

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

劇薬、処方箋医薬品

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「DSEP」**メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「DSEP」**

METFORMIN HYDROCHLORIDE TABLETS MT「DSEP」

剤形	錠剤（割線入り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「DSEP」： 1錠中メトホルミン塩酸塩（日局）250mgを含有 メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「DSEP」： 1錠中メトホルミン塩酸塩（日局）500mg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：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
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：第一三共エスファ株式会社 販売提携：第一三共株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共エスファ株式会社 お客様相談室 TEL：0120-100-601 医療関係者向けホームページ： https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php

本 IF は 2022 年 9 月改訂（第 1 版、効能変更、用法変更）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

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、添付文書と略す）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 と略す）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報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、日病薬と略す）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は紙媒体の冊子としての提供方式から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と略す）の医療用医薬品情報検索のページ

[\(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>\)](https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html)にて公開されて入手可能となっている。

日病薬では、2008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。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、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薬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に記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。ただし、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（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

[IFの様式]

- ① 規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。
ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IF の作成]

- ① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2018」（以下、「IF 記載要領 2018」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ① 「IF 記載要領 2018」は、平成 31 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2018」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、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「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、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 を薬剤師等の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。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

(2018 年 10 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	7. 調製法及び溶解後の安定性	7
1. 開発の経緯	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	7
2. 製品の治療学的特性	1	9. 溶出性	7
3. 製品の製剤学的特性	1	10. 容器・包装	11
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	11. 別途提供される資材類	12
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	12. その他	12
6. RMPの概要	2		
II. 名称に関する項目	3	V. 治療に関する項目	13
1. 販売名	3	1. 効能又は効果	13
(1) 和名	3	2. 効能又は効果に関連する注意	13
(2) 洋名	3	3. 用法及び用量	13
(3) 名称の由来	3	4. 用法及び用量に関連する注意	14
2. 一般名	3	5. 臨床成績	14
(1) 和名（命名法）	3	(1) 臨床データパッケージ	14
(2) 洋名（命名法）	3	(2) 臨床効果	14
(3) ステム	3	(3) 臨床薬理試験	15
3. 構造式又は示性式	3	(4) 探索的試験	15
4. 分子式及び分子量	3	(5) 検証的試験	15
5. 化学名（命名法）	3	1) 無作為化並行用量反応試験	15
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	2) 比較試験	15
		3) 安全性試験	15
		(6) 患者・病態別試験	15
		(7) 治療的使用	16
		1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・	
		製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）	16
		2) 承認条件として実施予定の内容	
		又は実施した試験の概要	16
III. 有効成分に関する項目	4	VI. 薬効薬理に関する項目	17
1. 物理化学的性質	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	17
(1) 外観・性状	4	2. 薬理作用	17
(2) 溶解性	4	(1) 作用部位・作用機序	17
(3) 吸湿性	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	17
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	4	(3) 作用発現時間・持続時間	17
(5) 酸塩基解離定数	4		
(6) 分配係数	4	VII. 薬物動態に関する項目	18
(7) その他の主な示性値	4	1. 血中濃度の推移	18
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	(1) 治療上有効な血中濃度	18
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	18
		(3) 中毒域	19
		(4) 食事・併用薬の影響	19
IV. 製剤に関する項目	5	2. 薬物速度論的パラメータ	20
1. 剤形	5	(1) 解析方法	20
(1) 剤形の区別	5	(2) 吸収速度定数	20
(2) 剤形の外観及び性状	5	(3) 消失速度定数	20
(3) 識別コード	5	(4) クリアランス	20
(4) 製剤の物性	5	(5) 分布容積	20
(5) その他	5	(6) その他	20
2. 製剤の組成	5	3. 母集団（ポピュレーション）解析	20
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	5		
(2) 電解質等の濃度	6		
(3) 熱量	6		
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		

(1) 解析方法	20	11. 適用上の注意	31
(2) パラメータ変動要因	20	12. その他の注意	31
4. 吸 収	20	(1) 臨床使用に基づく情報	31
5. 分 布	20	(2) 非臨床試験に基づく情報	31
(1) 血液－脳関門通過性	20		
(2) 血液－胎盤関門通過性	20	IX. 非臨床試験に関する項目	32
(3) 乳汁への移行性	21	1. 薬理試験	32
(4) 髄液への移行性	21	(1) 薬効薬理試験	32
(5) その他の組織への移行性	21	(2) 安全性薬理試験	32
(6) 血漿蛋白結合率	21	(3) その他の薬理試験	32
6. 代 謝	21	2. 毒性試験	32
(1) 代謝部位及び代謝経路	21	(1) 単回投与毒性試験	32
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種、 寄与率	21	(2) 反復投与毒性試験	32
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	21	(3) 生殖発生毒性試験	32
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	21	(4) その他の特殊毒性	32
7. 排 泄	21	X. 管理的事項に関する項目	33
(1) 排泄部位及び経路	21	1. 規制区分	33
(2) 排泄率	21	2. 有効期間	33
(3) 排泄速度	21	3. 包装状態での貯法	33
8. トランスポーターに関する情報	21	4. 取扱い上の注意点	33
9. 透析等による除去率	22	5. 患者向け資材	33
10. 特定の背景を有する患者	22	6. 同一成分・同効薬	33
11. その他	22	7. 国際誕生年月日	33
		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	33
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	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
1. 警告内容とその理由	23	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	34
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	23	11. 再審査期間	35
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	24	12. 投薬期間制限医薬品に関する情報	35
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	24	13. 各種コード	35
5. 重要な基本的注意とその理由	24	14. 保険給付上の注意	35
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	25	XI. 文 献	36
(1) 合併症・既往歴等のある患者	25	1. 引用文献	36
(2) 腎機能障害患者	26	2. その他の参考文献	36
(3) 肝機能障害患者	26	XII. 参考資料	37
(4) 生殖能を有する者	26	1. 主な外国での発売状況	37
(5) 妊婦	27	2. 海外における臨床支援情報	37
(6) 授乳婦	27	XIII. 備 考	38
(7) 小児等	27	1. 調剤・服薬支援に際し臨床判断を行うにあたっての 参考情報	38
(8) 高齢者	27	2. その他の関連資料	39
7. 相互作用	27		
(1) 併用禁忌とその理由	27		
(2) 併用注意とその理由	28		
8. 副作用	29		
(1) 重大な副作用と初期症状	30		
(2) その他の副作用	30		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	31		
10. 過量投与	31		

略語表

略語	英語（省略なし）	日本語
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
Ccr	Creatinine Clearance	クレアチニンクリアランス
CK	Creatine Kinase	クレアチンキナーゼ
CRP	C-reactive protein	C-反応性蛋白
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過値
γ -GTP	Gamma-glutamyl transpeptidase	γ -グルタミルトランスペプチターゼ
LDH	Lactate Dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
PTP	press through package	PTP 包装シート
QTc	corrected QT	補正 QT 時間
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
SD	Sprague-Dawley	（非近交系の）アルビノラット
TLS	Tumor Lysis Syndrome	腫瘍崩壊症候群
TSH	thyroid stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
UGT	Uridine diphosphate glucuronosyl-transferase	UDP-グルクロン酸転移酵素
XO	xanthine oxidase	キサンチンオキシダーゼ

