6) トーアエイヨー社内資料: 加速試験 (500mg) [MET0003]
- 7) トーアエイヨー社内資料: 無包装状態での安定性試験 (250mg) [MET0004]
- 8) トーアエイヨー社内資料: 無包装状態での安定性試験 (500mg) [MET0005]
- 9) トーアエイヨー社内資料: 分割による影響 [MET0008]
- 10) 嶋田光男ほか: 診療と新薬. 2007; 44(7): 875-882
- 11) トーアエイヨー社内資料: 一包化による配合変化試験 [MET0012]
- 12) トーアエイヨー社内資料: 生物学的同等性試験 [MET0001]
- 13) 用量反応検討試験 (単独療法) (メトグルコ錠: 2010年1月20日承認、申請資料概要 2.7.6.15)
- 14) 用量反応検討試験 (SU剤併用療法) (メトグルコ錠: 2010年1月20日承認、申請資料概要 2.7.6.16)
- 15) 長期投与試験 (メトグルコ錠: 2010年1月20日承認、申請資料概要 2.7.6.18)
- 16) 国内長期投与試験 (メトグルコ錠: 2014年8月29日承認、審査報告書)
- 17) Matsuura N, et al.: Diabetol Int. 2019; 10(1): 51-57 (PMID: 30800563)
- 18) Lee A J, et al.: Pharmacotherapy. 1996; 16(3): 327-351 (PMID: 8726592)
- 19) *db/db* マウスにおけるメトホルミン塩酸塩の血糖降下作用 (メトグルコ錠: 2010年1月20日承認、申請資料概要 2.6.2.2)
- 20) 単回投与及び食事の影響試験 (メトグルコ錠: 2010年1月20日承認、申請資料概要 2.7.6.2)
- 21) 反復投与試験 (メトグルコ錠: 2010年1月20日承認、申請資料概要 2.7.6.3)
- 22) 食直前/食後投与 PK 比較試験 (メトグルコ錠: 2010年1月20日承認、申請資料概要 2.7.6.8)
- 23) 海外薬物相互作用試験 (シメチジン) (メトグルコ錠: 2010年1月20日承認、申請資料概要 2.7.6.10)
- 24) Song I H, et al.: J Acquir Immune Defic Syndr. 2016; 72(4): 400-407 (PMID: 26974526)
- 25) Johansson S, et al.: Clin Pharmacokinet. 2014; 53(9): 837-847 (PMID: 25117183)
- 26) 海外薬物相互作用試験 (グリベンクラミド) (メトグルコ錠: 2010年1月20日承認、申請資料概要 2.7.6.9)
- 27) 海外薬物相互作用試験 (ニフェジピン) (メトグルコ錠: 2010年1月20日承認、申請資料概要 2.7.6.11)
- 28) 海外薬物相互作用試験 (フロセミド) (メトグルコ錠: 2010年1月20日承認、申請資料概要 2.7.6.12)
- 29) 海外薬物相互作用試験 (プロプラノロール) (メトグルコ錠: 2010年1月20日承認、申請資料概要 2.7.6.14)
- 30) 海外薬物相互作用試験 (イブプロフェン) (メトグルコ錠: 2010年1月20日承認、申請資料概要 2.7.6.13)
- 31) 高折修二ほか監訳: グッドマン・ギルマン薬理書 [下] 薬物治療の基礎と臨床 第12版. 廣川書店. 2013: 1614-1616
- 32) Pentikainen P J, et al.: Eur J Clin Pharmacol. 1979; 16(3): 195-202 (PMID: 499320)
- 33) Tuchmann-Duplessis H, et al.: Compt Rend. 1961; 253: 321-323 (PMID: 13778533)
- 34) Hale T W, et al.: Diabetologia. 2002; 45(11): 1509-1514 (PMID: 12436333)
- 35) 高根浩ほか: 日本病院薬剤師会雑誌. 2004; 40(6): 743-745
- 36) たん白結合 (メトグルコ錠: 2010年1月20日承認、申請資料概要 2.6.4.4)
- 37) 薬物代謝酵素に対する阻害 (メトグルコ錠: 2010年1月20日承認、申請資料概要 2.6.4.5)
- 38) 薬物輸送トランスポーターの検討 (メトグルコ錠: 2010年1月20日承認、申請資料概要 2.6.4.6)
- 39) Sambol N C, et al.: J Clin Pharmacol. 1995; 35(11): 1094-1102 (PMID: 8626883)

