

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
劇薬、処方箋医薬品

メトホルミン塩酸塩錠 250mg MT「三和」
メトホルミン塩酸塩錠 500mg MT「三和」
METFORMIN HYDROCHLORIDE Tablets MT "SANWA"

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「三和」： 1錠中「日局」メトホルミン塩酸塩 250mg 含有 メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「三和」： 1錠中「日局」メトホルミン塩酸塩 500mg 含有
一般名	和名：メトホルミン塩酸塩（JAN） 洋名：Metformin Hydrochloride（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2015年2月16日 薬価基準収載年月日：2015年6月19日 販売開始年月日：2015年6月19日
製造販売（輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売元：株式会社三和化学研究所
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	株式会社三和化学研究所 コンタクトセンター TEL 0120-19-8130 FAX(052)950-1305 受付時間：9時～17時（土、日、祝日及び弊社休日を除く） 医療関係者向けウェブサイト https://med.skk-net.com/

本IFは2023年11月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

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

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

I F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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F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I F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I F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。

I F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. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMD A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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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、I F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、I F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、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMD A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

I F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。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI F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、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1
6. RMPの概要	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）又は本質	2
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	2
III. 有効成分に関する項目	
1. 物理化学的性質	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3
3. 有効成分の確認試験法，定量法	3
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	4
2. 製剤の組成	4
3. 添付溶解液の組成及び容量	5
4. 力価	5
5. 混入する可能性のある夾雑物	5
6. 製剤の各種条件下における安定性	5
7. 調製法及び溶解後の安定性	6
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	6
9. 溶出性	6
10. 容器・包装	9
11. 別途提供される資材類	9
12. その他	9
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	10
2. 効能又は効果に関連する注意	10
3. 用法及び用量	10
4. 用法及び用量に関連する注意	11
5. 臨床成績	11
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	14
2. 薬理作用	14
VII. 薬物動態に関する項目	

1.	血中濃度の推移	15
2.	薬物速度論的パラメータ	17
3.	母集団（ポピュレーション）解析	18
4.	吸収	18
5.	分布	18
6.	代謝	18
7.	排泄	19
8.	トランスポーターに関する情報	19
9.	透析等による除去率	19
10.	特定の背景を有する患者	19
11.	その他	20
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	21
2.	禁忌内容とその理由	21
3.	効能又は効果に関連する注意とその理由	21
4.	用法及び用量に関連する注意とその理由	21
5.	重要な基本的注意とその理由	22
6.	特定の背景を有する患者に関する注意	23
7.	相互作用	25
8.	副作用	27
9.	臨床検査結果に及ぼす影響	28
10.	過量投与	28
11.	適用上の注意	28
12.	その他の注意	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
X. 管理的事項に関する項目		
1.	規制区分	31
2.	有効期間	31
3.	包装状態での貯法	31
4.	取扱い上の注意	31
5.	患者向け資材	31
6.	同一成分・同効薬	31
7.	国際誕生年月日	31
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	31
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	32
10.	再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	34
11.	再審査期間	34
12.	投薬期間制限医薬品に関する情報	34
13.	各種コード	34
14.	保険給付上の注意	34

X I. 文献	
1. 引用文献	35
2. その他の参考文献	36
X II. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	37
2. 海外における臨床支援情報	37
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	38
2. その他の関連資料	38

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「三和」及びメトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「三和」は、株式会社三和化学研究所が後発医薬品として開発を企画し、平成 17 年 3 月 31 日付薬食発第 0331015 号厚生労働省医薬食品局長通知「医薬品の承認申請について」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、2015 年 2 月 16 日に承認を取得し、2015 年 6 月 19 日に販売開始した。

また、2015 年 8 月 12 日には、10 歳以上の小児に対する用法・用量の追加について、一部変更承認を取得した。（「X.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」の項参照）

さらに、2022 年 12 月 28 日に「多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発」及び「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」に対する効能又は効果、用法及び用量の追加について、一部変更承認を取得した。（「X.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」の項参照）

2. 製品の治療学的特性

(1) 維持量として 1500mg/日まで（1 日最高投与量（成人）：2250mg、（10 歳以上の小児）：2000mg）の投与が可能なメトホルミン塩酸塩製剤である。（「V.3. 用法及び用量」の項参照）

(2) 重大な副作用として、乳酸アシドーシス、低血糖、肝機能障害、黄疸、横紋筋融解症があらわれることがある。（「VIII.8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT 「三和」

メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT 「三和」

(2) 洋名

METFORMIN Hydrochloride Tablets 250mgMT “SANWA”

METFORMIN Hydrochloride Tablets 500mgMT “SANWA”

(3) 名称の由来

有効成分名に基づき命名

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

メトホルミン塩酸塩 (JAN)

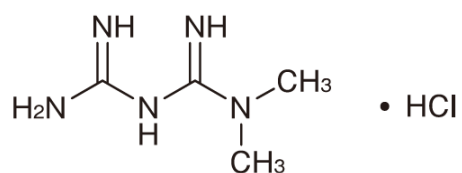
(2) 洋名 (命名法)

Metformin Hydrochloride (JAN)

(3) ステム (stem)

-formin フェンホルミン誘導体

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}_5 \cdot \text{HCl}$

分子量 : 165.62

5. 化学名 (命名法) 又は本質

1,1-Dimethylbiguanide monohydrochloride (IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

該当資料なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

溶媒名	本品 1g を溶かすのに要する溶媒量	溶解性
水	1mL 以上 10mL 未満	溶けやすい
酢酸(100)	30mL 以上 100mL 未満	やや溶けにくい
エタノール(99.5)	100mL 以上 1000mL 未満	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¹⁾

融点: 約 221℃ (分解)

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(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法に準拠する。

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法

(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準拠する。

電位差滴定法






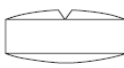
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名		メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「三和」	メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「三和」
色・剤形		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		
直径		9.2mm	-
長径		-	13.7mm
短径		-	8.7mm
厚さ		4.2mm	6.1mm
重量		285mg	565mg
識別コード		Sc31	Sc32

(3) 識別コード

メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT 「三和」：Sc31

メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT 「三和」：Sc32

(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	メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT 「三和」	メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT 「三和」
有効成分	1錠中「日局」メトホルミン塩酸塩 250mg	1錠中「日局」メトホルミン塩酸塩 500mg
添加剤	ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポビドン、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、酸化チタン	ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポビドン、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、酸化チタン、黄色三二酸化鉄

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物¹⁾

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

(1) 加速試験^{2,3)}

試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果	
				250mg	500mg
加速試験	40±1℃、 75±5%RH	6 カ月	PTP 包装 ^{※1}	規格内	規格内
			バラ包装 ^{※2}	規格内	規格内

測定項目：性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、含量

※1：ポリ塩化ビニル成形シート→アルミ箔の PTP に包装した後、紙箱に入れる

※2：高密度ポリエチレン製容器に入れ、ポリプロピレン製キャップで密栓した後、紙箱に入れる

(2) 長期保存試験^{4,5)}

試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果	
				250mg	500mg
長期保存試験	25±2℃、 60±5%RH	3 年	PTP 包装 ^{※1}	規格内	規格内
			バラ包装 ^{※2}	規格内	規格内