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、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 (GLUT4) を細胞膜へ移動させる作用や、肝臓や骨格筋細胞での脂肪酸の燃焼を促進することで細胞内脂肪酸濃度を下げる作用が認められている。膵β細胞のインスリン分泌を介さない血糖降下剤として本邦では1961年に上市されている。

メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「DSEP」及びメトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「DSEP」は、第一三共エスファ株式会社が後発医薬品として開発を企画し、平成17年3月31日 薬食発第0331015号に基づき、規格及び試験方法を設定して加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2015年2月に承認を取得し、2015年6月に販売を開始した。その後、10歳以上の小児に対する用法・用量追加の一部変更承認申請を行い、2015年11月に承認を取得した。

また、「多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発及び生殖補助医療における調節卵巣刺激」の適応については、学会から適応追加の要望書が提出され、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」及び「薬事・食品衛生審議会」で検討、評価された結果、「多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発及び生殖補助医療における調節卵巣刺激」に対する有効性及び安全性が医学薬学上公知であると認められ、公知申請により2022年9月16日に「多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発及び生殖補助医療における調節卵巣刺激」に対する「効能・効果」及び「用法・用量」が追加承認された。

2. 製品の治療学的特性

- (1)メトホルミン塩酸塩は、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低下作用を示し、2型糖尿病の血糖値の改善、HbA1c値の増加を抑制する。
- (2)国際的なガイドラインにおいて、多嚢胞性卵巣症候群患者における排卵誘発の際、そして生殖補助医療における調節卵巣刺激の際に、本薬を併用することが推奨されている。
- (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、横紋筋融解症が報告されている。

3. 製品の製剤学的特性

- (1)各錠剤の両面に成分名、含量及び弊社の屋号を印刷し、識別しやすくしている。
- (2)PTPシートはピッチコントロールを行い、製品名と有効成分の含量の表示を識別しやすくしている。
- (3)薬剤取り違い防止における負担軽減のため、PTPシート裏面に、1錠ごとにGS1データバーを表示している。

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	有
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有
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

設定されていない

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

表：医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的なリスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> ・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 	<ul style="list-style-type: none"> ・ なし 	<ul style="list-style-type: none"> ・ なし
1.2. 有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> ・ 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）
追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> ・ 該当せず
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
<ul style="list-style-type: none"> ・ 該当せず

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> ・ 電子添文及び患者向け医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> ・ 医療関係者向け資材の作成と提供

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 「DSEP」

メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT 「DSEP」

(2)洋名

METFORMIN HYDROCHLORIDE TABLETS 250mgMT 「DSEP」

METFORMIN HYDROCHLORIDE TABLETS 500mgMT 「DSEP」

(3)名称の由来

通知「平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号」に基づき設定した。

2. 一般名

(1)和名(命名法)

メトホルミン塩酸塩 (JAN)

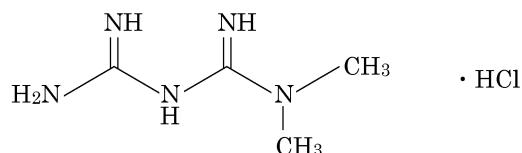
(2)洋名(命名法)

Metformin Hydrochloride (JAN)

(3)ステム

経口血糖降下剤 フェンホルミン誘導体：-formin

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₄H₁₁N₅·HCl

分子量：165.62

5. 化学名(命名法)

1,1-Dimethylbiguanide monohydrochloride

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

別名：塩酸メトホルミン

開発番号：NAS-MFO 250mg (メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT 「DSEP」)

NAS-MFO 500mg (メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT 「DSEP」)

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。

溶媒	本品 1g を溶解するための溶媒量
水	約 3mL
酢酸（100）	約 30mL
エタノール（99.5）	約 300mL

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

約 221℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数¹⁾

pKa : 12.4（第二アミノ基）

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

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： 日本薬局方メトホルミン塩酸塩の確認試験法による。

(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： 日本薬局方メトホルミン塩酸塩の定量法による。

電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目







1. 剤形

(1) 剤形の区別

メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「DSEP」：錠剤（割線入りフィルムコーティング錠）

メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「DSEP」：錠剤（両面割線入りフィルムコーティング錠）

(2) 剤形の外観及び性状

販売名	有効成分	剤形	色	外形		
				大きさ (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「DSEP」	1錠中 メトホルミン塩酸塩 (日局) 250mg	フィルム コーティング 錠 (割線入)	白色～ 帯黄白色			
				約 9.1	約 4.3	約 282
メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「DSEP」	1錠中 メトホルミン塩酸塩 (日局) 500mg					
				約 16.1(長径) 約 7.6(短径)	約 5.4	約 561

(3) 識別コード

メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「DSEP」：メトホルミン 250MT DSEP

メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「DSEP」：メトホルミン 500MT DSEP

(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	1錠中の有効成分	添加剤
メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「DSEP」	1錠中 日本薬局方メトホルミン塩酸塩 250mg を含有	ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、 ヒプロメロース、マクロゴール 6000、 酸化チタン、タルク、カルナウバロウ
メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「DSEP」	1錠中 日本薬局方メトホルミン塩酸塩 500mg を含有	

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

該当資料なし

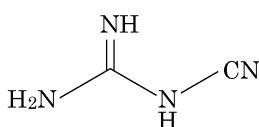
3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. カ 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

6. 製剤の各種条件下における安定性²⁾

最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃、相対湿度 60%、3 年）の結果、メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「DSEP」、メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「DSEP」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが確認された。

(1)加速条件下での安定性試験

PTP 包装

試験項目〔規格値〕		40±1℃、75±5%RH			
		開始時	1 ヶ月後	3 ヶ月後	6 ヶ月後
性状〔※1〕		適	適	適	適
確認試験（赤外吸収スペクトル測定法）〔※2〕		適			適
製剤均一性試験〔判定値 15.0%以内〕		適			適
溶出試験〔水、50rpm、30 分、85%以上〕		適	適	適	適
定量〔95.0～105.0%〕※3 （平均含有率（%）±C.V.）	錠 250mgMT	99.05±0.82	98.82±0.30	98.39±0.61	99.17±0.49
	錠 500mgMT	98.17±0.60	99.53±0.40	99.00±1.23	98.78±0.69

バラ包装

試験項目〔規格値〕		40±1℃、75±5%RH			
		開始時	1 ヶ月後	3 ヶ月後	6 ヶ月後
性状〔※1〕		適	適	適	適
確認試験（赤外吸収スペクトル測定法）〔※2〕		適	適	適	適
製剤均一性試験〔判定値 15.0%以内〕		適			
溶出試験〔水、50rpm、30 分、85%以上〕		適	適	適	適
定量〔95.0～105.0%〕※3 （平均含有率（%）±C.V.）	錠 250mgMT	99.04±0.25	98.23±0.93	98.48±0.91	99.00±0.50
	錠 500mgMT	98.94±0.55	99.17±0.82	98.86±0.56	100.13±0.49

