

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 2008 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

グリコラン[®]錠250mg

Glycoran[®] Tablets 250mg

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	1錠中メトホルミン塩酸塩250mgを含有
一般名	和名:メトホルミン塩酸塩 洋名:Metformin Hydrochloride
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:2006年8月4日 薬価基準収載年月日:2006年12月8日 発売年月日:1961年3月20日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元:日本新薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本新薬株式会社 製品情報担当 TEL 0120-321-372 FAX 075-321-9061 医療関係者向けホームページ http://www.nippon-shinyaku.co.jp/medicine/medicine_conts/

本IFは2018年2月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ<http://www.info.pmda.go.jp/>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年が経過した現在、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新たなIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

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。
- ② IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ① IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ② IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」(以下、「IF記載要領2008」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2008」は、平成21年4月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF記載要領2008」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2008」においては、従来の主にMRIによる紙媒体での提供に替え、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、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRIに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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、今後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。

(2008年9月)

目 次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	7
1. 開発の経緯	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	7
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 薬理作用	7
II. 名称に関する項目	2	VII. 薬物動態に関する項目	8
1. 販売名	2	1. 血中濃度の推移・測定法	8
2. 一般名	2	2. 薬物速度論的パラメータ	9
3. 構造式又は示性式	2	3. 吸 収	9
4. 分子式及び分子量	2	4. 分 布	9
5. 化学名(命名法)	2	5. 代 謝	10
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	6. 排 泄	10
7. CAS 登録番号	2	7. 透析等による除去率	10
III. 有効成分に関する項目	3	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	11
1. 物理化学的性質	3	1. 警告内容とその理由	11
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	11
3. 有効成分の確認試験法	3	3. 効能又は効果に関連する 使用上の注意とその理由	11
4. 有効成分の定量法	3	4. 用法及び用量に関連する 使用上の注意とその理由	11
IV. 製剤に関する項目	4	5. 慎重投与内容とその理由	12
1. 剤 形	4	6. 重要な基本的注意と その理由及び処置方法	12
2. 製剤の組成	4	7. 相互作用	13
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4	8. 副作用	15
4. 製剤の各種条件下における安定性	4	9. 高齢者への投与	17
5. 調製法及び溶解後の安定性	4	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	17
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	5	11. 小児等への投与	17
7. 溶出性	5	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	17
8. 生物学的試験法	5	13. 過量投与	17
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	5	14. 適用上の注意	17
10. 製剤中の有効成分の定量法	5	15. その他の注意	17
11. 力 価	5	16. その他	18
12. 混入する可能性のある夾雑物	5	IX. 非臨床試験に関する項目	19
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	5	1. 薬理試験	19
14. その他	5	2. 毒性試験	19
V. 治療に関する項目	6		
1. 効能又は効果	6		
2. 用法及び用量	6		
3. 臨床成績	6		

X. 管理的事項に関する項目	20
1. 規制区分	20
2. 有効期間又は使用期限	20
3. 貯法・保存条件	20
4. 薬剤取扱い上の注意点	20
5. 承認条件等	20
6. 包装	20
7. 容器の材質	20
8. 同一成分・同効薬	20
9. 国際誕生年月日	20
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	20
11. 薬価基準収載年月日	21
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	21
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	21
14. 再審査期間	21
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	21
16. 各種コード	21
17. 保険給付上の注意	21
XI. 文献	22
1. 引用文献	22
2. その他の参考文献	22
XII. 参考資料	23
1. 主な外国での発売状況	23
2. 海外における臨床支援情報	24
XIII. 備考	26
その他の関連資料	26