測定項目：性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、含量

※1：ポリ塩化ビニル成形シート→アルミ箔の PTP に包装した後、紙箱に入れる

※2：高密度ポリエチレン製容器に入れ、ポリプロピレン製キャップで密栓した後、紙箱に入れる

最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃、相対湿度 60%、3 年間）の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「三和」及びメトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「三和」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。

(3) 無包装安定性試験^{6,7)}

試験項目		保存条件	保存期間	保存形態	試験結果	
					250mg	500mg
無包装 安定性 試験	温度	40±2℃	3ヵ月	遮光・ガラス瓶 (密栓)	規格内	規格内
	湿度	30±1℃、 75±5%RH		遮光・ガラス シャーレ (開放)	硬度の低下が認められた(規格の範囲内)。その他の項目は規格内。	規格内
	光	25±2℃、 D65光源、 総照射量 120万lx・h		ガラス シャーレ	規格内	規格内

測定項目：性状、硬度、溶出性、含量

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

本剤とオルメサルタン メドキシミル製剤等との一包化は避けること。一包化して高温高湿度条件下にて保存した場合、本剤が変色することがある。(「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照)

9. 溶出性

(1) メトホルミン塩酸塩錠250mgMT「三和」⁸⁾

○溶出挙動の同等性

平成24年2月29日付薬食審査発0229第10号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「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」における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実施。

試験方法：「日局」一般試験法溶出試験法(パドル法)

試験液量：900mL

試験液の温度：37±0.5℃

回転数：50rpm

試験液：pH1.2＝「日局」溶出試験第1液

pH4.0＝薄めたMcIlvaineの緩衝液

pH6.8＝「日局」溶出試験第2液

水

判定基準：以下の1)及び2)の基準に適合するとき、溶出挙動が同等であると判定する。

1) 平均溶出率

② 標準製剤が15～30分に平均85%以上溶出する場合

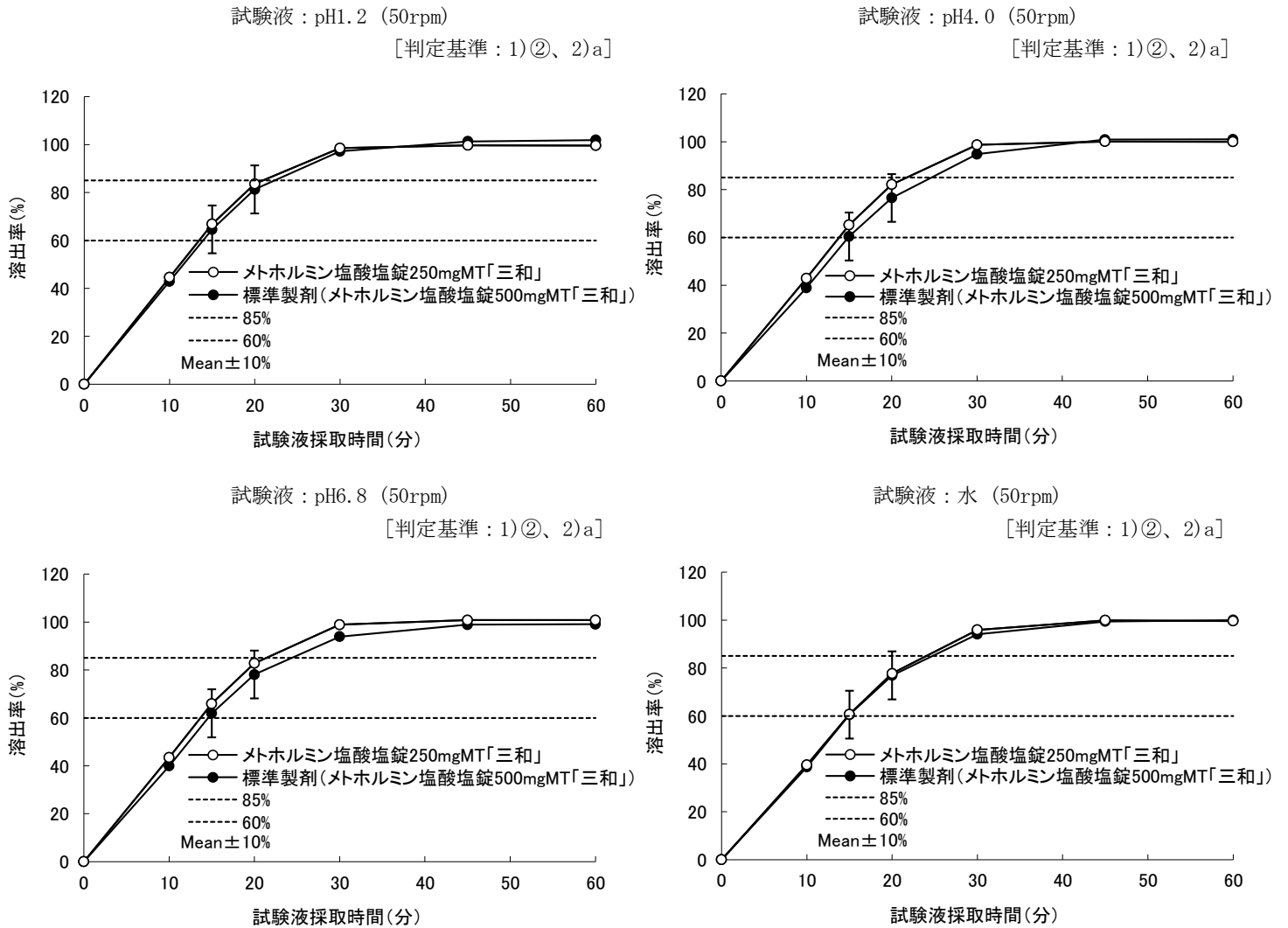
標準製剤の平均溶出率が約60%及び85%となる適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又はf2関数の値が50以上である。

2) 個々の溶出率

最終比較時点における試験剤の個々の溶出率について、以下の基準に適合する。

- a. 標準剤の平均溶出率が 85%以上に達するとき、試験剤の平均溶出率±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。

結果：溶出性は判定基準に適合した。



(2) メトホルミン塩酸塩錠500mgMT「三和」⁹⁾

○溶出挙動の類似性

平成24年2月29日付薬食審査発0229第10号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「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」における後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインの「V. 溶出試験 3. 試験条件 2) 中性又は塩基性薬物を含む製剤、コーティング製剤」に基づき実施。

