2023年11月改訂（第11版）

日本標準商品分類番号
873962

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

ビグアナイド系経口血糖降下剤

劇薬、処方箋医薬品

日本薬局方　メトホルミン塩酸塩錠

メトホルミン塩酸塩錠250mgMT「DSEP」
メトホルミン塩酸塩錠500mgMT「DSEP」

METFORMIN HYDROCHLORIDE TABLETS MT「DSEP」

剤形	錠剤（割線入りフィルムコーティング錠）
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	メトホルミン塩酸塩錠250mgMT「DSEP」： 1錠中メトホルミン塩酸塩（日局）250mg メトホルミン塩酸塩錠500mgMT「DSEP」： 1錠中メトホルミン塩酸塩（日局）500mg
一般名	和名：メトホルミン塩酸塩（JAN） 洋名：Metformin Hydrochloride（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2015年2月16日 薬価基準収載年月日：2015年6月19日 販売開始年月日：2015年6月19日
開発・製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：第一三共エスファ株式会社 販売提携：第一三共株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共エスファ株式会社　お客様相談室 TEL：0120-100-601 医療関係者向けホームページ：https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php

本IFは2023年11月改訂（第3版）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。

医薬品インタビューフォーム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）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、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第２小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第３小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（http://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 IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF 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. IF とは

IF 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。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 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 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、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。

IF 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. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者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、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、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「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

IF 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。IF 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 IF 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、IF 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
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 2

II. 名称に関する項目 3
1. 販売名 3
2. 一般名 3
3. 構造式又は示性式 3
4. 分子式及び分子量 3
5. 化学名（命名法） 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 3

III. 有効成分に関する項目 4
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、定量法 4

IV. 製剤に関する項目 5
1. 剤　形 5
2. 製剤の組成 5
3. 添付溶解液の組成及び容量 6
4. 力価 6
5. 混入する可能性のある夾雑物 6
6. 製剤の各種条件下における安定性 6
7. 調製法及び溶解後の安定性 7
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 7
9. 溶出性 7
10. 容器・包装 11
11. 別途提供される資材類 12
12. その他 12

V.　治療に関する項目 13
1. 効能又は効果 13
2. 効能又は効果に関連する注意 13
3. 用法及び用量 13
4. 用法及び用量に関連する注意 14
5. 臨床成績 14

VI. 薬効薬理に関する項目 17
1. 薬理学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 18
1. 血中濃度の推移 18
2. 薬物速度論的パラメータ 20
3. 母集団（ポピュレーション）解析 20
4. 吸　収 20
5. 分　布 21
6. 代　謝 21
7. 排　泄 21
8. トランスポーターに関する情報 22
9. 透析等による除去率 22
10. 特定の背景を有する患者 22
11. その他 22

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 23
1. 警告内容とその理由 23
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） 23
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 23
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 23
5. 重要な基本的注意とその理由 24
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 25
7. 相互作用 26
8. 副作用 28
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 30
10. 過量投与 30
11. 適用上の注意 30
12. その他の注意 30

IX. 非臨床試験に関する項目 31
1. 薬理試験 31
2. 毒性試験 31

X.　管理的事項に関する項目 32
1. 規制区分 32
2. 有効期間 32
3. 包装状態での貯法 32
4. 取扱い上の注意点 32
5. 患者向け資材 32
6. 同一成分・同効薬 32
7. 国際誕生年月日 32
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 32
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 33
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 33
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

XI. 文　　献 35
1. 引用文献 35

2. その他の参考文献 35

XII. **参考資料** 36
1. 主な外国での発売状況 36
2. 海外における臨床支援情報 36

XIII. **備　　考** 37
1. 調剤・服薬支援に際し臨床判断を行うにあたっての参考情報 37
2. その他の関連資料 38

略語表

略語	英語（省略なし）	日本語
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AMP	adenosine monophosphate	アデノシン一リン酸
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area Under the Curve	薬物濃度時間曲線下面積
CK	Creatine Kinase	クレアチンキナーゼ
Cmax	maximum plasma concentration	最高血中濃度
CRP	C-reactive protein	C-反応性蛋白
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過値
GLUT	glucose transporter	糖輸送担体
γ-GTP	Gamma-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチターゼ
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビンエイワンシー
LDH	Lactate Dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
PTP	press through package	PTP 包装シート
QTc	corrected QT	補正 QT 時間
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

メトホルミン塩酸塩は、AMP キナーゼの活性化を介してグルコーストランスポーター4（GLUT4）を細胞膜へ移動させる作用や、肝臓や骨格筋細胞での脂肪酸の燃焼を促進することで細胞内脂肪酸濃度を下げる作用が認められている。膵β細胞のインスリン分泌を介さない血糖降下剤として本邦では 1961 年に上市されている。

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

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

2. 製品の治療学的特性

(1)メトホルミン塩酸塩は、主に肝臓における糖新生を抑制し、膵β細胞のインスリン分泌を介することなく血糖低下作用を示し、2 型糖尿病の血糖値の改善、HbA1c 値の増加を抑制する。

(2)国際的なガイドラインにおいて、多嚢胞性卵巣症候群患者における排卵誘発の際、そして生殖補助医療における調節卵巣刺激の際に、本薬を併用することが推奨されている。

(3)重大な副作用として、乳酸アシドーシス、低血糖、肝機能障害、黄疸、横紋筋融解症が報告されている。

3. 製品の製剤学的特性

(1)各錠剤の両面に成分名、含量及び弊社の屋号を印刷し、識別しやすくしている。

(2)PTP シートはピッチコントロールを行い、製品名と有効成分の含量の表示を識別し易くしている。

(3)薬剤取り違え防止における負担軽減のため、PTP シート裏面に、1 錠ごとに GS1 データバーを表示している。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	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

