

**2019年6月改訂(第11版)
*2018年2月改訂劇薬
処方箋医薬品^{注)}

ビッグアナイド系経口血糖降下剤

日本薬局方 メトホルミン塩酸塩錠

メトグルコ[®]錠250mgメトグルコ[®]錠500mgMETGLUCO[®]日本標準商品分類番号
873962

	錠250mg	錠500mg
承認番号	22200AMX00234	22400AMX01367
薬価収載	2010年4月	2013年5月
販売開始	2010年5月	2013年8月
再審査結果	2015年12月	
国際誕生	1959年3月	

貯法：室温保存
使用期限：外箱等に記載^{注)} 注意-医師等の処方箋により使用すること**【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〕

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) 本剤の成分又はビッグアナイド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者

■組成・性状

販売名	メトグルコ錠250mg			メトグルコ錠500mg			
有効成分	1錠中メトホルミン塩酸塩 250mg			1錠中メトホルミン塩酸塩 500mg			
添加物	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400、マクロゴール6000、タルク			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400、マクロゴール6000、タルク			
色・剤形	白色～帯黄白色の割線入りのフィルムコート錠			白色～帯黄白色の割線入りのフィルムコート錠			
外形							
大きさ	直径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)	長径(mm)	短径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)
	9.1	4.0	270.5	15.8	7.3	5.7	538
識別コード	DS271			DS272			

■効能・効果**2型糖尿病**

ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。

(1) 食事療法・運動療法のみ

(2) 食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用

■用法・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750～1,500mg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。

****【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/1.73m²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。〔「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	1,500mg
30 ≤ eGFR < 45	750mg

■使用上の注意

1. 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]

2. 重要な基本的注意

- ** (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]
 - 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ヵ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。

3. 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。[「薬物動態」の項参照]

** (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)	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(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。
	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。	
	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。

	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
* (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	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。
(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。

	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
** (4)	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。

4. 副作用

本剤の承認時までの臨床試験において、成人では640例中409例(63.9%)、小児では37例中19例(51.4%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は成人では下痢(40.9%)、悪心(15.2%)、食欲不振(12.3%)、腹痛(10.5%)等、小児では下痢(29.7%)、悪心(18.9%)、腹痛(10.8%)等であった。(承認時)

特定使用成績調査(長期使用に関する調査)において、1219例中66例(5.4%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は下痢(1.3%)等であった。(再審査終了時)

(1)重大な副作用^{注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。

②低血糖(1～5%未満)

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。〔「臨床成績」の項参照〕

③肝機能障害、黄疸(頻度不明)

AST(GOT)、ALT(GPT)、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。

(2)その他の副作用^{注1)}

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。

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
消化器 ^{注2)}	下痢(15.3%)、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、掻痒	
肝臓		肝機能異常		
腎臓			BUN上昇、クレアチニン上昇	

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
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) 頻度は本剤の国内臨床試験及び特定使用成績調査(長期使用に関する調査)の集計結果による。

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。

5. 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(「薬物動態」の項参照)。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多く報告されており、予後も不良であることが多いため、本剤投与の適否をより慎重に判断すること。〔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。〕
- (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。

6. 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¹⁾。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。〕

7. 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。

8. 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。

9. 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。〕

10. その他の注意

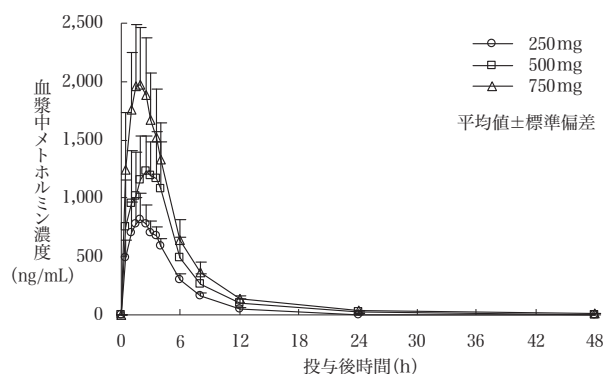
インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある。

■薬物動態

1. 血漿中濃度

(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血漿中メトホルミン濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。



