

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 2013 に準拠して作成

経口糖尿病用剤

日本薬局方 メトホルミン塩酸塩錠

メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「TE」**メトホルミン**塩酸塩錠 500mgMT「TE」*Metformin Hydrochloride tab. 250mgMT「TE」・ 500mgMT「TE」*

剤 形	錠剤（フィルムコーティング錠）
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「TE」 ：1錠中に日本薬局方メトホルミン塩酸塩 250mg 含有 メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「TE」 ：1錠中に日本薬局方メトホルミン塩酸塩 500mg 含有
一般名	和名：メトホルミン塩酸塩（JAN） 洋名：Metformin Hydrochloride（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	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 発売年月日：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：トーアエイヨー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	トーアエイヨー株式会社 信頼性保証部 TEL：0120-387-999 医療関係者向けホームページ https://med.toaeyo.co.jp/

本 IF は 2022 年 5 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」<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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者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インタビューフォームが誕生した。

昭和 63 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「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、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。
- ②IF 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】

- ①IF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。
- ②IF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 2013」（以下、「IF記載要領 2013」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 2013」は、平成25年10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 2013」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

「IF記載要領 2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる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。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性…………… 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 2
2. 一般名…………… 2
3. 構造式又は示性式…………… 2
4. 分子式及び分子量…………… 2
5. 化学名（命名法）…………… 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 2
7. CAS 登録番号…………… 3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 4
3. 有効成分の確認試験法…………… 4
4. 有効成分の定量法…………… 4

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 5
2. 製剤の組成…………… 5
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意…………… 5
4. 製剤の各種条件下における安定性…………… 6
5. 調製法及び溶解後の安定性…………… 9
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）…………… 9
7. 溶出性…………… 10
8. 生物学的試験法…………… 14
9. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 14
10. 製剤中の有効成分の定量法…………… 14
11. 力価…………… 14
12. 混入する可能性のある夾雑物…………… 14
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報…………… 14
14. その他…………… 14

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 15
2. 用法及び用量…………… 15
3. 臨床成績…………… 15

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…………… 17
2. 薬理作用…………… 17

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 18
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 19
3. 吸収…………… 20
4. 分布…………… 20
5. 代謝…………… 20
6. 排泄…………… 21
7. トランスポーターに関する情報…………… 21
8. 透析等による除去率…………… 21

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…………… 22
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）…………… 22
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由…………… 22
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由…………… 22
5. 慎重投与内容とその理由…………… 23
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法…………… 23
7. 相互作用…………… 24
8. 副作用…………… 26
9. 高齢者への投与…………… 28
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与…………… 28
11. 小児等への投与…………… 28
12. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 28
13. 過量投与…………… 28
14. 適用上の注意…………… 29
15. その他の注意…………… 29
16. その他…………… 29

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験…………… 30
2. 毒性試験…………… 30

目 次

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分.....31
2. 有効期間又は使用期限.....31
3. 貯法・保存条件.....31
4. 薬剤取扱い上の注意点.....31
5. 承認条件等.....31
6. 包装.....31
7. 容器の材質.....32
8. 同一成分・同効薬.....32
9. 国際誕生年月日.....32
10. 製造販売承認年月日及び承認番号32
11. 薬価基準収載年月日.....32
12. 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.....32
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....32
14. 再審査期間.....32
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報32
16. 各種コード.....32
17. 保険給付上の注意.....33

X I. 文献

1. 引用文献.....34
2. その他の参考文献.....34

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況.....35
2. 海外における臨床支援情報.....35

X III. 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.....37
2. その他の関連資料.....39

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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

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

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

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

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1)インスリン分泌を促進することなく、血糖を降下させる。(17ページ参照)
- (2)フィルムコートによりメトホルミン塩酸塩特有の塩辛さをブロックしている。(5ページ参照)
- (3)英国における大規模臨床試験(UKPDS)にて、2型糖尿病に対するメトホルミン製剤の有用性が評価されている(1998年)。
- (4)本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないが、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、その他の副作用として下痢等の消化器症状等があらわれることがある。(26～27ページ参照)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT 「TE」

メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT 「TE」

(2) 洋名

Metformin Hydrochloride tab.250mgMT 「TE」

Metformin Hydrochloride tab.500mgMT 「TE」

(3) 名称の由来

「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」平成 17 年 9 月 22 日付薬食審査発第 0922001 号に従い、有効成分の一般的名称に剤形、含量及び会社名（屋号等）を付している。

MT は高用量メトホルミン製剤の後発医薬品であることを示している。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

メトホルミン塩酸塩（JAN）（塩酸メトホルミン：JAN 旧名称）

(2) 洋名（命名法）

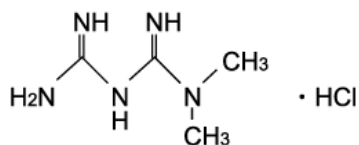
Metformin Hydrochloride（JAN）

Metformin（INN）

(3) ステム

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

該当資料なし

Ⅱ. 名称に関する項目

7. CAS 登録番号

1115-70-4 (Metformin Hydrochloride)

657-24-9 (Metformin)

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。

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。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。 ¹⁾

