

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

経口糖尿病用剤 劇薬、処方箋医薬品^{注)} 日本薬局方メトホルミン塩酸塩錠 **グリコラン錠250mg** Glycoran[®] Tablets

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	1錠中メトホルミン塩酸塩 250mg を含有
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：2007年12月4日（剤形変更による） 薬価基準収載年月日：2006年12月8日（販売名変更による） 販売開始年月日：1961年3月20日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日本新薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本新薬株式会社 製品情報担当 TEL 0120-321-372 FAX 075-321-9061 医療関係者向けホームページ https://med.nippon-shinyaku.co.jp/

本IFは2022年5月改訂の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。

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「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

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ぬ。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客觀性を見抜き、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		V. 治療に関する項目	
1. 開発の経緯.....	1	1. 効能又は効果.....	7
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 効能又は効果に関連する注意.....	7
3. 製品の製剤学的特性.....	1	3. 用法及び用量.....	7
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	1	4. 用法及び用量に関連する注意.....	7
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	5. 臨床成績.....	7
6. RMPの概要.....	2		
II. 名称に関する項目		VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 販売名.....	3	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	
2. 一般名.....	3	9
3. 構造式又は示性式.....	3	2. 薬理作用.....	9
4. 分子式及び分子量.....	3		
5. 化学名（命名法）又は本質.....	3	VII. 薬物動態に関する項目	
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3	1. 血中濃度の推移.....	10
III. 有効成分に関する項目		2. 薬物速度論的パラメータ.....	11
1. 物理化学的性質.....	4	3. 母集団（ポピュレーション）解析 ..	11
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	4. 吸収.....	11
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	4	5. 分布.....	11
IV. 製剤に関する項目		6. 代謝.....	12
1. 剤形.....	5	7. 排泄.....	12
2. 製剤の組成.....	5	8. トランスポーターに関する情報	12
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	5	9. 透析等による除去率.....	12
4. 力価.....	5	10. 特定の背景を有する患者	13
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	5	11. その他.....	13
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	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6	1. 警告内容とその理由	14
9. 溶出性.....	6	2. 禁忌内容とその理由	14
10. 容器・包装.....	6	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	
11. 別途提供される資材類.....	6	14
12. その他.....	6	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	
		14
		5. 重要な基本的注意とその理由	14
		6. 特定の背景を有する患者に関する注意	
		15
		7. 相互作用	17

8. 副作用.....	19
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	21
10. 過量投与.....	21
11. 適用上の注意.....	21
12. その他の注意.....	21

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験.....	22
2. 毒性試験.....	22

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分.....	24
2. 有効期間.....	24
3. 包装状態での貯法.....	24
4. 取扱い上の注意.....	24
5. 患者向け資材.....	24
6. 同一成分・同効薬.....	24
7. 國際誕生年月日.....	24
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 ...	24
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	25
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	25
11. 再審査期間.....	25
12. 投薬期間制限に関する情報.....	25
13. 各種コード.....	25
14. 保険給付上の注意.....	25

XI. 文献

1. 引用文献.....	26
2. その他の参考文献.....	26

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	27
2. 海外における臨床支援情報	27

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.....	28
2. その他の関連資料	28

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

中世からヨーロッパでは、湿地や低地に分布する多年草マメ科植物のガレガソウ（別名：フレンチライラックあるいはGoat's rue、学名：*Galega officinalis* L.）に多尿や口渴などの糖尿病症状を緩和する作用があることが知られていた。1918年にその植物の抽出物であるグアニジンの血糖降下作用が報告され、1950年代にはグアニジン誘導体であるビグアナイド系薬剤のフェンホルミン、ブホルミン、メトホルミンが経口糖尿病用剤として相次いで開発された。1970年代後半、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。一方、メトホルミンは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、1990年代後半にアメリカで有効性と安全性が再評価され、イギリスの大規模臨床試験（United Kingdom Prospective Diabetes Study : UKPDS）においても有用性が確認された。本剤は「グリコラン錠」として1961年に承認、発売され、1993年3月に再評価結果が公表された。2006年8月に医療事故防止対策のための名称変更により、「グリコラン錠 250mg」として新たな製造販売承認を得た。2007年12月に素錠からフィルムコーティング錠への剤型変更を行った。これまで、国内においてはメトホルミンの効能・効果、用法・用量には「SU剤が効果不十分な場合あるいは副作用等により使用不適当な場合に限る」という使用制限があり、単独で使用することはできなかった。しかし、欧米では使用制限が加えられることなく、2型糖尿病治療の第一選択薬に位置づけられ、幅広く処方されている。そのため、欧米での実績を踏まえ、国内においても使用制限を見直すことを目的として、国内外の添付文書、糖尿病治療ガイドライン、臨床試験成績等の情報を収集し、検討したところ、メトホルミンの単独療法は日本人2型糖尿病患者に対して有効であり、安全性についても臨床上特に問題ないと考えられた。これらの知見は「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて」（平成11年2月1日付研第4号、医薬審第104号）に該当すると考え、臨床試験を実施することなく、当該通知に基づく承認事項一部変更承認申請（効能・効果及び用法・用量の変更）を大日本住友製薬株式会社（現：住友ファーマ）と共同で行い、医学上公知であるとして2009年5月に承認を受けた。