試験方法：「日局」一般試験法溶出試験法（パドル法）

試験液量：900mL

試験液の温度：37±0.5℃

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

試験液：pH1.2＝「日局」溶出試験第1液
 pH4.0＝薄めたMcIlvaineの緩衝液
 pH6.8＝「日局」溶出試験第2液
 水

判定基準：以下の基準に適合するとき、溶出挙動が類似していると判定する。

②標準製剤が15～30分に平均85%以上溶出する場合

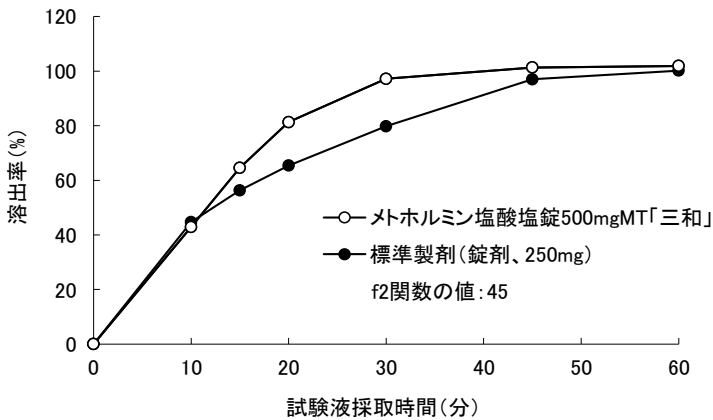
標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近となる適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又はf2関数の値が42以上である。

③標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合

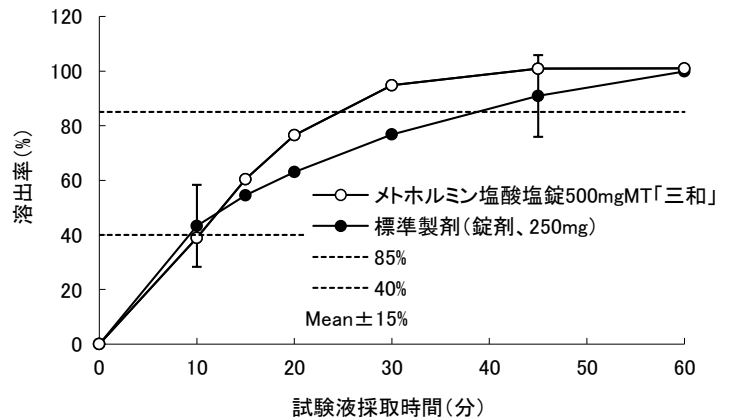
a. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が85%以上となる時、標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又はf2関数の値は42以上である。

結果：溶出性は判定基準に適合した。

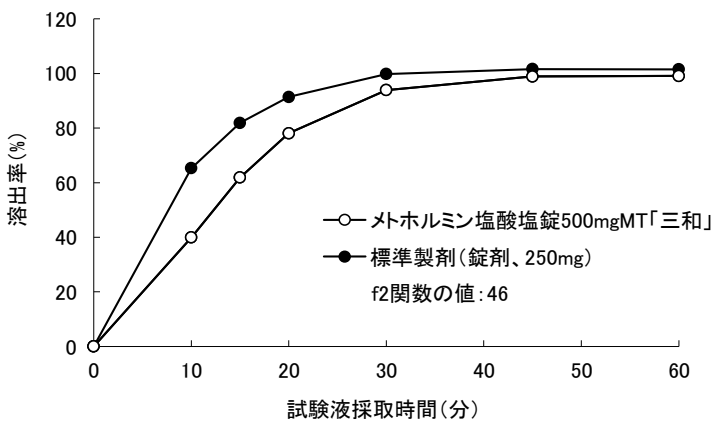
試験液：pH1.2 (50rpm) [判定基準：③a]



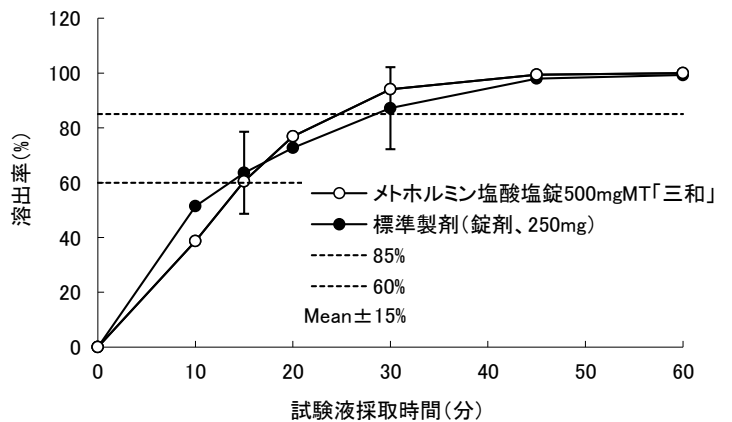
試験液：pH4.0 (50rpm) [判定基準：③a]



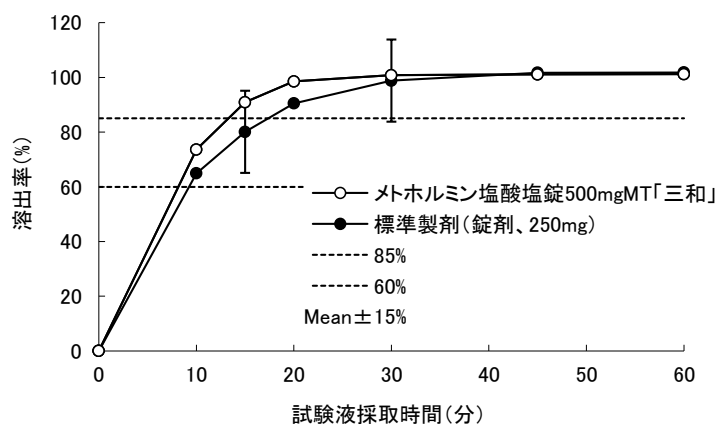
試験液：pH6.8 (50rpm) [判定基準：②]



試験液：水 (50rpm) [判定基準：②]



試験液：pH1.2 (100rpm) [判定基準：②]



10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装, 外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT 「三和」:

100錠 (PTP10錠×10)、500錠 (バラ)、1000錠 (PTP10錠×100)

メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT 「三和」:

100錠 (PTP10錠×10)、250錠 (バラ)、1000錠 (PTP10錠×100)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

<PTP包装>

PTP: ポリ塩化ビニル、アルミニウム

バンディング: ポリプロピレン

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

詰め物: ポリエチレン

個装箱: 紙

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

○2型糖尿病

ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。

(1) 食事療法・運動療法のみ

(2) 食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用

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

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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

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

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

〈多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発〉

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

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈2型糖尿病〉

通常、成人にはメトホルミン塩酸塩として1日500mgより開始し、1日2～3回に分割して食直前又は食後に経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、通常1日750～1500mg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。

〈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1500mg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1500mgを超えない範囲で、1日2～3回に分割して経口投与する。なお、本剤は採卵までに中止する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

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（eGFR30mL/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

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈成人〉

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

註) 試験対象から以下の患者を除外した。

- ・投与前の血清クレアチニン値が男性 1.3mg/dL 以上、女性 1.2mg/dL 以上（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（JDS）値（平均値±標準偏差、以下同様）はそれぞれ0.67±0.63%（106例）、1.07±0.67%（106例）低下した。

