

貯法	室温保存
使用期限	包装に表示の使用期限内に使用すること。

日本標準商品分類番号	873962
------------	--------

	錠250mg	錠500mg
承認番号	22700AMX00518	22700AMX00519
*薬価収載	2015年6月	2015年6月
*販売開始	2015年6月	2015年6月

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」

※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)

- 次に示す状態の患者[乳酸アシドーシスを起こしやすい。]
 - 乳酸アシドーシスの既往
 - 中等度以上の腎機能障害[腎臓における本剤の排泄が減少する。](「重要な基本的注意」の項参照)
 - 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。]
 - 重度の肝機能障害[肝臓における乳酸の代謝能が低下する。](「重要な基本的注意」の項参照)
 - ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓等心血管系、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。]
 - 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。]
 - 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
- 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。]
- 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。]
- 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。]
- 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)
- 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

【組成・性状】

1. 組成

1錠中にそれぞれ次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
メトホルミン塩酸塩錠250mgMT「DSEP」	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」	メトホルミン塩酸塩(日局) 500mg	

2. 製剤の性状

販売名	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」	フィルムコーティング錠(割線入)	白色～帯黄白色			
			9.1(直径)	4.3	282
メトホルミン塩酸塩錠500mgMT「DSEP」	フィルムコーティング錠(割線入)	白色～帯黄白色			
			16.1(長径) 7.6(短径)	5.4	561

【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。

- 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・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。

【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

- 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。]
- 激しい筋肉運動[低血糖を起こすおそれがある。]
- 軽度の腎機能障害[乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。](「重要な基本的注意」の項参照)
- 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)
- 感染症[乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。]
- 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- 「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。]
- 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)

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以下の点に注意すること。〔高齢者への投与〕の項参照)

**** 1) 腎機能や患者の状態に十分注意して投与の適否や投与量の調節を検討すること。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。(他社が実施した国内臨床試験における除外基準は、血清クレアチニン値が、成人では男性1.3mg/dL、女性1.2mg/dL以上、小児では血清クレアチニン値1.0mg/dL超であった。)**

 - 2) 本剤投与中は定期的に、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腎機能(eGFR、血清クレアチニン値等)を確認し、腎機能の悪化が認められた場合には、投与の中止や減量を行うこと。
- (5) 肝機能障害のある患者では肝臓における乳酸の代謝能が低下する可能性があるため、本剤投与中は定期的に肝機能を確認すること。
- (6) 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。
- (7) 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。
- (8) 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。
- (9) 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カ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。
- (10) 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。

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。
	グアナチジン		グアナチジンの継続投与によるノルアドレナリン枯渇により血糖が下降すると考えられている。
	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。
(4) 有機カチオン輸送系を介して腎排泄される薬剤 シメチジン	併用により本剤又は相手薬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、必要に応じて本剤又は相手薬剤を減量するなど慎重に投与すること。	尿細管輸送系をめぐる競合的な阻害作用による本剤又は相手薬剤の血中濃度上昇が考えられている。

4. 副作用

本剤は、使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用(頻度不明)

- 1) 乳酸アシドーシス：乳酸アシドーシス(血中乳酸値の上昇、乳酸/ビルビン酸比の上昇、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：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：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：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

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

頻度不明	
消化器 ^{注1)}	下痢、悪心、食欲不振、腹痛、消化不良、嘔吐、腹部膨満感、便秘、胃炎、胃腸障害、放屁増加
血液	貧血、白血球増加、好酸球増加、白血球減少、血小板減少
過敏症 ^{注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(CPK)上昇、血中カリウム上昇、血中尿酸増加、ケトosis
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3)} 、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) 発現した場合は投与を中止すること。

注3) 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。また、肝機能の低下により乳酸の代謝能が低下する。]
- (2) 腎機能や脱水症状等患者の状態に十分注意して投与の中止や減量を検討すること。特に75歳以上の高齢者では、乳酸アシドーシスが報告されており、予後も不良であることが多いため、本剤投与の適否をより慎重に判断すること。[他社が実施した国内におけるメトホルミン塩酸塩製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。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

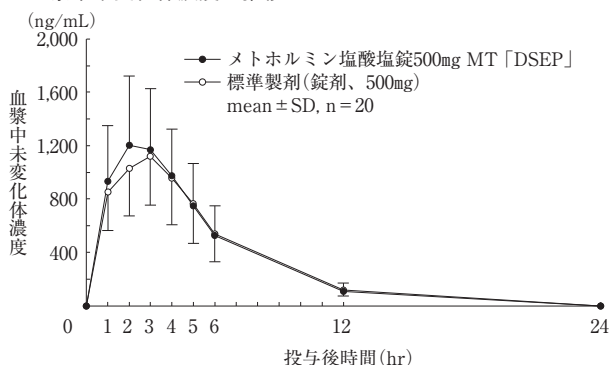
インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある。

【薬物動態】

生物学的同等性試験

1. メトホルミン塩酸塩錠250mgMT「DSEP」は、「含量が異なる経口固形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¹⁾。
2. メトホルミン塩酸塩錠500mgMT「DSEP」と標準剤を、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、C_{max})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²⁾。

血漿中未変化体濃度の推移



薬物動態パラメータ

	AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
メトホルミン塩酸塩錠500mgMT「DSEP」	7834.8 ± 2776.7	1268.9 ± 519.3	2.55 ± 0.83	2.58 ± 0.32
標準剤 (錠剤、500mg)	7621.0 ± 2457.8	1217.5 ± 344.2	2.45 ± 0.76	2.69 ± 0.38

(mean ± SD, 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、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。

【薬効薬理】

血糖低下薬であるが、その機序として、AMPキナーゼの活性化を介してグルコーストランスポーター4を細胞膜へ移動させる作用や、肝臓や骨格筋細胞で脂肪酸の燃焼を促進して細胞内脂肪酸濃度を下げる作用など、インスリン受容体以降のシグナル伝達の促進が考えられている³⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

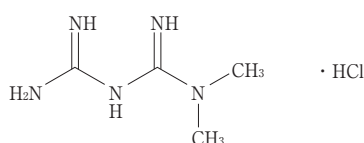
一般名：メトホルミン塩酸塩(Metformin Hydrochloride)

化学名：1,1-Dimethylbiguanide monohydrochloride

分子式：C₄H₁₁N₅·HCl

分子量：165.62

構造式：



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。)
3. 安定性試験⁴⁾
最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度75%、6カ月)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推測された。

【包装】

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

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

【主要文献】

- 1) 社内資料：溶出性に関する資料
- 2) 社内資料：生物学的同等性に関する資料
- 3) 第十六改正日本薬局方解説書 廣川書店 2011:C4904-4907
- 4) 社内資料：安定性に関する資料

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

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ください。

第一三共エスファ株式会社 お客様相談室
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1
TEL: 0120-100-601

製造販売元

第一三共エスファ株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1

販売提携

第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1



Daiichi-Sankyo