## X I . 文献

---

- 40) 高齢者 PK 比較試験 (メトグルコ錠: 2010 年 1 月 20 日承認、申請資料概要 2.7.6.6)
- 41) Dubourg J, et al.: *Diabetes Obes Metab.* 2022; 24(4): 609-619 (PMID: 34866306)
- 42) Herings R M C, et al.: *Lancet.* 1995; 345(8959): 1195-1198 (PMID: 7739305)
- 43) トーアエイヨー社内資料: 粉碎後の安定性試験 [MET0009]
- 44) トーアエイヨー社内資料: 簡易懸濁試験 [MET0010]

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

海外での承認状況は以下のとおりである。(2023年11月現在)

国名	販売名	剤形	含量
英	Glucophage	フィルムコート錠	500mg、850mg
独	Glucophage	フィルムコート錠	500mg、850mg、1,000mg
仏	Glucophage	フィルムコート錠	500mg、850mg、1,000mg

注) 上記品目については、ライセンス関係のない企業が販売している。

### 2. 海外における臨床支援情報

#### (1) 妊婦に関する海外情報 (オーストラリア分類)

日本の電子添文の「9.4 生殖能を有する患者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

本邦における使用上の注意

#### 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。

#### 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>33)</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。

オーストラリア分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy) <sup>注)</sup>

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.

It is important to achieve strict normoglycaemia during pregnancy.

注) Therapeutic Goods Administration : Prescribing medicines in pregnancy database

<<https://www.tga.gov.au/products/medicines/find-information-about-medicine/prescribing-medicines-pregnancy-database>>

(2023/11/10 アクセス)

## X II. 参考資料

---

### (2)小児等に関する海外情報

日本の電子添文の記載は以下のとおりであり、英国の SPC 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。

出典	記載内容
英国の SmPC <sup>注)</sup> Glucophage (2022 年 9 月)	<b>4.4 Special warnings and precautions for use</b> <b>Paediatric population</b> 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.

注) The electronic Medicines Compendium <<https://www.medicines.org.uk/emc/>> (2023/11/10 アクセス)

### 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

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

#### (1) 粉砕

本剤を錠剤粉砕器で粉砕し、24 メッシュ（710 $\mu$ m）のふるいで篩過したものについて安定性試験を実施した。

本剤の粉砕品は、温度、湿度及び光による変化は認められなかった。ただし、粉砕するとフィルムコートによるマスキングの効果がなくなり、有効成分の味（塩辛さ）が生じる可能性がある。

表ⅩⅢ-1. 粉砕後の安定性<sup>43)</sup>

製剤	試験項目	開始時	温度		湿度		光	
			40℃		30℃ 75%RH		D65 蛍光ランプ照射	
			ガラス瓶 (密栓)		ガラスシャーレ (開放)		プラスチック シャーレ (蓋あり)	
			1 ヶ月	3 ヶ月	1 ヶ月	3 ヶ月	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
250mg 錠	性状	注 1	注 1	注 1	注 1	注 1	注 1	注 1
	溶出性 (45 分間の溶出率 (%))	101.6	100.7	101.3	98.5	101.0	100.1	102.1
	含量 (表示量に対する (%))	103.4	102.4	102.4	101.8	102.5	103.7	102.6
500mg 錠	性状	注 2	注 2	注 2	注 2	注 2	注 2	注 2
	溶出性 (45 分間の溶出率 (%))	103.7	103.7	102.7	101.0	101.8	100.1	101.8
	含量 (表示量に対する (%))	102.8	102.4	102.4	102.0	102.6	103.8	103.2