設定されていない

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

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「DSEP」

メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「DSEP」

(2)洋　名

METFORMIN HYDROCHLORIDE TABLETS 250mgMT「DSEP」

METFORMIN HYDROCHLORIDE TABLETS 500mgMT「DSEP」

(3)名称の由来

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

2. 一般名

(1)和　名（命名法）

メトホルミン塩酸塩（JAN）

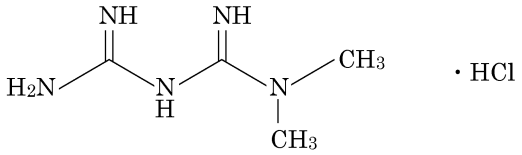
(2)洋　名（命名法）

Metformin Hydrochloride（JAN）

(3)ステム

経口血糖降下剤 フェンホルミン誘導体：-formin

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：$C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$

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

別　　名：塩酸メトホルミン

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

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

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1)外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2)溶解性

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

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

(3)吸湿性

該当資料なし

(4)融点（分解点）、沸点、凝固点

約 221℃（分解）

(5)酸塩基解離定数 [1)]

pKa：12.4（第二アミノ基）

(6)分配係数

該当資料なし

(7)その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：　日本薬局方メトホルミン塩酸塩の確認試験法による。

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法（塩化カリウム錠剤法）

(3) 塩化物の定性反応

定　量　法：　日本薬局方メトホルミン塩酸塩の定量法による。

電位差滴定法

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤　形

(1)剤形の区別

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

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

(2)剤形の外観及び性状

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

(3)識別コード

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

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

(4)製剤の物性

該当資料なし

(5)その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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

(2)電解質等の濃度

該当しない

(3)熱　量

該当資料なし

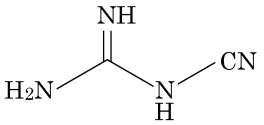
3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力　価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物



1-シアノグアニジン

6. 製剤の各種条件下における安定性 2)

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

(1)加速条件下での安定性試験

PTP 包装

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

バラ包装

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

※1：錠 250mgMT「DSEP」：白色～帯黄白色の割線入りフィルムコーティング錠
　　錠 500mgMT「DSEP」：白色～帯黄白色の楕円形の割線入りフィルムコーティング錠
※2：波数 3370cm^{-1}、3160cm^{-1}、1627cm^{-1}、1569cm^{-1} 及び 1419cm^{-1} 付近に吸収を認める。
※3：液体クロマトグラフィー：3Lot の平均値

(2)長期保存試験

PTP 包装

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

バラ包装

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

※1：錠 250mgMT「DSEP」：白色～帯黄白色の割線入りフィルムコーティング錠
　　錠 500mgMT「DSEP」：白色～帯黄白色の楕円形の割線入りフィルムコーティング錠
※2：波数 3370cm^{-1}、3160cm^{-1}、1627cm^{-1}、1569cm^{-1} 及び 1419cm^{-1} 付近に吸収を認める。
※3：液体クロマトグラフィー：3Lot の平均値

(3)無包装状態の安定性

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

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

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

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性 [3)]

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに基づく溶出試験

1) メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「DSEP」

「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日　薬食審査発 0229 第 10 号）」に基づき、試験を実施した。

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

標準製剤：メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「DSEP」

試験条件：

試験液量：900mL　　温度：37±0.5℃

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

回 転 数：50rpm（pH1.2、pH5.0、pH6.8、水）

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

【pH1.2、50rpm】、【水、50rpm】：

平均溶出率：標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出する場合

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

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

【pH5.0、50rpm】：

平均溶出率：標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出する場合

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

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

【pH6.8、50rpm】：

平均溶出率：標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合

試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。

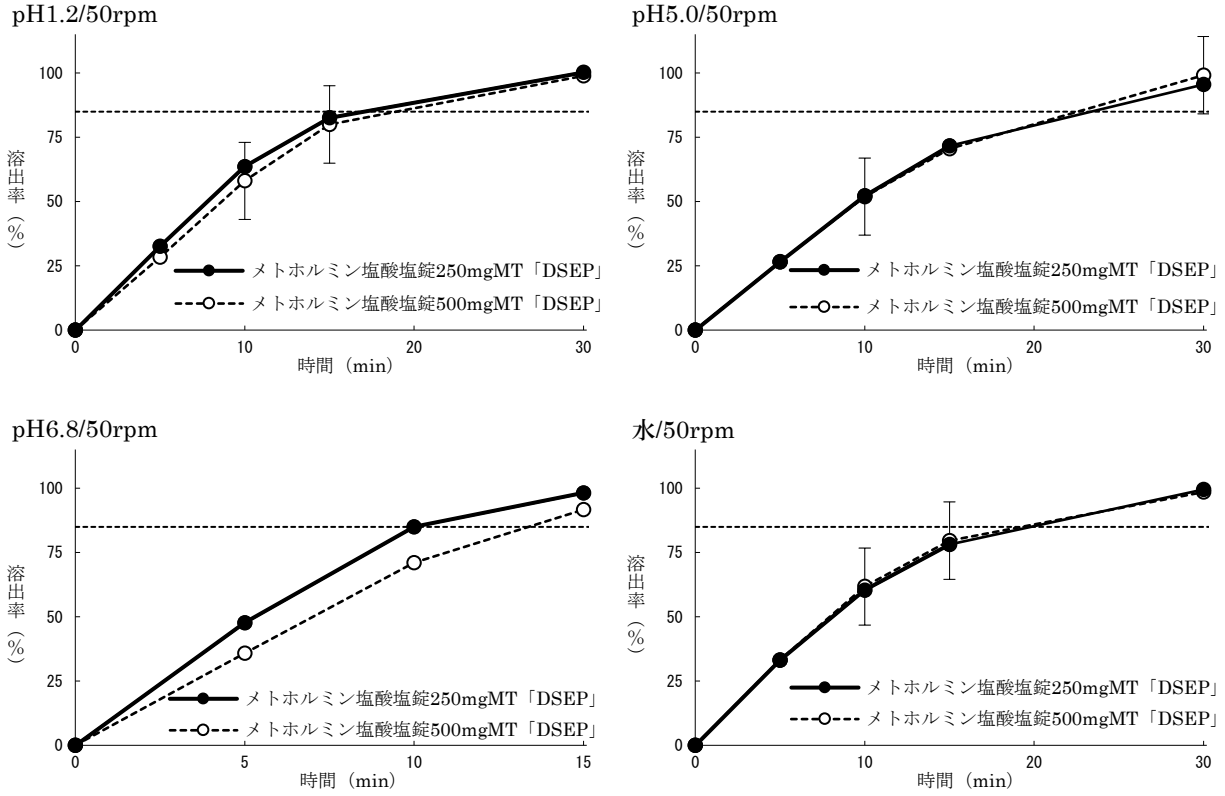
個々の溶出率：最終比較時点における標準製剤の平均溶出率が 85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。