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

溶解度（37℃） ²⁾

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

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 221℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

pKa：12.4（第二アミノ基） ²⁾

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

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

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

日本薬局方「メトホルミン塩酸塩」の確認試験による。






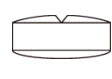
4. 有効成分の定量法

日本薬局方「メトホルミン塩酸塩」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT 「TE」			メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT 「TE」		
剤形・色調	割線を有する白色～帯黄白色の円形のフィルムコーティング錠			割線を有する微黄色の楕円形のフィルムコーティング錠		
外形	表	裏	側面	表	裏	側面
						
大きさ	直径 9.2mm 厚さ 4.2mm 質量 285mg			長径 13.7mm 短径 8.7mm 厚さ 6.1mm 質量 565mg		

(2) 製剤の物性

硬度：メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT 「TE」 約 18kgf

メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT 「TE」 約 24kgf

(3) 識別コード

メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT 「TE」：TE F1

メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT 「TE」：TE F2

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

(2) 添加物

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

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1)長期保存試験

本剤を最終包装形態で、25℃ 60%RH の条件にて 36 ヶ月間保存した場合、開始時と比べて変化は認められず、規格に適合した。

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

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

数値は 3 ロット各 3 回測定 of 平均値

注：割線を有する白色～帯黄白色の円形のフィルムコーティング錠であった。

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

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

数値は 3 ロット各 3 回測定 of 平均値

注：割線を有する微黄色の楕円形のフィルムコーティング錠であった。

IV. 製剤に関する項目

(2)加速試験

本剤を最終包装形態で、40℃ 75%RH の条件にて 6 ヶ月間保存した場合、開始時と比べて変化は認められず規格に適合した。

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

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

3 ロット各 3 回測定 of 平均値

注：割線を有する白色～帯黄白色の円形のフィルムコーティング錠であった。

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

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

3 ロット各 3 回測定 of 平均値

注：割線を有する微黄色の楕円形のフィルムコーティング錠であった。

IV. 製剤に関する項目

(3)無包装状態での安定性

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

表IV-5. 無包装状態での安定性^{7), 8)}

製剤	試験項目	開始時	温度	湿度	光
			40℃	30℃ 75%RH	D65 蛍光ランプ 照射
			ガラス瓶 (密栓)	ガラスシャーレ (開放)	ガラスシャーレ (蓋あり)
			3 ヶ月	3 ヶ月	120 万 lx・hr
250mg 錠	性状	注 1	注 1	注 1	注 1
	溶出性 (45 分間の溶出率 (%))	97.4	98.8	99.5	98.9
	含量 (表示量に対する (%))	101.1	98.5	99.0	99.1
	硬度 (kgf) (変化率 (%))	18.2 (-)	19.0 (4.4)	12.7 (-30.2)	18.0 (-1.1)
500mg 錠	性状	注 2	注 2	注 2	注 2
	溶出性 (45 分間の溶出率 (%))	98.7	98.2	99.2	98.6
	含量 (表示量に対する (%))	99.2	100.2	98.9	99.5
	硬度 (kgf) (変化率 (%))	23.9 (-)	25.1 (5.0)	17.9 (-25.1)	24.1 (0.8)

1 ロット 3 回測定 of 平均値

注 1：割線を有する白色～帯黄白色の円形のフィルムコーティング錠であった。

注 2：割線を有する微黄色の楕円形のフィルムコーティング錠であった。

IV. 製剤に関する項目

(4) 分割後の安定性

本剤を割線に沿って分割し、ガラス瓶（開放）で 40℃ 75%RH の条件にて 3 ヶ月間保存した場合、開始時と比べて変化は認められなかった。

表IV-6. 分割後の安定性⁹⁾ 保存条件：40℃ 75%RH 包装状態：ガラス瓶（開放）

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

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

注 1：白色の円形のフィルムコーティング錠の半割分で、断面は白色であった。

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

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

DMDO 基を有する製剤（オルメサルタン メドキシミル製剤等）とメトホルミン塩酸塩製剤を一包化して高温高湿度条件下に保存した場合、メトホルミン塩酸塩製剤が変色することがある。¹⁰⁾

→「X-4-(1)薬局での取り扱い上の留意点について」の項参照

一包化による配合変化試験

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

<試験条件>

試験製剤：ポリセロ紙で以下のように分包

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

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

保存条件：40℃ 75%RH、暗所

保存期間：28 日

試験項目：性状

試験期間：2014 年 10 月～2015 年 1 月

<結果>

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

IV. 製剤に関する項目

表IV-7. メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「TE」のオルメテック錠との一包化による性状変化

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

—：変化なし ±：ごくうすい赤色に変化 +：うすい赤色に変化

表IV-8. メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「TE」のオルメテック錠との一包化による性状変化

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

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

7. 溶出性

(1)メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「TE」に関する溶出性

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」平成24年2月29日付薬食審査発0229第10号に基づき、本剤500mgと標準製剤（錠剤、メトホルミン塩酸塩として250mg）の溶出挙動を検討した。¹²⁾