溶出性は 1 回の測定値、含量は 3 回測定の平均値

注 1：白色の粉末であった。

注 2：白色～微黄白色の粉末であった。

### XIII. 備考

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「TE」・500mgMT「TE」は経口摂取が困難な患者に対して禁忌である。

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）（抜粋）

##### 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〕

- ・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）

#### <試験方法>

シリンジのピストン部を抜き取り、シリンジ内に本剤をそのまま1個投入してピストンを戻し、シリンジに55℃のお湯20mLを吸い取り、筒先に蓋をして5分間自然放置した。5分後にシリンジを手で90度15往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察した。5分後に崩壊しない場合は、更に5分間放置後、同様の操作を行った。それでも崩壊懸濁しない場合は、この方法を中止した。その場合、錠剤1個を薬包紙に包み、上から乳棒で数回たたいて崩壊後、上述と同様の操作を行った。

得られた懸濁液を経管チューブ（8Fr.）の注入端より、約2～3mL/秒の速度で注入し、通過性を観察した。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から3分の2を水平にし、他端（注入端）を30cmの高さにセットした。注入後に適量の水を注入してチューブ内を洗うとき、チューブ内に残存物がみられなければ、通過性に問題なしとした。経管チューブを通過したものについては、同様に懸濁液を調製し、18Fr.ガストロボタン（持続注入用チューブ）に注入して適量の水でチューブ内を洗うとき、チューブ内に残存物がみられなければ、通過性に問題なしとした。

#### <結果>

表XIII-2. 崩壊・懸濁性及び通過性<sup>44)</sup>


	崩壊・懸濁性	通過性
メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「TE」	10分以内に崩壊・懸濁しなかった。 錠剤を乳棒でたたいて破壊したところ、5分では崩壊・懸濁しなかったが、10分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.のチューブを通過した。 18Fr.のガストロボタンを通過した。
メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「TE」	10分以内に崩壊・懸濁しなかった。 錠剤を乳棒でたたいて破壊したところ、5分では崩壊・懸濁しなかったが、10分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.のチューブを通過した。 18Fr.のガストロボタンを通過した。

# ⅩⅢ. 備考

## 2. その他の関連資料

患者用説明書（成人用、A5版）

**メトホルミン塩酸塩錠** 250mgMT[TE]  
500mgMT[TE]  
を服用される方へ



—このお薬は、血糖を下げる糖尿病のお薬です。—  
・まれに乳酸アシドーシスや低血糖を起こすことがあります。  
・服用される前に、以下の注意をよく読んでください。

**飲むときの注意**

- 主治医または薬剤師の指示に従って、正しく服用してください。食事をとれなかったとき服用をどうするかは、主治医または薬剤師に相談してください。
- 飲み忘れた場合は、1回飛ばして次の服用時間から通常どおり飲んでください。絶対に2回分を一度に飲んではいけません。

**服用中の注意**

- 乳酸アシドーシスを起こすことがあります。**

(1)乳酸アシドーシスとは・・・

- ・まれに血液中の乳酸が増えて、血液がいちじく酸性に傾くことがあります。進行すると死に至る場合もありますので、早期治療と予防が大切です。
- ・腎臓や肝臓の機能が低下している患者さん、心臓や肺に病気がある患者さん、低酸素血症を伴いやすい状態（喘息や慢性閉塞性肺疾患など）、脱水状態が懸念される患者さん、過度のアルコール摂取者、感染症の患者さん、高齢者などで起きやすく、特に、脱水や過度のアルコール摂取などにより急変することもありますので、注意してください。


(2)症状と対処方法

- ・吐き気・嘔吐、腹痛・下痢、倦怠感、筋肉痛、呼吸が異常に荒くなる（過呼吸）などの症状がみられます。これらの症状がみられたら、すぐにメトホルミン塩酸塩錠MT[TE]の服用を中止し、主治医に連絡してください。