試験結果：規定された溶出試験条件において「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

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

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

（溶出曲線）



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

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

2) メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「DSEP」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日　薬食審査発 0229 第 10 号）」に基づき、試験を実施した。

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

試験条件：

試験液量：900mL　　温度：37±0.5℃

試 験 液：pH1.2　日本薬局方溶出試験第 1 液

pH3.0　薄めた McIlvaine の緩衝液

pH6.8　　日本薬局方溶出試験第 2 液
水　　日本薬局方精製水

回 転 数：　50rpm（pH1.2、pH3.0、pH6.8、水）、100rpm（pH3.0）

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

【pH1.2、50rpm】、【pH3.0、50rpm】：

標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合

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

【pH6.8、50rpm】、【水、50rpm】：

標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出する場合

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

【pH3.0、100rpm】：

標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合

試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

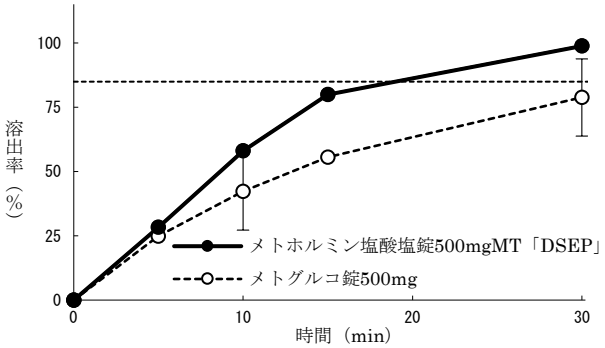
試験結果：すべての溶出試験条件の中で、1 種類の試験液（pH1.2、50rpm）において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合せず、溶出挙動が類似しているとは判定できなかった。

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

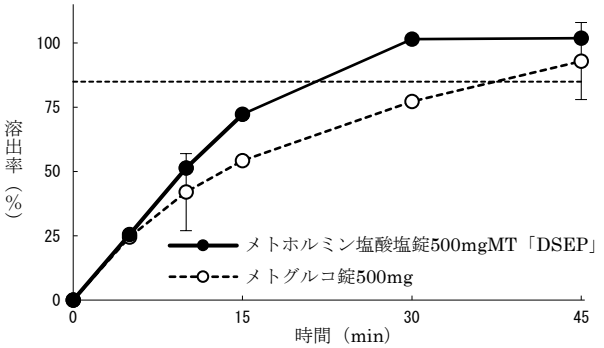
試験条件		溶出時間(分)	平均溶出率（%）				判定	判定基準(メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「DSEP」の溶出条件)
			メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「DSEP」	標準製剤(錠剤、500mg)	差(絶対値)	f2 関数		
50rpm	pH1.2	10	55.70	41.74	13.96	34.5	不適	±15%又は f2 関数≧42
		30	96.99	76.57	20.42			
	pH3.0	10	47.73	41.13	6.60		適	
		45	99.11	89.73	9.38			
	pH6.8	10	71.04	58.39	12.65		適	
		15	91.68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

（溶出曲線）

pH1.2/50rpm

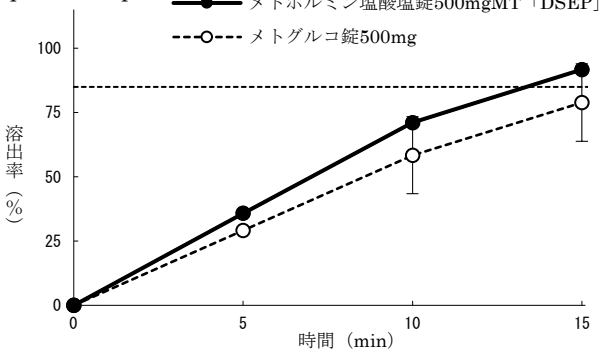


pH3.0/50rpm

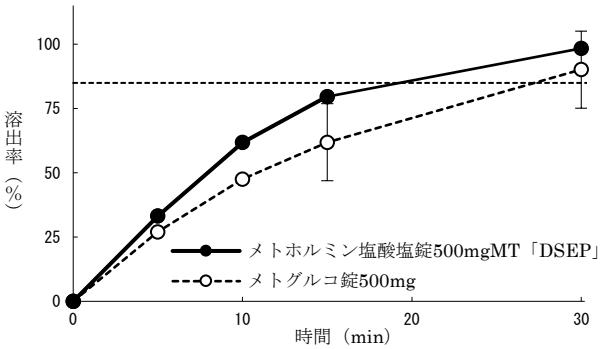


f2 関数＜42

pH6.8/50rpm

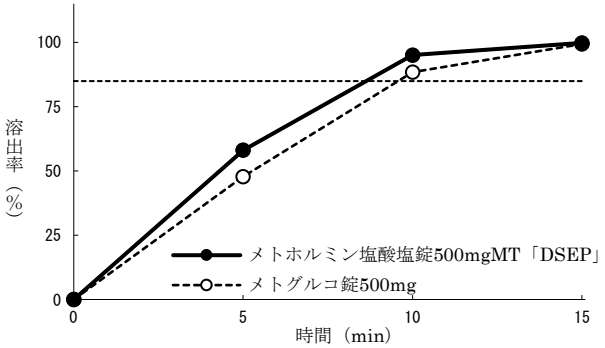


水/50rpm



f2 関数≧42

pH3.0/100rpm



10.容器・包装

(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

(2)包　装

メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「DSEP」	：（PTP）	100 錠（10 錠×10）
		1000 錠（10 錠×100）
	（プラスチックボトル：バラ）	500 錠
メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「DSEP」	：（PTP）	100 錠（10 錠×10）
		1000 錠（10 錠×100）
	（プラスチックボトル：バラ）	500 錠