<試験条件>

試験方法：日本薬局方（JP16）一般試験法 溶出試験法のパドル法

試験液の温度：37±0.5℃

試験液の量：900mL

試験液：日本薬局方溶出試験第1液（pH1.2）

薄めた McIlvaine 緩衝液（pH4.0）

日本薬局方溶出試験第2液（pH6.8）

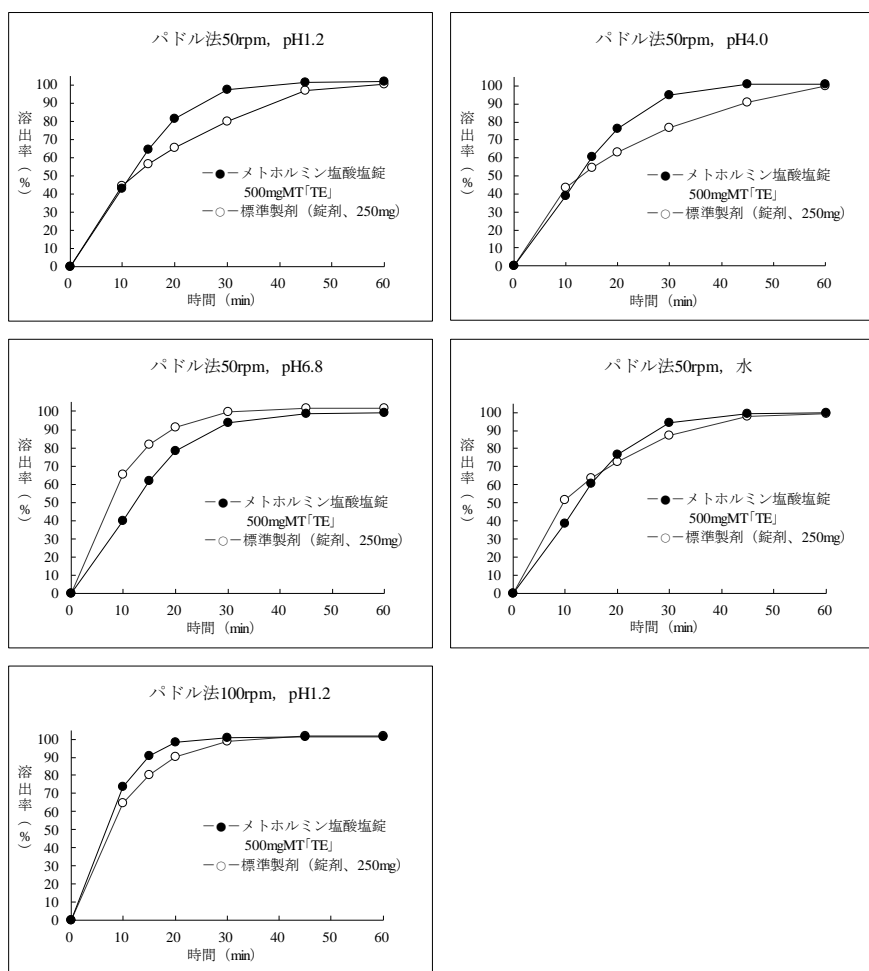
日本薬局方精製水（水）

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

<結果>

本剤 500mg は、全ての試験条件において溶出挙動の類似性の判定基準に適合したことから、両製剤の溶出挙動は類似していると判断された（図IV-1、表IV-9）。

IV. 製剤に関する項目



図IV-1. 各試験条件における本剤 500mg 及び標準製剤（錠剤、250mg）の平均溶出曲線の比較（n=12）

IV. 製剤に関する項目

表IV-9. 試験製剤（本剤 500mg）及び標準製剤（錠剤、250mg）の比較時点における平均溶出率の比較（n=12）

試験条件		比較時点 (分)	平均溶出率 (%)			f2 の値	判定	
回転数	試験液		試験製剤	標準製剤	差			
50rpm	pH1.2	10	42.9	44.7	-1.8	45	適合*1	
		15	64.6	56.3	8.3			
		20	81.3	65.4	15.9			
		30	97.2	79.8	17.4			
	pH4.0	10	38.9	43.3	-4.4	-	適合*1	
		45	100.9	90.9	10.0			
	pH6.8	10	39.9	65.3	-25.4	46	適合*2	
		15	61.9	81.9	-20.0			
		30	93.9	99.8	-5.9			
		45	98.9	101.6	-2.7			
	水	15	60.5	63.6	-3.1	-	適合*2	
		30	94.1	87.2	6.9			
	100rpm	pH1.2	10	73.6	64.9	8.7	-	適合*2
			15	90.9	80.1	10.8		

判定基準

*1：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。

*2：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。

(2)メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「TE」に関する溶出性

本剤 250mg は、既に上市されている同一有効成分を有する錠剤との生物学的同等性が確認された本剤 500mg と微量成分（着色剤）を除き同一処方であることから、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号に基づき、本剤 500mg を標準製剤として溶出挙動を検討した。¹²⁾