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

中世からヨーロッパでは、湿地や低地に分布する多年草マメ科植物のガレガソウ(別名:フレンチライラックあるいはGoat's rue、学名: *Galega officinalis* L.)に多尿や口渇などの糖尿病症状を緩和する作用があることが知られていた。1918年にその植物の抽出物であるグアニジンの血糖降下作用が報告され、1950年代にはグアニジン誘導体であるピグアナイド系薬剤のフェンホルミン、ブホルミン、メトホルミンが経口糖尿病用剤として相次いで開発された。1970年代後半、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。一方、メトホルミンは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、1990年代後半にアメリカで有効性と安全性が再評価され、イギリスの大規模臨床試験(United Kingdom Prospective Diabetes Study:UKPDS)においても有用性が確認された。本剤は「グリコラン錠」として1961年に承認、発売され、1993年3月に再評価結果が公表された。2006年8月に医療事故防止対策のための名称変更により、「グリコラン錠250mg」として新たな製造販売承認を得た。2007年12月に素錠からフィルムコーティング錠への剤型変更を行った。これまで、国内においてはメトホルミンの効能・効果、用法・用量には「SU剤が効果不十分な場合あるいは副作用等により使用不適当な場合に限る」という使用制限があり、単独で使用することはできなかった。しかし、欧米では使用制限が加えられることなく、2型糖尿病治療の第一選択薬に位置づけられ、幅広く処方されている。そのため、欧米での実績を踏まえ、国内においても使用制限を見直すことを目的として、国内外の添付文書、糖尿病治療ガイドライン、臨床試験成績等の情報を収集し、検討したところ、メトホルミンの単独療法は日本人2型糖尿病患者に対して有効であり、安全性についても臨床特に関心ないと考えられた。これらの知見は「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて」(平成11年2月1日付研第4号、医薬審第104号)に該当すると考え、臨床試験を実施することなく、当該通知に基づく承認事項一部変更承認申請(効能・効果及び用法・用量の変更)を大日本住友製薬株式会社と共同で行い、医学上公知であるとして2009年5月に承認を受けた。

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。
2. 体重の増加を助長しない(マウス・*in vivo*)。
3. 原薬の苦みをマスクしたフィルムコーティング錠である。
4. 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、横紋筋融解症が認められている。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

グリコラン錠 250mg

(2) 洋名

Glycoran Tablets 250mg

(3) 名称の由来

グリコーゲン(glycogen)に由来する。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

メトホルミン塩酸塩

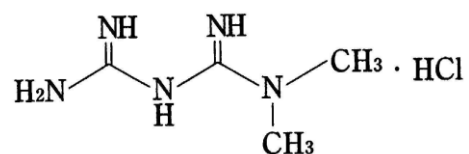
(2) 洋名(命名法)

Metformin Hydrochloride

(3) ステム

ビグアナイド系薬剤: -formin

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$

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

塩酸ジメチルビグアナイド

治験番号: LA6023(フランスでの管理番号)

7. CAS登録番号

1115-70-4

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

水に溶けやすく、酢酸(100)にやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくい。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点: 約 221°C(分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa=12.4(第二アミノ基)

(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を水に加えて溶かし、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

[試験項目] 外観、乾燥減量、定量値

保存条件	保存形態	保存期間	結果
室温	褐色ビン	92ヵ月	変化なし

3. 有効成分の確認試験法

日本薬局方(日局)「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

日局「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、規格及び性状

区別：錠剤(フィルムコーティング錠)

性状：両面に割線を施した白色の円形の錠剤である。

表	裏	側面	色調	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
			白色	9.1	4.5	278

(2) 製剤の物性

(3) 識別コード

Ⓜ 302(錠剤及びPTPシートに表示)

(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

1錠中 メトホルミン塩酸塩250mgを含有。

(2) 添加物

D-マンニトール、トウモロコシデンプン、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、プロピレングリコール、酸化チタン、カルナウバロウ

(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

4. 製剤の各種条件下における安定性

試験項目]性状、確認試験、純度試験、溶出、含量

保存条件	保存形態	保存期間	結果
40°C75%RH	PTP包装及び ポリエチレン瓶包装	3ヵ月	変化なし

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)

オルメサルタン メドキシミル製剤(販売名:オルメテック)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。

7. 溶出性

[方法]日局「一般試験法 溶出試験法第2法」

条件:回転数 50 rpm

試験液 水

[結果]溶出率80%以上(溶出開始15分後)

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

日局「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

日局「メトホルミン塩酸塩錠」の定量法による。

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14. 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

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日量500mgより開始し、1日2～3回食後に分割経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、1日最高投与量は750mgとする。

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

グリコラン錠の臨床試験は、2,616例を対象として、単独あるいは他剤との併用投与により検討し、有効性を著効、有効、やや有効、無効、悪化、不明の6段階で評価した。有効率(著効および有効の割合)は、63.7%(1,666/2,616)であった。(再評価申請資料)

(3) 臨床薬理試験: 忍容性試験

該当資料なし

(4) 探索的試験: 用量反応探索試験

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)