(3)予備容量

該当しない

(4)容器の材質

PTP 包 装：

P　T　P：ポリプロピレン、アルミニウム

ピ ロ ー：アルミニウム・ポリエチレン

個 装 箱：紙

バ ラ 包 装：

プラスチックボトル：ポリエチレン（ボトル）、ポリプロピレン（キャップ）

個 装 箱：紙

11.別途提供される資材類

該当資料なし

12.その他

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

○ 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 750～1,500mg とする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日最高投与量は 2,250mg までとする。

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

＜多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発＞

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

＜多嚢胞性卵巣症候群の生殖補助医療における調節卵巣刺激＞

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

(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（eGFR 30mL/min/1.73m² 以上 60mL/min/1.73m² 未満）では、メトホルミンの血中濃度が上昇し、乳酸アシドーシスの発現リスクが高くなる可能性があるため、以下の点に注意すること。特に、eGFR が 30mL/min/1.73m² 以上 45mL/min/1.73m² 未満の患者には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［8.1、9.2.2、11.1.1、16.6.1 参照］

- 投与は、少量より開始すること。
- 投与中は、より頻回に腎機能（eGFR 等）を確認するなど慎重に経過を観察し、投与の適否及び投与量の調節を検討すること。
- 効果不十分な場合は、メトホルミン塩酸塩として 1 日最高投与量を下表の目安まで増量することができるが、効果を観察しながら徐々に増量すること。また、投与にあたっては、1 日量を 1 日 2～3 回分割投与すること。

中等度の腎機能障害のある患者における 1 日最高投与量の目安

推算糸球体濾過量（eGFR）（mL/min/1.73m²）	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（有効性及び安全性に関する試験）

17.1.1 成人

成人 2 型糖尿病患者を対象とした二重盲検比較試験を含む各種臨床試験[注)] において、HbA1c 値、空腹時血糖値及びグリコアルブミン値の改善が認められた[4)]。

注） 試験対象から以下の患者を除外した[5)]。

- 投与前の血清クレアチニン値が男性 1.3mg/dL 以上、女性 1.2mg/dL 以上（酵素法）の腎機能障害を有する患者
- 投与前の AST 又は ALT が基準値上限の 2.5 倍以上の患者、肝硬変患者［9.3 参照］
- 20 歳未満又は 75 歳以上の患者（長期投与試験は 20 歳未満のみを除外した。）［9.8 参照］

(1) 国内第Ⅱ相用量反応検討試験（単独療法）[6)]

食事療法・運動療法で効果不十分な 2 型糖尿病患者に、1 回 250mg 又は 500mg を 1 日 3 回毎食後に 14 週間（投与開始 1 週間は 1 回 250mg を 1 日 2 回）投与した結果、HbA1c 値（平均値±標準偏差、以下同様）はそれぞれ 0.67±0.63%（106 例）、1.07±0.67%（106 例）低下した。

副作用発現頻度は、750mg/日群で 47.7%（51/107 例）、1,500mg/日群で 69.8%（74/106 例）であった。主な副作用（発現頻度 10%以上）は、750mg/日群で下痢 30.8%（33 例）、悪心 15.9%（17 例）、腹痛 15.0%（16 例）、食欲不振 11.2%（12 例）、1,500mg/日群で下痢 48.1%（51 例）、悪心 22.6%（24 例）、

腹痛 16.0%（17 例）、食欲不振 15.1%（16 例）であった。低血糖症の副作用は認められなかった。

(2) 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）[7)]

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

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

(3) 国内第Ⅱ相長期投与試験 [8)]

食事療法・運動療法のみ又は食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤で効果不十分な 2 型糖尿病患者に、1 日 500mg より開始し、1 日 750～2,250mg を 2～3 回に分割して 54 週間投与した結果、HbA1c 値、空腹時血糖値及びグリコアルブミン値は改善し、良好な血糖コントロールが維持された。HbA1c 値は 1.30±0.78%（165 例）低下した。HbA1c 値 6.9%未満の割合は、投与開始前 7.3%（12/165 例）に対して 14 週後で 65.4%（100/153 例）、26 週後で 73.5%（108/147 例）、54 週後で 80.7%（113/140 例）であった。

副作用発現頻度は 67.5%（114/169 例）であった。主な副作用（発現頻度 10%以上）は、下痢 54.4%（92 例）、悪心 15.4%（26 例）、食欲不振 14.8%（25 例）、腹痛 10.1%（17 例）であった。低血糖症の副作用は食事療法・運動療法のみの患者では発現せず、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。［11.1.2 参照］

17.1.2 小児

(1) 国内第Ⅲ相長期投与試験 [9)]

小児 2 型糖尿病患者を対象とした長期投与試験において、HbA1c 値、グリコアルブミン値、空腹時血糖値の改善が認められた。

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

(1) 食事療法・運動療法で効果不十分な 2 型糖尿病
HbA1c 値（平均値、以下同様）は 24 週間投与で 0.76%（14 例）低下した。

(2) 食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤で効果不十分な 2 型糖尿病
HbA1c 値は 24 週間投与で 0.40%（4 例）低下した。