2. 製品の治療学的特性

- インスリン分泌を促進することなく血糖を降下させる。
- 体重の増加を助長しない（マウス・*in vivo*）。
- 原薬の苦みをマスクしたフィルムコーティング錠である。
- 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、横紋筋融解症が認められている。

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	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

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

グリコラン錠 250mg

(2) 洋名

Glycoran Tablets 250mg

(3) 名称の由来

グリコーベン (glycogen) に由来する。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

メトホルミン塩酸塩 (JAN)

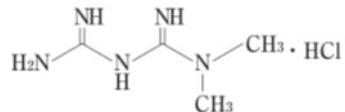
(2) 洋名 (命名法)

Metformin Hydrochloride (JAN)

(3) ステム

フェンホルミン系血糖降下薬 : -formin

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₄H₁₁N₅ · 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

別名 : 塩酸ジメチルビグアニド

治験番号 : LA6023 (フランスでの管理番号)

C A S 登録番号: 1115-70-4

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

本品は水に溶けやすく、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

吸湿性は認められない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 221°C（分解）

(5) 酸塩基解離定数

$pK_a = 12.4$ （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

本品 1.0g を水に加えて溶かし、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

試験項目：性状、類縁物質、乾燥減量、強熱残分、定量、微生物限度

保存条件	保存期間	保存状態	結果
30°C, 65%RH	60 カ月	2重ポリエチレン袋 輸送用外箱	変化なし

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」の確認試験による。

定量法：日局「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

錠剤：フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

両面に割線を施したフィルムコーティング錠

表	裏	側面	色調	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)	色
			白色	9.1	4.5	278	白

(3) 識別コード

⌚302 (錠剤及びPTPシートに表示)

(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	グリコラン錠 250mg
有効成分	1錠中 日局メトホルミン塩酸塩 250mg
添加剤	D-マンニトール、トウモロコシデンプン、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、プロピレングリコール、酸化チタン、カルナウバロウ

(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雜物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
40°C,75%RH	3 カ月	PTP 包装及び ポリエチレン瓶包装	変化なし
25°C,60%RH	36 カ月	PTP 包装	変化なし

試験項目 :

- ・ 40°C,75%RH : 性状、確認試験、純度試験、溶出試験、含量
- ・ 25°C,60%RH : 性状、確認試験、溶出試験、含量

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（物理化学的変化）

オルメサルタン メドキソミル製剤（販売名：オルメテック）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。（「VIII. 1.1. 適用上の注意」の項参照）

9. 溶出性

〔方法〕 日局「一般試験法 溶出試験法第2法」

条件：回転数 50 rpm

試験液 水

〔結果〕 溶出率 80%以上（溶出開始 15 分後）

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

100錠 [10錠（PTP）×10]、210錠 [21錠（PTP）×10]、1000錠 [10錠（PTP）×100]、
500錠 [瓶、バラ]

（3）予備容量

該当しない

（4）容器の材質

PTP : ポリ塩化ビニル、アルミニウム

バラ : ボトル；ポリエチレン

フタ ; 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

該当しない

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

2. 効能又は効果に関する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはメトホルミン塩酸塩として1日量500mgより開始し、1日2~3回食後に分割経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、1日最高投与量は750mgとする。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関する注意

7.用法及び用量に関する注意

中等度の腎機能障害患者（eGFR 30mL/min/1.73m²以上 60mL/min/1.73m²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/1.73m²以上 45mL/min/1.73m²未満の患者では、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750mgまで增量することができるが、効果を観察しながら徐々に增量すること。また、投与にあたっては、1日量を1日2~3回に分割投与すること。

