

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
メトホルミン塩酸塩錠250mg MT「明治」
メトホルミン塩酸塩錠500mg MT「明治」
METFORMIN HYDROCHLORIDE Tablets MT「MEIJI」

剤 形	フィルムコーティング錠
製 剂 の 規 制 区 分	劇薬 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
規 格 ・ 含 量	メトホルミン塩酸塩錠250mgMT「明治」： 1錠中に日局メトホルミン塩酸塩250mg メトホルミン塩酸塩錠500mgMT「明治」： 1錠中に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 (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：2020年8月17日 薬価基準収載年月日：2020年12月11日 販 売 開 始 年 月 日：2020年12月11日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	販 売 元： Me ファルマ株式会社 製造販売元： Meiji Seika ファルマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問 い 合 わ せ 窓 口	Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室 (Me ファルマ株式会社専用ダイヤル) TEL：(0120) 261-158、FAX：(03) 3272-2438 受付時間9時～17時（土・日・祝日及び当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.me-pharma.co.jp/medical/

本 IF は 2022 年 5 月改訂（第 1 版）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 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、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「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・表現には薬機法の広告規則や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、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を活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	6. 製剤の各種条件下における安定性	8
1. 開発の経緯	1	7. 調製法及び溶解後の安定性	8
2. 製品の治療学的特性	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8
3. 製品の製剤学的特性	1	9. 溶出性	9
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	10. 容器・包装	13
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	(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	13
(1) 承認条件	2	(2) 包装	13
(2) 流通・使用上の制限事項	2	(3) 予備容量	13
6. RMP の概要	2	(4) 容器の材質	13
II. 名称に関する項目	2	11. 別途提供される資材類	14
1. 販売名	3	12. その他	14
(1) 和名	3	V. 治療に関する項目	15
(2) 洋名	3	1. 効能又は効果	15
(3) 名称の由来	3	2. 効能又は効果に関連する注意	15
2. 一般名	3	3. 用法及び用量	15
(1) 和名（命名法）	3	(1) 用法及び用量の解説	15
(2) 洋名（命名法）	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	15
(3) ステム（stem）	3	4. 用法及び用量に関連する注意	15
3. 構造式又は示性式	3	5. 臨床成績	16
4. 分子式及び分子量	3	(1) 臨床データパッケージ	16
5. 化学名（命名法）又は本質	4	(2) 臨床薬理試験	16
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	(3) 用量反応探索試験	16
III. 有効成分に関する項目	5	(4) 検証の試験	16
1. 物理化学的性質	5	(5) 患者・病態別試験	16
(1) 外観・性状	5	(6) 治療的使用	16
(2) 溶解性	5	(7) その他	16
(3) 吸湿性	5	VII. 薬物動態に関する項目	18
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	5	1. 血中濃度の推移	18
(5) 酸塩基解離定数	5	(1) 治療上有効な血中濃度	18
(6) 分配係数	5	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	18
(7) その他の主な示性値	5	(3) 中毒域	19
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(4) 食事・併用薬の影響	19
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	2. 薬物速度論的パラメータ	20
IV. 製剤に関する項目	6	(1) 解析方法	20
1. 剤形	6	(2) 吸収速度定数	20
(1) 剤形の区别	6	(3) 消失速度定数	20
(2) 製剤の外観及び性状	6	(4) クリアランス	20
(3) 識別コード	6	(5) 分布容積	20
(4) 製剤の物性	6	(6) その他	20
(5) その他	6	3. 母集団（ポピュレーション）解析	20
2. 製剤の組成	6	(1) 解析方法	20
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添 加剤	6	(2) パラメータ変動要因	20
(2) 電解質等の濃度	7		
(3) 熱量	7		
3. 添付溶解液の組成及び容量	7		
4. 力価	7		
5. 混入する可能性のある夾雑物	7		

4. 吸収	20	2. 毒性試験.....	32
5. 分布	21	(1) 単回投与毒性試験.....	32
(1) 血液-脳関門通過性	21	(2) 反復投与毒性試験.....	32
(2) 血液-胎盤関門通過性	21	(3) 遺伝毒性試験.....	32
(3) 乳汁への移行性	21	(4) がん原性試験.....	32
(4) 髄液への移行性	21	(5) 生殖発生毒性試験.....	32
(5) その他の組織への移行性.....	21	(6) 局所刺激性試験.....	32
(6) 血漿蛋白結合率	21	(7) その他の特殊毒性.....	32
6. 代謝	21	X. 管理的事項に関する項目.....	33
(1) 代謝部位及び代謝経路	21	1. 規制区分.....	33
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分 子種、寄与率	21	2. 有効期間.....	33
(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	21	3. 包装状態での貯法.....	33
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存 在比率	21	4. 取扱い上の注意.....	33
7. 排泄	22	5. 患者向け資材.....	33
8. トランスポーターに関する情報.....	22	6. 同一成分・同効薬.....	33
9. 透析等による除去率	22	7. 国際誕生年月日.....	33
10. 特定の背景を有する患者.....	22	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	34
11. その他	23	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.....	34
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目.....	24	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ の内容.....	34
1. 警告内容とその理由	24	11. 再審査期間.....	34
2. 禁忌内容とその理由	24	12. 投薬期間制限に関する情報.....	34
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由..	24	13. 各種コード.....	34
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由..	24	14. 保険給付上の注意.....	35
5. 重要な基本的注意とその理由.....	24	XI. 文献.....	36
6. 特定の背景を有する患者に関する注意....	25	1. 引用文献.....	36
(1) 合併症・既往歴等のある患者.....	25	2. その他の参考文献.....	36
(2) 腎機能障害患者	25	XII. 参考資料.....	37
(3) 肝機能障害患者	26	1. 主な外国での発売状況.....	37
(4) 生殖能を有する者	26	2. 海外における臨床支援情報.....	37
(5) 妊婦	26	XIII. 備考	40
(6) 授乳婦	26	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.....	40
(7) 小児等	26	(1) 粉砕.....	40
(8) 高齢者	26	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ の通過性.....	40
7. 相互作用	27	2. その他の関連資料.....	40
(1) 併用禁忌とその理由	27		
(2) 併用注意とその理由	27		
8. 副作用	29		
(1) 重大な副作用と初期症状.....	29		
(2) その他の副作用	29		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	30		
10. 過量投与	30		
11. 適用上の注意	30		
12. その他の注意	30		
(1) 臨床使用に基づく情報	30		
(2) 非臨床試験に基づく情報.....	31		
IX. 非臨床試験に関する項目	32		
1. 薬理試験	32		
(1) 薬効薬理試験	32		
(2) 安全性薬理試験	32		
(3) その他の薬理試験	32		