(3) 食事療法・運動療法に加えて 1 日 750mg 以下のメトホルミンで効果不十分な 2 型糖尿病
HbA1c 値は 24 週間投与で 0.98%（17 例）低下した。

副作用発現頻度は 51.4%（19/37 例）であった。主な副作用（発現頻度 10%以上）は、下痢 29.7%（11 例）、悪心 18.9%（7 例）、腹痛 10.8%（4 例）であった。低血糖症の副作用は認められなかった。

(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

該当資料なし

(7)その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ビグアナイド系化合物（ブホルミン）

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の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

18.1 作用機序 [10)]

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

(2)薬効を裏付ける試験成績

18.2 血糖降下作用 [11)]

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

(3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1)治療上有効な血中濃度

「Ⅶ.1.(2)臨床試験で確認された血中濃度」の項を参照

(2)臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与[12)]

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

投与量	Tmax(hr)	Cmax(ng/mL)	$AUC_{0\text{-}48}$(ng･hr･mL)	$t_{1/2}$(hr)
250mg(6 例)	1.9±1.1	898±168	4,861± 577	2.9±0.6
500mg(6 例)	2.3±0.9	1,341±329	8,019±2,347	4.0±1.4
750mg(12 例)	2.1±0.7	2,163±517	11,802±2,221	4.7±1.7

(mean±SD)

1) 反復投与[13)]

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

3) 生物学的同等性試験

i) メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「DSEP」[3)]

メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「DSEP」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）」に基づき、メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「DSEP」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

「Ⅳ. 7. (1)溶出挙動における類似性 1)」の項を参照

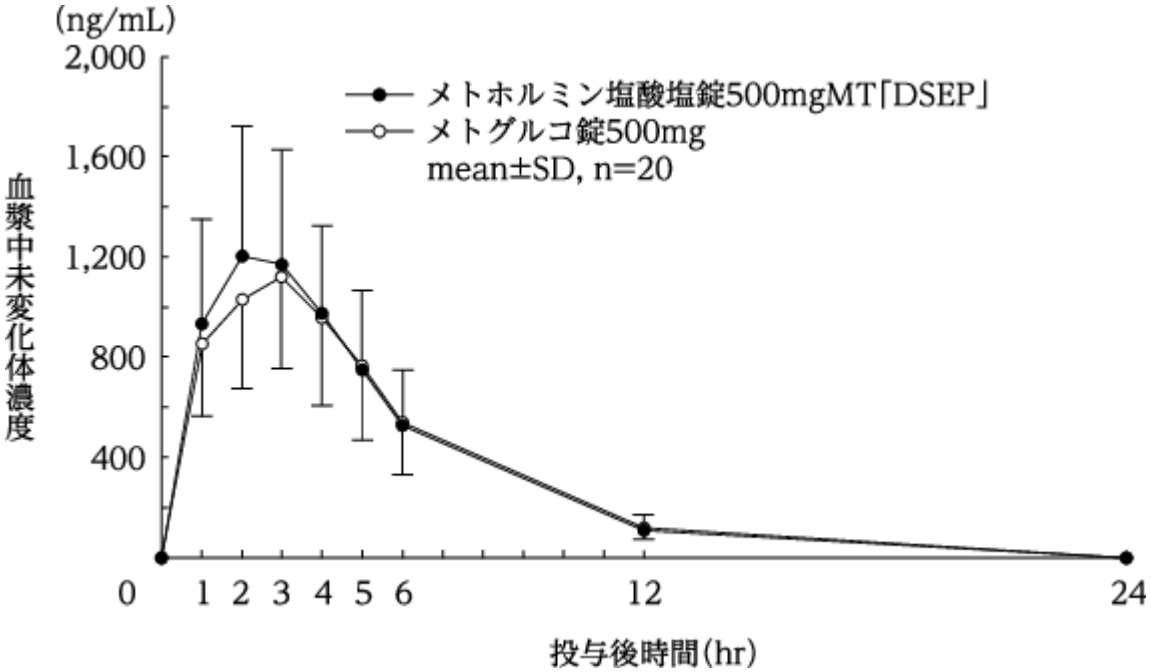
ii) メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「DSEP」[14)]

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日　薬食審査発 0229 第 10 号）」に基づき、メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「DSEP」とメトグルコ錠 500mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（メトホルミン塩酸塩として 500mg）を健康成人男子に絶食時単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)～log(1.25)の範囲であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

薬物動態パラメータ

	$AUC_{0\text{-}24}$ (ng･hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「DSEP」	7,834.8±2,776.7	1,268.9±519.3	2.55±0.83	2.58±0.32
メトグルコ錠 500mg	7,621.0±2,457.8	1,217.5±344.2	2.45±0.76	2.69±0.38

（mean±SD, n＝20）



血漿中未変化体濃度の推移

血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、血液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(3)中毒域

該当資料なし

(4)食事･併用薬の影響

i) 食事の影響 [15]

健康成人男性 12 例にメトホルミン塩酸塩 750mg を食後に単回経口投与したとき､空腹時投与に比べて Cmax が約 20%低下したが、$AUC_{0\text{-}48}$ 及び尿中排泄率に差は認められなかった。

健康成人男性にメトホルミン塩酸塩 500mg を食直前及び食後に単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

空腹時及び食後における単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与時期	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24}$ (ng･hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
食直前（12 例）	1.5±0.6	1,060±237	6,186±1,249	4.5±0.8
食後（12 例）	3.4±0.6	1,014±162	6,486±　823	4.0±0.5

（mean±SD）

ii)併用薬の影響

16.7.1 シメチジン [16]

健康成人に対し本剤とシメチジンを併用した場合、シメチジンの薬物動態には影響がみられなかったものの、メトホルミンの Cmax が約 60%上昇し、$AUC_{0\text{-}24}$ が約 40%増加した（外国人データ）。［10.2.4 参照］

16.7.2 ドルテグラビル [17]