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

国内臨床試験

糖尿病患者684例を対象として、単独あるいは他剤との併用投与により実施され、有効率65.6%

(425/648 例) であった。

副作用発現頻度は 23.7% (137/577 例) であった。主な副作用は、下痢 6.8% (39/577 例) 、胃腸症状 6.1% (35/577 例) 、食欲不振 4.0% (23/577 例) であった。

2) 安全性試験

該当資料なし

(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

該当資料なし

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. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 ビグアナイド系化合物

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

膵 β 細胞のインスリン分泌を介すことなく血糖降下作用を示す。以下のものが血糖降下作用の主要な作用として提唱されている¹⁾。

1. 肝での糖新生抑制
2. 末梢での糖利用促進
3. 腸管からのグルコース吸収抑制

メトホルミンは、AMP キナーゼ (AMPK) [※]を活性化し、それを介して肝臓における糖産生の抑制作用や筋肉における糖取込み増強作用を示すことが報告されている（ラット²⁾）。

※AMPK [AMP-activated protein kinase] :細胞内で 5'-AMP により活性化を受けるセリン・スレオニンキナーゼであり、細胞内のエネルギー状態に応じて代謝酵素を制御する”マスター酵素”の一つと考えられている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

血糖低下作用

メトホルミン塩酸塩は、各種動物（マウス³⁾、ラット^{4), 5)}、ウサギ⁵⁾等）において血糖低下作用を示す。この血糖低下作用はエタノール（ウサギ⁶⁾、クロルプロマジン、クロルプロチキセン（ラット⁴⁾）により抑制され、水素化麦角アルカロイド（ウサギ⁷⁾）により増強される。

(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

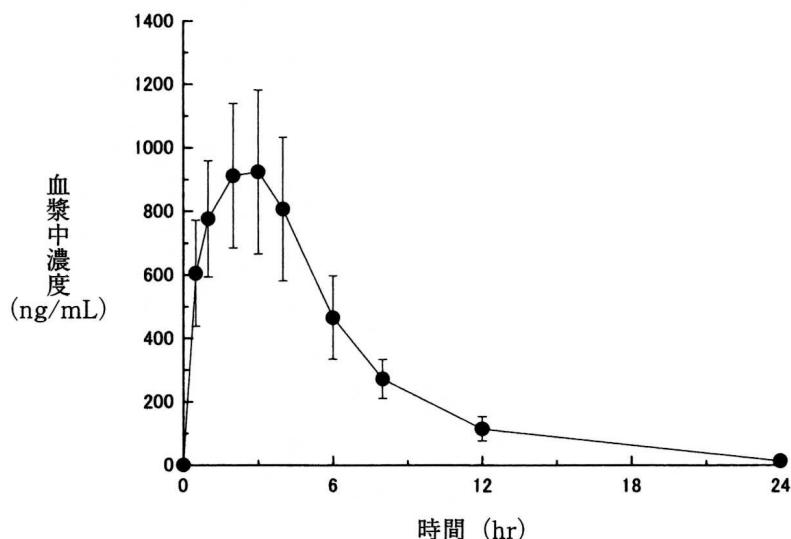
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

単回投与

健康成人 21 例に本剤 1 錠（メトホルミン塩酸塩 250mg）を空腹時に経口投与した場合、血漿中未変化体濃度は投与後約 2.4 時間で最高値に達し、その後、約 3.6 時間の半減期で消失した⁸⁾。

健康成人に空腹時にグリコラン錠250mgを経口投与した後の血漿中未変化体濃度
(平均値±標準偏差、n=21)



薬物動態パラメータ

Dose (mg/body)	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
250	2.36±0.96	997±255	6680±1410	3.61±0.54

平均値±標準偏差、n=21

(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

<参考>海外のデータ

食事により本剤の吸収は減少し、C_{max} は 40%、AUC は 25% 低下する⁹⁾。

2) 併用薬の影響

① ドルテグラビルとの併用

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¹⁰⁾ (外国人データ)。

②バンデタニブとの併用

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¹¹⁾ (外国人データ)。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

健康成人男子 21 例に本剤 1 錠を投与した後の血漿中濃度の消失相から算出した消失速度定数は、 0.196 ± 0.025 (1/hr : 平均土標準偏差) であった⁸⁾。