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

国内第Ⅱ相用量反応検討試験（スルホニルウレア剤併用療法）

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

副作用発現頻度は、750mg/日群で58.8%（60/102例）、1,500mg/日群で75.0%（78/104例）であった。主な副作用（発現頻度10%以上）は、750mg/日群で下痢26.5%（27例）、1,500mg/日群で下痢40.4%（42例）、食欲不振14.4%（15例）、悪心13.5%（14例）であった。低血糖症の副作用は、それぞれ9.8%（10例）、21.2%（22例）に発現した¹¹⁾。[11.1.2参照]

2) 安全性試験

〈成人〉

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

註) 試験対象から以下の患者を除外した。

- ・投与前の血清クレアチニン値が男性1.3mg/dL以上、女性1.2mg/dL以上（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相長期投与試験

食事療法・運動療法のみ又は食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤で効果不十分な2型糖尿病患者に、1日500mgより開始し、1日750～2,250mgを2～3回に分割して54週間投与した結果、HbA1c（JDS）値、空腹時血糖値及びグリコアルブミン値は改善し、良好な血糖コントロールが維持された。HbA1c（JDS）値は1.30±0.78%（165例）低下した。HbA1c（JDS）値6.5%未満の割合は、投与開始前7.3%（12/165例）に対して14週後で65.4%（100/153例）、26週後で73.5%（108/147例）、54週後で80.7%（113/140例）であった。副作用発現頻度は67.5%（114/169例）であった。主な副作用（発現頻度10%以上）は、下痢54.4%（92例）、悪心15.4%（26例）、食欲不振14.8%（25例）、腹痛10.1%（17例）であった。低血糖症の副作用は食事療法・運動療法のみ患者では発現せず、食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤で効果不十分な患者では11.6%（10/86例）に発現した¹²⁾。

[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^{注)}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。

注) 試験対象から以下の患者を除外した。

- ・投与前の AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍以上の患者。ただし、脂肪肝を合併している場合は基準値上限の 5 倍未満の患者は投与可 [9.3 参照]
- ・5 歳以下及び 18 歳以上の患者

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

(1) 食事療法・運動療法で効果不十分な 2 型糖尿病

HbA1c 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¹³⁾。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査，特定使用成績調査，使用成績比較調査），製造販売後データベース調査，製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ビグアナイド系薬剤

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

主に肝臓における糖新生を抑制し、膵β細胞のインスリン分泌を介することなく血糖降下作用を示す。また、末梢組織における糖取り込みの促進、小腸における糖吸収の抑制等も知られている¹⁴⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

血糖降下作用

肥満を呈する糖尿病モデル動物である db/db マウスにおいて、血糖値の低下作用及び HbA1c 値の増加抑制作用を示す¹⁵⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

健康成人男性にメトホルミン塩酸塩を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった¹⁶⁾。

投与量	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₄₈ (ng・h/mL)	T _{1/2} (h)
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±S. D.

2) 反復投与

健康成人男性に1日3回メトホルミン塩酸塩500mgあるいは750mg (各9例) を6日間反復経口投与したとき、血漿中メトホルミン濃度は投与2~4日後には定常状態に達し、反復投与による蓄積性はみられなかった¹⁷⁾。

3) 生物学的同等性試験

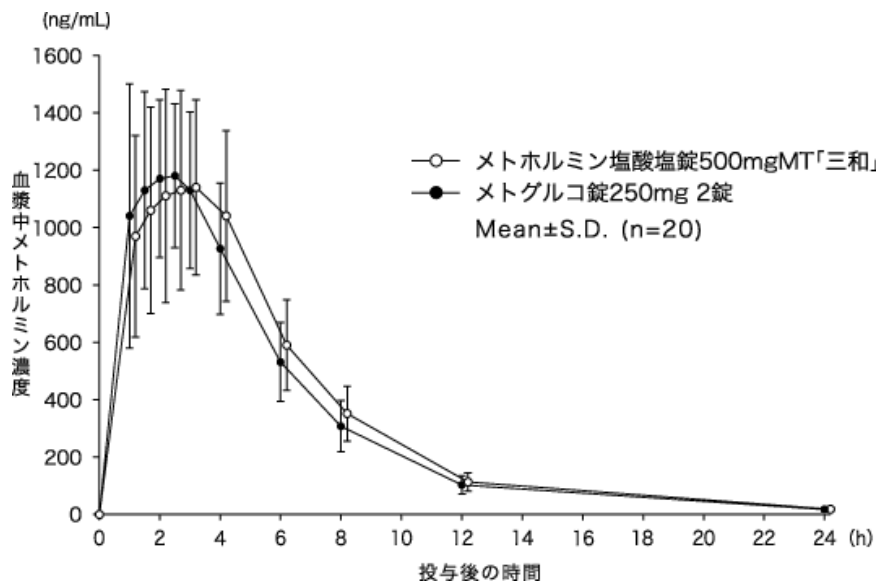
①メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「三和」¹⁸⁾

平成24年2月29日付薬食審査発0229第10号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「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」に基づき実施。

メトホルミン塩酸塩錠500mgMT「三和」とメトグルコ錠250mgをそれぞれ1錠又は2錠(メトホルミン塩酸塩として500mg)を20名の健康成人男性にクロスオーバー法により水約150mLとともに絶食単回経口投与し、LC/MS/MS法に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、C_{max})について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、AUC_{0-24h}及びC_{max}の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、それぞれlog(0.955)~log(1.14)及びlog(0.861)~log(1.06)であり、log(0.80)~log(1.25)の範囲内であることから、両剤の生物学的同等性が確認された。

	評価パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)
メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「三和」	8040±1890	1320±318	2.7±1.0	3.51±0.291
メトグルコ錠250mg 2錠	7660±1600	1380±332	2.2±0.81	3.53±0.415

(Mean±S. D., 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。

②メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT 「三和」¹⁹⁾

メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT 「三和」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 「三和」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。

(3)中毒域

該当資料なし

(4)食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

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¹⁶⁾。

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²⁰⁾。

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	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 ± S. D.

2) 併用薬の影響

①シメチジン

健康成人に対しメトホルミン塩酸塩とシメチジンを併用した場合、シメチジンの薬物動態には影響がみられなかったものの、メトホルミンの C_{max} が約 60%上昇し、 AUC_{0-24} が約 40%増加した²¹⁾ (外国人データ)。

②ドルテグラビル

健康成人に対しメトホルミン塩酸塩とドルテグラビル 50mg/日及び 100mg/日を併用して反復投与した場合、メトホルミンの C_{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²²⁾ (外国人データ)。

③バンデタニブ

健康成人に対しメトホルミン塩酸塩とバンデタニブを併用して単回投与した場合、メトホルミンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ がそれぞれ 50%及び 74%増加し、腎クリアランスが 52%減少した²³⁾ (外国人データ)。

④その他の薬剤

2 型糖尿病患者に対しメトホルミン塩酸塩とグリベンクラミドを併用した場合、グリベンクラミドの C_{max} が約 37%低下し、 $AUC_{0-\infty}$ が約 22%減少した。健康成人に対しメトホルミン塩酸塩とニフェジピンを併用した場合、メトホルミンの C_{max} が約 21%上昇し、 AUC_{0-24} が約 16%増加した。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upro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²⁴⁻²⁸⁾ (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¹⁸⁾

メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT 「三和」: 0.199 ± 0.0167 (h^{-1}) (Mean \pm S. D., n=20)

(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

生物学的利用率

健康成人 3 例にメトホルミン塩酸塩 500mg を単回経口投与したときの生物学的利用率は 60.6% であった²⁹⁾（外国人データ）。

5. 分布

（1）血液—脳関門通過性

該当資料なし

（2）血液—胎盤関門通過性

「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

1.1～2.8% (*in vitro*、ヒト血漿、0.1～100 μ g/mL、限外ろ過法)³⁰⁾

6. 代謝

（1）代謝部位及び代謝経路

メトホルミン塩酸塩はほとんど代謝されない^{29),31)}。

（2）代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

メトホルミンは、主要な CYP 分子種（CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4）の代謝活性に影響を与えなかった (*in vitro*)^{29),31)}。

（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

メトホルミン塩酸塩は未変化体のまま尿中に排泄される。健康成人 5 例にメトホルミン塩酸塩 500mg を単回経口投与したとき、投与 48 時間後までの尿中排泄率は投与量の 51.6%であった^{29),32)} (外国人データ)。

8. トランスポーターに関する情報

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^{29),32)}。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

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³³⁾ (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

Mean±S. D. CL_R: 腎クリアランス

(2) 高齢者

健康高齢男性 (65歳以上、クレアチニンクリアランス: >60mL/min) 及び健康非高齢男性 (20歳以上40歳未満、クレアチニンクリアランス: >90mL/min) にメトホルミン塩酸塩500mgを空腹時に単回投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった³⁴⁾。

	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	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±S. D.

(3) 小児

小児2型糖尿病患者を対象とした長期投与試験において、メトホルミン塩酸塩を1日2～3回に分割して、500～2,000mg/日を投与したときの血漿中濃度173点を用いて、ポピュレーションPK解析を実施した。最終モデルから小児2型糖尿病患者の薬物動態パラメータを推定した結果は、下表のとおりであった¹³⁾。

ポピュレーションPKモデルから推定した、小児2型糖尿病患者の薬物動態パラメータ
(投与条件：1日3回反復投与後)

1回投与量	T _{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	5,095±2,815	5.4±1.7
500mg (36例)	1.5±0.0	1,042±237	10,191±5,629	5.4±1.7

Mean±S. D.

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（eGFR30mL/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 本剤の各成分又はビグアナイド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2.効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4.用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 まれに重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがある。リスク因子としては、腎機能障害、肝機能障害、低酸素血症を伴いやすい状態、脱水（利尿作用を有する薬剤の併用を含む）、過度のアルコール摂取、感染症、高齢者等が知られている。特に、脱水、過度のアルコール摂取等により患者の状態が急変することもあるので、以下の点に注意すること。[1.1、1.2、2.3、11.1.1 参照]

(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³⁵⁾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、卵巢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。
- ・多嚢胞性卵巢症候群における排卵誘発に本剤を用いた場合、卵巢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]

(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]

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

肝臓における乳酸の代謝能が低下し、乳酸アシドーシスの発現リスクが高くなる可能性がある。[1.1、1.2、9.8、11.1.1、17.1.1、17.1.2 参照]

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

投与しないこと。[2.1 参照]

9.3.2 軽度～中等度の肝機能障害のある患者

[8.1 参照]

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

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

妊娠初期の投与を避けるため、以下の対応を行うこと。[2.5、8.6、9.5 参照]

- ・各治療周期における本剤投与開始前に妊娠していないことを確認すること。
- ・多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発においては、患者に、本剤投与前少なくとも1ヵ月間及び治療期間中は基礎体温を必ず記録させ、排卵の有無を確認すること。
- ・排卵後又は採卵後に服用を継続することがないよう、服用中止時期を患者に指示すること。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット、ウサギ）で胎児への移行が認められており、一部の動物実験（ラット）で催奇形作用が報告されている³⁶⁾。また、妊婦は乳酸アシドーシスを起こしやすい。[2.5、8.6、9.4、11.1.1参照]

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が認められている。

(7) 小児等

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児、幼児を対象とした臨床試験は実施していない。10歳未満の小児への使用経験は限られている。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

高齢者では、腎機能、肝機能等が低下していることが多く、また脱水症状を起こしやすい。これらの状態では乳酸アシドーシスを起こしやすいので、以下の点に注意すること。[1.2、8.1、9.2、9.3、11.1.1、16.6.2 参照]

- ・本剤の投与開始前、投与中は定期的に、特に慎重な経過観察が必要な場合にはより頻回に腎機能や肝機能を確認するなど十分に観察しながら慎重に投与すること。本剤はほとんど代謝されず、未変化体のまま尿中に排泄される。また、肝機能の低下により乳酸の代謝能が低下する。[16.4、16.5 参照]
- ・腎機能や脱水症状等患者の状態に十分注意して投与の中止や減量を検討すること。特に75歳以上の高齢者では、本剤投与の適否をより慎重に判断すること。乳酸アシドーシスがよく報告されており、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 OCT2 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。本剤投与中は過度のアルコール摂取(飲酒)を避けること。	肝臓における乳酸の代謝能が低下する。また、脱水状態を来すことがある。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

10.2.1 乳酸アシドーシスを起こすことがある薬剤

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ヨード造影剤 [8. 1、11. 1. 1 参照]	併用により乳酸アシドーシスを起こすことがある。ヨード造影剤を用いて検査を行う場合には、本剤の投与を一時的に中止すること。	腎機能が低下し、本剤の排泄が低下することが考えられている。
腎毒性の強い抗生物質 ゲンタマイシン等 [11. 1. 1 参照]	併用により乳酸アシドーシスを起こすことがある。併用する場合は本剤の投与を一時的に減量・中止するなど適切な処置を行うこと。	
利尿作用を有する薬剤 利尿剤 SGLT2 阻害剤等 [8. 1、11. 1. 1 参照]	脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがある。脱水症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。	利尿作用を有する薬剤により、体液量が減少し脱水状態になることがある。

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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
たん白同化ホルモン剤	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。	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
OCT2、MATE1、又は MATE2-K を阻害する薬剤 シメチジン ドルテグラビル ビクテグラビル バンデタニブ イサブコナゾニウム硫酸塩 ピミテスピブ等 [16.7.1-16.7.3 参照]	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。観察を十分に行い、必要に応じて本剤を減量するなど慎重に投与すること。	OCT2、MATE1、又は MATE2-K を介した本剤の腎排泄が阻害されると考えられている。
イメグリミン塩酸塩 [8.5 参照]	消化器症状の発現に注意すること。	特に併用初期に多く発現する傾向が認められている。

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				
	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	消化不良、腹部膨満感、便秘、胃炎	胃腸障害、放屁増加	
血液			貧血、白血球増加、好酸球増加、白血球減少	血小板減少
過敏症			発疹、そう痒	
肝臓		肝機能異常		
腎臓			BUN 上昇、クレアチニン上昇	
代謝異常	乳酸上昇	CK 上昇、血中カリウム上昇	血中尿酸増加	ケトーシス
その他		めまい・ふらつき	全身倦怠感 ^{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