※1：錠 250mgMT「DSEP」：白色～帯黄白色の割線入りフィルムコーティング錠

錠 500mgMT「DSEP」：白色～帯黄白色の楕円形の割線入りフィルムコーティング錠

※2：波数 3370cm⁻¹、3160cm⁻¹、1627cm⁻¹、1569cm⁻¹及び 1419cm⁻¹付近に吸収を認める。

※3：液体クロマトグラフィー：3Lot の平均値

(2)長期保存試験

PTP 包装

試験項目〔規格値〕		25±2℃、60±5%RH			
		開始時	1年後	2年後	3年後
性状〔※1〕		適	適	適	適
確認試験（赤外吸収スペクトル測定法）〔※2〕		適	/	/	適
製剤均一性試験〔判定値 15.0%以内〕		適	/	/	適
溶出試験〔水、50rpm、30分、85%以上〕		適	適	適	適
定量〔95.0～105.0%〕※3 （平均含有率（%））	錠 250mgMT	98.9	99.2	99.2	99.2
	錠 500mgMT	98.7	99.7	99.2	99.0

バラ包装

試験項目〔規格値〕		25±2℃、60±5%RH			
		開始時	1年後	2年後	3年後
性状〔※1〕		適	適	適	適
確認試験（赤外吸収スペクトル測定法）〔※2〕		適	/	/	適
製剤均一性試験〔判定値 15.0%以内〕		適	/	/	/
溶出試験〔水、50rpm、30分、85%以上〕		適	適	適	適
定量〔95.0～105.0%〕※3 （平均含有率（%））	錠 250mgMT	98.9	98.7	98.6	98.9
	錠 500mgMT	98.7	98.8	98.7	98.5

※1：錠 250mgMT「DSEP」：白色～帯黄白色の割線入りフィルムコーティング錠

錠 500mgMT「DSEP」：白色～帯黄白色の楕円形の割線入りフィルムコーティング錠

※2：波数 3370cm⁻¹、3160cm⁻¹、1627cm⁻¹、1569cm⁻¹ 及び 1419cm⁻¹ 付近に吸収を認める。

※3：液体クロマトグラフィー：3Lot の平均値

(3)無包装状態の安定性

メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「DSEP」及びメトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「DSEP」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験（性状、硬度、溶出試験、定量）を行った。

試験条件		結果（錠 250mgMT、錠 500mgMT）
温度	40℃、3 ヶ月、遮光、密栓	特異的なにおい※、その他の項目は変化なし
湿度	25℃、75%RH、3 ヶ月、遮光、開栓	規格内の溶出性低下、その他の項目は変化なし
光	2000Lux、総照射量 120 万 Lux・hr、密栓	変化なし

※：添付文書の取扱い上の注意に記載がある本剤の原料に由来する成分によると推測された。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性³⁾

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに基づく溶出試験

1) メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「DSEP」

「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 薬食審査発 0229 第 10 号）」に基づき、試験を実施した。

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

IV. 製剤に関する項目

標準製剤：メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT 「DSEP」

試験条件：

試験液量：900mL 温度：37±0.5℃

試験液：pH1.2 日本薬局方溶出試験第1液
pH5.0 薄めた McIlvaine の緩衝液
pH6.8 日本薬局方溶出試験第2液
水 日本薬局方精製水

回転数：50rpm (pH1.2、pH5.0、pH6.8、水)

判定基準：ガイドラインの判定基準のうち、次の該当する項目に従って同等性を判定した。

【pH1.2、50rpm】、【水、50rpm】：

平均溶出率：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。

個々の溶出率：最終比較時点における標準製剤の平均溶出率が50%以上に達し85%に達しないとき、試験製剤の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±20%の範囲を超えるものがない。

【pH5.0、50rpm】：

平均溶出率：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。

個々の溶出率：最終比較時点における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。

【pH6.8、50rpm】：

平均溶出率：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。

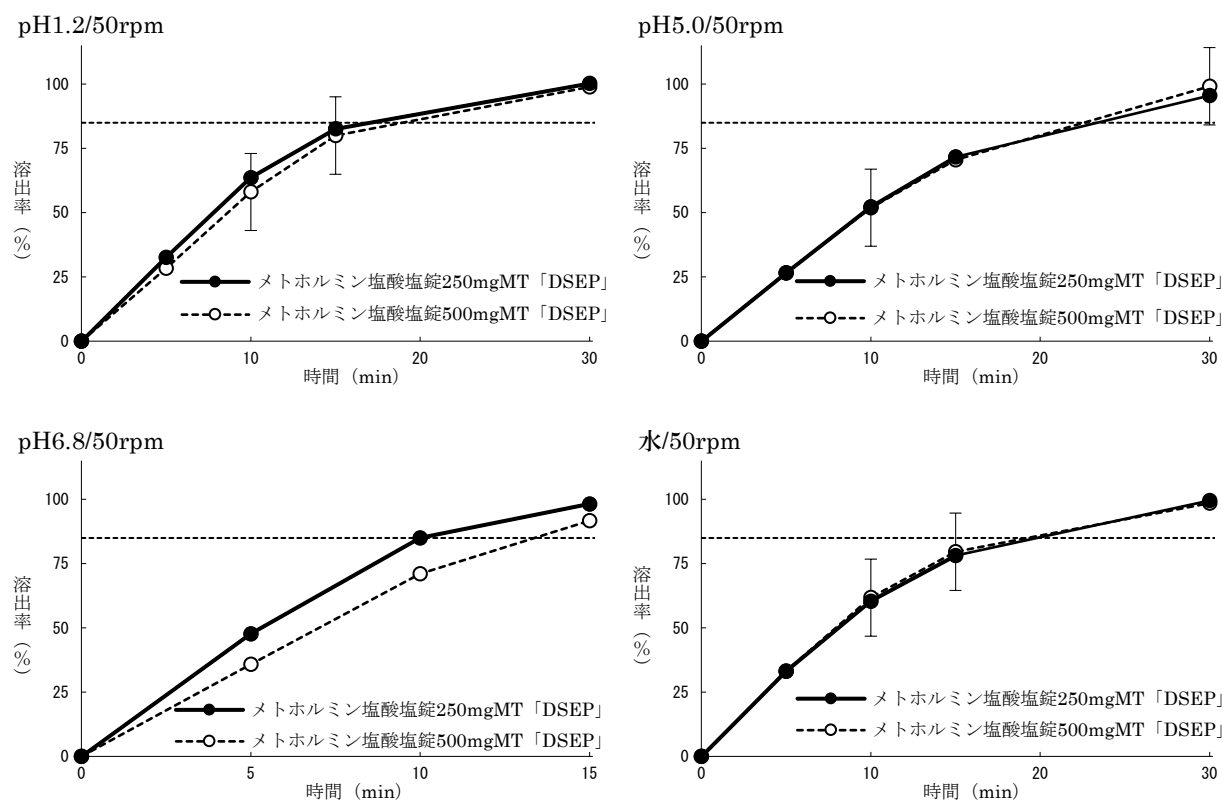
個々の溶出率：最終比較時点における標準製剤の平均溶出率が85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。

試験結果：規定された溶出試験条件において「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」の判定基準に適合した。