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

平均値±標準偏差

(2) 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、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。

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

平均値±標準偏差

(3) 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。

(4) 生物学的利用率(外国人データ)

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²⁾。

2. 血漿蛋白結合率

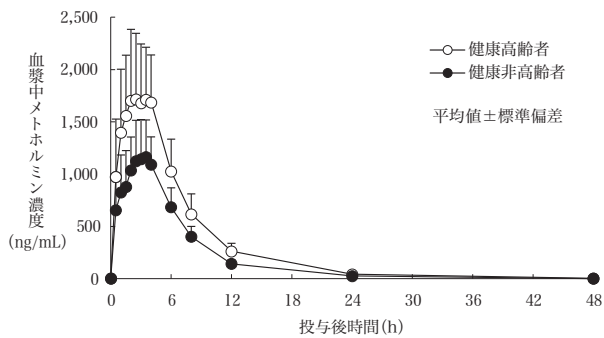
1.1～2.8%(in vitro、ヒト血漿、0.1～100μg/mL、限外ろ過法)

3. 代謝・排泄

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。健康成人(外国人)3例にメトホルミン塩酸塩500mgを単回経口投与したとき、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²⁾。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)。また、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。

4. 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血漿中メトホルミン濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。



	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₄₈ (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)
健康高齢者(12例)	2.5 ± 1.1	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

平均値±標準偏差

5. 小児³⁾

小児2型糖尿病患者を対象とした長期投与試験において、メトホルミン塩酸塩を1日2〜3回に分割して、500〜2,000mg/日を投与したときの血漿中濃度173点を用いて、ポピュレーションPK解析を実施した。最終モデルから得られた母集団平均パラメータ(推定値±標準誤差)は、見かけのクリアランスが $69.9 \pm 3.96 \text{ L/h}$ 、見かけの分布容積が $525 \pm 52.1 \text{ L}$ 、吸収速度定数が $1.98 \pm 0.563 \text{ h}^{-1}$ であり、これらを用いて、小児2型糖尿病患者の薬物動態パラメータを推定した結果は、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 ± 2,814	5.4 ± 1.7
500mg(36例)	1.5 ± 0.0	1,042 ± 237	10,191 ± 5,629	5.4 ± 1.7

平均値±標準偏差

**6. 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： $>90 \text{ mL/min}$)、軽度(クレアチニンクリアランス： $61 \sim 90 \text{ mL/min}$)及び中等度(クレアチニンクリアランス： $31 \sim 60 \text{ mL/min}$)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⁴⁾。

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

平均値±標準偏差

CL_R：腎クリアランス

7. 薬物相互作用

(1) シメチジンとの併用(外国人データ)

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C_{max}が約60%上昇し、AUC₀₋₂₄が約40%増加した。

*(2) ドルテグラビルとの併用(外国人データ)⁵⁾

健康成人に対し本剤とドルテグラビル50mg/日及び100mg/日を併用して反復投与した場合、メトホルミンのC_{max}がそれぞれ66%及び111%上昇し、AUCがそれぞれ79%及び145%増加した。

*(3) バンデタニブとの併用(外国人データ)⁶⁾

健康成人に対し本剤とバンデタニブを併用して単回投与した場合、メトホルミンのC_{max}及びAUC_{0-∞}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。

(4) その他の薬剤との併用(外国人データ)

2型糖尿病患者に対し本剤とグリベンクラミドを併用した場合、グリベンクラミドのC_{max}が約37%低下し、AUC_{0-∞}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。

■ 臨床成績

1. 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(NGSP)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。

注)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(GOT)又はALT(GPT)が基準値上限の2.5倍以上の患者、肝硬変患者
- ・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。)

治療効果不十分例を対象とした二重盲検比較試験の結果は以下のとおりであった。

(1) 食事療法・運動療法で効果不十分な2型糖尿病⁷⁾

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(NGSP)値(平均値±標準偏差、以下同様)はそれぞれ $0.67 \pm 0.64 \%$ (106例)、 $1.07 \pm 0.68 \%$ (106例)低下した。低血糖症の副作用は認められなかった。