(4) クリアランス

<参考>海外のデータ

$7.62 \pm 0.30 \text{mL/min/kg}$ (平均値土標準偏差)

ただし、腎疾患患者及び高齢者では低下する¹²⁾。

(5) 分布容積

<参考>海外のデータ

$1.12 \pm 0.08 \text{L/kg}$ (平均値土標準偏差)¹²⁾

(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¹³⁾。

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

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

<参考>海外のデータ

メトホルミンが乳汁中に低濃度移行するという報告がある¹⁴⁾。

(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

蛋白結合しない¹³⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

<参考>海外のデータ

体内で代謝されず、未変化体のまま尿中に排泄される¹³⁾。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当しない (メトホルミンは生体内で代謝されない)

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない (メトホルミンは生体内で代謝されない)

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当しない (メトホルミンは生体内で代謝されない)

7. 排泄

<参考>海外のデータ

尿中に排泄される¹³⁾。尿中排泄率 : 99.9±0.5% (平均値±標準偏差)¹²⁾

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

<参考>海外のデータ

メトホルミンは血液透析によって効率よく除去されるので、メトホルミンによる乳酸アシドーシス患者に透析を行うと、代謝性アシドーシスは中和される¹⁵⁾。

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： $>90\text{mL/min}$ ）、軽度（クレアチニンクリアランス： $61\sim90\text{mL/min}$ ）及び中等度（クレアチニンクリアランス： $31\sim60\text{mL/min}$ ）の腎機能障害者にメトホルミン塩酸塩 850mg^{注)}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¹⁶⁾（外国人データ）。

	C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	$t_{1/2}$ (hr)	CL_R (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

注) 本剤の用法・用量：1日量 500mg（2～3回食後に分割経口投与）より開始し、1日最高投与量は 750mg である。

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 腎機能障害患者又は肝機能障害患者、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歴のある患者
 - ・重度の腎機能障害患者 (eGFR 30mL/min/1.73m²未満) 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) のある患者及び他の低酸素血症を伴いやすい状態にある患者 [嫌気的解糖の亢進により乳酸産生が増加する。]
 - ・脱水症の患者又は脱水状態が懸念される患者 (下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者、経口摂取が困難な患者等)
 - ・過度のアルコール摂取者 [肝臓における乳酸の代謝能が低下する。また、脱水状態を来すことがある。] [10.1 参照]
- 2.2 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 [低血糖を起こすことがある。] [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 [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

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」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

- 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 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 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]
- 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 カ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¹⁷⁾において、ビ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 参照]

〈解説〉

8.1

- (4) 海外の添付文書やガイドラインの記載、造影剤による腎機能障害の一般的な経過等を考慮し、検査を行う際のメトホルミンの中止・再開の方法を「重要な基本的注意」に追記した。

海外のガイドライン

- ・ESUR Guidelines on Contrast Media version7.0, European Society of Urogenital Radiology, 2009
- ・MANUAL ON CONTRAST MEDIA VERSION 6, American College of Radiology, 2008

8.5

イメグリミン塩酸塩の国内臨床試験にてビ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ことから、本剤とイメグリミン塩酸塩を併用する際の注意喚起として設定した。

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 重度の腎機能障害患者(eGFR 30mL/min/1.73m²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患者(eGFR 30mL/min/1.73m²以上 60mL/min/1.73m²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/1.73m² 以上 45mL/min/1.73m² 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 軽度の腎機能障害患者

[8.1 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 参照]

9.3.1 重度の肝機能障害患者

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患者

[8.1 参照]

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊娠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。また、妊娠は乳酸アシドーシスを起こしやすい。[2.5、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。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(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 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。メトホルミンはほとんど代謝されず、未変化体のまま尿中に排泄される。また、肝機能の低下により乳酸の代謝能が低下する。

・腎機能や脱水症状等患者の状態に十分注意して投与の中止や減量を検討すること。特に75歳以上の高齢者では、乳酸アシドーシスが多く報告されており、予後も不良であることが

多いため、本剤投与の適否をより慎重に判断すること。
 ・血清クレアチニン値が正常範囲内であっても、年齢によっては実際の腎機能が低下していることがあるので、eGFR 等も考慮して、慎重に患者の状態を観察すること。