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

試験条件	溶出時間(分)	平均溶出率 (%)			判定	判定基準(メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT 「DSEP」 の溶出条件)		
		メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT 「DSEP」	標準製剤 (錠剤、500mg)	差 (絶対値)				
50rpm	pH1.2	10	63.61	58.05	5.56	適 ±10%又はf2関数≥50		
		15	82.57	79.97	2.60			
	pH5.0	10	52.20	51.90	0.30		適	
		30	95.46	99.11	3.65			
	pH6.8	15	98.13	91.68	6.45		適	≥85%又は±15%
	水	10	60.33	61.78	1.45		適	±10%又はf2関数≥50
15		78.08	79.61	1.53				

(溶出曲線)



最終比較時点でのメトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「DSEP」の個々の溶出率 (%)

pH1.2/ 50rpm	最終比較時点：15分						平均溶出率：82.57%			上限：94.57%			下限：70.57%		判定
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	適		
	86.6	84.0	82.2	85.8	73.0	95.0	84.9	83.5	70.9	81.8	76.9	86.2			
pH5.0/ 50rpm	最終比較時点：30分						平均溶出率：95.46%			上限：110.46%			下限：80.46%		判定
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	適		
	89.0	94.8	99.3	100.1	99.8	94.5	99.3	93.4	88.2	89.5	100.9	96.7			
pH6.8/ 50rpm	最終比較時点：15分						平均溶出率：98.13%			上限：113.13%			下限：83.13%		判定
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	適		
	96.7	96.1	100.2	85.0	99.1	99.1	97.8	99.8	101.2	101.6	100.8	100.2			
水/ 50rpm	最終比較時点：15分						平均溶出率：78.08%			上限：93.08%			下限：63.08%		判定
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	適		
	84.0	78.3	72.4	75.7	88.5	72.3	78.4	73.1	75.8	73.2	76.5	88.8			

2) メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「DSEP」

「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 薬食審査発0229第10号）」に基づき、試験を実施した。

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

試験条件：

試験液量：900mL 温度：37±0.5℃

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

IV. 製剤に関する項目

pH6.8 日本薬局方溶出試験第2液
水 日本薬局方精製水

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

判定基準：ガイドラインの判定基準のうち、次の該当する項目に従って類似性を判定した。

【pH1.2、50rpm】、【pH3.0、50rpm】：

標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合

規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が85%以上となる時、標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な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。

【pH6.8、50rpm】、【水、50rpm】：

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、100rpm】：

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。

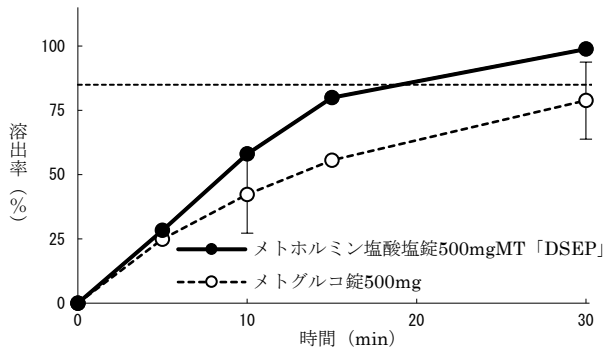
試験結果：すべての溶出試験条件の中で、1種類の試験液（pH1.2、50rpm）において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合せず、溶出挙動が類似しているとは判定できなかった。

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

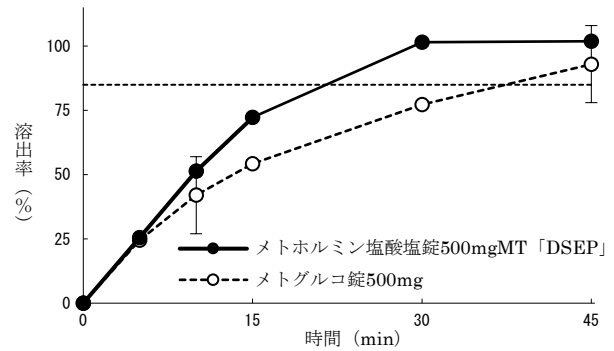
試験条件	溶出時間(分)	平均溶出率 (%)				判定	判定基準(メトホルミン塩酸塩錠500mgMT「DSEP」の溶出条件)
		メトホルミン塩酸塩錠500mgMT「DSEP」	標準製剤(錠剤、500mg)	差(絶対値)	f2関数		
50rpm	pH1.2	10	55.70	41.74	13.96	34.5	±15%又はf2関数≥42
		30	96.99	76.57	20.42		
	pH3.0	10	47.73	41.13	6.60	/	
		45	99.11	89.73	9.38		
	pH6.8	10	71.04	58.39	12.65	/	
		15	91.68	78.86	12.82		
水	15	79.61	61.87	17.74	47.2		
	30	98.43	90.15	8.28			
100rpm	pH3.0	15	99.79	99.39	0.40	/	≥85%又は±15%

(溶出曲線)

pH1.2/50rpm

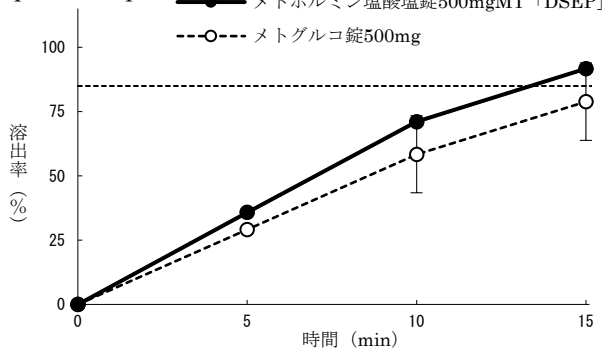


pH3.0/50rpm

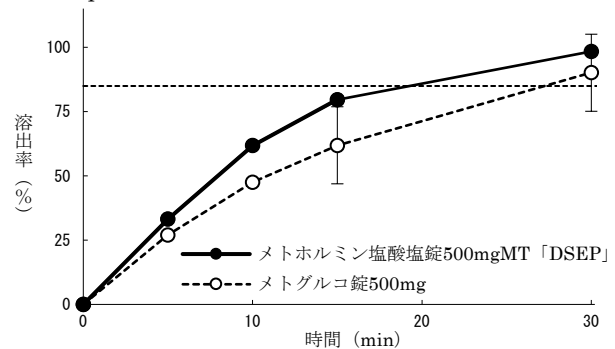


f2 関数 < 42

pH6.8/50rpm

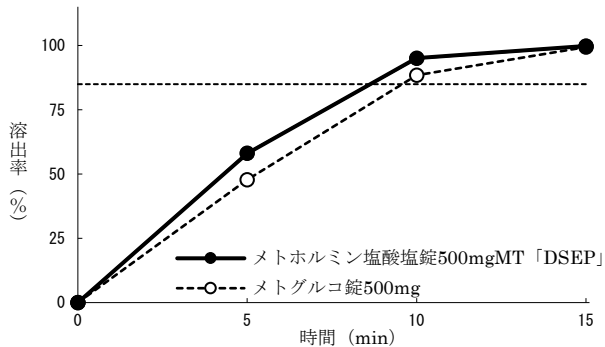


水/50rpm



f2 関数 ≥ 42

pH3.0/100rpm



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「DSEP」	: (PTP)	100錠 (10錠×10)
	(プラスチックボトル:バラ)	1000錠 (10錠×100)
		500錠
メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「DSEP」	: (PTP)	100錠 (10錠×10)
	(プラスチックボトル:バラ)	1000錠 (10錠×100)
		500錠