(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⁸⁾

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(NGSP)値はそれぞれ $0.74 \pm 0.68 \%$ (102例)、 $1.22 \pm 0.75 \%$ (103例)低下した。低血糖症の副作用は、それぞれ9.8%(10/102例)、21.2%(22/104例)に発現した。

治療効果不十分例を対象とした長期投与試験の結果は以下のとおりであった。

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(NGSP)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(NGSP)値は $1.30 \pm 0.78 \%$ (165例)低下した。HbA1c(NGSP)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。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⁹⁾。

また、2型糖尿病患者を対象とした臨床試験において本剤が投与された640例のeGFR別副作用の発現割合は、 $90 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 以上で61.4%(135/220例)、 $60 \sim 90 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 未満で64.9%(253/390例)、 $30 \sim 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 未満で70.0%(21/30例)であった。

2. 小児

小児2型糖尿病患者を対象とした長期投与試験^{注)¹⁰⁾}において、HbA1c(NGSP)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。低血糖症の副作用は認められなかった。

注)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 1.0 mg/dL (酵素法)を超える腎機能障害を有する患者
- ・投与前のAST(GOT)又はALT(GPT)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
- ・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 $44.4 \sim 112.0 \text{ kg}$ 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(NGSP)値(平均値±標準偏差、以下同様)は24週間投与で $0.76 \pm 0.58 \%$ (14例)低下した。52週継続例では $0.71 \pm 0.69 \%$ (10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(NGSP)値は24週間投与で $0.40 \pm 1.87 \%$ (4例)低下した。52週継続例では $0.45 \pm 0.78 \%$ (2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(NGSP)値は24週間投与で $0.98 \pm 1.62\%$ (17例)低下した。52週継続例では $0.65 \pm 1.17\%$ (13例)低下した。

■薬効薬理

1. 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。

2. 作用機序¹⁾

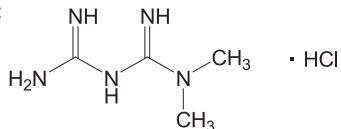
主に肝臓における糖新生を抑制し、膵β細胞のインスリン分泌を介することなく血糖降下作用を示す。また、末梢組織における糖取り込みの促進、小腸における糖吸収の抑制等も知られている。

■有効成分に関する理化学的知見

一般名：メトホルミン塩酸塩(Metformin Hydrochloride)

化学名：1,1-Dimethylbiguanide monohydrochloride

構造式：



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

分子量：165.62

性 状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。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。

融 点：約221℃(分解)

■取扱い上の注意

1. 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。〕
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。〕

■包装

メトグルコ錠250mg：[PTP]100錠(10錠×10)、
1,000錠(10錠×100)
[バラ]500錠

メトグルコ錠500mg：[PTP]100錠(10錠×10)、
1,000錠(10錠×100)
[バラ]500錠

**■主要文献

- 1) Tuchmann-Duplessis, H. et al. : Compt. Rend., 253 : 321, 1961
- 2) Pentikäinen, P.J. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 16 : 195, 1979
- 3) 大日本住友製薬資料：小児患者を対象とした長期投与試験における母集団薬物動態解析
- 4) Sambol N.C. et al. : J.Clin.Pharmacol., 35 : 1094, 1995
- *5) Song I.H. et al. : J Acquir Immune Defic Syndr., 72 : 4, 400, 2016
- *6) Johansson, S. et al. : Clin Pharmacokinet., 53 : 837, 2014
- 7) 大日本住友製薬資料：用量反応検討試験(単独療法)
- 8) 大日本住友製薬資料：用量反応検討試験(SU剤併用療法)
- 9) 大日本住友製薬資料：長期投与試験
- 10) 大日本住友製薬資料：小児患者を対象とした長期投与試験
- 11) Lee, A.J. : Pharmacotherapy, 16 : 327, 1996

■文献請求先、製品に関するお問い合わせ先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。
大日本住友製薬株式会社
〒541-0045 大阪市中央区道修町2-6-8

くすり情報センター
TEL 0120-034-389

製造販売元

大日本住友製薬株式会社

大阪市中央区道修町2-6-8

提携

Merck Santé (フランス)