<試験条件>

試験方法：日本薬局方（JP16）一般試験法 溶出試験法のパドル法

試験液の温度：37±0.5℃

試験液の量：900mL

試験液：日本薬局方溶出試験第 1 液（pH1.2）

薄めた McIlvaine 緩衝液（pH4.0）

日本薬局方溶出試験第 2 液（pH6.8）

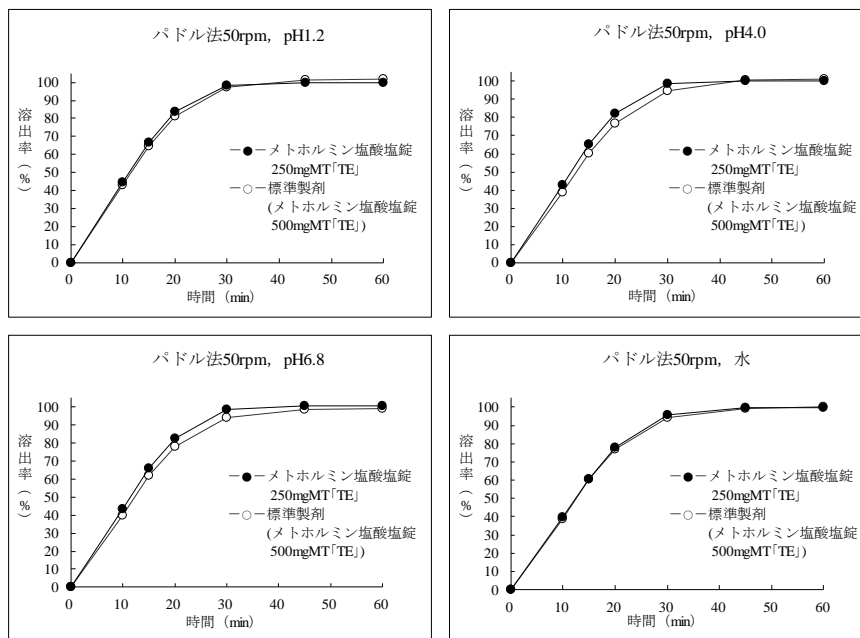
日本薬局方精製水（水）

回転数：50rpm

IV. 製剤に関する項目

<結果>

本剤 250mg は、平均溶出率及び個々の溶出率ともに溶出挙動の同等性の判定基準に適合したので、両製剤の溶出挙動は同等と判断された（図IV-2、表IV-10、表IV-11）。



図IV-2. 各試験条件における本剤 250mg 及び標準製剤（本剤 500mg）の平均溶出曲線の比較（n=12）

表IV-10. 試験製剤（本剤 250mg）及び標準製剤（本剤 500mg）の比較時点における平均溶出率の比較（n=12）

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

判定基準

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±10%の範囲にある。

IV. 製剤に関する項目

表IV-11. 最終比較時点における試験製剤（本剤 250mg）の平均溶出率と個々の溶出率の比較（n=12）

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

判定基準

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 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものが12個中1個以下で、 $\pm 25\%$ の範囲を超えるものがない。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日本薬局方「メトホルミン塩酸塩錠」の確認試験による。

10. 製剤中の有効成分の定量法

日本薬局方「メトホルミン塩酸塩錠」の定量法による。

11. 力価

化学物質全体による。

12. 混入する可能性のある夾雑物

1-シアノグアニジン¹⁾（メトホルミン塩酸塩に由来する類縁物質）

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. 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. 用法及び用量

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 750～1500mg 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 2250mg 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 500～1500mg 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 2000mg までとする。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

中等度の腎機能障害のある患者（eGFR 30mL/min/1.73m² 以上 60mL/min/1.73 m² 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。[「重要な基本的注意」、「重大な副作用」、「薬物動態」の項参照]

- ・ 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	1500mg
30 ≤ eGFR < 45	750mg

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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・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）

該当しない

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

該当しない

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

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

メトホルミンは、肝臓、脂肪組織、筋肉組織、腸管における諸作用によって血糖を低下させると想定される。¹³⁾

1) 肝臓での糖新生抑制

メトホルミンは、NADH/NAD⁺比の上昇を惹起することによって糖前駆物質のピルビン酸レベルを減少させるとともに、肝によるアラニンの取り込みを抑制することで、肝での糖新生抑制に寄与する。

2) インスリン作用の増強

メトホルミンは、筋・脂肪組織においてインスリン受容体の数を増加し、インスリン結合を増加させ、インスリン作用を増強し、グルコース取り込みを促進する。

3) グリコーゲン生成の亢進

メトホルミンは、筋・脂肪組織に取り込まれたグルコースを、インスリン受容体に影響することなくグリコーゲンの生成あるいはCO₂の産生を促進する。

4) 腸管からのグルコース吸収抑制

メトホルミンは、腸管からのグルコース取り込みを抑制する。

作用機序として、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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

500mg：絶食単回経口投与後 2.7±1.0 時間

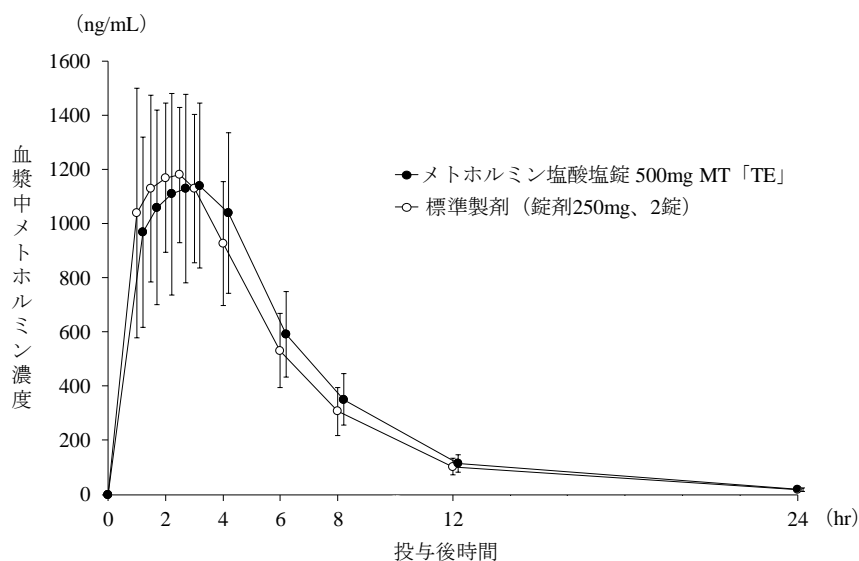
(健康成人男子 20 名、平均値±標準偏差)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 生物学的同等性試験

① メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT 「TE」

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



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

表VII-1. 健康成人男子に本剤 500mg を絶食経口投与したときの薬物動態パラメータ

(各被験者の薬物動態値から算出した値)

	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT 「TE」	8,040±1,890	1,320±318	2.7±1.0	3.51±0.291
標準製剤 (錠剤 250mg、2 錠)	7,660±1,600	1,380±332	2.2±0.81	3.53±0.415

(平均値±標準偏差、n=20)

血漿中濃度並びに AUC、 C_{max} 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。

VII. 薬物動態に関する項目

②メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT 「TE」

本剤 250mg は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号に基づき、本剤 500mg 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。¹²⁾

→「IV-7. 溶出性」の項参照

2)腎機能障害患者（外国人データ）

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。¹⁴⁾

	C _{max} (μ g/mL)	AUC _{0-∞} (μ g·hr/mL)	T _{1/2} (hr)	CL _R (mL/min)
腎機能正常者（3 例）	1.64±0.50	11.22±3.19	11.2±5.2	394.7±83.8
軽度腎機能障害者（5 例）	1.86±0.52	13.22±2.00	17.3±21.2	383.6±122.3
中等度腎機能障害者（4 例）	4.12±1.83	58.30±36.58	16.2±7.6	108.3±57.2

平均値±標準偏差

CL_R：腎クリアランス

(4)中毒域

該当資料なし

(5)食事・併用薬の影響

→「VIII-7. 相互作用」の項参照

食事により C_{max} は 40%、AUC は 25%低下するとの報告がある。（外国人データ）¹⁵⁾

(6)母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

健康成人男子 20 名に本剤 500mg を絶食単回経口投与したときの血漿中薬物濃度を用いて、モデルによらない解析により薬物動態パラメータを算出した。

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)バイオアベイラビリティ

50～60%との報告がある。（外国人データ）¹⁵⁾

(4)消失速度定数

500mg：絶食単回経口投与時 0.199±0.0167 hr⁻¹

（健康成人男子 20 名、平均値±標準偏差）

VII. 薬物動態に関する項目

(5) クリアランス

500mg：絶食単回経口投与時 64.713±15.300 L/hr

(健康成人男子 20 名、平均値±標準偏差)

(6) 分布容積

500mg：絶食単回経口投与時 327.578±77.870 L

(健康成人男子 20 名、平均値±標準偏差)

(7) 血漿蛋白結合率

蛋白結合しない。¹⁶⁾

3. 吸収

主に小腸から吸収される。¹⁶⁾

4. 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>

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。¹⁷⁾

→「VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

(3) 乳汁への移行性

乳汁中へ移行するとの報告がある。(外国人データ)^{18)、19)}

<参考>

動物実験（ラット）で乳汁中への移行が認められている。

→「VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」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

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝されず未変化体のまま尿中に排泄される。^{15)、16)}

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

該当しない

（メトホルミンは生体内で代謝されない。）

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当しない

（メトホルミンは生体内で代謝されない。）

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当しない

（メトホルミンは生体内で代謝されない。）

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

ほとんどが尿中に排泄される。^{15), 16)}

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

メトホルミンは有機カチオントランスポーター（organic cation transporter ; OCT）及び multi-drug and toxin extrusion transporter（MATE）の基質である。

8. 透析等による除去率

該当資料なし

（本剤は腹膜透析を含む透析患者に禁忌である。）

Ⅷ. 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

【警告】

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。[「禁忌」の項参照]

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。[「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「高齢者への投与」の項参照]

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 次に示す患者

[乳酸アシドーシスを起こしやすい。「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照]

(1) 乳酸アシドーシスの既往のある患者

(2) 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）

[腎臓における本剤の排泄が減少し、本剤の血中濃度が上昇する。]

(3) 重度の肝機能障害のある患者

[肝臓における乳酸の代謝能が低下する。]

(4) 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。]

(5) 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）

(6) 過度のアルコール摂取者

[肝臓における乳酸の代謝能が低下する。また、脱水状態を来すことがある。「併用禁忌」の項参照]

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。]

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。]

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。]

5. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

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使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

次に掲げる状態の患者

- (1) 不規則な食事摂取、食事摂取量の不足

[低血糖を起こすおそれがある。]

- (2) 激しい筋肉運動

[低血糖を起こすおそれがある。]

- (3) 軽度～中等度の腎機能障害

[乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」の項参照]

- (4) 軽度～中等度の肝機能障害

[乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。「重要な基本的注意」の項参照]

- (5) 感染症

[乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。]

- (6) 高齢者

[「高齢者への投与」の項参照]