(3) 予備容量

該当しない

(4)容器の材質

PTP 包装：

PTP：ポリプロピレンフィルム、アルミニウム箔

ピロー：アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

個装箱：紙

バラ包装：

ボトル：ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン

個装箱：紙

11.別途提供される資材類

該当資料なし

12.その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

○ 2型糖尿病

ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。

(1) 食事療法・運動療法のみ

(2) 食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用

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

ただし、肥満、耐糖能異常、又はインスリン抵抗性のいずれかを呈する患者に限る。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

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

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

<多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発>

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

3. 用法及び用量

6. 用法及び用量

<2型糖尿病>

通常、成人にはメトホルミン塩酸塩として1日500mgより開始し、1日2～3回に分割して食直前又は食後に経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、通常1日750～1,500mgとする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日最高投与量は2,250mgまでとする。通常、10歳以上の小児にはメトホルミン塩酸塩として1日500mgより開始し、1日2～3回に分割して食直前又は食後に経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、通常1日500～1,500mgとする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日最高投与量は2,000mgまでとする。

<多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発>

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

<多嚢胞性卵巣症候群の生殖補助医療における調節卵巣刺激>

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

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

解説：メトホルミンは腎排泄型の薬剤であり、腎機能障害患者では腎機能正常者に比較して血中メトホルミン濃度が上昇することが示されている。中等度の腎機能障害患者において用量調節を行わず 1 日最高用量として 2,250mg が投与された場合、腎機能正常者と比べてさらに血中メトホルミン濃度が上昇することになり、乳酸アシドーシス等の発現リスクが高くなることが懸念される。日本人と外国人の健康成人での薬物動態の違い等を検討し、日本人の中等度腎機能障害患者における 1 日最高用量の目安を、eGFR（mL/min/1.73m²）が 45 ≤ eGFR < 60 の場合は 1,500mg、30 ≤ eGFR < 45 の場合は 750mg に設定した。

5. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

該当資料なし

(2)臨床効果

<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^{注)}において、HbA1c 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⁴⁾。

注) 試験対象から以下の患者を除外した⁵⁾。

- ・ 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（酵素法）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 [9.3 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。） [9.8 参照]

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 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⁶⁾。

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 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⁷⁾。 [11.1.2 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 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 値は 1.30±0.78% (165 例) 低下した。HbA1c 値 6.9%未満の割合は、投与開始前 7.3% (12/165 例) に対して 14 週後で 65.4% (100/153 例)、26 週後で 73.5% (108/147 例)、54 週後で 80.7% (113/140 例) であった。

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⁸⁾。 [11.1.2 参照]

<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において、HbA1c 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。1 日 500~2,000mg を 2~3 回に分割して 24 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 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 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 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²⁴⁾。

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

該当資料なし

(6) 患者・病態別試験

該当資料なし

(7)治療的使用

- 1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

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試験の概要

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

ビグアナイド系化合物（ブホルミン）

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の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⁹⁾

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。

(2)薬効を裏付ける試験成績

1) 血糖降下作用¹⁰⁾

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。

(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

「VII.1.(2)臨床試験で確認された血中濃度」の項を参照

(2)臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与¹¹⁾

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。

投与量	Tmax(hr)	Cmax(ng/mL)	AUC ₀₋₄₈ (ng・hr・mL)	t _{1/2} (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

(mean±SD)

2) 反復投与¹²⁾

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。

3) 生物学的同等性試験

i) メトホルミン塩酸塩錠250mgMT「DSEP」³⁾

メトホルミン塩酸塩錠250mgMT「DSEP」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 薬食審査発0229第10号)」に基づき、メトホルミン塩酸塩錠500mgMT「DSEP」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.7.(1)溶出挙動における類似性1)」の項を参照

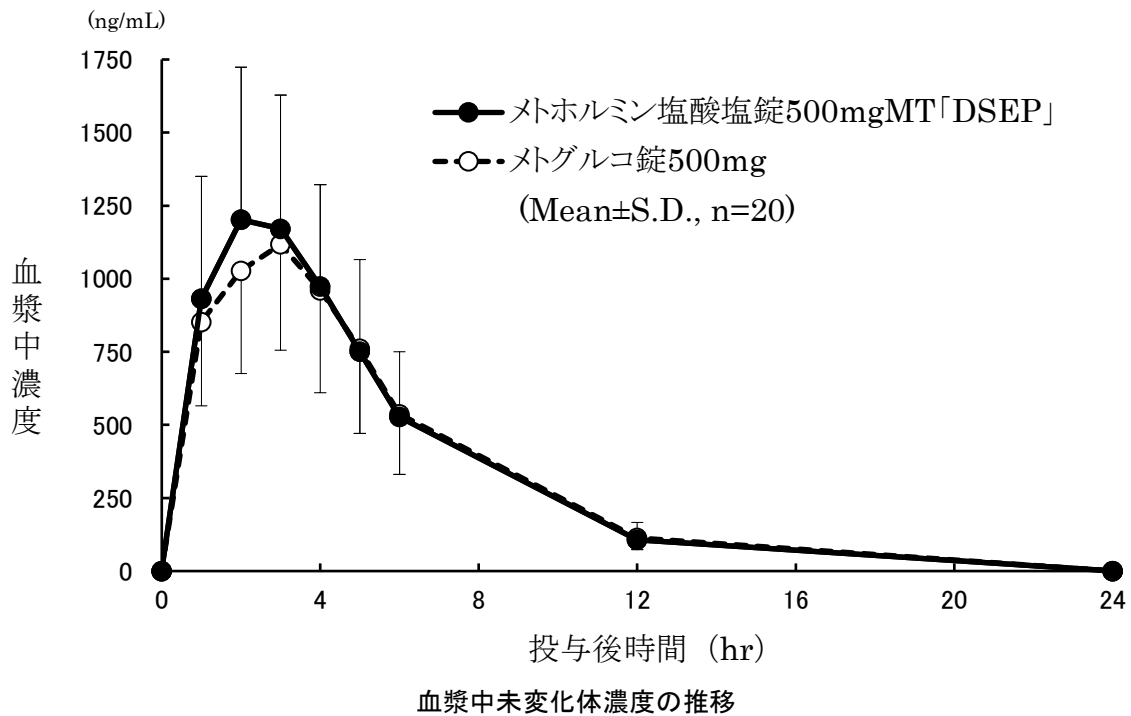
ii) メトホルミン塩酸塩錠500mgMT「DSEP」¹³⁾

「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 薬食審査発0229第10号)」に基づき、メトホルミン塩酸塩錠500mgMT「DSEP」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)を健康成人男子に絶食時単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定した。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)~log(1.25)の範囲であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

薬物動態パラメータ

	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
メトホルミン塩酸塩錠500mgMT「DSEP」	7834.8±2776.7	1268.9±519.3	2.55±0.83	2.58±0.32
メトグルコ錠500mg	7621.0±2457.8	1217.5±344.2	2.45±0.76	2.69±0.38

(Mean±S.D., n=20)



(3)中毒域

該当資料なし

(4)食事・併用薬の影響

i) 食事の影響¹⁴⁾

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 Cmax が約 20%低下したが、AUC₀₋₄₈ 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。

空腹時及び食後における単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与時期	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	t _{1/2} (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