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

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

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。以下のものが血糖降下作用の主要な作用として提唱されている¹⁾。

1. 肝での糖新生抑制
2. 末梢での糖利用促進
3. 腸管からのグルコース吸収抑制

メトホルミンは、AMP キナーゼ (AMPK)[※]を活性化し、それを介して肝臓における糖産生の抑制作用や筋肉における糖取込み増強作用を示すことが報告されている(ラット)²⁾。

※AMPK[AMP-activated protein kinase]:細胞内で5'-AMPにより活性化を受けるセリン・スレオニンキナーゼであり、細胞内のエネルギー状態に応じて代謝酵素を制御する”マスター酵素”の一つと考えられている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. 血糖低下作用

メトホルミン塩酸塩は、各種動物(マウス^{3),4)}、ラット^{5),6)}、ウサギ⁶⁾等)において血糖低下作用を示す。この血糖低下作用はエタノール(ウサギ⁷⁾)、クロルプロマジン、クロルプロチキセン(ラット⁵⁾)により抑制され、水素化麦角アルカロイド(ウサギ⁸⁾)により増強される。

2. 体重ならびに摂餌量に及ぼす影響

メトホルミン塩酸塩は2型糖尿病モデルマウスにおいて、体重を変化させず、摂餌量を有意に抑制する⁴⁾。

3. 血清リポ蛋白コレステロール値に及ぼす影響

メトホルミン塩酸塩は2型糖尿病モデルマウスにおいて、HDLコレステロール値を変化させずに、カイロミクロンコレステロール値及びVLDL+LDLコレステロール値を有意に低下させる⁴⁾。

(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

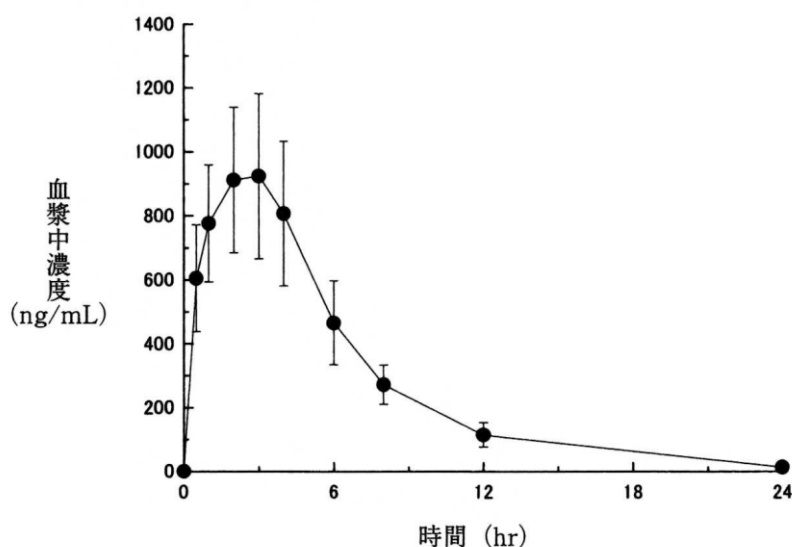
(2) 最高血中濃度到達時間

投与後 2.36 ± 0.96 時間⁹⁾

(実測値から算出した値; 平均値±標準偏差、n=21)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

健康成人21例に本剤1錠(メホルミン塩酸塩250mg)を空腹時に経口投与した場合、血漿中未変化体濃度は投与後約2.4時間で最高値に達し、その後、約3.6時間の半減期で消失した⁹⁾。



健康成人に空腹時にグリコラン錠 250mg を経口投与した後の血漿中未変化体濃度(平均値±標準偏差、n=21)

薬物動態パラメータ

Dose (mg/body)	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
250	2.36 ± 0.96	997 ± 255	6680 ± 1410	3.61 ± 0.54

平均値±標準偏差、n=21

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

<参考>海外のデータ

食事により本剤の吸収は減少し、C_{max}は40%、AUCは25%低下する¹⁰⁾。

「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 7. 相互作用」の項参照。

(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) コンパートメントモデル

該当資料なし

(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

<参考>海外のデータ

52±5%(平均値±標準偏差)¹¹⁾

(4) 消失速度定数

健康成人男子21例に本剤1錠を投与した後の血漿中濃度の消失相から算出した消失速度定数は、0.196±0.025 (1/hr:平均±標準偏差)であった⁹⁾。

(5) クリアランス

<参考>海外のデータ

7.62±0.30 mL/min./kg(平均値±標準偏差)