略語表

略語	略語内容
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
Cmax	最高血漿中濃度
Ccr	クレアチニンクリアランス
CYP	チトクロム P-450
RMP	医薬品リスク管理計画
T _{1/2}	消失半減期
Tmax	最高血漿中濃度到達時間
γ-GTP	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

メトホルミン塩酸塩は、抗糖尿病薬としての phenethylbiguanide (phenformin) につづき開発されたビグアナイド系経口血糖降下剤である。その機序として、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¹⁾。

メトホルミン塩酸塩錠 250mg・500mgMT 「明治」は、後発医薬品として、Meiji Seika ファルマ株式会社、Me ファルマ株式会社の 2 社で共同開発を実施し、共同開発グループとして実施したデータを共有し、2020 年 8 月に製造販売承認を取得、2020 年 12 月に発売した。

2. 製品の治療学的特性

(1) 下記の適応症を有する。

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

(「V. 1. 効能又は効果」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^{1), 2)}。(「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)

(3) 副作用

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料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参考先
RMP	有	(「I. 6. RMP の概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	医療従事者向け資料 ・メトホルミン塩酸塩錠 250mg・500mgMT 「明治」投与時チェックシート ・メトホルミン塩酸塩錠 250mg・500mgMT 「明治」適正使用のために (「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照) 患者向け資料・小児患者向け資料 ・「メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT 「明治」 メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT 「明治」を服用される患者さんへ(患者さん向け指導箇) ・メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT 「明治」 メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT 「明治」をのむときに気をつけること(子どもの患者さん向け指導せん) (「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照)
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	

(2022年4月21日現在)

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

本剤の「医薬品リスク管理計画」は下記 URL に公表されている。

https://www.pmda.go.jp/RMP/www/780009/63bc420f-7384-4cee-8b57-4744a51f1070/780009_39620A0F1114_001RMP.pdf

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
乳酸アシドーシス 低血糖 消化器症状 肝機能障害・黄疸 横紋筋融解症	該当なし	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		
↓ 上記に基づく安全性監視のための活動		↓ 上記に基づくリスク最小化ための活動
医薬品安全性監視計画の概要		リスク最小化計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動		通常のリスク最小化活動
追加の医薬品安全性監視活動		追加のリスク最小化活動
該当なし		<ul style="list-style-type: none">・ 医療従事者向け資材の作成・提供・ 患者向け資材・小児患者向け資材の作成・配布
有効性に関する調査・試験の計画の概要		
該当なし		

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。

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 「明治」

メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT 「明治」

(2) 洋名

METFORMIN HYDROCHLORIDE Tablets MT 「MEIJI」

(3) 名称の由来

一般名 + 効形 + 規格 (含量) + MT (メトグルコ錠の後発医薬品であることを示す) + 「明治」

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)

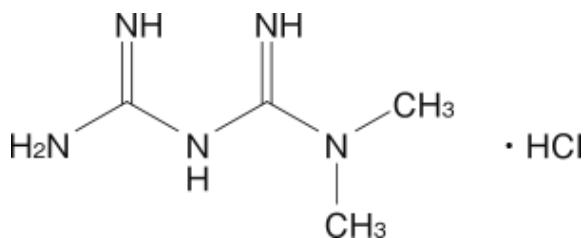
Metformin (INN)

(3) ステム (stem)³⁾

-formin: antihyperglycaemics, phenformin derivatives

3. 構造式又は示性式

化学構造式 :



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
該当しない

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

メトホルミン塩酸塩は白色の結晶又は結晶性の粉末である。
無臭で、味はやや塩辛い¹⁾。

(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°C（分解）

(5) 酸塩基解離定数

pKa=12.4（第二アミノ基）^{4, 5)}

(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

該当資料なし

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⁶⁾。

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法（塩化カリウム錠剤法）
- (3) 塩化物の定性反応

定量法：日局「メトホルミン塩酸塩」の定量法による⁶⁾。

電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

割線入り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	外形		
		表	裏	側面
メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「明治」	白色～帯黄白色			
		直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
		9.2	4.2	286.95
メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「明治」	白色～帯黄白色			
		直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
		長径 : 15.9 短径 : 7.4	5.6	567.3

(3) 識別コード

メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「明治」: MeP10 (本体、PTP に記載)

メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「明治」: MeP11 (本体、PTP に記載)

(4) 製剤の物性

溶出性: 「IV. 9. 溶出性」 の項を参照のこと。

(5) その他

該当資料なし

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「明治」	日局メトホルミン塩酸塩 250mg	ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、マクロゴール 400、マクロゴール 6000
メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「明治」	日局メトホルミン塩酸塩 500mg	

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(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

メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「明治」⁷⁾

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果		
					試験開始時	試験終了時	
加速試験	40°C、75%RH	PTP包装 (乾燥剤/アルミ袋入り)	6ヵ月	性状・確認試験	*1、*2	*1、*2	
				製剤均一性(判定値) ^{*3}	1.9~4.4	2.7~3.9	
				溶出性(%)	97~101	95~104	
				定量試験(対表示量%)	96.9~98.8	97.7~99.6	
	40°C、75%RH	バラ包装 (乾燥剤/ポリエチレン製容器入り)		性状・確認試験	*1、*2	*1、*2	
				製剤均一性(判定値) ^{*3}	2.6~4.2	2.0~4.1	
				溶出性(%)	96~101	97~104	
				定量試験(対表示量%)	97.7~99.0	97.0~100.5	

*1：帯黄白色の割線入りの円形フィルムコーティング錠

*2：日本薬局方「メトホルミン塩酸塩錠」の確認試験に適合

*3：日本薬局方 質量偏差試験(判定値が15.0を超えないときは適合)

包装製品を用いた加速試験(40°C、相対湿度75%、6ヵ月)の結果、メトホルミン塩酸塩錠250mgMT「明治」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「明治」⁸⁾

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果		
					試験開始時	試験終了時	
加速試験	40°C、75%RH	PTP包装 (乾燥剤/アルミ袋入り)	6ヵ月	性状・確認試験	*1、*2	*1、*2	
				製剤均一性(判定値) ^{*3}	1.0~3.5	2.2~5.6	
				溶出性(%)	97~101	97~104	
				定量試験(対表示量%)	98.5~100.1	96.0~99.1	
	40°C、75%RH	バラ包装 (乾燥剤/ポリエチレン製容器入り)		性状・確認試験	*1、*2	*1、*2	
				製剤均一性(判定値) ^{*3}	1.1~3.4	2.6~4.5	
				溶出性(%)	92~100	98~105	
				定量試験(対表示量%)	98.4~99.7	96.6~99.3	