健康成人に対し本剤とドルテグラビル 50mg/日及び 100mg/日を併用して反復投与した場合、メトホルミンの Cmax がそれぞれ 66%及び 111%上昇し､AUC がそれぞれ 79%及び 145%増加した（外国人データ）。［10.2.4 参照］

16.7.3 バンデタニブ [18]

健康成人に対し本剤とバンデタニブを併用して単回投与した場合、メトホルミンの Cmax 及び $AUC_{0-\infty}$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（外国人データ）。［10.2.4 参照］

16.7.4 その他の薬剤 [15,19]

2 型糖尿病患者に対し本剤とグリベンクラミドを併用した場合、グリベンクラミドの Cmax が約 37%低下し、$AUC_{0-\infty}$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 Cmax 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 Cmax が約 22%上昇し、フロセミドの Cmax 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プロフェンを併用した場合は薬物動態パラメータに影響はなかった。いずれの薬剤も併用により薬物動態に臨床的意義のある薬物相互作用はみられなかった（外国人データ）。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

該当資料なし

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)消失速度定数

健康成人男子単回投与（1 錠）

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

（mean±SD）

(4)クリアランス

該当資料なし

(5)分布容積

該当資料なし

(6)その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1)解析方法

該当資料なし

(2)パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸　収

(1)吸収部位

該当資料なし

(2)吸収率

該当資料なし

5. 分　布

(1)血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2)血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考：ラット、ウサギ＞[20)]

「Ⅷ.6.(5)妊婦」の項参照

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

＜参考：ラット＞

「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[21)]

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

6. 代　謝

(1)代謝部位及び代謝経路[21,22)]

本剤はほとんど代謝されない。メトホルミンは、主要な CYP 分子種（CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4）の代謝活性に影響を与えなかった（*in vitro* ）。［9.8、10.参照］

(2)代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種、寄与率

「Ⅶ.6.(1)代謝部位及び代謝経路」の項を参照

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排　泄

(1)排泄部位及び経路（外国人データ）

本剤は未変化体のまま尿中に排泄される。

(2)排泄率[21,23)]

本剤は未変化体のまま尿中に排泄される。健康成人 5 例にメトホルミン塩酸塩 500mg を単回経口投与したとき、投与 48 時間後までの尿中排泄率は投与量の 51.6%であった（外国人データ）。ヒトのトランスポーター発現細胞（hOAT1、hOAT2、hOAT3、hOAT4、hOCT1、hOCT2、hOCT3）を用いて検討した結果、hOCT2 が高い輸送能を示したことから、本剤は主に OCT2 を介して尿中に排泄されると考えられた。［9.8、10.参照］

(3)排泄速度

「Ⅶ.7.(2).排泄率」の項を参照

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率 [1)]

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

10.特定の背景を有する患者

（1）腎機能障害患者 [24)]

腎機能正常者（クレアチニンクリアランス：＞90mL/min）、軽度（クレアチニンクリアランス：61～90mL/min）及び中等度（クレアチニンクリアランス：31～60mL/min）の腎機能障害者にメトホルミン塩酸塩 850mg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった（外国人データ）。［7.、9.2 参照］

	Cmax (ng/mL)	AUC_{inf} (ng･hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL_R (mL/min)
腎機能正常者（3 例）	1.64±0.50	11.22± 3.19	11.2± 5.2	394.7± 83.8
軽度腎機能障害者（5 例）	1.86±0.52	13.22± 2.00	17.3±21.2	383.6±122.3
中等度腎機能障害者（4 例）	4.12±1.83	58.30±36.58	16.2± 7.6	108.3± 57.2

CL_R：腎クリアランス　　(mean±SD)

（2）高齢者 [25)]

健康高齢男性（65 歳以上、クレアチニンクリアランス：＞60mL/min）及び健康非高齢男性（20 歳以上 40 歳未満、クレアチニンクリアランス：＞90mL/min）にメトホルミン塩酸塩 500mg を空腹時に単回投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。［9.8 参照］

	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC_{0-48} (ng･hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
健康高齢者（12 例）	2.5±1.1	1,935±633	14,236±3,927	4.5±1.0
健康非高齢者（6 例）	2.9±1.3	1,204±367	8,907±2,325	3.5±0.6

(mean±SD)

（3）小児 [26)]

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

ポピュレーション PK モデルから推定した、小児 2 型糖尿病患者の薬物動態パラメータ

（投与条件：1 日 3 回反復投与後）

1 日投与量	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng･hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
250mg	1.5±0.0	521±119	5,095±2,815	5.4±1.7
500mg	1.5±0.0	1,042±237	10,191±5,629	5.4±1.7

(mean±SD)

11.その他

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（原則禁忌を含む）

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 次に示す患者［乳酸アシドーシスを起こしやすい。］［1.1、8.1、11.1.1 参照］

- 乳酸アシドーシスの既往のある患者
- 重度の腎機能障害（eGFR 30mL/min/1.73m^2 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［嫌気的解糖の亢進により乳酸産生が増加する。］
- 脱水症の患者又は脱水状態が懸念される患者（下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者、経口摂取が困難な患者等）
- 過度のアルコール摂取者［10.1 参照］

2.2 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1 型糖尿病の患者［輸液、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須である。］

2.3 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者［インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。また、乳酸アシドーシスを起こしやすい。］［1.1、8.1、11.1.1 参照］

2.4 栄養不良状態、飢餓状態、衰弱状態、脳下垂体機能不全又は副腎機能不全の患者［低血糖を起こすおそれがある。］［11.1.2 参照］

2.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［8.6、9.4、9.5 参照］

2.6 本剤の成分又はビグアナイド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ.2.効能又は効果に関連する注意」の項を参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ.4.用法及び用量に関連する注意」の項を参照

5. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

8. 重要な基本的注意

＜効能共通＞

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

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

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

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

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

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

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

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

＜2 型糖尿病＞

8.4 投与する場合には、少量より開始し、血糖値、尿糖等を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、本剤を 3～4 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。