ただし、腎疾患患者及び高齢者では低下する¹¹⁾。

(6) 分布容積

<参考>海外のデータ

1.12±0.08 L/kg(平均値±標準偏差)¹¹⁾

(7) 血漿蛋白結合率

蛋白結合しない¹²⁾。

3. 吸収

主に小腸から吸収される¹²⁾。

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

(3) 乳汁への移行性

<参考>海外のデータ

メトホルミンが乳汁中に低濃度移行するという報告がある¹³⁾。

(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

＜参考＞海外のデータ

体内で代謝されず、未変化体のまま尿中に排泄される¹²⁾。

(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

該当しない(メトホルミンは生体内で代謝されない)

(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

＜参考＞海外のデータ

尿中に排泄される¹²⁾。

(2) 排泄率

＜参考＞海外のデータ

尿中排泄率: 99.9±0.5%(平均値±標準偏差)¹¹⁾

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

＜参考＞海外のデータ

メトホルミンは血液透析によって効率よく除去されるので、メトホルミンによる乳酸アシドーシス患者に透析を行うと、代謝性アシドーシスは中和される¹⁴⁾。

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] また、重篤な低血糖を起こすことがある。用法・用量、使用上の注意に特に留意すること。

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.次に示す状態の患者

[乳酸アシドーシスを起こしやすい。]

(1)乳酸アシドーシスの既往

(2)腎機能障害(軽度障害も含む)

[腎臓における本剤の排泄が減少する。]

(3)透析患者(腹膜透析を含む)

[高い血中濃度が持続するおそれがある。]

(4)肝機能障害

[肝臓における乳酸の代謝能が低下する。]

(5)ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓など心血管系、肺機能に高度の障害のある患者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態

[乳酸産生が増加する。]

(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。]

(7)脱水症、脱水状態が懸念される下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者

(8)高齢者(「高齢者への投与」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

該当しない

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)感染症

[乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。]

(4)「相互作用」(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。]

(5)他の糖尿病用薬を投与中の患者

(「相互作用」、「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

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ので、以下の内容を患者及びその家族に十分指導すること。

1)過度のアルコール摂取を避けること。

(「禁忌」の項参照)

2)発熱、下痢、嘔吐、食事摂取不良等により脱水状態が懸念される場合には、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)

3)乳酸アシドーシスの初期症状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)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。

(「相互作用」の項参照)

(3)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。

(「相互作用」の項参照)

(4)腎機能障害のある患者では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。投与開始前及び投与中は腎機能や患者の状態に十分注意して投与の適否を検討すること。腎機能は、eGFRや血清クレアチニン値等を参考に判断すること。

(5)**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。

(6)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。

(7)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。

(8)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。

(9)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。

(解説)

(2)海外の添付文書やガイドラインの記載、造影剤による腎機能障害の一般的な経過等を考慮し、検査を行う際のメトホルミンの中止・再開の方法を「重要な基本的注意」に追記した。

海外のガイドライン

・ESUR Guidelines on Contrast Media version7.0, European Society of Urogenital Radiology,2009

・MANUAL ON CONTRAST MEDIA VERSION 6, American College of Radiology,2008

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(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。
	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。
(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。

	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。	
(4)	シメチジン ドルテグラビル 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(OCT2)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。

(解説)

・ヨード造影剤

海外の添付文書ではヨード造影剤との併用は「禁忌／併用禁忌」とされているが、海外の最新のガイドラインでは「検査前のeGFRが60mL/min/1.73m²以上の患者ではメトホルミンの投与を継続できる」と変更されたものもあることを勘案し、「禁忌／併用禁忌」ではなく、「併用注意」に「本剤の投与を一時的に中止すること」を記載した。

海外のガイドライン

- ・ESUR Guidelines on Contrast Media version7.0, European Society of Urogenital Radiology,2009
- ・MANUAL ON CONTRAST MEDIA VERSION 6, American College of Radiology,2008

・ドルテグラビル(海外のデータ)

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¹⁸⁾。

・バンデタニブ(海外のデータ)

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¹⁹⁾。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