<p>13. 過量投与</p> <p>13.1 症状</p> <p>乳酸アシドーシスが起こることがある。 [11.1.1参照]</p> <p>13.2 処置</p> <p>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。</p>
--

11. 適用上の注意

<p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤調製時の注意</p> <p>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。</p> <p>14.2 薬剤交付時の注意</p> <p>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。</p>
--

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「三和」、メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「三和」
劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
有効成分：メトホルミン塩酸塩 劇薬

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

錠剤を取り出すときに特異なおいがあることがある。（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：メトホルミン塩酸塩錠MT「三和」を服用される方へ

メトホルミン塩酸塩錠250mg・500mgMT「三和」服用中の注意点
（小児の患者さん向け指導箋）

メトホルミン塩酸塩錠250mg・500mgMT「三和」服用中の注意点
－乳酸アシドーシスを避けるために－
（「XⅢ. 備考 その他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品：メトグルコ錠 250mg、メトグルコ錠 500mg

7. 国際誕生年月日

該当資料なし

8. 製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日

販売名	製造販売 承認年月日	承認番号	薬価基準 収載年月日	販売開始 年月日
メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「三和」	2015年2月16日	22700AMX00373000	2015年6月19日	2015年6月19日
メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「三和」	2015年2月16日	22700AMX00374000	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

2015年8月12日

	新	旧
用法及び用量	<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750～1500mg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。</p> <p><u>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。</u></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750～1500mg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。</p>

※下線部の変更

	新	旧
効能又は効果	<p>○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</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、<u>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。</u></p>	<p>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</p>
用法及び用量	<p>○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750～1500mg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。</p> <p>○<u>多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発</u> <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1500mg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。</u></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> <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1500mg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。</u></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750～1500mg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。</p>

※下線部の変更

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. 投与期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
メトホルミン塩酸 塩錠 250mgMT「三和」	3962002F2019	3962002F2078	124326001	(統一名)622898100 (販売名)622432601
メトホルミン塩酸 塩錠 500mgMT「三和」	3962002F3015	3962002F3074	124327701	(統一名)622898200 (販売名)622432701

14. 保険給付上の注意

メトホルミン塩酸塩錠250mgMT「三和」：

平成28年3月4日保医発0304第13号により、平成28年4月1日以降は、診療報酬において加算等の算定対象となる後発医薬品から除外された。(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として取り扱う)

メトホルミン塩酸塩錠500mgMT「三和」：

令和6年3月5日保医発0305第2号により、令和6年4月1日以降は、診療報酬において加算等の算定対象となる後発医薬品から除外された。(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として取り扱う)

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) 第十八改正日本薬局方解説書, 廣川書店. 2021 : C-5754-C5758
- 2) 社内資料 : メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT 「三和」加速試験
- 3) 社内資料 : メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT 「三和」加速試験
- 4) 社内資料 : メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT 「三和」長期保存試験
- 5) 社内資料 : メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT 「三和」長期保存試験
- 6) 社内資料 : メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT 「三和」無包装安定性試験
- 7) 社内資料 : メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT 「三和」無包装安定性試験
- 8) 社内資料 : メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT 「三和」溶出試験
- 9) 社内資料 : メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT 「三和」溶出試験
- 1 0) 用量反応検討試験(単独療法)(メトグルコ錠 承認年月日:2010年1月20日、CTD2.7.6.15)
- 1 1) 用量反応検討試験(SU 剤併用療法)(メトグルコ錠 承認年月日:2010年1月20日、CTD2.7.6.16)
- 1 2) 長期投与試験(メトグルコ錠 承認年月日:2010年1月20日、CTD2.7.6.18)
- 1 3) 小児患者を対象とした長期投与試験(メトグルコ錠 承認年月日:2014年8月29日、審査報告書)
- 1 4) Lee AJ : Pharmacotherapy. 1996 ; 16 (3) : 327-351 (PMID:8726592)
- 1 5) db/db マウスにおけるメトホルミン塩酸塩の血糖降下作用(メトグルコ錠 承認年月日:2010年1月20日、CTD2.6.2.2)
- 1 6) 単回投与及び食事の影響試験(メトグルコ錠 承認年月日:2010年1月20日、CTD2.7.6.2)
- 1 7) 反復投与試験(メトグルコ錠 承認年月日:2010年1月20日、CTD2.7.6.3)
- 1 8) 社内資料 : メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT 「三和」生物学的同等性試験
- 1 9) 社内資料 : メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT 「三和」生物学的同等性試験
- 2 0) 食直前/食後投与 PK 比較試験(メトグルコ錠 承認年月日:2010年1月20日、CTD2.7.6.8)
- 2 1) 海外薬物相互作用試験(シメチジン)(メトグルコ錠 承認年月日:2010年1月20日、CTD2.7.6.10)
- 2 2) Song IH, et al. : J Acquir Immune Defic Syndr. 2016 ; 72 (4) : 400-407 (PMID:26974526)
- 2 3) Johansson S, et al. : Clin Pharmacokinet. 2014 ; 53 : 837-847 (PMID:25117183)
- 2 4) 海外薬物相互作用試験(グリベンクラミド)(メトグルコ錠 承認年月日:2010年1月20日、CTD2.7.6.9)
- 2 5) 海外薬物相互作用試験(ニフェジピン)(メトグルコ錠 承認年月日:2010年1月20日、CTD2.7.6.11)
- 2 6) 海外薬物相互作用試験(フロセミド)(メトグルコ錠 承認年月日:2010年1月20日、CTD2.7.6.12)
- 2 7) 海外薬物相互作用試験(プロプラノロール)(メトグルコ錠 承認年月日:2010年1月20日、CTD2.7.6.14)
- 2 8) 海外薬物相互作用試験(イブプロフェン)(メトグルコ錠 承認年月日:2010年1月20日、CTD2.7.6.13)
- 2 9) Pentikainen PJ, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1979 ; 16 : 195-202 (PMID:499320)
- 3 0) たん白結合(メトグルコ錠 承認年月日:2010年1月20日、CTD2.6.4.4)
- 3 1) 薬物代謝酵素に対する阻害(メトグルコ錠 承認年月日:2010年1月20日、CTD2.6.4.5)
- 3 2) 薬物輸送トランスポーターの検討(メトグルコ錠 承認年月日:2010年1月20日、CTD2.6.4.6)

- 33) Sambol NC, et al. : J Clin Pharmacol. 1995 ; 35 : 1094-1102 (PMID:8626883)
- 34) 高齢者 PK 比較試験 (メトグルコ錠 承認年月日 : 2010 年 1 月 20 日、CTD2.7.6.6)
- 35) Dubourg J, et al. : Diabetes Obes Metab. 2022 ; 24 (4) : 609-619 (PMID:34866306)
- 36) Tuchmann-Duplessis H, et al. : Compt Rend. 1961 ; 253 : 321-323 (PMID:13778533)
- 37) Gerald GB, et al : Drugs in Pregnancy and Lactation 8th ed. 2008 ; 1155-1159
- 38) Therapeutic Goods Administration, Prescribing medicines in pregnancy database
<<https://www.tga.gov.au/products/medicines/find-information-about-medicine/prescribing-medicines-pregnancy-database>> (2024/3/18 アクセス)