7. 相互作用

(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)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
(1) ヨード造影剤 [8.1、11.1.1 参照]	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。
	乳酸アシドーシスを起こすことがある。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。	
	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。	
(2) 血糖降下作用を増強する薬剤		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。
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]	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こと。	血糖降下作用の増強
		機序不明
たん白同化ホルモン剤		
サリチル酸剤 アスピリン等	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こと。	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。
(3) 血糖降下作用を減弱する薬剤		

アドレナリン	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。
(4) その他		
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 [16.7 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。	これらの薬剤の腎臓での有機カチオン輸送系阻害作用により、本剤の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〉

・ヨード造影剤

海外の添付文書ではヨード造影剤との併用は「禁忌／併用禁忌」とされているが、海外の最新のガイドラインでは「検査前の eGFR が 60mL/min/1.73m² 以上の患者ではメトホルミンの投与を継続できる」と変更されたものもあることを勘案し、「禁忌／併用禁忌」ではなく、「併用注意」に「本剤の投与を一時的に中止すること」を記載した。

海外のガイドライン

- ・ESUR Guidelines on Contrast Media version7.0, European Society of Urogenital Radiology,2009
- ・MANUAL ON CONTRAST MEDIA VERSION 6, American College of Radiology,2008

・ドルテグラビル（海外のデータ）

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 Cmax 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¹⁰⁾。

・バンデタニブ（海外のデータ）

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 Cmax 及び AUC_{0-∞} 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¹¹⁾。

・イメグリミン塩酸塩

「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」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、13.1 参照]

11.1.2 低血糖 (頻度不明)

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、 α -グルコシダーゼ阻害剤 (アカルボース、ボグリボース、ミグリトール) との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。[2.4、8.2、8.3、9.1.1、10.2 参照]

11.1.3 肝機能障害、黄疸 (頻度不明)

AST、ALT、Al-P、 γ -GTP、ビリルビンの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

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	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
消化器 ^{注1)}	下痢	食欲不振、腹痛、恶心、嘔吐、腹部膨満感、便秘	消化不良	胃炎、胃腸障害、放屁增加
血液				貧血、白血球減少、血小板減少、白血球増加、好酸球増加
過敏症		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				CK 上昇、ケトーシス、乳酸上昇、血中カリウム上昇、血中尿酸増加
その他		全身倦怠感 ^{注1)} 、頭痛、頭重	眠気	筋肉痛 ^{注1)} 、めまい・ふらつき、味覚異常、浮腫、動悸、発汗、脱力感、空腹感、ビタミンB ₁₂ 減少 ^{注2)}

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B₁₂の吸収不良があらわれることがある。

注) 発現頻度は使用成績調査を含む。

〈参考情報〉

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

〔再評価資料（公表年月日 1993年3月4日）より。（公表論文で副作用頻度が明示されているものを集計）〕

	国内	外国	計
調査症例数	1,011	1,003	2,014
副作用等発現症例数	233	304	537
副作用等発現件数	304	377	681
副作用等発現症例率	23.05%	30.31%	26.66%

副作用等の種類	副作用等発現件数(%)		計
	国内	外国	
胃腸障害	67 (6.63)	179 (17.85)	246 (12.21)
下痢	77 (7.62)	75 (7.48)	152 (7.55)
軟便	27 (2.67)	—	27 (1.34)
便秘	4 (0.40)	—	4 (0.20)
食欲不振	43 (4.25)	34 (3.39)	77 (3.82)
悪心	19 (1.88)	18 (1.79)	37 (1.84)
嘔吐	4 (0.40)	17 (1.69)	21 (1.04)
腹部痛	12 (1.29)	27 (2.69)	39 (1.94)
胃痛	3 (0.30)	—	3 (0.15)
胃、腹部膨満感	22 (2.18)	—	22 (1.09)
胃、腹部不快感	4 (0.40)	—	4 (0.20)
胸やけ	—	1 (0.10)	1 (0.05)
消化不良	—	1 (0.10)	1 (0.05)
腹鳴	1 (0.10)	—	1 (0.05)
るい痩（体重減少）	—	18 (1.79)	18 (0.89)
全身倦怠感	5 (0.49)	—	5 (0.25)
頭痛（頭重）	4 (0.40)	—	4 (0.20)
喉頭部異物感	1 (0.10)	—	1 (0.05)
発疹	3 (0.30)	—	3 (0.15)
蕁麻疹	1 (0.10)	2 (0.20)	3 (0.15)
クインケ浮腫	—	2 (0.20)	2 (0.10)
眩暈	2 (0.20)	—	2 (0.10)
黄疸	2 (0.20)	—	2 (0.10)
低血糖による不快感	—	1 (0.10)	1 (0.05)
手指しびれ感	1 (0.10)	—	1 (0.05)
霧視	1 (0.10)	—	1 (0.05)
眠気	1 (0.10)	—	1 (0.05)
発熱	—	1 (0.10)	1 (0.05)
発汗	—	1 (0.10)	1 (0.05)