副作用

総症例2,455例中、副作用の報告されたものは525例(21.38%)であり、その主なものは下痢170例(6.92%)、食欲不振80例(3.26%)、腹痛52例(2.12%)、悪心41例(1.67%)等の消化器症状である。

(再評価結果時)

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

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)、Al-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

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。

種類 \ 頻度	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
消化器*	下痢	食欲不振、腹痛、悪心、嘔吐、腹部膨満感、便秘	消化不良等	胃炎、胃腸障害、放屁増加
血液				貧血、白血球減少、血小板減少、白血球増加、好酸球増加
過敏症**		発疹等		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				CK(CPK)上昇、ケトーシス、乳酸上昇、血中カリウム上昇、血中尿酸増加
その他		全身倦怠感*、頭痛、頭重	眠気	筋肉痛*、めまい・ふらつき、味覚異常、浮腫、動悸、発汗、脱力感、空腹感、ビタミンB ₁₂ 減少***

*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。

**投与を中止すること。

***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

	国内	外国	計
調査症例数	1,011	1,003	2,014
副作用等発現症例数	233	304	537
副作用等発現件数	304	377	681
副作用等発現症例率	23.05%	30.31%	26.66%

副作用等の種類	副作用等発現件数(%)		計
	国内	外国	
胃腸障害	67(6.63)	179(17.85)	246(12.21)
下痢	77(7.62)	75(7.48)	152(7.55)
軟便	27(2.67)	—	27(1.34)
便秘	4(0.40)	—	4(0.20)
食欲不振	43(4.25)	34(3.39)	77(3.82)
悪心	19(1.88)	18(1.79)	37(1.84)
嘔吐	4(0.40)	17(1.69)	21(1.04)
腹部痛	12(1.29)	27(2.69)	39(1.94)
胃痛	3(0.30)	—	3(0.15)
胃、腹部膨満感	22(2.18)	—	22(1.09)
胃、腹部不快感	4(0.40)	—	4(0.20)
胸やけ	—	1(0.10)	1(0.05)
消化不良	—	1(0.10)	1(0.05)
腹鳴	1(0.10)	—	1(0.05)
るい瘦(体重減少)	—	18(1.79)	18(0.89)
全身倦怠感	5(0.49)	—	5(0.25)
頭痛(頭重)	4(0.40)	—	4(0.20)
喉頭部異物感	1(0.10)	—	1(0.05)
発疹	3(0.30)	—	3(0.15)
蕁麻疹	1(0.10)	2(0.20)	3(0.15)
クインケ浮腫	—	2(0.20)	2(0.10)
眩暈	2(0.20)	—	2(0.10)
黄疸	2(0.20)	—	2(0.10)
低血糖による不快感	—	1(0.10)	1(0.05)
手指しびれ感	1(0.10)	—	1(0.05)
霧視	1(0.10)	—	1(0.05)
眠気	1(0.10)	—	1(0.05)
発熱	—	1(0.10)	1(0.05)
発汗	—	1(0.10)	1(0.05)

(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

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

- 1.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。
- 2.過敏症(発疹、そう痒等)があらわれた場合には投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

高齢者への投与

一般に高齢者では腎・肝機能等が低下している。腎機能低下による本剤の排泄の減少、肝機能低下による乳酸の代謝能の低下が乳酸アシドーシスをあらわれやすくすることがあるので、高齢者には投与しないこと。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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。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。]

11. 小児等への投与

小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は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

該当しない

13. 過量投与

過量投与

症状:乳酸アシドーシスが起ることがある。〔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。

14. 適用上の注意

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。]

15. その他の注意

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。

16. その他

「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン」¹⁵⁾において、ビグアナイド薬は「ミトコンドリアDNA異常症の患者には用いるべきではない」旨、記載されている。

(ミトコンドリアDNA異常症では、ミトコンドリアにおける遺伝子変異により酸化的リン酸化及びATP合成が阻害されるため、血中の乳酸値が上昇する可能性がある。このため、ミトコンドリアDNA異常症の患者は、乳酸アシドーシス発現のリスクが高いと考えられる。)