(Mean±SD)

ii) 併用薬の影響

16.7.1 シメチジン¹⁵⁾

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ったものの、メトホルミンの Cmax が約 60%上昇し、AUC₀₋₂₄ が約 40%増加した (外国人データ)。[10.2.4 参照]

16.7.2 ドルテグラビル¹⁶⁾

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 (外国人データ)。[10.2.4 参照]

16.7.3 バンデタニブ¹⁷⁾

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 (外国人データ)。[10.2.4 参照]

16.7.4 その他の薬剤^{15,18)}

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 Cmax が約 37%低下し、

VII. 薬物動態に関する項目

AUC_{0-∞}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、AUC₀₋₂₄ 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、AUC₀₋₃₆ 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）。

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

健康成人男子単回投与（1錠）

	メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「DSEP」	メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「DSEP」
kel (hr ⁻¹)	該当資料なし	0.2728±0.0340 (n=20)

(Mean±SD)

(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

(1)吸収部位

該当資料なし

(2)吸収率

該当資料なし

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

（参考：ラット、ウサギ）¹⁹⁾

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。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]

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

（参考：ラット）

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。

(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²⁰⁾

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

6. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路^{21,22)}

本剤はほとんど代謝されない。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*）。

[9.8、10.参照]

(2)代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種、寄与率

「VII.6.(1)代謝部位及び代謝経路」の項を参照

(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（外国人データ）

本剤は未変化体のまま尿中に排泄される。

(2)排泄率^{21,23)}

本剤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（外国人データ）。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、本剤は主に hOCT2 を介して尿中に排泄されると考えられた。[9.8、10.参照]

(3)排泄速度

「VII.7.(2).排泄率」の項を参照

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

9. 透析等による除去率¹⁾

透析患者 2 例（非糖尿病）にメトホルミン 850mg を単回経口投与した 3 時間後に透析を開始した場合、90 及び 180 分後のダイアリザンスはそれぞれ 170、176 及び 97、176 (mL/min) であった。なお 2 例の血流量は 300mL/min であった。（外国人データ）

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者²⁴⁾

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（外国人データ）。[7.、9.2 参照]

	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·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

CL_R：腎クリアランス

(mean±SD)

(2) 高齢者²⁵⁾

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薬物動態パラメータは以下のとおりであった。[9.8 参照]

	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₄₈ (ng·hr/mL)	t _{1/2} (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

(mean±SD)

(3) 小児²⁶⁾

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。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。

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 日投与量	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
250mg	1.5±0.0	521±119	5,095±2,815	5.4±1.7
500mg	1.5±0.0	1,042±237	10,191±5,629	5.4±1.7

(mean±SD)

11. その他

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

- 1.1 重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあり、死亡に至った例も報告されている。乳酸アシドーシスを起こしやすい患者には投与しないこと。[2.1、2.3、8.1、9.2、9.3、11.1.1 参照]
- 1.2 腎機能障害又は肝機能障害のある患者、高齢者に投与する場合には、定期的に腎機能や肝機能を確認するなど慎重に投与すること。特に75歳以上の高齢者では、本剤投与の適否を慎重に判断すること。[8.1、9.2、9.3、9.8、11.1.1 参照]

解説：1.1 本剤の使用において、特に問題となる副作用として乳酸アシドーシスの発現が知られており、死亡に至った例も報告されている。

- 1.2 乳酸アシドーシスの発現を回避するためには、リスクとなる疾患・状態を有する患者への投与を避けること及び腎機能障害、肝機能障害のある患者、高齢者に投与する場合には、定期的に肝・腎機能検査を行うなど、慎重に投与することが重要であることから設定した。また、特に75歳以上の高齢者では、乳酸アシドーシスが多くの報告されており、予後も不良であるため、本剤投与の適否を慎重に判断するよう設定した。

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

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 [嫌氣的解糖の亢進により乳酸産生が増加する。]
 - ・ 脱水症の患者又は脱水状態が懸念される患者（下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者、経口摂取が困難な患者等）
 - ・ 過度のアルコール摂取者 [10.1 参照]
- 2.2 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者〔輸液、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須である。〕
- 2.3 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。また、乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕 [1.1、8.1、11.1.1 参照]
- 2.4 栄養不良状態、飢餓状態、衰弱状態、脳下垂体機能不全又は副腎機能不全の患者〔低血糖を起こすおそれがある。〕 [11.1.2 参照]
- 2.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [8.6、9.4、9.5 参照]
- 2.6 本剤の成分又はビグアナイド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者

解説：2.1 乳酸アシドーシスの発現リスクが高い疾患・状態を禁忌として設定した。

- ・ 本剤は代謝を受けず未変化体のまま腎臓から排泄されるため、腎機能障害のある患者、透析患者

では、本剤の排泄が遅延し、血中濃度が上昇して乳酸アシドーシスを起こす可能性がある。
また、先発品において、透析患者で乳酸アシドーシスの発現が報告されている。先発品承認時は先発品の臨床試験結果から中等度以上の腎機能障害を禁忌に設定したが、臨床薬物動態試験の結果、海外添付文書の記載状況、国内外のガイドライン、公表文献、本邦における副作用報告の内容等を踏まえ、重度の腎機能障害患者（eGFR30mL/min/1.73m²未満）のみを禁忌に変更した。

- ・ 乳酸は主に肝臓において代謝される。肝機能障害のある患者では、肝臓における乳酸の代謝能が低下し、乳酸の血中濃度が上昇する可能性があることから設定した。
既承認メトホルミン製剤では、「肝機能障害」を禁忌としていたが、海外の添付文書での注意喚起内容及び本剤の臨床試験結果を踏まえ、「重度の肝機能障害」を禁忌にした。
- ・ 心血管系、肺機能に高度の障害（ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓等）のある患者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態にある患者では、嫌氣的解糖が亢進し、乳酸産生が増加し、また循環不全により肝臓での乳酸処理能が低下することから設定した。
- ・ 脱水状態から循環不全、組織低酸素状態に至り、乳酸アシドーシスが起こりやすくなることから設定した。
- ・ アルコールは乳酸から糖への新生、乳酸の肝臓での代謝を減少させる可能性があり、乳酸の血中濃度が上昇するおそれがあることから設定した。

2.2 輸液、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須であることから設定した。

2.4 栄養不良状態、飢餓状態、衰弱状態の患者では、食物の吸収不良により低血糖をおこすおそれがあること、脳下垂体機能不全又は副腎機能不全の患者では、コルチゾールの分泌不足による低血糖増悪のおそれがあることから設定した。

2.5 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないことから設定した。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V.2.効能又は効果に関連する注意」の項を参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V.4.用法及び用量に関連する注意」の項を参照

5. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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、低酸素症を伴いやすい状態、脱水（利尿作用を有する薬剤との併用を含む）、過度のアルコール摂取、感染症、高齢者等が知られている。特に、脱水、過度のアルコール摂取等により患者の状態が急変することもあるので、以下の点に注意すること。[1.1、1.2、2.3、11.1.1 参照]

(1)本剤の投与開始前及びその後も投与中は定期的に、腎機能（eGFR等）及び肝機能を確認するとともに、患者の状態に十分注意して投与の適否及び投与量の調節を検討すること。なお、高齢者等、特に慎重な経過観察が必要な場合には、より頻回に確認すること。[2.1、7.、9.2、9.3、9.8 参照]