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こることがある。[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 メドキソ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、低血糖が起こりやすいとの報告がある。

（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

1. ウサギに経口又は皮下投与した場合、血圧及び呼吸に影響を及ぼさなかった。
2. ウサギ、ラット及びモルモットの摘出腸管に対し、非常に高濃度を適用した場合以外、何らの影響も及ぼさなかった。
3. イヌに 50～100mg/kg を静脈内投与した場合、アトロピンによって抑制されない降圧作用が認められた。また、コリン作動性降圧作用を増強し、アドレナリン作動性昇圧作用を減弱させた。
4. 冠血流量（ランゲンドルフ法）には変化を認めなかった。
5. ウサギ及びモルモットにおいて、体温低下作用は認められなかった。
6. マウス及びラットにおいて、鎮痛作用ならびに局所麻酔作用は認められなかった。

(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

LD₅₀ (mg/kg)¹⁸⁾

動物種\投与経路	経口	皮下	静脈内
マウス	3500	225	200
ラット	1000	500	—
モルモット	500	150	—
ウサギ	350	150	—

(2) 反復投与毒性試験

メトホルミン塩酸塩をラットに 125mg/kg (経口) を 1 年間、ウサギに 100mg/kg (経口) 及び 50mg/kg (皮下) をそれぞれ 1 年間投与した場合、成長は正常であり、血液像及び諸臓器の病理組織所見に異常は認められなかった。

また、イヌに 50mg/kg (皮下) を 2 年間投与した場合、広汎な生化学的及び組織学的所見は正常であった¹⁸⁾。

(3) 遺伝毒性試験

エームズ試験、遺伝子突然変異試験 (マウスリンパ細胞)、染色体異常試験 (ヒトリンパ球)、*in vivo* 小核試験 (マウス骨髄) において、変異原性は認められなかった⁹⁾。

(4) がん原性試験

ラット、マウスにおいて発癌性は認められなかった⁹⁾。

(5) 生殖発生毒性試験

メトホルミン塩酸塩をラットに 500 又は 1000mg/kg、妊娠第 1 日目より 12 日間、1 日 1 回経口投与した場合、両投与群において、死亡胎児及び奇形胎児が認められた¹⁹⁾。

(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. 管理的項目に関する事項

1. 規制区分

製剤：グリコラン錠 250mg 効薬、処方箋医薬品^{注)}

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 効薬

2. 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

「VIII. 1 1. 適用上の注意」の項参照

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：有
くすりのしおり：有

6. 同一成分・同効薬

同一成分：メトグルコ錠 250mg (大日本住友製薬) 等

同効薬：ブホルミン塩酸塩

7. 国際誕生年月日

不明

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
旧販売名 グリコラン錠	1961年1月31日	(京薬) 第1059号	1961年12月1日	1961年3月20日
販売名変更 グリコラン錠 250mg	2006年8月4日 (代替新規承認)	21800AMX10684000	2006年12月8日	2006年12月8日
剤形変更 グリコラン錠 250mg	2007年12月4日	〃	〃	2007年12月4日

剤形変更：素錠→フィルムコーティング錠

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

2009年5月20日

	改訂後	改訂前
効能・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	インスリン非依存型糖尿病 (ただし、SU剤が効果不十分な場合あるいは副作用等により使用不適当な場合に限る。)
用法・用量	通常、成人にはメトホルミン塩酸塩として1日量500mgより開始し、1日2~3回食後に分割経口投与する。 維持量は効果を観察しながら決めるが、1日最高投与量は750mgとする。	本剤はSU剤が効果不十分な場合あるいは副作用等により使用不適当な場合にのみ使用すること。 通常、メトホルミン塩酸塩として1日量500mgより開始し、1日2~3回食後に分割経口投与する。 維持量は効果を観察しながら決めるが、1日最高投与量は750mgとする。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果公表年月日：1993年3月4日