(3)乳酸アシドーシスを防ぐためには・・・

- ・お酒を飲みすぎないように注意してください。
- ・発熱、下痢、嘔吐、食欲不振のため食事がとれないなど、シックデイの際はメトホルミン塩酸塩錠MT[TE]の服用を中止し、主治医に相談してください。
- ・利尿作用を有する薬剤（利尿剤、SGLT2阻害剤など）を服用している場合は、脱水を起こすことがありますので注意してください。
- ・脱水症状にならないように、日頃から適度な水分摂取を心がけてください。
- ・脱水症状があらわれた場合にはメトホルミン塩酸塩錠MT[TE]の服用をいったん中止し、主治医に相談してください。
- ・メトホルミン塩酸塩錠MT[TE]を服用中は、定期的に腎機能や肝機能の検査が行われ、必要な場合は検査回数が増えることがあります。
- ・以下の場合はメトホルミン塩酸塩錠MT[TE]を服用していることを主治医または薬剤師に申し出てください。
  - ・手術を受けるとき
  - ・他の医師から新たに別のお薬を処方してもらったときや、薬局などで他のお薬を購入するとき
  - ・血管・尿路造影検査やCT検査など、ヨード造影剤を使用する検査や治療を受けるとき

**服用中の注意**



- 低血糖症状を起こすことがあります。**

(1)低血糖とは・・・

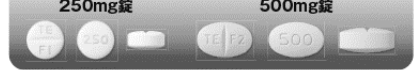
- ・低血糖とは血糖値が低くなりすぎた状態で、進行すると意識を失うこともあります。
- ・メトホルミン塩酸塩錠MT[TE]は低血糖を起こしにくいお薬ですが、他の糖尿病薬といっしょに服用すると低血糖を起こすことがあります。

(2)症状と対処方法

- ・急に強い空腹感、力のぬけた感じ、発汗、手足のふるえ、目のちらつきなどが起こったり、また頭が痛かったり、ぼんやりしたり、ふらついたり、いつもと人柄の違ったような異常な行動をとることもあります。症状が重い場合には、けいれんを起こしたり意識を失うこともあります。
- ・症状が軽い場合は糖分をとると治ります。早めの対応が重要ですので、普段から砂糖やブドウ糖を持ち歩き、低血糖の症状に気づいたら、がまんせず、すみやかに糖分をとってください。
- ・ただし、アカルボース（商品名：グルコバイなど）、ボグリボース（商品名：ベイスンなど）、ミグリトール（商品名：セイブルなど）をいっしょに服用している場合には、砂糖の消化や吸収が遅くなりますので、必ずブドウ糖を飲んでください。また、低血糖を起こした場合は、必ず早めに主治医に報告してください。

- ・低血糖を起こしていても、本人が気づかなかったり、わからなかったりすることがありますので、家族やまわりの方もいっしょに注意してください。
- ・高所作業や自動車の運転など危険を伴う作業に従事しているときに低血糖症状を起すと事故につながります。特に注意してください。


**メトホルミン塩酸塩錠MT[TE]（実物大）**  
250mg錠      500mg錠



- ・薬の量や飲み方は、主治医または薬剤師の指導を正しく守ってください。
- ・また、この注意は必ず家族やまわりの方にも知らせておいてください。

いつもと違うと感じたら主治医に相談してください。

**連絡先等**

 MET03002-202205-A

患者用説明書（小児用、A5版）

**“子ども”の患者さん向け**

**メトホルミン塩酸塩錠** 250mgMT[TE]  
500mgMT[TE]  
**を服用される方へ**

—このおやすりは、血糖値を下げるおやすりです。—

**メトホルミンをのむときに注意すること**

- お医者さんや薬剤師さんから言われたとおり飲んでください。
- のみわすれた場合は、1回とばして次のおやすりの時間から1回分を飲んでください。ぜったいに2回分を一度にのんではいけません。