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

1. ウサギに経口又は皮下投与した場合、血圧及び呼吸に影響を及ぼさなかった。
2. ウサギ、ラット及びモルモットの摘出腸管に対し、非常に高濃度を適用した場合以外、何らの影響も及ぼさなかった。
3. イヌに50~100mg/kgを静脈内投与した場合、アトロピンによって抑制されない降圧作用が認められた。また、コリン作動性降圧作用を増強し、アドレナリン作動性昇圧作用を減弱させた。
4. 冠血流量(ランゲンドルフ法)には変化を認めなかった。
5. ウサギ及びモルモットにおいて、体温低下作用は認められなかった。
6. マウス及びラットにおいて、鎮痛作用ならびに局所麻酔作用は認められなかった。

(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

LD₅₀(mg/kg)¹⁶⁾

投与経路 動物種	経口	皮下	静脈内
マウス	3500	225	200
ラット	1000	500	—
モルモット	500	150	—
ウサギ	350	150	—

(2) 反復投与毒性試験

メホルミン塩酸塩をラットに125mg/kg(経口)を1年間、ウサギに100mg/kg(経口)及び50mg/kg(皮下)をそれぞれ1年間投与した場合、成長は正常であり、血液像及び諸臓器の病理組織所見に異常は認められなかった。また、イヌに50mg/kg(皮下)を2年間投与した場合、広汎な生化学的及び組織学的所見は正常であった¹⁶⁾。

(3) 生殖発生毒性試験

メホルミン塩酸塩をラットに500又は1000mg/kg、妊娠第1日目より12日間、1日1回経口投与した場合、両投与群において、死亡胎児及び奇形胎児が認められた¹⁷⁾。

(4) その他の特殊毒性

ラット、マウスにおいて発癌性は認められなかった。エームズ試験、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)、*in vivo*小核試験(マウス骨髄)において、変異原性は認められなかった¹⁰⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤: グリコラン錠 250mg 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

有効成分: メホルミン塩酸塩 劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限: 3年

3. 貯法・保存条件

気密容器、室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

本剤とオルメサルタン モドキソミル製剤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。]

(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 14. 適用上の注意」の項参照。

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

PTP: 100錠、210錠、1000錠

バラ: 500錠

7. 容器の材質

PTP: ポリ塩化ビニル、アルミニウム

バラ: ボトル; ポリエチレン

フタ: 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(大日本住友)、メデット錠250mg(トーアエイヨー・アステラス)等

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

製造販売承認年月日: 2006年8月4日(販売名変更による)

承認番号: 21800AMX10684000

製造販売一部変更承認年月日: 2007年12月4日(剤型変更による)

製造販売一部変更承認年月日: 2009年5月20日(効能・効果、用法・用量変更による)

11. 薬価基準収載年月日

2006年12月8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

2009年5月20日

	改訂後	改訂前
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	インスリン非依存型糖尿病 (ただし、SU剤が効果不十分な場合あるいは副作用等により使用不適當な場合に限る。)
用法・用量	通常、成人にはメトホルミン塩酸塩として1日量500mgより開始し、1日2～3回食後に分割経口投与する。 維持量は効果を観察しながら決めるが、1日最高投与量は750mgとする。	本剤はSU剤が効果不十分な場合あるいは副作用等により使用不適當な場合にのみ使用すること。 通常、メトホルミン塩酸塩として1日量500mgより開始し、1日2～3回食後に分割経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、1日最高投与量は750mgとする。

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果公表年月日：1993年3月4日

製造(輸入)承認事項の一部を変更すれば薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

該当しない

15. 投与期間制限医薬品に関する情報

本剤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
グリコラン錠250mg	108741301	3962002F1071	620004480

17. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) Lee, A. J.: Pharmacotherapy, **16**, 327(1996)
- 2) Zhou G. et al.: J. Clin. Invest., **108**, 1167-1174(2001)
- 3) Proske, G., et al.: Arzneim.-Forsch., **12** (3), 314 (1962)
- 4) 日本新薬社内資料
- 5) Opitz, K., et al.: Dtsch. Med. Wschr., **87**(2), 105 (1962)
- 6) Sterne, J.: Thérapie, **13**(4), 650 (1958)
- 7) 小澤 光ほか: 日薬理誌, **67**, 12 (1971)
- 8) Kroneberg, G., et al.: Arzneim.-Forsch., 8(7a), 470 (1958)
- 9) 日本新薬社内資料
- 10) USP DI, Drug Information for the Health Care Professional, 20th ed., vol. I , 2086 (2000)
- 11) Brunton, L. L., et al.(ed.): Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 11th ed., 1847 (2006)
- 12) Brunton, L. L., et al.(ed.): Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 11th ed., 1638 (2006)
- 13) Hale, T. W., et al.: Diabetologia, **45**, 1509 (2002)
- 14) Lalau, J. D., et al.: Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol., **27**, 285 (1989)
- 15) 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン(改訂第2版): 日本糖尿病学会編, 南江堂, 東京, 2007
- 16) Sterne, J.: Oral Hypoglycemic Agents; Pharmacology and Therapeutics, 193, Academic Press (1969)
- 17) Tuchmann-Duplessis, H., et al.: Compt. Rend., **253**(2), 321 (1961)
- 18) Song, I. H., et al.: J. Acquir. Immune Defic. Syndr., **72**(4), 400 (2016)
- 19) Johansson, S., et al.: Clin. Pharmacokinet., **53**(9), 837 (2014)

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

本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

[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日量500mgより開始し、1日2～3回食後に分割経口投与する。

維持量は効果を観察しながら決めるが、1日最高投与量は750mgとする。

国名	販売名 (会社名)	効能又は効果	用法及び用量	剤形	含量
米国	GLUCOPHAGE (Bristol-Myers Squibb)	成人及び小児の2型糖尿病 (食事療法及び運動療法の 補助療法)	開始用量は500mgを1日2回又は 850mgを1日1回食事中に服用す る。推奨最大用量は成人： 2550mg/日、小児(10～16歳)： 2000mg/日	錠剤	500mg 850mg 1000mg
イギリス	Glucophage (Merck Serono)	2型糖尿病、特に過体重で食 事療法及び運動療法のみで は十分な血糖コントロールが 得られない場合 成人： 単独療法、他の経口血糖降 下剤又はインスリンとの併用 療法 10歳以上の小児、青年： 単独療法、インスリンとの併 用療法	成人： [単独療法、他の経口血糖降下 剤との併用療法] 開始用量は1回500mg又は 850mgを1日2～3回食事中又は 食後に服用する。推奨最大用量 は3g/日であり、3回に分けて服 用する。 [インスリンとの併用療法] 開始用量は1回500mg又は 850mgを1日2～3回服用する。 血糖値に基づいてインスリンの 投与量を調整する。 10歳以上の小児、青年： 開始用量は1回500mg又は850 mgを1日1回食事中又は食後に 服用する。推奨最大用量は2g/ 日であり、2～3回に分けて服用 する。	錠剤	500mg 850mg

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する外国情報

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、米FDA、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。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。]

	分類
FDA:Pregnancy Category	B(2009年1月)
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	C(2017年10月)

参考:分類の概要

FDA:Pregnancy Category

B: Animal reproduction studies have failed to demonstrate a risk to the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women or Animal studies have shown an adverse effect, but adequate and well-controlled studies in pregnant women have failed to demonstrate a risk to the fetus in any trimester.

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. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児等に関する記載

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、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 Glucophage (2017年5月)	Pediatric Use The safety and effectiveness of GLUCOPHAGE for the treatment of type 2 diabetes have been established in pediatric patients ages 10 to 16 years (studies have not been conducted in pediatric patients below the age of 10 years). Use of GLUCOPHAGE in this age group is supported by evidence from adequate and well-controlled studies of GLUCOPHAGE in adults with additional data from a controlled clinical study in pediatric patients ages 10 to 16 years with type 2 diabetes, which demonstrated a similar response in glycemic control to that seen in adults. (See CLINICAL PHARMACOLOGY: Pediatric Clinical Studies.) In this study, adverse effects were similar to those described in adults. (See ADVERSE REACTIONS: Pediatric Patients.) A maximum daily dose of 2000 mg is recommended. (See DOSAGE AND ADMINISTRATION: Recommended Dosing Schedule: Pediatrics.)
英国のSPC Glucophage (2010年10月)	Children and adolescents: 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. <i>Children aged between 10 and 12 years:</i> Only 15 subjects aged between 10 and 12 years were included in the controlled clinical studies conducted in children and adolescents. Although efficacy and safety of metformin in these children did not differ from efficacy and safety in older children and adolescents, particular caution is recommended when prescribing to children aged between 10 and 12 years.

XⅢ. 備 考

その他の関連資料

該当資料なし