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[27]において、ビグアナイド系薬剤と併用した場合、他の糖尿病用薬との併用療法と比較して消化器症状が多く認められたとの報告があることから、併用薬剤の選択の際には留意すること。［10.2.4 参照］

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

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

8.7 患者に対しては、あらかじめ以下の点を説明すること。

- 本剤との関連は明確ではないが、本剤を用いた不妊治療において、卵巣過剰刺激症候群があらわれることがあるので、自覚症状（下腹部痛、下腹部緊迫感、悪心、腰痛等）や急激な体重増加が認められた場合には直ちに医師等に相談すること。

・ 多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発に本剤を用いた場合、卵巣過剰刺激の結果として多胎妊娠となる可能性があること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 低血糖を起こすおそれのある以下の患者又は状態

・不規則な食事摂取、食事摂取量の不足

・激しい筋肉運動

［8.3、11.1.2 参照］

9.1.2 感染症

乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。［8.1、11.1.1 参照］

(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/1.73m^2 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/1.73m^2 以上 60mL/min/1.73m^2 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/1.73m^2 以上 45mL/min/1.73m^2 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 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[20]。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多く報告されており、予後も不良であることが多い。国内における本剤の承認時までの臨床試験において、75 歳以上の高齢者への 1 日 1,500mg を超える用量の使用経験は限られている。［17.1.1 参照］
- 血清クレアチニン値が正常範囲内であっても、eGFR 等も考慮して、慎重に患者の状態を観察すること。年齢によっては実際の腎機能が低下していることがある。

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.相互作用

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルコール（過度の摂取） ［2.1、8.1、11.1.1参照］	乳酸アシドーシスを起こすことがある。本剤投与中は過度のアルコール摂取（飲酒）を避けること。	肝臓における乳酸の代謝能が低下する。また、脱水状態を来すことがある。

(2)併用注意とその理由

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。
たん白同化ホルモン剤		機序不明。
サリチル酸剤 アスピリン等		サリチル酸剤の血糖降下作用が考えられている。
β遮断剤 プロプラノロール等		β遮断作用によりアドレナリンを介した低血糖からの回復を遅らせることが考えられている。
モノアミン酸化酵素阻害剤		モノアミン酸化酵素阻害剤によるインスリン分泌促進、糖新生抑制が考えられている。

10.2.3　血糖降下作用を減弱する薬剤

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン	併用により血糖降下作用が減弱することがある。 患者の状態を十分観察しながら投与すること。	アドレナリンによる末梢での糖利用抑制、肝での糖新生促進、インスリン分泌抑制が考えられている。
副腎皮質ホルモン		副腎皮質ホルモンによる肝での糖新生促進等が考えられている。
甲状腺ホルモン		甲状腺ホルモンは糖代謝全般に作用し血糖値を変動させると考えられている。
卵胞ホルモン		卵胞ホルモンには耐糖能を変化させ、血糖を上昇させる作用が認められている。
利尿剤		利尿剤によるカリウム喪失によりインスリン分泌の低下が考えられている。
ピラジナミド		機序不明。
イソニアジド		イソニアジドによる炭水化物代謝阻害が考えられている。
ニコチン酸		ニコチン酸による血糖上昇作用が考えられている。
フェノチアジン系薬剤		フェノチアジン系薬剤によるインスリン分泌抑制、副腎からのアドレナリン遊離が考えられている。

10.2.4　その他

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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、2.3、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[注2)]			発疹、そう痒	
肝臓		肝機能異常		
腎臓			BUN 上昇、クレアチニン上昇	
代謝異常	乳酸上昇	CK 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 B_{12} 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

13.過量投与

13.1 症状

乳酸アシドーシスが起こることがある。［11.1.1 参照］

13.2 処置

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

11.適用上の注意

14.適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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

14.2 薬剤交付時の注意

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

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」を参照

(2)副次的薬理試験

該当資料なし

(3)安全性薬理試験

該当資料なし

(4)その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1)単回投与毒性試験

該当資料なし

(2)反復投与毒性試験

該当資料なし

(3)生殖発生毒性試験

該当資料なし

＜参考＞

「Ⅷ.6.(4)生殖能を有する者、(5)妊婦、(6)授乳婦 」の項を参照

(4)その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：劇薬、処方箋医薬品[注)]

注）注意―医師等の処方箋により使用すること

有効成分：劇薬

2. 有効期間

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においがすることがある。（本剤の原料に由来する成分による。）

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：「**XIII. 備考　その他の関連資料**」の項を参照

6. 同一成分・同効薬

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

同　効　薬 ： ブホルミン塩酸塩

7. 国際誕生年月日

1959 年 3 月

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「DSEP」	2015 年 2 月 16 日	22700AMX00518000	2015 年 6 月 19 日	2015 年 6 月 19 日
メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「DSEP」	2015 年 2 月 16 日	22700AMX00519000	2015 年 6 月 19 日	2015 年 6 月 19 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能又は効果・用法及び用量追加年月日：2022 年 9 月 16 日

追加内容：

	変更後	変更前
効能又は効果	○ 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 型糖尿病 下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。 食事療法・運動療法のみ 食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用
用法及び用量	**＜2 型糖尿病＞** 通常、成人にはメトホルミン塩酸塩として 1 日 500mg より開始し、1 日 2～3 回に分割して食直前又は食後に経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、通常 1 日 750～1,500mg とする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日最高投与量は 2,250mg までとする。通常、10 歳以上の小児にはメトホルミン塩酸塩として 1 日 500mg より開始し、1 日 2～3 回に分割して食直前又は食後に経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、通常 1 日 500～1,500mg とする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日最高投与量は 2,000mg までとする。 **＜多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発＞** 他の排卵誘発薬との併用で、通常、メトホルミン塩酸塩として 500mg の 1 日 1 回経口投与より開始する。患者の忍容性を確認しながら増量し、1 日投与量として 1,500mg を超えない範囲で、1 日 2～3 回に分割して経口投与する。なお、本剤は排卵までに中止する。 **＜多嚢胞性卵巣症候群の生殖補助医療における調節卵巣刺激＞** 他の卵巣刺激薬との併用で、通常、メトホルミン塩酸塩として 500mg の 1 日 1 回経口投与より開始する。患者の忍容性を確認しながら増量し、1 日投与量として 1,500mg を超えない範囲で、1 日 2～3 回に分割して経口投与する。なお、本剤は採卵までに中止する。	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。