*1：帯黄白色の割線入りの長楕円形フィルムコーティング錠

*2：日本薬局方「メトホルミン塩酸塩錠」の確認試験に適合

*3：日本薬局方 質量偏差試験(判定値が15.0を超えないときは適合)

包装製品を用いた加速試験(40°C、相対湿度75%、6ヵ月)の結果、メトホルミン塩酸塩錠500mgMT「明治」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

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)

該当資料なし

「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照

9. 溶出性

<溶出挙動における同等性>

メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「明治」⁹⁾

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」「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」薬食審査発 0229 第 10 号・別紙 2 (平成 24 年 2 月 29 日付)

試験方法：日局一般試験法 溶出試験法（パドル法）

試験条件：

試験液量：900 mL

試験液温度：37±0.5°C

試験液：① pH1.2 日本薬局方溶出試験第 1 液

② pH4.0 薄めた McIlvaine の緩衝液

③ pH6.8 日本薬局方溶出試験第 2 液

④ 水

回転数：50 回転 (pH1.2、pH4.0、pH6.8、水)、100 回転 (pH4.0)

試験回数：各 12 ベッセル

判定基準：

平均溶出率

<pH1.2、pH4.0、水、50 回転>

標準製剤が 15~30 分に平均 85% 以上溶出する場合

標準製剤の平均溶出率が約 60% 及び 85% となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10% の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 50 以上である。

<pH6.8、50 回転>、<pH4.0、100 回転>

標準製剤が 15 分以内に平均 85% 以上溶出する場合

試験製剤が 15 分以内に平均 85% 以上溶出するか、又は 15 分における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。

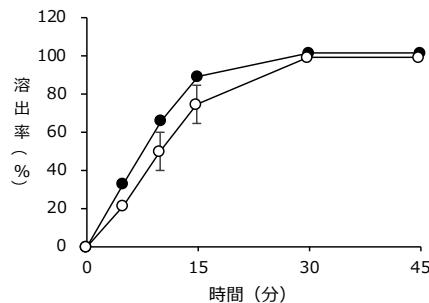
個々の溶出率

<pH1.2、pH4.0、pH6.8、水、50 回転>、<pH4.0、100 回転>

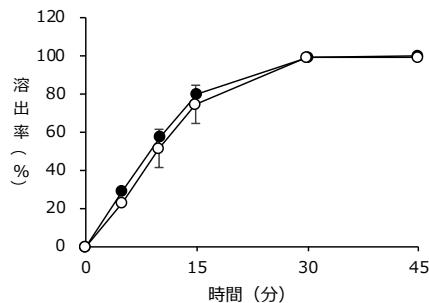
標準製剤の平均溶出率が 85% 以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率±15% の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25% の範囲を超えるものがない。

試験結果：メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「明治」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」に基づき、メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「明治」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

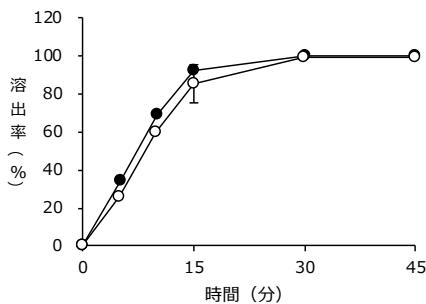
試験液① pH1.2、50 回転



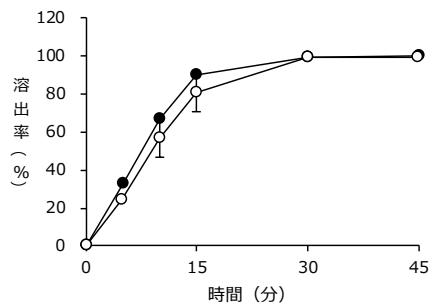
試験液② pH4.0、50 回転



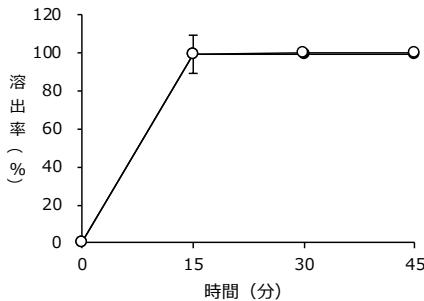
試験液③ pH6.8、50回転



試験液④ 水、50回転



試験液② pH4.0、100回転



● 試験製剤（メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「明治」）
 ○ 標準製剤（メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「明治」）
 ± 判定時点における同等性判定基準範囲
 n=12

図 メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「明治」の溶出挙動における同等性

表 メトホルミン塩酸塩錠250mgMT「明治」の溶出挙動における同等性
(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件		比較時点	平均溶出率 (%)		f2 関数	判定*
回転数	試験液		標準製剤 (メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT 「明治」)	試験製剤 (メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT 「明治」)		
50回転	pH1.2	10分	50	66	53	適合
		15分	74	89		
	pH4.0	10分	51	57	72	適合
		15分	74	80		
	pH6.8	15分	85	92	-	適合
	水	10分	57	67	64	適合
		15分	81	90		
100回転	pH4.0	15分	99	99	-	適合

* : それぞれの試験条件における判定基準は、P. 9 を参照

(n=12)

(試験製剤の個々の溶出率)

試験条件		判定時点	溶出率						判定*
回転数	試験液		個々の溶出率 (%)				平均溶出率(%) ±S. D.		
50 回転	pH1. 2	15 分	98、 86、	94、 89、	88、 86、	90、 89、	85、 88、	86 88	89±3. 73 適合
	pH4. 0	15 分	78、 84、	73、 92、	77、 79、	82、 84、	74、 81、	73 80	80±5. 46 適合
	pH6. 8	15 分	94、 95、	96、 99、	88、 94、	84、 89、	92、 89、	91 95	92±4. 15 適合
	水	15 分	90、 89、	90、 87、	99、 89、	86、 82、	93、 87、	94 88	90±4. 34 適合
100 回転	pH4. 0	15 分	100、 101、	98、 100、	100、 96、	100、 98、	99、 98、	99 98	98±1. 38 適合

* : それぞれの試験条件における判定基準は、P. 9 を参照

(n=12)

<溶出挙動における類似性>

メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「明治」¹⁰⁾

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」 薬食審査発 0229 第 10 号・別紙 1 (平成 24 年 2 月 29 日付)