**メトホルミンをのんだあとに注意すること**

- “乳酸アシドーシス”を起こさないために。
  - ・熱があるとき、下痢のときや食べたものを吐いたとき、食欲がなく食べられないときには、このおやすりをのむのをいったんやめて、お医者さんまたは薬剤師さんに相談しましょう。
  - ・水分をできるだけとるようにしましょう。
  - ・乳酸アシドーシスを起こすと、吐き気・吐く、おなかが痛い・下痢、体がだるく感じる、筋肉痛、呼吸が苦しくなるなどの症状がみられます。これらの症状がみられたら、すぐにこのおやすりをのむのをやめて、お医者さんにみてもらおうようにしてください。

**【保護者の方へ】**

・まれに、「乳酸アシドーシス」という治療が必要な副作用を起こすことがあります。

・吐き気・嘔吐、腹痛・下痢、倦怠感、筋肉痛、呼吸が苦しいなどの症状がみられたら、すぐにメトホルミン塩酸塩錠MT[TE]の服用を中止し、医師にみてもらってください。

・腎臓や肝臓の機能が低下している患者さん、心臓や肺に病気になる患者さん、低酸素血症を伴いやすい状態（喘息や慢性閉塞性肺疾患など）、脱水状態が繰り返される患者さん、感染症の患者さんなどで起きやすく、特に、脱水などにより急変することもありますので、注意してください。

・脱水により乳酸アシドーシスを起こしやすくなるので、脱水が起らないよう注意してください。発熱、下痢、嘔吐、食欲がなく食事とれない場合や、利尿作用を有する薬剤（利尿剤、SGLT2阻害剤など）を服用している場合には、脱水を起こすことがあります。脱水症状がみられた場合には、メトホルミン塩酸塩錠MT[TE]の服用をいったん中止し、医師または薬剤師に相談してください。

・次のときには、メトホルミン塩酸塩錠MT[TE]を服用していることを医師または薬剤師に伝えてください。

- ・手術を受けるとき
- ・他の医師から新たに別の薬をもらうときや、薬局などで他のお薬を購入するとき
- ・血算・尿糖検査やCT検査など、ヨード造影剤を使用する検査や治療を受けるとき

**メトホルミンをのんだあとに注意すること**

- “低血糖”に注意しましょう。
  - ・血糖値（血液中のブドウ糖の量）が低くなりすぎると、急に強くおなかすいたと感ずる、力の抜けた感じ、冷や汗、手足のふるえ、頭痛やふらつきなどの低血糖症状が起ることがあります。ふだんから砂糖やブドウ糖を持ち歩き、低血糖に気づいたらとりましょう。がまんしてはいけません。
  - ・砂糖とブドウ糖のどちらをとるのがよいかは、お医者さんや薬剤師さんにききましょう。
  - ・高いところや不安定なところにいるとき、自転車に乗っているときに低血糖症状を起すと事故につながる危険性があります。特に注意してください。

**【保護者の方へ】**

- ・患者さんに、上記のような症状がみられたり、「ぼんやりしている、うとうとしている、ろれつが回らない」など、いつもと違った様子に気づいたときには、すぐに砂糖やブドウ糖をとらせてください。
- ・アカルボース、ボグリボース、ミグリトールと呼ばれるお薬をのんでいる場合には、砂糖ではなくブドウ糖をとる必要がありますので、あらかじめ医師や薬剤師に確認してください。
- ・砂糖やブドウ糖をとってもよくなるしときや「けいれんを起こす、意識がなくなる」などの場合には、すぐに医師にみてもらおうようにしてください。

**メトホルミン塩酸塩錠MT[TE] (実物大)**  
250mg錠 500mg錠

いつもと違うと感じたらお医者さんまたは薬剤師さんに相談してください。

連絡先等

**トアイ** MET03003-202305-A