(2)脱水症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。利尿作用を有する薬剤（利尿剤、SGLT2阻害剤等）との併用時には、特に脱水に注意すること。[2.1、10.2.1 参照]

(3)本剤の投与開始時及びその後も投与中は適切に、以下の内容を患者及びその家族に十分指導すること。

- ・ 過度のアルコール摂取を避けること。 [2.1、10.1 参照]
- ・ 発熱、下痢、嘔吐、食事摂取不良等の体調不良（シックデイ）の時は脱水状態が懸念されるため、いったん服用を中止し、医師に相談すること。 [2.1、9.1.2 参照]
- ・ 乳酸アシドーシスの症状（胃腸障害、倦怠感、筋肉痛、過呼吸等）があらわれた場合には、直ちに受診すること。 [11.1.1 参照]

(4)ヨード造影剤を用いて検査を行う患者においては、本剤の併用により乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、検査前は本剤の投与を一時的に中止すること（ただし、緊急に検査を行う必要がある場合を除く）。ヨード造影剤投与後 48 時間は本剤の投与を再開しないこと。なお、投与再開時には、患者の状態に注意すること。 [10.2.1 参照]

8.2 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。 [11.1.2 参照]

8.3 本剤の使用にあたっては、患者及びその家族に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。 [9.1.1、11.1.2 参照]

<2 型糖尿病>

8.4 投与する場合には、少量より開始し、血糖値、尿糖等を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、本剤を 3～4 ヶ月投与しても効果が不十分な場合には、速やかに他の治療法への切り替えを行うこと。

8.5 本剤とイメグリミン塩酸塩は作用機序の一部が共通している可能性があること、また、イメグリミン塩酸塩の国内臨床試験¹⁾において、ビッグアナイド系薬剤と併用した場合、他の糖尿病用薬との併用療法と比較して消化器症状が多く認められたとの報告があることから、併用薬剤の選択の際には留意すること。 [10.2.4 参照]

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

8.6 本剤は、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで使用すること。本剤投与により予想されるリスク及び妊娠初期の本剤の服用を避けるための服用中止時期について、あらかじめ患者に説明を行うこと。 [2.5、9.4、9.5 参照]

8.7 患者に対しては、あらかじめ以下の点を説明すること。

- ・ 本剤との関連は明確ではないが、本剤を用いた不妊治療において、卵巣過剰刺激症候群があらわれることがあるので、自覚症状（下腹部痛、下腹部緊迫感、悪心、腰痛等）や急激な体重増加が認められた場合には直ちに医師等に相談すること。
- ・ 多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発に本剤を用いた場合、卵巣過剰刺激の結果として多胎妊娠となる可能性があること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 低血糖を起こすおそれのある以下の患者又は状態

- ・ 不規則な食事摂取、食事摂取量の不足
- ・ 激しい筋肉運動

[8.3、11.1.2 参照]

9.1.2 感染症

乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。 [8.1、11.1.1 参照]

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

(2)腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

腎臓における排泄が減少しメトホルミンの血中濃度が上昇するため、乳酸アシドーシス等の発現リスクが高くなる可能性がある。 [1.1、1.2、9.8、11.1.1、16.6.1 参照]

9.2.1 重度の腎機能障害のある患者（eGFR 30mL/min/1.73m²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/1.73m²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 軽度の腎機能障害のある患者

[8.1 参照]

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

(3)肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

肝臓における乳酸の代謝能が低下し、乳酸アシドーシスの発現リスクが高くなる可能性がある。 [1.1、1.2、9.8、11.1.1、17.1.1 参照]

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

投与しないこと。 [2.1 参照]

9.3.2 軽度～中等度の肝機能障害のある患者

[8.1 参照]

解説：乳酸は主に肝臓において代謝される。肝機能障害のある患者では、肝臓における乳酸の代謝能が低下し、乳酸値が上昇するおそれがあることから設定した。

(4)生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

<多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、多嚢胞性卵巣症候群の生殖補助医療における調節卵巣刺激> 妊娠初期の投与を避けるため、以下の対応を行うこと。 [2.5、8.6、9.5 参照]

- ・各治療周期における本剤投与開始前に妊娠していないことを確認すること。
- ・多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発においては、患者に、本剤投与前少なくとも1ヵ月間及び治療期間中は基礎体温を必ず記録させ、排卵の有無を観察すること。
- ・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。 [1.1、1.2、9.8、11.1.1、17.1.1、17.1.2 参照]

(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³⁷⁾。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：先発品の臨床試験結果、海外の添付文書の記載等を踏まえ設定した。

7. 相互作用

10.相互作用

本剤はほとんど代謝されず、未変化体のまま、主に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.相互作用

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

3. 相互作用

(2)併用注意（併用に注意すること）

10.2.1 乳酸アシドーシスを起こすことがある薬剤

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ヨード造影剤 [8.1、11.1.1 参照]	併用により乳酸アシドーシスを起こすことがある。 ヨード造影剤を用いて検査を行う場合には、本剤の投与を一時的に中止すること。	腎機能が低下し、本剤の排泄が低下することが考えられている。
腎毒性の強い抗生物質 ゲンタマイシン等 [11.1.1 参照]	併用により乳酸アシドーシスを起こすことがある。併用する場合は本剤の投与を一時的に減量・中止するなど適切な処置を行うこと。	
利尿作用を有する薬剤 利尿剤 SGLT2 阻害剤等 [8.1、11.1.1 参照]	脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがある。脱水症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。	利尿作用を有する薬剤により、体液量が減少し脱水状態になることがある。

10.2.2 血糖降下作用を増強する薬剤

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 インスリン製剤 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進薬 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。
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 ピクテグラビル 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。

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、2.3、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

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻 度 不 明
消 化 器 ^{注1)}	下痢 (40.5%)、悪心 (15.4%)、食欲不振 (11.8%)、腹痛 (11.5%)、嘔吐、胃腸障害、放屁増加	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 ^{注2)}			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 (CPK) 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 ^{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。

(3)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(4)基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

9.臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10.過量投与

13.過量投与

13.1 症状：乳酸アシドーシスが起ることがある。〔11.1.1 参照〕

13.2 処置：アシドーシスの補正（炭酸水素ナトリウム静注等）、輸液（強制利尿）、血液透析等の適切な処置を行う。

11.適用上の注意

14.適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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

14.2 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある

解説：14.1.2 一般的留意事項として記載している。本剤には PTP（Press Through Package）包装の仕様があるので、日薬連第 240 号（平成 8 年 3 月 27 日付）及び第 304 号（平成 8 年 4 月 18 日付）「PTP 誤飲対策について」に従い設定した。近年 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ので、薬剤交付時には、PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。

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

15.1 インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起りやすいとの報告がある。

(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」参照）

(2)副次的薬理試験

該当資料なし

(3)安全性薬理試験

該当資料なし

(4)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)生殖発生毒性試験

該当資料なし

<参考>

「VIII.10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与(1)」の項を参照

(4)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：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：劇薬

2. 有効期間

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20.取扱い上の注意

錠剤を取り出すときに特異なおいがすることがある。（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：「XIII. 備考 その他の関連資料」の項を参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：メトグルコ錠 250mg、メトグルコ錠 500mg（大日本住友製薬株式会社）、
グリコラン錠 250mg（日本新薬株式会社）