製造（輸入）承認事項の一部を変更すれば薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。

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 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
グリコラン錠 250mg	3962002F1071	3962002F1071	108741301	620004480

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI . 文献

1. 引用文献

- 1) Lee, A. J. : *Pharmacotherapy*, **16**, 327(1996) (PMID: 8726592)
- 2) Zhou G. *et al.* : *J. Clin. Invest.*, **108**, 1167-1174(2001) (PMID: 11602624)
- 3) Proske,G., *et al.* : *Arzneim.-Forsch.*, **12** (3), 314 (1962) (PMID: 14038507)
- 4) Opitz, K., *et al.* : *Dtsch. Med. Wschr.*, **87**(2), 105 (1962) (PMID: 14482118)
- 5) Sterne, J. : *Thérapie*, **13**(4), 650 (1958) (PMID: 13603402)
- 6) 小澤 光ほか : *日薬理誌*, **67**, 12 (1971)
- 7) Kroneberg, G., *et al.* : *Arzneim.-Forsch.*, **8**(7a), 470 (1958) (PMID: 13572273)
- 8) 日本新薬社内資料 : グリコランフィルムコーティング錠 (GLY-F錠) を健康成人男性に経口投与した後の血漿中濃度の測定および解析
- 9) USP DI, *Drug Information for the Health Care Professional*, 20th ed., vol. I , 2086 (2000)
- 10) Song, I. H., *et al.* : *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, **72**(4), 400 (2016) (PMID: 26974526)
- 11) Johansson, S., *et al.* : *Clin. Pharmacokinet.*, **53**(9), 837 (2014) (PMID: 25117183)
- 12) Brunton, L. L., *et al.*(ed.) : *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, 11th ed., 1847 (2006)
- 13) Brunton, L. L., *et al.*(ed.) : *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, 11th ed., 1638 (2006)
- 14) Hale, T. W., *et al.* : *Diabetologia*, **45**, 1509 (2002) (PMID: 12436333)
- 15) Lalau, J. D., *et al.* : *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, **27**, 285 (1989) (PMID: 2500402)
- 16) Sambol NC, *et al.* : *J. Clin Pharmacol.*, **35**(11), 1094 (1995) (PMID: 8626883)
- 17) Dubourg J, *et al.* : *Diabetes Obes Metab.*, **24**(4), 609-19 (2022) (PMID: 34866306)
- 18) Sterne, J. : *Oral Hypoglycemic Agents ; Pharmacology and Therapeutics*, 193, Academic Press (1969)
- 19) Tuchmann-Duplessis, H., *et al.* : *C R Hebd Seances Acad Sci.*, **253**(2), 321 (1961) (PMID: 13778533)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外での販売状況は以下のとおりである。(2021年5月時点)

米国	FORTAMET, GLUMETZA, RIOMET 他
欧州	Glucophage 他
オーストラリア	Diabex 他

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

本邦における使用上の注意「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。

9.5 妊婦

妊娠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。また、妊娠は乳酸アシドーシスを起こしやすい。[2.5、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。

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	C (2021年4月)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

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.

(2) 小児等に関する記載

本邦における使用上の注意「9.7 小児等」の項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

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
英国の SPC Glucophage (2019年8月)	<p><u>Paediatric population</u></p> <p>The diagnosis of type 2 diabetes mellitus should be confirmed before treatment with metformin is initiated.</p> <p>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.</p> <p>Children aged between 10 and 12 years:</p> <p>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.</p>

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）粉碎

グリコラン錠 250mg を粉碎し通常条件下で安定性試験を行った。結果は以下のとおりである。

	条件	保管条件	結果
通常	室温、36カ月	褐色瓶	規格内

測定項目：外観、類縁物質、含量

（2）崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの透過性

条件：グリコラン錠 250mg を約 55°C の温湯 20mL に入れ、5 分または 10 分放置後に攪拌

結果：錠剤のままでは温湯中で 10 分以内に崩壊しなかった。そこで、錠剤のフィルムコーティングを軽く碎いてから温湯中で 5 分間放置したところ、完全に崩壊・懸濁した（溶解液の pH：5.7-7.7）。その懸濁液を用いて実施した通過性試験では、8Fr 経管チューブを通過し、流路を洗浄後の注入器内・チューブ内に残存物はなかった。

2. その他の関連資料

該当資料なし