- (7) 「併用注意」(1)に示す薬剤との併用

[乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。]

- (8) 他の糖尿病用薬を投与中の患者

[「併用注意」、「重大な副作用」の項参照]

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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。[「重大な副作用」の項参照]

- 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。[「禁忌」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「高齢者への投与」の項参照]

- 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。[「併用注意」の項参照]

- 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。[「禁忌」、「併用禁忌」の項参照]

・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。[「禁忌」の項参照]

・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。[「重大な副作用」の項参照]

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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。

〔併用注意〕の項参照

- (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。また、低血糖症状に関する注意について、患者及びその家族に十分指導すること。
- (3) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。
- (4) 適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。
- (5) 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。
- (6) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、体重の推移、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。
- (7) 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²⁰⁾において、ビッグアノ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。

7. 相互作用

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。

(1) 併用禁忌とその理由

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）	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

併用注意（併用に注意すること）

	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
(1)	ヨード造影剤	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。（「重要な基本的注意」の項参照）	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。

（次ページへつづく）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（解説）

メトホルミンはほとんど代謝されず尿中に排泄されることから、ヨード造影剤使用時に腎機能が低下した場合、本剤の排泄が低下することが考えられている。

ヨード造影剤を用いて検査を行う患者においては、検査前に本剤の投与を一時的に中止する（ただし、緊急に検査を行う必要がある場合を除く）。ヨード造影剤使用後 48 時間は本剤の投与を再開しない。投与再開時には、患者の状態に注意する。

	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
(1)	腎毒性の強い抗生物質 ゲンタマイシン等	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。	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。
	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、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）	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。
(2)血糖降下作用を増強する薬剤			
	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	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。低血糖症状が認められた場合には、通常はショ糖を投与し、 α -グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボグリボース、ミグリトール）との併用の場合には ブドウ糖 を投与すること。	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。

（次ページへつづく）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
(3)血糖降下作用を減弱する薬剤			
	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障害が考えられている。
	ニコチン酸		ニコチン酸による血糖上昇作用が考えられている。
	フェノチアジン系薬剤		フェノチアジン系薬剤によるインスリン分泌抑制、副腎からのアドレナリン遊離が考えられている。
(4)その他			
	シメチジン ドルテグラビル ビクテグラビル バンデタニブ	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	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

(1)副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 重大な副作用と初期症状

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。

2) 低血糖（頻度不明）：

低血糖があらわれることがあるので、患者の状態を十分観察しながら投与する。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通常はショ糖を投与し、 α -グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボグリボース、ミグリトール）との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。

3) 肝機能障害、黄疸（頻度不明）：

AST（GOT）、ALT（GPT）、AI-P、 γ -GTP、ビリルビンの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、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し、適切な処置を行うこと。

4) 横紋筋融解症（頻度不明）：

筋肉痛、脱力感、CK（CPK）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ので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	頻度不明 ^{注1)}
消化器 ^{注2)}	下痢、悪心、食欲不振、腹痛、消化不良、嘔吐、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3)}	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2)} 、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4)} 、筋肉痛 ^{注2)}

注1) 同一有効成分含有の製剤において認められている副作用報告のため頻度不明。

注2) 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3) 発現した場合は投与を中止すること。

注4) 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。

(4) 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

(5) 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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

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には投与しないこと。
発疹、そう痒があらわれることがあるので、発現した場合は投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

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) 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。]

- (2) 腎機能や脱水症状等患者の状態に十分注意して投与の中止や減量を検討すること。特に 75 歳以上の高齢者では、乳酸アシドーシスが報告されており、予後も不良であることが多いため、本剤投与の適否をより慎重に判断すること。

[他のメトホルミン塩酸塩製剤の国内における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 1500mg を超える用量の使用経験は限られている。]

- (3) 血清クレアチニン値が正常範囲内であっても、年齢によっては実際の腎機能が低下していることがあるので、eGFR 等も考慮して、慎重に患者の状態を観察すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。¹⁷⁾また、妊婦は乳酸アシドーシスを起こしやすい。]

- (2) 授乳中の婦人への投与を避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。

[動物実験（ラット）で乳汁中への移行が認められている。]

(解説)

メトホルミンは乳汁中へ移行するとの報告がある。(外国人データ)^{18)、19)}

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は 10 歳未満の小児に対する安全性は確立していない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

症状：乳酸アシドーシスが起こることがある。[「副作用」の乳酸アシドーシスの項参照]

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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

14. 適用上の注意

薬剤交付時：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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）

<参考>

(1)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。[「禁忌」、「併用禁忌」の項参照]
- ・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。[「禁忌」の項参照]
- ・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。[「重大な副作用」の項参照]

(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。また、低血糖症状に関する注意について、患者及びその家族に十分指導する。

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

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

15. その他の注意

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。

（解説）

外国において、インスリン又は経口血糖降下剤を投与中の患者のうち、アンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与している患者では、低血糖を起こす割合が高かったとの報告がある。²¹⁾

16. その他

「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2013」には、ビッグアナイド薬ではまれに重篤な乳酸アシドーシスが起る危険があるため、ミトコンドリアDNA異常症には投与中止する旨、記載されている。²²⁾