試験方法：日局一般試験法 溶出試験法（パドル法）

試験条件：

試験液量：900 mL

試験液温度：37±0. 5°C

- 試験液：
- ① pH1. 2 日本薬局方溶出試験第 1 液
 - ② pH3. 0 薄めた McIlvaine の緩衝液
 - ③ pH6. 8 日本薬局方溶出試験第 2 液
 - ④ 水

回転数：50 回転 (pH1. 2、pH3. 0、pH6. 8、水)、100 回転 (pH3. 0)

試験回数：各 12 ベッセル

判定基準：

<pH1.2、pH3.0、pH6.8、水、50 回転>

標準製剤が 15~30 分に平均 85%以上溶出する場合

標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる適当な 2 時点において、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。

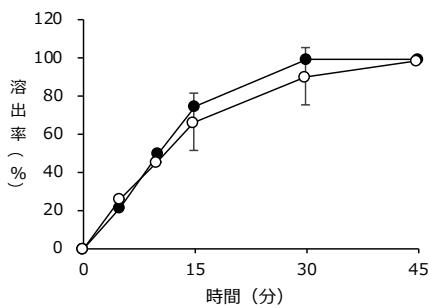
<pH3.0、100 回転>

標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合

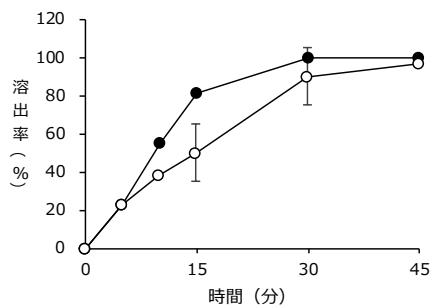
試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

試験結果：メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「明治」は、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の溶出試験の項に従って試験を行った結果、溶出挙動は標準製剤と類似ではないと判定された。

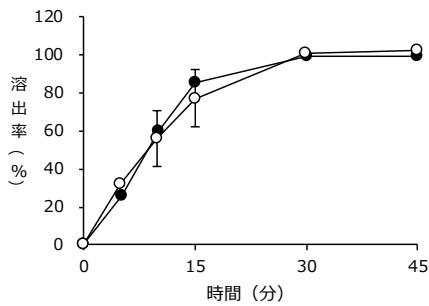
試験液① pH1.2、50回転



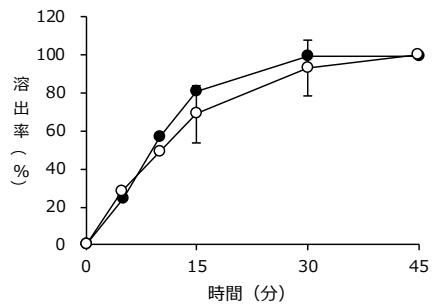
試験液② pH3.0、50回転



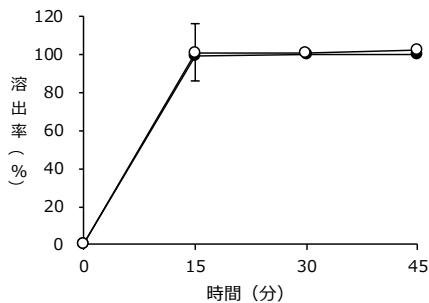
試験液③ pH6.8、50回転



試験液④ 水、50回転



試験液③ pH3.0、100回転



—●— 試験製剤（メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「明治」）
—○— 標準製剤（メトグルコ錠 500mg）
| 判定時点における類似性判定基準範囲
n=12

図 メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「明治」の溶出挙動における類似性
(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

表 メトホルミン塩酸塩錠500mgMT「明治」の溶出挙動における類似性
(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件		比較時点	平均溶出率 (%)		f2 関数	判定*
回転数	試験液		メトグルコ錠 500mg	メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT 「明治」		
50 回転	pH1. 2	15 分	66	74	58	適合
		30 分	90	99		
	pH3. 0	15 分	50	81	36	不適合
		30 分	90	100		
	pH6. 8	10 分	56	60	64	適合
		15 分	77	85		
	水	15 分	69	81	55	適合
		30 分	93	99		
100 回転	pH3. 0	15 分	101	99	-	適合

* : それぞれの試験条件における判定基準は、P. 11 を参照

(n=12)

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

該当資料なし

(2) 包装

（メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT 「明治」）

PTP 包装（乾燥剤入） 100錠（10錠×10） 1000錠（10錠×100）

バラ包装（ボトル入、乾燥剤入） 500錠

（メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT 「明治」）

PTP 包装（乾燥剤入） 100錠（10錠×10） 1000錠（10錠×100）

バラ包装（ボトル入、乾燥剤入） 500錠

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装：

PTP シート：ポリプロピレン、アルミニウム

ピロー：ポリエチレン、アルミニウム

バンド：ポリプロピレン

箱：紙

バラ包装：

ボトル：ポリエチレン

キップ：ポリエチレン

パッキン：ポリエチレン

詰め物：ポリエチレン

箱：紙

11. 別途提供される資材類

該当しない

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

2. 効能又は効果に関連する注意

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歳以上のお子様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。

(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・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/1.73m²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 ²)	1日最高投与量の目安
45 ≤ eGFR < 60	1,500mg
30 ≤ eGFR < 45	750mg

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

該当資料なし

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

該当しない

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¹¹⁾

ブホルミン塩酸塩

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の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、臍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。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²⁾。血糖降下薬であるが、その機序として、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¹⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(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

<生物学的同等性試験>

(「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」薬食審査発 0229 第 10 号・別紙 1 (平成 24 年 2 月 29 日付))

メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT 「明治」

メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT 「明治」とメトグルコ錠 500mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 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メトホルミン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、Cmax) について 90% 信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log (0.80) \sim \log (1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された¹²⁾。