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

- (1) 本剤と同一製剤は外国で発売されていない。
- (2) メトホルミン塩酸塩製剤としては、各国で販売されている。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報 (FDA、オーストラリア分類)^{37, 38)}

本邦における電子添文の特定の背景を有する患者に関する注意「9.5妊婦」「9.6授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA、オーストラリア分類とは異なる。

特定の背景を有する患者に関する注意

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³⁶⁾。また、妊婦は乳酸アシドーシスを起こしやすい。[2.5、8.6、9.4、11.1.1参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験 (ラット) で乳汁中への移行が認められている。

	分類
FDA : Pregnancy Category	B (2008 年)
オーストラリアの分類 : An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	C (2024 年 3 月現在)

参考：分類の概要

<FDA : Pregnancy Category>

B : Either animal-reproduction studies have not demonstrated a fetal risk but there are no controlled studies in pregnant women or animal-reproduction studies have shown an adverse effect (other than a decrease in fertility) that was not confirmed in controlled studies in women in the 1st trimester (and there is no evidence of a risk in later trimesters).
[動物を用いた研究では胎児への危険性は否定されている。しかしながら、ヒト妊婦に関する対照比較研究は実施されていないもの。あるいは、動物を用いた研究で有害作用が証明されているが、ヒト妊婦の対照比較研究では実証されなかったもの。動物の知見にもかかわらず、妊娠期間中に使用した場合の胎児への障害の可能性はうすいであろうもの。]

<オーストラリアの分類 : An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy>

C : Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible.

[その薬理効果によって、胎児や新生児に有害作用を引き起こし、または有害作用を引き起こすことが疑われる薬だが、奇形を引き起こすことはない。これらの効果は可逆的なこともある。]

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) 粉碎

参考情報については、表紙に記載の問い合わせ窓口で個別に照会すること。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

参考情報については、表紙に記載の問い合わせ窓口で個別に照会すること。

2. その他の関連資料

患者用使用説明書

「メトホルミン塩酸塩錠 MT「三和」を服用される方へ」(B5版、1冊20枚綴り、2015年5月作成)

メトホルミン塩酸塩錠 MT「三和」を服用される方へ

メトホルミン塩酸塩錠 MT「三和」は血糖を下げるお薬です。
服用される前に、以下の注意をよく読んでください。

1 メトホルミン塩酸塩錠 MT「三和」の服用方法について

●飲み忘れたときは、その分は服用しないでください。次の服用時にも1回分だけを飲んで、2回分をあわせて飲むことは絶対に避けてください。ただし夕食後の飲み忘れを、夜寝る前に気がついたときは、そのときに服用しても構いません。

●食事がとれないとき、体調が悪いとき、激しい運動を行うとき、検査や手術を受けるときは、服用を中止しなければなりません。詳しい飲み方については、主治医の指導に従ってください。

2 メトホルミン塩酸塩錠 MT「三和」の服用中に気を付けていただきたいこと

(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続くとときは、飲むのをいったんやめ、すぐに医師にご連絡ください。
吐き気・嘔吐 腹痛 下痢 倦怠感 筋肉痛 呼吸が苦しい

(2) 低血糖
次のような症状が現れることがあります。低血糖は軽いうちから糖分をとると治まります。すぐに砂糖やブドウ糖などをとってください。
強い空腹感 力のぬけた感じ、手足のふるえ 頭痛 など

高所作業や自動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。

糖尿病で薬を飲んでることを周囲に知らせる
十分注意していても、場合によっては糖尿病が急に悪化する場合があります。自分自身が糖尿病で薬を飲んでることを周囲の人に知らせてください。また、他の人に糖尿病の薬を処方してあげるときは、必ず主治医に相談してください。

乳酸アシドーシスや低血糖については、裏面の説明もご覧ください。

3 乳酸アシドーシスについて

(1) 乳酸アシドーシスとは
血液中の乳酸が増えて、血液が酸性になった状態です。まれな副作用ですが、早期に発見して治療する必要があります。腎臓、心臓、肺や肝臓に病気がある人、アルコール多飲者、高齢者などで起こしやすいとされています。

(2) 乳酸アシドーシスを予防するためには
メトホルミン塩酸塩錠 MT「三和」をのんでいるときは、定期的に腎臓能や肝臓能の検査が行われます。腎臓に病気のある人、高齢の人では、検査値が低くなる場合があります。

腎臓、心臓、肺や肝臓に病気がある人、飲酒量が多い人、重症の感染症や外傷のある人、手術を受ける予定のある人、または受けたばかりの人、乳酸アシドーシスを起こしたことがある人は主治医に申し出てください。

●症状が現れるときは、発熱や下痢、嘔吐などの異常症状があるとき、食欲がなく食事がとれないときは、急な治療を受け、主治医に相談してください。

●脱水状態にならない様に、日頃から適度な水分摂取を心がけてください。

●お酒を飲まないようにしてください。

●ヨード造影剤を使うレントゲン撮影をするときは、事前に主治医に申し出てください。

●他の医師に何か薬を処方してもらおうときには、すでにメトホルミン塩酸塩錠 MT「三和」を飲んでることを申し出てください。

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危険な状態です。空腹時や、運動中や運動後、就寝前などに起こりやすく、主に以下のような症状が現れます。

異常な空腹感 冷汗 力のぬけた感じ 頭痛・目のちらつき
手足のふるえ ぼんやり感 くらつき

その他の症状として、動悸、呼吸が苦しくなる、悪寒、あくび、顔面蒼白、いつもと人柄が違ったような行動をとるなどがあります。重症の場合はいくらも眠りを失うこともあります。低血糖は危険な状態ですから、起こらないように注意し、もし起こったら、軽いうちに治してしまわなければなりません。

(2) 低血糖を予防するためには
●薬の量や飲み方：主治医の指導を正しく守ってください。勝手に量や飲み方をかえるような自己判断のやり方は危険です。

●食事・運動と飲み方：急に減らしたり、減らしたくないような食事療法はきちんと守ることが大切です。お酒の飲みすぎ、激しい運動、下痢などは低血糖を起こしやすいので注意してください。食事がとれない場合は、主治医に連絡してその旨を伝えてください。

●他の薬を飲むときとの兼ね合い：いっしょに飲むと低血糖を起こすものがあります。何か別の薬を飲むときは、主治医や薬剤師に相談してください。他の医師に何か薬を処方してもらおうときには、すでにメトホルミン塩酸塩錠 MT「三和」を飲んでることを申し出てください。