（ミトコンドリア遺伝子異常は、ピルビン酸のミトコンドリアでの代謝が障害されているため、乳酸が蓄積されやすい。²³⁾

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

イヌに 50～100mg/kg を静脈内投与したところ、血圧下降作用が認められた。ウサギ又はモルモットに対し体温下降作用は認められず、ラット又はマウスに対して鎮痛作用や局所麻酔作用はなかった。²⁴⁾

(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

表IX-1. メトホルミンの LD₅₀²⁴⁾

動物種	LD ₅₀ (mg/kg)		
	経口投与	静脈内投与	皮下投与
マウス	3,500	200	225
ラット	1,000	—	500
モルモット	500	—	150
ウサギ	350	—	150

(2) 反復投与毒性試験

ラットに 125mg/kg を経口投与、ウサギに 100mg/kg を経口投与又は 50mg/kg を皮下投与にてそれぞれ 1 年間反復投与し、またイヌに 50mg/kg を皮下投与にて 2 年間反復投与したところ、成長には影響がなく、血液学的検査及び病理組織学的検査で異常は認められなかった。²⁴⁾

(3) 生殖発生毒性試験

ラットに 500mg/kg を妊娠 1 日目から 12 日目まで混餌投与した試験において、流産、胎児死亡数の増加及び奇形発生が認められている。¹⁷⁾

(4) その他の特殊毒性

ラット、マウスの試験において発癌性は認められていない¹⁵⁾

遺伝子突然変異試験（マウスリンパ細胞）、染色体異常試験（ヒトリンパ球）、又は *in vitro* 小核形成試験（マウス骨髄）において、変異原性は認められていない。¹⁵⁾

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「TE」、500mgMT「TE」 劇薬、処方箋医薬品

(注意－医師等の処方箋により使用すること)

有効成分：メトホルミン塩酸塩 劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：外箱に表示（製造後3年；安定性試験結果に基づく）

（使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

1)錠剤を取り出すときに特異なおいがあることがある。

[本剤の原料に由来する成分による。]

2)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。]

→「IV-6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）」の項参照

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

→「VIII-14. 適用上の注意」の項参照

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

本剤は、「医薬品リスク管理計画指針の後発医薬品への適用等について」平成26年8月26日付薬食審査発0826第3号・薬食安発0826第1号に基づき、医薬品リスク管理計画を策定した。

本剤の医薬品リスク管理計画書は下記URLに公表されている。

医薬品医療機器総合機構ホームページ

「RMP 提出品目一覧」 <https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html>

6. 包装

メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「TE」	PTP	100錠（10錠×10）
		1,000錠（10錠×100）
	バラ	500錠
メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「TE」	PTP	100錠（10錠×10）
		1,000錠（10錠×100）
	バラ	250錠

X. 管理的事項に関する項目

7. 容器の材質

PTP包装：ポリ塩化ビニル、アルミニウム
バラ包装：容器及び詰め物 ポリエチレン
蓋 ポリプロピレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：メトグルコ錠 250mg、500mg
同効薬：ブホルミン塩酸塩

9. 国際誕生年月日

該当資料なし

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT 「TE」	2015年2月16日	22700AMX00346
メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT 「TE」		22700AMX00345

11. 薬価基準収載年月日

2015年6月19日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

用法・用量変更追加年月日：2015年8月12日
小児における用法・用量の追加

13. 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

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	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 電算コード
メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT 「TE」	124211902	3962002F2019	622421101
メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT 「TE」	124212602	3962002F3015	622421201

X. 管理的事項に関する項目

17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 日本薬局方解説書編集委員会：第十八改正日本薬局方解説書,廣川書店, 2021,p.C-5754-C-5758
- 2) 日本公定書協会編：医療用医薬品 品質情報集 No.15,薬事日報社, 2003,p.152
- 3) トーアエイヨー社内資料：長期保存試験（250mg）[MET0013]
- 4) トーアエイヨー社内資料：長期保存試験（500mg）[MET0014]
- 5) トーアエイヨー社内資料：加速試験（250mg）[MET0002]
- 6) トーアエイヨー社内資料：加速試験（500mg）[MET0003]
- 7) トーアエイヨー社内資料：無包装状態での安定性試験（250mg）[MET0004]
- 8) トーアエイヨー社内資料：無包装状態での安定性試験（500mg）[MET0005]
- 9) トーアエイヨー社内資料：分割による影響 [MET0008]
- 10) 嶋田光男,他：診療と新薬,44(7),p.875-882(2007)
- 11) トーアエイヨー社内資料：一包化による配合変化試験 [MET0012]
- 12) トーアエイヨー社内資料：生物学的同等性試験 [MET0001]
- 13) 堀田 饒：Diabetes Journal,25(2),p.60-67(1997)
- 14) Sambol, N.C.et al：J.Clin.Pharmacol.,35(11),1094-1102(1995)
- 15) USP DI,27th ed.,Vol.I,Drug Information for the Health Care Professional,MICROMEDEX,2007,p.1937-1943
- 16) 高折修二,他監訳：グッドマン・ギルマン薬理書 [下] 薬物治療の基礎と臨床,第 12 版,廣川書店,2013,p.1614-1616
- 17) Tuchmann-Duplessis,H.et al.：Compt.Rend.,253,p.321-323(1961)
- 18) Hale,T.W.et al.：Diabetologia,45(11),p.1509-1514(2002)
- 19) 高根 浩,他：日本病院薬剤師会雑誌,40(6),p.743-745(2004)
- 20) Dubourg, J.et al.：Diabetes Obes.Metab.,24(4),p.609-619(2022)
- 21) Herings,R.M.C.et al：Lancet,345(8959),p.1195-1198(1995)
- 22) 日本糖尿病学会編：科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2013,南江堂,2013,p.53-71
- 23) 河盛隆造編集：見直されたビッグアナイド〈改訂版〉メトホルミン,フジメディカル出版,2009,p.184-189
- 24) Sterne,J.：Oral Hypoglycaemic Agents,Pharmacology and Therapeutics, Academic Press,1969,p.193-245
- 25) トーアエイヨー社内資料：粉碎後の安定性試験 [MET0009]
- 26) トーアエイヨー社内資料：簡易懸濁試験 [MET0010]