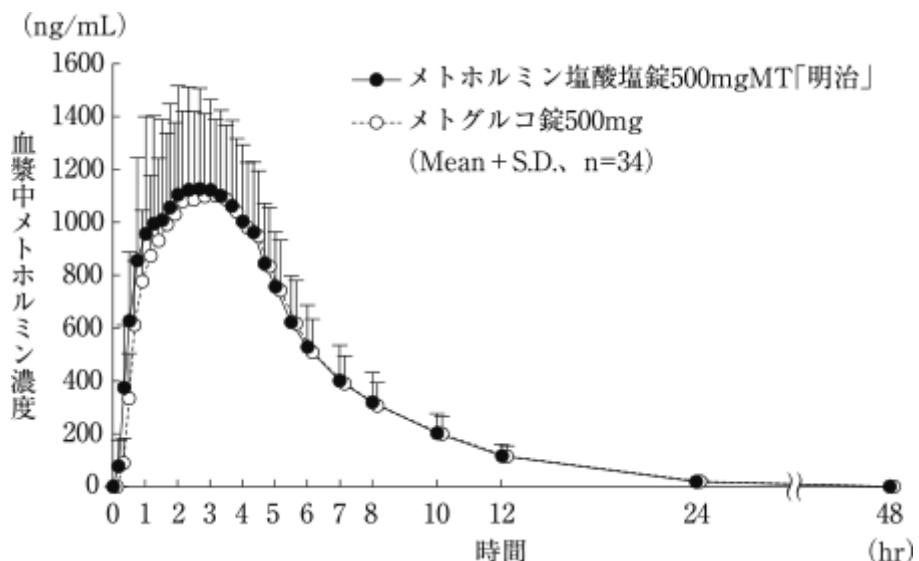


図 500mgMT 錠投与時の血漿中メトホルミン濃度推移

表 500mgMT 錠投与時の薬物動態パラメータ

被験者数	判定パラメータ	参考パラメータ			
		AUCt (ng · hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT 「明治」	34	7994±2123	1381±397	2.4±1.0	4.04±0.66
メトグルコ錠 500mg	34	7806±1704	1304±302	2.6±0.9	4.23±0.54

Mean±S. D.

血漿中濃度並びに AUC、Cmax 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。

メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「明治」⁹⁾

メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「明治」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」に基づき、メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「明治」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた（「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

該当資料なし

以下の報告がある。

食事の影響⁴⁾

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_{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。

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。

投与時期	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng · h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
食直前 (12 例)	1.5 ± 0.6	1060 ± 237	6186 ± 1249	4.5 ± 0.8
食後 (12 例)	3.4 ± 0.6	1014 ± 162	6486 ± 823	4.0 ± 0.5

(平均値 ± 標準偏差)

シメチジン⁴⁾

健康成人に対し本剤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つたものの、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（外国人データ）。

ドルテグラビル^{4, 13)}

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（外国人データ）。

バンデタニブ^{4, 14)}

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（外国人データ）。

その他の薬剤⁴⁾

2型糖尿病患者に対し本剤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。健康成人に対し本剤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。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。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。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（外国人データ）。

注) 本剤の承認された用法・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歳以上の中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

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

$k_{el}(\text{hr}^{-1}) : 0.1764 \pm 0.0311$ (500mg錠単回経口投与時、Mean \pm S. D.)¹²⁾

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当しない

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

該当しない

4. 吸収

以下の報告がある。

主に小腸から吸収される¹⁵⁾。

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¹⁶⁾（外国人データ）。

5. 分布

(1) 血液一脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液一胎盤関門通過性

「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照

(3) 乳汁への移行性

「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

該当資料なし

以下の報告がある⁴⁾。

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

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ほとんど代謝されず、未変化体のまま尿中に排泄される。

(2) 代謝に関する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

以下の報告がある⁴⁾。

主要な CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4) の代謝活性に影響を与えたかった (*in vitro*)。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

尿中

(2) 排泄率

該当資料なし

以下の報告がある⁴⁾。

健康成人5例に500mgを単回経口投与時、投与48時間後までの尿中排泄率は投与量の51.6%（外国人データ）。

(3) 排泄速度

「VII. 7. (2) 排泄率」の項参照

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

以下の報告がある⁴⁾。

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、主にhOCT2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

「VIII. 10. 過量投与」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¹⁷⁾（外国人データ）。

	C _{max} (μ g/mL)	AUC _{0-∞} (μ g · h/mL)	T _{1/2} (h)	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

平均値土標準偏差

CL_R：腎クリアランス

注）本剤の承認された用法・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歳以上的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)高齢者

該当資料なし。

以下の報告がある⁴⁾。

健康高齢男性（65歳以上、クレアチニンクリアランス： $>60\text{mL}/\text{min}$ ）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： $>90\text{mL}/\text{min}$ ）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。

	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	1935±633	14236±3927	4.5±1.0
健康非高齢者（6例）	2.9±1.3	1204±367	8907±2325	3.5±0.6

平均値±標準偏差

(3)小児

該当資料なし。

以下の報告がある⁴⁾。

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。最終モデルから得られた母集団平均パラメータ（推定値±標準誤差）は見かけのクリアランスが69.9±3.96L/h、見かけの分布容積が525±52.1L、吸収速度定数が1.98±0.563h⁻¹であり、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（投与条件：1日3回反復投与後）を推定した結果は、下表のとおりであった。

1回投与量	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₄₈ (ng · h/mL)	T _{1/2} (h)
250mg（36例）	1.5±0.0	521±119	5095±2814	5.4±1.7
500mg（36例）	1.5±0.0	1042±237	10191±5629	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/1.73m²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 [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、10.2.1 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¹⁸⁾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。[10.2.4 参照]

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/1.73m² 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のある患者 (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/1.73m ² 以上 45mL/min/1.73m ² 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]

(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 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]

(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 ²⁾ 。また、妊婦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。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い、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。

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 hOCT2 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	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	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。

[8.1、11.1.1 参照]	与を中止し、適切な処置を行うこと。	
-----------------	-------------------	--

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 サリチル酸剤 アスピリン等		機序不明。 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	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。	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	患者の状態を十分観察しながら投与する。	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。
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
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 [16.7.1-16.7.3 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。	これらの薬剤の腎臓での有機イオントransport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。

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、 α -グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。[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、 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

種類\頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
消化器 ^{注1)}	下痢（40.5%）、恶心（15.4%）、食欲不振（11.8%）、腹痛	消化不良、腹部膨満感、便秘、胃炎	胃腸障害、放屁增加	

	(11.5%)、嘔吐			
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	血中尿酸增加	ケトーシス
その他		めまい・ふらつき	全身倦怠感 ^{注1)} 、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 ₁₂ 減少 ^{注2)}	筋肉痛 ^{注1)}

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。

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

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

該当資料なし

「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「明治」 効薬、処方箋医薬品^{注)}

メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「明治」 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

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に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：有り

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：有り

・メトホルミン塩酸塩錠 250mg・500mgMT「明治」を服用される患者さんへ(成人向け)(RMPのリスク最小化活動のために作成された資材)

・メトホルミン塩酸塩錠 250mg・500mgMT「明治」をのむときに気をつけること(小児向け) RMPのリスク最小化活動のために作成された資材)