同 効 薬：ブホルミン塩酸塩

7. 国際誕生年月日

1959年3月

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「DSEP」	2015年2月16日	22700AMX00518000	2015年6月19日	2015年6月19日
メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「DSEP」	2015年2月16日	22700AMX00519000	2015年6月19日	2015年6月19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

効能又は効果・用法及び用量追加年月日：2022年9月16日

追加内容：

	変更後	変更前
効能又は効果	<p><u>○ 2型糖尿病</u> 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。</p> <p>(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</p> <p><u>○ 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</u> 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。</p>	<p>2型糖尿病 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。 食事療法・運動療法のみ 食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用</p>
用法及び用量	<p><u><2型糖尿病></u> 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。</p> <p><u><多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発></u> 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</p> <p><u><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></u> 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。</p>	<p>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。</p>

(下線__部分：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

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

13.各種コード

販売名	HOT (13桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト 電算コード
メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「DSEP」	1242720010101 (PTP100錠)	3962002F2019	622427201
	1242720010102 (PTP1000錠)		
	1242720010201 (プラスチックボトル：500錠)		
メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「DSEP」	1242737010101 (PTP100錠)	3962002F3015	622427301
	1242737010102 (PTP1000錠)		
	1242737010201 (プラスチックボトル：500錠)		

14.保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 日本薬局方医薬品情報 2011;1998, じほう
- 2) 社内資料 (安定性)
- 3) 社内資料 (溶出性)
- 4) 有効性の評価結果 (メトグルコ錠 : 2010年1月20日承認、CTD2.5.4.2)
- 5) 有効性の評価に用いた臨床試験 (メトグルコ錠 : 2010年1月20日承認、CTD2.5.4.1)
- 6) 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、CTD2.7.6.15)
- 7) 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、CTD2.7.6.16)
- 8) 長期投与試験 (メトグルコ錠 : 2010年1月20日承認、CTD2.7.6.18)
- 9) Lee AJ. : *Pharmacotherapy*. 1996 ; 16 : 327-351
- 10) *In vivo* 薬効評価 (メトグルコ錠 : 2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2)
- 11) 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、CTD2.7.2.2)
- 12) 反復投与試験 (メトグルコ錠 : 2010年1月20日承認、CTD2.7.2.2)
- 13) 社内資料 (生物学的同等性)
- 14) 薬物動態への食事の影響 (メトグルコ錠 : 2010年1月20日承認、CTD2.7.1.2)
- 15) 薬物動態に変動を及ぼす要因の検討 (メトグルコ錠 : 2010年1月20日承認、CTD2.7.2.3)
- 16) Song IH, et al. : *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016 ; 72 (4) : 400-407
- 17) Johansson S, et al. : *Clin Pharmacokinet*. 2014 ; 53 : 837-847
- 18) 外因性要因における影響 (メトグルコ錠 : 2010年1月20日承認、CTD2.5.3.1)
- 19) Tuchmann-Duplessis H, et al. : *Compt Rend*. 1961 ; 253 : 321-323
- 20) 血漿たん白結合 (メトグルコ錠 : 2010年1月20日承認、CTD2.7.2.2)
- 21) Pentikainen PJ, et al. : *Eur J Clin Pharmacol*. 1979 ; 16 : 195-202
- 22) 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、CTD2.6.4.5)
- 23) ヒト生体試料等を用いた *in vitro* 試験結果 (メトグルコ錠 : 2010年1月20日承認、CTD2.7.2)
- 24) Sambol NC, et al. : *J Clin Pharmacol*. 1995 ; 35 : 1094-1102
- 25) 高齢者 PK 比較試験 (メトグルコ錠 : 2010年1月20日承認、CTD2.7.2.2)
- 26) 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)

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

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

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) 粉碎後の安定性試験

1. 試験目的

メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「DSEP」及び錠 500mgMT「DSEP」の粉碎した錠剤について、①40±2℃、気密容器、②25±2℃、75±5%RH、開放、③2000Lux、気密容器の条件下で、3ヵ月間または120万 Lux・hr 保存し、その安定性を検討した。

2. 試験項目

性状、定量、類縁物質

3. 試験結果

これらの製剤は、粉碎後上記の条件下で3ヵ月間または120万 Lux・hr は安定であることを確認した。

(2) 経管通過性試験

1. 試験目的

メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「DSEP」及び錠 500mgMT「DSEP」について、崩壊懸濁試験における崩壊・懸濁の状態と、経管通過性試験における経管栄養チューブの通過性を検討した。

2. 試験方法

(1) 崩壊懸濁試験… ディスペンサーのピストン部を抜き取り、ディスペンサー内に製剤1個を入れてピストンを押し込む。ディスペンサーに53℃*の温湯20mLを吸い取り、筒先の蓋をして、ディスペンサーを手で90度15往復横転し、その後5分間放置し、崩壊・懸濁の状況を観察した。

なお、5分後に崩壊しない場合、さらに5分間放置後、同様の操作を行う。

また、10分以内に崩壊・懸濁しない場合は、試料を破砕し、同様の操作を行う。

錠剤の粉碎又はコーティングの破壊はシートの上から錠剤を乳棒で数回叩いて行う。

(2) 通過性試験… 崩壊懸濁性試験で得られた懸濁液をサイズ8Fr. (フレンチ) の経管栄養チューブに約2~3mL/秒の速度で注入し、通過性を確認する。懸濁液を注入した後に20mLの水を同じディスペンサーで吸い取り、注入してチューブを洗う時、ディスペンサー及びチューブ内に薬が残存していなければ通過性に問題なしとする。

※：メトホルミン塩酸塩錠は、凝固点が56~61℃であるマクロゴール6000を含有しているため、約53℃で試験を実施した。

3. 試験材料

製 剤 名：メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「DSEP」及び錠 500mgMT「DSEP」
 使用器具：ディスペンサー（20mL シリンジ）、経管栄養チューブ（8Fr.）

4. 試験結果

メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「DSEP」及び錠 500mgMT「DSEP」は、崩壊懸濁試験においては、10 分以内に崩壊・懸濁しなかった。

錠剤のコーティングを破壊した場合には、5 分以内に崩壊・懸濁した。

また、通過性試験において、8Fr. 経管栄養チューブを通過した。

(1) 崩壊懸濁試験				(2) 通過性試験
水（約 55℃）		粉碎・破壊→水		通過サイズ
5 分	10 分	5 分	10 分	経管栄養チューブ（8Fr.）
×	×	○	△	

○：完全崩壊

×

△：時間をかければ完全崩壊しそうな状況、またはコーティング残留等によりチューブを閉塞する危険性がある崩壊状態

注)

懸濁溶液を経管チューブにて投与することは、適用外使用になります。また、その場合の体内動態データはありません。

本データは、懸濁溶液の経管チューブを用いての使用における「効果・安全性・品質」を保証するものではありません。

製品を加工する行為は PL 法の対象となり、その製造物責任は加工した医療関係者に帰することとなります。

2. その他の関連資料

該当資料なし

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕
第一三共エスファ株式会社 お客様相談室
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1
TEL:0120-100-601