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外での承認状況は以下のとおりである。(2022年5月現在)

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

注) 上記品目については、ライセンス関係のない企業が販売している。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報 (オーストラリア分類)

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。¹⁷⁾また、妊婦は乳酸アシドーシスを起こしやすい。]

(2) 授乳中の婦人への投与を避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。

[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が認められている。]

オーストラリア分類 (Australian categorisation of system for prescribing medicines in pregnancy) ^{注)}

C

Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

It is important to achieve strict normoglycaemia during pregnancy.

注) Therapeutic Goods Administration : Prescribing medicines in pregnancy database

<<https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database>> (2022/04/25 アクセス)

X II. 参考資料

(2)小児等に関する海外情報

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国の SPC とは異なる。

【使用上の注意】「小児等への投与」

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は 10 歳未満の小児に対する安全性は確立していない。

出典	記載内容
英国の SPC ^{注)} Glucophage (2022 年 3 月)	4.4 Special warnings and precautions for use Paediatric population 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.

注) The electronic Medicines Compendium <<http://www.medicines.org.uk/emc/>> (2022/04/22 アクセス)

ⅩⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

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

(1) 粉砕

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

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

表ⅩⅢ-1. 粉砕後の安定性²⁵⁾

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

溶出性は 1 回の測定値、含量は 3 回測定の平均値

注 1：白色の粉末であった。

注 2：白色～微黄白色の粉末であった。

XIII. 備考

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

<試験方法>

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

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

<結果>


表 XIII-2. 崩壊・懸濁性及び通過性²⁶⁾

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

XIII. 備考

2. その他の関連資料

患者用説明書（成人用、A5版）



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

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

飲むときの注意

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

服用中の注意

- 乳酸アシドーシスを起こすことがあります。**

(1) 乳酸アシドーシスとは…


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

(2) 症状と対処方法

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

(3) 乳酸アシドーシスを防ぐためには…

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



服用中の注意

- 低血糖症状を起こすことがあります。**

(1) 低血糖とは…



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

(2) 症状と対処方法

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

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


メトホルミン塩酸塩錠MT[TE]（実物大）

250mg錠	500mg錠
	

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

いつもと違うと感じたら主治医に相談してください。

連絡先等

RMPME103002-202203-A

ⅩⅢ. 備考

患者用説明書（小児用、A5版）

“子ども”の患者さん向け

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

一このおくすりは、血糖値を下げるおくすりです。一

メトホルミンをのむときに注意すること

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

メトホルミンをのんだあとに注意すること

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

【保護者の方へ】

- ・まれに、「乳酸アシドーシス」という治療が必要な副作用を起こすことがあります。
- ・吐き気・嘔吐、腹痛・下痢、倦怠感、筋肉痛、呼吸が苦しいなどの症状がみられたら、すぐにメトホルミン塩酸塩錠MT[TE]の服用を中止し、医師にみてもらうようにしてください。
- ・腎臓や肝臓の機能が低下している患者さん、心臓や肺に病気がある患者さん、低酸素血症を伴いやすい状態（喘息や慢性閉塞性肺疾患など）、脱水状態が懸念される患者さん、感染症の患者さんなどで起きやすく、特に、脱水などにより急変することもありますので、注意してください。
- ・脱水により乳酸アシドーシスを起こしやすくなるので、脱水が起こらないよう注意してください。発熱、下痢、嘔吐、食欲がなく食事がとれない場合や、利尿作用を有する薬剤（利尿剤、SGLT2阻害剤など）を服用している場合には、脱水を起こすことがあります。脱水症状がみられた場合には、メトホルミン塩酸塩錠MT[TE]の服用をいったん中止し、医師または薬剤師に相談してください。
- ・次のときには、メトホルミン塩酸塩錠MT[TE]を服用していることを医師または薬剤師に伝えてください。
 - ・手術を受けるとき
 - ・他の医師から新たに別のお薬をもらうときや、薬局などで他のお薬を購入するとき
 - ・血管・尿路造影検査やCT検査など、ヨード造影剤を使用する検査や治療を受けるとき

メトホルミンをのんだあとに注意すること

- “**低血糖**”に注意しましょう。

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

【保護者の方へ】

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



いつもと違うと感じたらお医者さんまたは薬剤師さんに相談してください。

連絡先等

RMP

トアエー

MET03003-202203-A



製造販売

トアエイ株式会社

福島県福島市飯坂町湯野字田中1番地