(「I.4. 適正使用に関して周知すべき特性」、「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、グリコラン錠

同効薬：ブホルミン塩酸塩

7. 国際誕生年月日

1959年3月⁴⁾

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「明治」	2020年8月17日	30200AMX00778000	2020年12月11日	2020年12月11日
メトホルミン塩酸 塩錠 500mgMT「明治」	2020年8月17日	30200AMX00779000	2020年12月11日	2020年12月11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

該当しない

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、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

統一名(告示名)	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算処理 システム用コード (統一名)
メトホルミン塩酸塩250mgMT錠	128224501	3962002F2019	622898100
販売名		個別医薬品コード (YJ コード)	レセプト電算処理 システム用コード (販売名)
メトホルミン塩酸塩錠250mgMT「明治」		3962002F2132	622822401

令和4年3月4日付厚生労働省告示第57号「使用薬剤の薬価(薬価基準)の一部を改正する件」による変更

統一名(告示名)	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算処理 システム用コード (統一名)
メトホルミン塩酸塩500mgMT錠	128225201	3962002F3015	622898200
販売名		個別医薬品コード (YJ コード)	レセプト電算処理 システム用コード (販売名)
メトホルミン塩酸塩錠500mgMT「明治」		3962002F3139	622822501

令和4年3月4日付厚生労働省告示第57号「使用薬剤の薬価(薬価基準)の一部を改正する件」による変更

14. 保険給付上の注意

メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「明治」

後発医薬品として承認された医薬品であっても、先発医薬品と薬価が同額又は高いものについては、診療報酬における加算等の算定対象とならない後発医薬品。

メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「明治」

診療報酬上の後発医薬品である。

XI . 文獻

1. 引用文献

- 1) 第十八改正日本薬局方解説書「メトホルミン塩酸塩」廣川書店 : C5754-5760
- 2) Lee, A. J. : Pharmacotherapy. 1996 ; 16 : 327-351 (PMID : 8726592)
- 3) The use of stems in the selection of international nonproprietary names (INN) for pharmaceutical substances 2018 (Stem Book 2018)
- 4) 株式会社じほう : 第十八改正日本薬局方医薬品情報 JPDI 2021
- 5) オレンジブック総合版ホームページ <<http://www.jp-orangebook.gr.jp/data/dataindex.shtml>> (2022/4/8 アクセス)
- 6) 第十八改正日本薬局方 <<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000066530.html>> (2022/4/8 アクセス)
- 7) メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT 「明治」の安定性に関する資料（加速試験）(社内資料)【D002532】
- 8) メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT 「明治」の安定性に関する資料（加速試験）(社内資料)【D002535】
- 9) メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT 「明治」の溶出性（生物学的同等性）に関する資料（社内資料）【D002533】
- 10) メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT 「明治」の溶出試験に関する資料（社内資料）【D002537】
- 11) 薬剤分類情報閲覧システム <<https://shinryohoshu.mhlw.go.jp/shinryohoshu/yakuzaimeenu/>> (2022/4/11 アクセス)
- 12) メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT 「明治」の生物学的同等性に関する資料（社内資料）【D002536】
- 13) Song I. H., et al.: J Acquir Immune Defic Syndr. 2016; 72(4): 400-407 (PMID:26974526)
- 14) Johansson, S., et al.: Clin Pharmacokinet. 2014; 53: 837-847 (PMID:25117183)
- 15) グッドマン・ギルマン薬理書（下）第12版 廣川書店 : 1615, 2013
- 16) Pentikainen P. J., et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol. 1979; 16: 195-202 (PMID:499320)
- 17) Sambol N.C., et al.: J.Clin.Pharmacol. 1995; 35: 1094-1102 (PMID:8626883)
- 18) Dubourg J., et al.: Diabetes Obes Metab. 2022; 24(4): 609-619 (PMID : 34866306)

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外での発売状況は以下のとおりである（2022年3月時点）

国名	販売名
米国	METFORMIN HYDROCHLORIDE TABLETS 他
欧州	Glucophage 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 (FDA, オーストラリア分類)

日本の電子化された添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、米国添付文書、オーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

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）で乳汁中の移行が認められている。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2021年4月)	<p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.1 Pregnancy</p> <p>Risk Summary</p> <p>Limited data with metformin hydrochloride tablets in pregnant women are not sufficient to determine a drug-associated risk for major birth defects or miscarriage.</p> <p>Published studies with metformin use during pregnancy have not reported a clear association with metformin and major birth defect or miscarriage risk. There are risks to the mother and fetus associated with poorly controlled diabetes mellitus in pregnancy.</p> <p>No adverse developmental effects were observed when metformin was administered to pregnant Sprague Dawley rats and rabbits during the period of organogenesis at doses up to 2- and 5-times, respectively, a 2550 mg clinical dose, based on body surface area.</p> <p>The estimated background risk of major birth defects is 6 to 10% in women with pre-gestational diabetes mellitus with an HbA1C >7 and has been reported to be as high as 20 to 25% in women with a HbA1C > 10. The estimated background risk of miscarriage for the indicated population is unknown.</p> <p>In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.</p> <p>Clinical Considerations</p> <p>Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk</p> <p>Poorly-controlled diabetes mellitus in pregnancy increases the maternal</p>

	<p>risk for diabetic ketoacidosis, pre-eclampsia, spontaneous abortions, preterm delivery, stillbirth and delivery complications. Poorly controlled diabetes mellitus increases the fetal risk for major birth defects, stillbirth, and macrosomia related morbidity.</p> <p>Data</p> <p>Human Data</p> <p>Published data from post-marketing studies have not reported a clear association with metformin and major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes when metformin was used during pregnancy. However, these studies cannot definitely establish the absence of any metformin-associated risk because of methodological limitations, including small sample size and inconsistent comparator groups.</p> <p>Animal Data</p> <p>Metformin hydrochloride did not adversely affect development outcomes when administered to pregnant rats and rabbits at doses up to 600 mg/kg/day. This represents an exposure of about 2 and 5 times a 2550 mg clinical dose based on body surface area comparisons for rats and rabbits, respectively. Determination of fetal concentrations demonstrated a partial placental barrier to metformin.</p> <p>8.2 Lactation</p> <p>Risk Summary</p> <p>Limited published studies report that metformin is present in human milk. However, there is insufficient information to determine the effects of metformin on the breastfed infant and no available information on the effects of metformin on milk production. Therefore, the developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for metformin hydrochloride tablets and any potential adverse effects on the breastfed child from metformin hydrochloride tablets or from the underlying maternal condition.</p> <p>Data</p> <p>Published clinical lactation studies report that metformin is present in human milk which resulted in infant doses approximately 0.11 % to 1% of the maternal weightadjusted dosage and a milk/plasma ratio ranging between 0.13 and 1. However, the studies were not designed to definitely establish the risk of use of metformin during lactation because of small sample size and limited adverse event data collected in infants.</p>
--	---

オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	分類 C : 2021年9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) :

Category 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) 小児等への投与に関する情報

日本の電子化された添付文書の「9.7 小児等」の項、米国の添付文書及び英国の SmPC の記載は以下の通りである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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
米国の添付文書 (2021年4月)	8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS 8.4 Pediatric Use 該当する記載なし
英国の SmPC (2022年3月)	4 Clinical particulars 4.4 Special warnings and precautions for use <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. Children aged between 10 and 12 years 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.