（下線＿＿部分：追加）

10.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11.再審査期間

該当しない

12.投薬期間制限に関する情報

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

13.各種コード

販売名	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（13 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「DSEP」	3962002F2019	3962002F2035	1242720010101	PTP100 錠	622427201
			1242720010102	PTP1000 錠	
			1242720010201	プラスチックボトル： バラ 500 錠	
メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「DSEP」	3962002F3015	3962002F3031	1242737010101	PTP100 錠	622427301
			1242737010102	PTP1000 錠	
			1242737010201	プラスチックボトル： バラ 500 錠	

14.保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

XI. 文　　献

1. 引用文献

1) 日本薬局方医薬品情報 2011;1998, じほう
2) 社内資料（安定性）
3) 社内資料（溶出性）
4) 有効性の評価結果（メトグルコ錠：2010 年 1 月 20 日承認、CTD2.5.4.2）
5) 有効性の評価に用いた臨床試験（メトグルコ錠：2010 年 1 月 20 日承認、CTD2.5.4.1）
6) 用量反応検討試験（単独療法）（メトグルコ錠：2010 年 1 月 20 日承認、CTD2.7.6.15）
7) 用量反応検討試験（SU 剤併用療法）（メトグルコ錠：2010 年 1 月 20 日承認、CTD2.7.6.16）
8) 長期投与試験（メトグルコ錠：2010 年 1 月 20 日承認、CTD2.7.6.18）
9) 小児患者を対象とした長期投与試験（メトグルコ錠：2014 年 8 月 29 日承認、審査報告書）
10) Lee AJ.：Pharmacotherapy. 1996；16：327-351
11) *In vivo* 薬効評価（メトグルコ錠：2010 年 1 月 20 日承認、CTD2.6.2.2）
12) 単回投与及び食事の影響試験（メトグルコ錠：2010 年 1 月 20 日承認、CTD2.7.2.2）
13) 反復投与試験（メトグルコ錠：2010 年 1 月 20 日承認、CTD2.7.2.2）
14) 社内資料（生物学的同等性）
15) 薬物動態への食事の影響（メトグルコ錠：2010 年 1 月 20 日承認、CTD2.7.1.2）
16) 薬物動態に変動を及ぼす要因の検討（メトグルコ錠：2010 年 1 月 20 日承認、CTD2.7.2.3）
17) Song IH, et al.：J Acquir Immune Defic Syndr. 2016；72（4）：400-407
18) Johansson S, et al.：Clin Pharmacokinet. 2014；53：837-847
19) 外因性要因における影響（メトグルコ錠：2010 年 1 月 20 日承認、CTD2.5.3.1）
20) Tuchmann-Duplessis H, et al.：Compt Rend. 1961；253：321-323
21) Pentikainen PJ, et al.：Eur J Clin Pharmacol. 1979；16：195-202
22) 薬物代謝酵素に対する阻害（メトグルコ錠：2010 年 1 月 20 日承認、CTD2.6.4.5）
23) ヒト生体試料等を用いた in vitro 試験結果（メトグルコ錠：2010 年 1 月 20 日承認、CTD2.7.2）
24) Sambol NC, et al.：J Clin Pharmacol. 1995；35：1094-1102
25) 高齢者 PK 比較試験（メトグルコ錠：2010 年 1 月 20 日承認、CTD2.7.2.2）
26) 国内長期投与試験（メトグルコ錠：2014 年 8 月 29 日承認、審査報告書）
27) Dubourg J, et al.：Diabetes Obes Metab. 2022；24（4）：609-619

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備　　考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

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

(1) 粉砕後の安定性試験

1. 試験目的

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

2. 試験項目

性状、定量、類縁物質

3. 試験結果

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

(2) 経管通過性試験

1. 試験目的

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

2. 試験方法

(1) 崩壊懸濁試験… ディスペンサーのピストン部を抜き取り、ディスペンサー内に製剤 1 個を入れてピストンを押し込む。ディスペンサーに 53℃※の温湯 20mL を吸い取り、筒先の蓋をして、ディスペンサーを手で 90 度 15 往復横転し、その後 5 分間放置し、崩壊･懸濁の状況を観察した。
なお、5 分後に崩壊しない場合、さらに 5 分間放置後、同様の操作を行う。
また、10 分以内に崩壊･懸濁しない場合は、試料を破砕し、同様の操作を行う。
錠剤の粉砕又はコーティングの破壊はシートの上から錠剤を乳棒で数回叩いて行う。

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

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

3.　試験材料

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

4.　試験結果

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

錠剤のコーティングを破壊した場合には、5 分以内に崩壊・懸濁した。

また、通過性試験において、8Fr. 経管栄養チューブを通過した。

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

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

注）
懸濁溶液を経管チューブにて投与することは、適用外使用になります。また、その場合の体内動態データはありません。
本データは、懸濁溶液の経管チューブを用いての使用における「効果・安全性・品質」を保証するものではありません。
製品を加工する行為は PL 法の対象となり、その製造物責任は加工した医療関係者に帰することとなります。

2. その他の関連資料

・ 第一三共エスファ株式会社ホームページ（https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php）参照

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕
第一三共エスファ株式会社　お客様相談室
〒103-0027 東京都中央区日本橋 2-13-12
TEL:0120-100-601

METIF11(2)2405
2023 年 11 月改訂