(3) 低血糖が起こった場合の対応
●軽い低血糖は糖分を食べると治る。砂糖やブドウ糖を持ち歩き、いつでもどこでもとれるように準備しておくにしてください。決して我慢してはいけません。ただし、α-グルコシダーゼ阻害薬(セブリア)、α-グルコース阻害薬(グルコバイン)など、α-グルコース(食品名:ペイスマン)などを併用している場合には、砂糖は不適切です。これらの薬剤は砂糖の消化や吸収を遅らせますので、必ずブドウ糖をとってください。

「メトホルミン塩酸塩錠 MT「三和」を服用される方へ」(B6版、1冊20枚綴り、2019年11月改訂)

メトホルミン塩酸塩錠 MT「三和」を服用される方へ

メトホルミン塩酸塩錠 MT「三和」は血糖を下げるお薬です。
服用される前に、以下の注意をよく読んでください。

1 飲み方について

●飲み忘れたときは、その分は服用しないでください。次の服用時にも1回分だけを飲んで、2回分をあわせて飲むことは絶対に避けてください。ただし夕食後の飲み忘れを、夜寝る前に気がついたときは、そのときに服用しても構いません。

●食事がとれないとき、体調が悪いとき、激しい運動を行うとき、検査や手術を受けるときは、服用を中止しなければなりません。詳しい飲み方については、主治医の指導に従ってください。

2 乳酸アシドーシスについて

血液中の乳酸が増えて、血液が酸性になった状態です。まれな副作用ですが、早期に発見して治療する必要があります。腎臓、心臓、肺や肝臓に病気がある人、アルコール多飲者、高齢者などで起こしやすいとされています。

次のような症状がひどいときまたは続くとときは、飲むのをいったんやめ、すぐに医師にご連絡ください。
吐き気・嘔吐 腹痛 下痢 倦怠感 筋肉痛 呼吸が苦しい

脱水を予防するため、適度に水分をとるよう心がけてください。

お酒を飲まないでください。

次のときには、メトホルミン塩酸塩錠 MT「三和」をのんで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
ヨード造影剤と呼ばれる薬を使う検査や治療を受けるとき
※造影CT、尿路造影、血管造影など
何か別の薬をもらうとき

この注意は、必ず家族や周囲の方にも知らせておいてください

3 低血糖について

低血糖とは
血液中の糖分が少なくなりすぎた危険な状態です。空腹時や、運動中や運動後、就寝前などに起こりやすく、主に以下のような症状が現れます。

異常な空腹感 冷汗 力のぬけた感じ 頭痛・目のちらつき
手足のふるえ ぼんやり感 くらつき

◆「異常な空腹感・冷汗・手足のふるえ・力のぬけた感じ・頭痛・くらつき」などの低血糖症状がみられたときには、すぐに砂糖やブドウ糖をとってください。

◆α-グルコシダーゼ阻害薬と呼ばれる薬をのんでいる場合には、砂糖の消化や吸収を遅らせますので、必ずブドウ糖をとってください。

◆砂糖やブドウ糖をとれば通常5分以内に症状は改善しますが、よくなるにはすぐに医師にみてもらおうようにしてください。

◆高所作業や自動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ります。特に注意してください。

株式会社 三和化学研究所
RMP SKK

「メトホルミン塩酸塩錠 250mg・500mgMT「三和」服用中の注意点（小児の患者さん向け指導箋）」
 (A5版、1冊20枚綴り、2015年8月作成)

メトホルミン塩酸塩錠 MT「三和」
 を服用されている方へ

**あなたがのおくすりは
 血糖値を下げるおくすりです。**

*** おくすりのみかた ***

- 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。
- のみ忘れてしまったときは、1回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。

！ 低血糖に注意しましょう

◎血糖値が低くなりすぎると、強い空腹感、力のぬけた感じ、冷や汗、手足のふるえ、頭痛などの低血糖症状が起きることがあります。その場合はすぐに砂糖やブドウ糖をとりましょう。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、自転車で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があります。

！ 乳酸アシドーシスという副作用をおこさないために

◎熱があるとき、下痢（げり）や嘔吐（おうと）があるとき、食欲がなく食べられないときは、おくすりをのむのをいったんやめてお医者さんまたは薬剤師さんに相談しましょう。

◎適度に水分を取りましょう。

メトホルミン塩酸塩錠 MT「三和」
 をのむときに気をつけること
保護者の方へ

このお薬では、低血糖、乳酸アシドーシスといった副作用がおこることがあります。保護者の皆様には、下記内容を良く読んでいただき、日ごろから注意深く観察し、気になる症状がある場合は、すぐに医師にみてもらうようにしてください。

◆**低血糖**

- 患者さんに「強い空腹感、力のぬけた感じ、冷や汗、手足のふるえ、頭痛」などの低血糖症状がみられたり、「ホッ」としている、うとうとしている、ろれつが回らないなどの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。
- α-グルコシダーゼ阻害薬と呼ばれる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、あらかじめ医師または薬剤師に確認してください。
- 砂糖やブドウ糖をとれば通常5分以内に症状は改善しますが、よくなるいときや「意識がなくなる、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。

◆**乳酸アシドーシス**

- まれに乳酸アシドーシスという治療が必要な副作用がおこることがあります。症状は、吐き気、嘔吐、腹痛、下痢、筋肉痛、呼吸が苦しい、などです。これらの症状がひどいときまたは続くときは、すぐに医師にみてもら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。発熱、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。このようなときは、メトホルミン塩酸塩錠MT「三和」をの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。
- 次のときにはメトホルミン塩酸塩錠MT「三和」をのんで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 ヨード造影剤と呼ばれる薬を使う検査や治療を受けるとき 何か別の薬をもらうとき

主治医または薬剤師の連絡先

作成：株式会社 三和化学研究所

「メトホルミン塩酸塩錠 250mg・500mgMT「三和」服用中の注意点－乳酸アシドーシスを避けるために－」
 (A6版、1冊20枚綴り、2015年6月作成)

**メトホルミン塩酸塩錠MT「三和」を
 飲んでいる間は
脱水に注意して下さい**

！ まれに乳酸アシドーシスという治療が必要な副作用が起こることがあります。**！**

脱水状態では乳酸が蓄積しやすくなりますので、乳酸アシドーシスの発現、重症化を予防するために、次のことに注意してください。

次の状態の時には脱水を起こすことがありますので、メトホルミン塩酸塩錠MT「三和」を飲むのをいったんやめて、医師または薬剤師に連絡してください。

下痢、嘔吐（おうと） 食欲がなく食事がとれない 熱がある

脱水を予防するため、適度に水分をとるよう心がけてください。

お酒を飲みすぎないでください。

次のときには、**メトホルミン塩酸塩錠MT「三和」をのんで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 ヨード造影剤と呼ばれる薬を使う検査や治療*を受けるとき 何か別の薬をもらうとき

*造影CT、尿路造影、血管造影など

メトホルミン塩酸塩錠MT「三和」をのんでいるときは、定期的に腎機能や肝機能の検査が行われます。腎臓に病気のある人、高齢の人では、検査の回数が多くなる場合があります。

吐き気、嘔吐、腹痛、下痢、筋肉痛、呼吸が苦しい
 などの症状が、**ひどいときまたは続くときは、すぐに受診**してください。

主治医または薬剤師の連絡先