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) 粉砕

個別に照会すること。

問い合わせ先 : Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室

(Me ファルマ株式会社専用ダイヤル)

TEL : (0120) 261-158、FAX : (03) 3272-2438

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること。

問い合わせ先 : Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室

(Me ファルマ株式会社専用ダイヤル)

TEL : (0120) 261-158、FAX : (03) 3272-2438

2. その他の関連資料

医薬品リスク管理計画書（RMP）追加のリスク最小化活動に基づく資材

医療関係者向け資材

- メトホルミン塩酸塩錠 250mg・500mgMT 「明治」
適正使用のために

- メトホルミン塩酸塩錠 250mg・500mgMT 「明治」
投与時チェックシート

医薬品リスク管理計画
(RMP)
医療関係者の皆様

Me ファルマ株式会社

メトホルミン塩酸塩錠 250mg・500mgMT 「明治」
適正使用のために

「投与開始前の注意事項」

「投与時チェックシート」をご利用ください。
投与しないでください【禁忌】

以下に示す状態の患者は、乳酸アシドーシスを起こしやすいので投与しないでください

- 乳酸アシドーシスの既往患者
- 重度の腎機能障害 (eGFR 30mL/min/1.73m²未満) ・透析患者 (透析選択を含む)
腎機能における本剤の排泄が減少し、高・中濃度が持続するおそれがあり、乳酸アシドーシスが起こりやすくなります。
- 重度の肝機能障害
- 腎機能における本剤の排泄が低下し、乳酸の血中濃度が上昇する可能性があります。
- 糖尿病、心筋梗塞、脳梗塞等の心血管疾患、貧血等に高齢の患者のある患者及び他の抗凝血薬を併用する、やむを得ない状況
糖尿病、心筋梗塞、脳梗塞等の心血管疾患、貧血等に高齢の患者のある患者及び他の抗凝血薬を併用する、やむを得ない状況
- 重度アルコール飲酒者
- 腎機能における乳酸の代謝能が低下し、乳酸アシドーシスが起こりやすくなります。また、アルコールの摂取により乳酸水合物が起こる可能性があります。
- 既往大代謝/腎機能不全下血栓、動脈等の高凝固状態のある患者、既往出血傾向のある患者等
既往状態から腫瘍不全、細胞低鉄血症状態になると、乳酸アシドーシスが起こりやすくなります。

以下に示す状態の患者は、低血糖を起こしやすいので投与しないでください

- 栄養不良状態、創傷感染、術後状態の患者
食物の摂取不良により低血糖を起こすおそれがあります
- 既往低血糖傾向不全又は低血糖歴不全の患者
コルチコソールの分泌不足による低血糖傾向のおそれがあります。

医薬品リスク管理計画
(RMP)
meiji
メトホルミン塩酸塩錠 250mg・500mgMT 「明治」
投与時チェックシート
区構築専用

（投与開始前）

禁忌および慎重投与をチェックしてください。
【禁忌】の患者さんは投与しないでください。

チェック項目	禁 忌 (絶対しないこと)	慎重投与 (慎重に投与すること)
乳酸アシドーシスの既往	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> 重度 <input type="checkbox"/> 軽度～中等度
腎機能障害 (eGFR 30mL/min/1.73m ² 未満)	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> なし
透析患者 (透析選択を含む)	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> なし
肝機能障害	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> なし
ショック、心不全、心筋梗塞、脳梗塞等の高齢の障害の ある患者、他の低酸素血症を伴う患者、 その他の低酸素血症を伴う患者	<input type="checkbox"/> 該当	<input type="checkbox"/> なし
通常のアルコール飲酒者	<input type="checkbox"/> 該当	<input type="checkbox"/> なし
糖尿病	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
脱水症	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> なし
脱水状態が悪化される下痢、嘔吐等の の胃腸障害のある患者、経口摂取 が困難な患者	<input type="checkbox"/> 該当	<input type="checkbox"/> なし
重症ケトーシス、糖尿病性昏迷又は 酮体産生、乳酸性昏迷の患者	<input type="checkbox"/> 該当	<input type="checkbox"/> なし
感染症	<input type="checkbox"/> 重々感染症	<input type="checkbox"/> 感染症
手術前後、重篤な外傷のある患者	<input type="checkbox"/> 該当	<input type="checkbox"/> なし
栄養状態、食事摂取状況	<input type="checkbox"/> 栄養不良状態・貧弱 筋肉状態・貧弱 食事摂取の不足 状態	<input type="checkbox"/> 不規則な食事摂取 筋肉状態・貧弱 食事摂取の不足 状態
既往体機能不全又は副腎機能不全 の既往歴	<input type="checkbox"/> 該当	<input type="checkbox"/> なし
妊娠又は妊娠している可能性のある 女性	<input type="checkbox"/> 該当	<input type="checkbox"/> なし
本剤の成分又はビタミンB1等の葉酸類 に対し過敏症の既往歴のある患者	<input type="checkbox"/> 該当	<input type="checkbox"/> なし
激しい筋肉運動	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
高齢者	<input type="checkbox"/> 該当	<input type="checkbox"/> なし
ヨード造影剤	<input type="checkbox"/> 併用あり	<input type="checkbox"/> なし
腎毒性の強い抗生物質	<input type="checkbox"/> 併用あり	<input type="checkbox"/> なし
利尿作用を有する薬剤	<input type="checkbox"/> 併用あり	<input type="checkbox"/> なし
他の糖尿病用薬	<input type="checkbox"/> 併用あり	<input type="checkbox"/> なし

【禁忌・投与時検討/中止・休薬の判断の目安】
参考

患者向け資料・小児患者向け資料

・メトホルミン塩酸塩錠 250mg・500mgMT「明治」を服用される患者さんへ（成人向け）

<表面>

**医薬品リスク管理計画
(RMP)**

**メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「明治」
メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「明治」
を服用される患者さんへ**

血糖値を下げる糖尿病治療薬が処方されています。低血糖やまれに乳酸アシドーシスを起こすことがありますので、以下の点にご注意ください。

1 このお薬の飲み方について

- 薬の量や飲み方は、医師または薬剤師の指導を正しく守ってください。
食事をとれなかったときの服用はどうするかは、医師または薬剤師にご相談ください。
- 飲み忘れたときは、次の服用時間に1回分を飲んでください。
2回分を一度に飲んではいけません。

以下の内容はご家族やまわりの方にもお知らせください。

2 このお薬を服用中に気をつけなければならないこと

(1) 乳酸アシドーシス

次のような症状がひどいとき、または近くときは、このお薬を飲むのをいったんやめ、すぐに医師にご相談ください。

症状：吐き気、嘔吐（あうと）などの胃腸症状、体がだるい、呼吸が苦しい、筋肉痛など

(2) 低血糖

次のような症状が起きことがあります。

症状：強い倦怠感、力のぬけた感じ、冷汗、手足のふるえ、頭痛など

! 高野作業と自転車の運転等危険を伴う作業に従事しているときに低血糖を起こすと事故につながる可能性があります。特に注意してください。

▶ 詳細と対応法について裏面に記載がありますので、必ずご覧ください。

Me ファルマ株式会社

<裏面>

3 乳酸アシドーシスについて

(1) 乳酸アシドーシスとは

血中の乳酸が異常に高まって酸が酸性になった状態で、治療が必要な状態です。乳酸アシドーシスは早期治療とともに予防も大切です。

(2) 乳酸アシドーシスの予防には

● 胃腸や肝臓、心臓、肺などの病気の人、透析を受けている人、乳酸アシドーシスを起こしたことのある人は医師に申し出てください。

● 脱水状態のときは、このお薬を飲まないよう注意してください。

▶ 次の状様（シックティ）のときに脱水を感じることがありますので、このお薬を飲むのをいったんやめて医師または薬剤師に相談してください。



下痢、発熱
食欲がなく食事が増えない
あがまる

▶ 脱水を予防するため、適度に水分をとよろこびながらしてください。

● お酒を飲まずないようにしてください。

● 次のときは、このお薬を飲むのを医師または薬剤師に伝えてください。

▶ 手洗いをするとき
▶ ヨード塗膜用消毒液や消毒液（消毒CT、尿路造影、血管造影など）を受けるとき
▶ 他の医療機関から薬を服用してもらうときや、薬局などで他の薬を購入するとき

4 低血糖について

(1) 低血糖とは

血液中の糖分が少なくなりすぎた状態です。低血糖は危険な状態ですから、このようなことが起きたらすぐに注意し、もしも起こったら軽いうちに治してしまわなければなりません。

(2) 低血糖が起こったら

● 低血糖が起こったら、すぐに飴を含む食品やドウ糖をとってください。

● α-グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ポブリボース、ミグリトール）という薬を飲んでいる場合は、飴を含む食品ではなく必ずドウ糖をとってください。

GN217702
GE(AI)
改訂:2021.02

Me ファルマ株式会社

・メトホルミン塩酸塩錠 250mg・500mgMT「明治」をのむときに気をつけること（小児向け）

<表面>

**医薬品リスク管理計画
(RMP)**

**こどもの患者さん向け
メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「明治」
メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「明治」
をのむときに気をつけること**

あなたがのむおくすりはメトホルミン塩酸塩錠MT「明治」です
○このおくすりは、低血糖を下げるおくすりです。

1 このおくすりののみかた

- お医者さんまたは薬剤師さんの指示通りにのんでください。
- のむのを忘れてしまったら、1日とばして次の時間に1回分をのみましょう。2回分を一度にのんではいけません。

2 低血糖に注意しましょう

- 血糖値が低くなりすぎると、強い倦怠感、力のぬけた感じ、冷汗、手足のふるえ、頭痛などの低血糖症状が起きることができます。
- その場合はすぐに飴を含む食品やドウ糖をとりましょう。飴を含む食品とドウ糖どちらをとるのがよいかはお医者さんまたは薬剤師さんにききましょう。
- 高く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こすことがあります。

医療者の方へ

患者さんに上記のような症状がみられたら、「ボーッ」としている、うとうとしている、ろれつが回らなくなるなどの様子に気づいたときは、すぐに飴を含む食品やドウ糖をとさせてください。

○ オグリコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ポブリボース、ミグリトール）という薬を飲んでいる場合には、飴を含む食品ではなく必ずドウ糖をとりますので、あらかじめ医師または薬剤師に確認してください。

飴を含む食品やドウ糖をとれば低血糖が改善しますが、よく知らないときは「頭痛がなくなる、けいれんを起こす」などの場合にはすぐに医師にみてもらうようにしてください。

▶ 詳細も必ずご覧ください。

Me ファルマ株式会社

<裏面>

4 乳酸アシドーシスという副作用をおこさないために

● 痛があるとき、下痢や嘔吐したとき、食欲がなく食べられないときは、このおくすり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。

▶ 過度に水分を取りましょう。



熱がある
下痢や嘔吐
食欲がなく食べられない

保護者の方へ

● また乳酸アシドーシスという治療が必要な副作用があこることがあります。症状は、吐き気、嘔吐、頭痛、下痢などの消化管炎、体がだるい、筋肉痛、呼吸が苦しいなどです。

これらの症状がひどいと感じたときは、すぐに医師にみてもらいうようにしてください。

● 脱水状態のときは乳酸アシドーシスが起きやすくなりますので、脱水が起きないように注意してください。脱水、下痢、嘔吐、食欲がなく食事がとれないときは脱水を起こすことがあります。このうちはときは、このおくすりをのむのを医師または薬剤師に相談してください。

● 次のときはこのおくすりをのむのを医師または薬剤師に伝えてください。

手洗いをするとき

● ヨード塗膜膏や呼ばれる薬を使う検査や治療（消毒CT、尿路造影、血管造影など）を受けるとき

● 他の薬をもらうとき

GN217802
GE(AI)
改訂:2021.02

Me ファルマ株式会社

※Me ファルマ株式会社 医療用ホームページからダウンロードしてご活用ください。

販売元
Me ファルマ 株式会社
東京都中央区京橋 2-4-16

製造販売元
Meiji Seika ファルマ 株式会社
東京都中央区京橋 2-4-16

IFMTM001204