

審査報告書

平成 21 年 4 月 6 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	①メルビン錠 250 mg、②グリコラン錠 250 mg
[一 般 名]	メトホルミン塩酸塩
[申 請 者]	①大日本住友製薬株式会社、②日本新薬株式会社
[申請年月日]	平成 19 年 9 月 26 日
[剤形・含量]	1 錠中日局メトホルミン塩酸塩 250 mg を含有する錠剤
[申請区分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特記事項]	「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(平成 11 年 2 月 1 日付 研第 4 号、医薬審第 104 号、厚生省健康政策局研究開発振興課長及び医薬安全局審査管理課長通知) に基づく申請
[審査担当部]	新薬審査第一部、新薬審査第四部

審査結果

平成 21 年 4 月 6 日

[販 売 名] ①メルビン錠 250 mg、②グリコラン錠 250 mg
[一 般 名] メトホルミン塩酸塩
[申 請 者] ①大日本住友製薬株式会社、②日本新薬株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 9 月 26 日
[特 記 事 項] 「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付 研第 4 号、医薬審第 104 号、厚生省健康政策局研究開発振興課長及び医薬安全局審査管理課長通知）に基づく申請

[審 査 結 果]

提出された資料から、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を使用している患者で十分な効果が得られない 2 型糖尿病における本剤の有効性及び安全性は示されていると判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

【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

(下線部変更)

【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 500 mg 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 750 mg とする。

(下線部追加)

審査報告 (1)

平成 21 年 3 月 2 日

I. 申請品目

[販 売 名] ①メルビン錠、②グリコラン錠 250 mg

[一 般 名] メトホルミン塩酸塩

[申 請 者] ①大日本住友製薬株式会社、②日本新薬株式会社

[申 請 年 月 日] 平成 19 年 9 月 26 日

[剤 形 ・ 含 量] 1 錠中日局メトホルミン塩酸塩 250 mg を含有する錠剤

[申 請 時 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

(下線部変更)

[申 請 時 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 500 mg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 750 mg とする。

(下線部追加)

[特 記 事 項] 「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(平成 11 年 2 月 1 日付 研第 4 号、医薬審第 104 号、厚生省健康政策局研究開発振興課長及び医薬安全局審査管理課長通知) に基づく申請

II. 提出された資料の概略及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

メルビン錠及びグリコラン錠 250 mg は、ビグアナイド系薬剤（以下、「BG 剤」）であるメトホルミン塩酸塩（以下、「メトホルミン」）を有効成分とする経口血糖降下薬である。

両製剤は、国内において 1961 年に承認された¹ものの、その後 1970 年代に米国で類薬のフェンホルミン塩酸塩（以下、「フェンホルミン」）による乳酸アシドーシスの死亡例が多数報告されたことから、1977 年以降に国内では効能・効果及び用法・用量に制限が設けられた。具体的には、効能・効果において、スルホニルウレア剤（以下、「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旨が追記され、また、用法・用量においても同様の文言が追記されるとともに、1 日最高投与量が 1500 mg から 750 mg に変更された。以上のような経緯から、現在の効能・効果「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当な場合に限る。）」及び用法・用量「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当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 500 mg 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 750 mg とする。」とされた。

米国では、1970 年代にはフェンホルミンのみが BG 剤として使用されていたため、フェンホルミンの販売中止以降、1995 年にメトホルミンが発売されるまで BG 剤は使用されておらず、1995 年にメトホルミンが発売された際には、効能・効果に国内のような制限が設けられることはなく、単独療法が可能となっている。1978 年にメトホルミンが発売されたドイツでは、効能・効果及び用法・用量に一時期制限が設けられたが（1978 年に効能・効果が SU 剤との併用療法に制限され、1 日最高投与量が 3400 mg から 2550 mg に変更された）、1995 年には効能・効果の制限がなくなり、1996 年には 1 日最高投与量も 3000 mg に変更された。イギリス及びフランスでは 1959 年の発売以降、効能・効果及び用法・用量に制限が設けられることはなく、1 日最高投与量は 3000 mg とされている。

1990 年以降、米国で実施された臨床試験において 2 型糖尿病患者におけるメトホルミンの有効性及び安全性が確認され（Am J Med. 1997; 103: 491-7）、また、英国で実施された大規模臨床試験 UKPDS34 において合併症の進展抑制が示される（Lancet 1998; 352: 854-65）など、メトホルミンの有用性を示す多数の臨床試験成績が集積されたことから、欧米の治療ガイドライン等（Diabetes Care 2006; 29: 1963-72、International Diabetes Federation, Global Guideline for Type 2 diabetes.; 2005）においては、メトホルミンは 2 型糖尿病治療の第一選択薬に位置付けられている。安全性については、海外での BG 剤による乳酸アシドーシス発症に関するレビューの結果、メトホルミンが他の経口血糖降下薬と比べて血中乳酸値を増加させることはなく、乳酸アシドーシスの発症リスクも上昇させないことが示された（Cochrane Database Syst Rev.; 2006 Issue 1）。

近年、国内においてもメトホルミンの臨床的意義が見直され、医療現場から SU 剤の使用経験に拘わらずメトホルミンを単独で使いたいとの要望が高まり、2006 年 11 月に日本臨床内科医会より「メトホルミンの単独使用に関する要望書」が厚生労働省に提出された。

¹ 適応症を「糖尿病」として承認された。

以上を踏まえ申請者は、メルビン錠及びグリコラン錠 250 mg の効能・効果及び用法・用量について、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旨の制限を見直すことを目的に国内外のガイドライン、教科書、公表文献等を収集・考察し、日本人 2 型糖尿病患者に対するメトホルミンの既承認用量（500～750 mg/日）による単独療法は有効であり、かつ乳酸アシドーシスの発症リスクを上昇させることはないと考えられたことから、臨床的に十分意義があるものと判断した。これらの知見が「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日 研第 4 号、医薬審第 104 号、以下「適応外通知」）に示されている記 1 及び記 2 の要件に該当すると考え、今般、承認事項一部変更承認申請を行ったものである。

2. 臨床に関する資料

<提出された資料の概略>

本申請に際し、新たな臨床試験は実施されず、国内外のガイドライン、教科書、公表文献（5.4-1～5.4-250）、市販後の使用成績（5.3.6-1）が参考資料として提出された²。それらのうち、申請者は以下の資料におけるメトホルミンに関する記載内容をもとに適応外通知への該当性を説明している。なお、審査の過程で改訂版が公表されたガイドラインや教科書等については、機構は改訂版の提出を求めた上で、改めて適応外通知への該当性を説明するよう指示した。

（1）国内外のガイドライン

1) 「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、南江堂; 2007）

<5.4-1>

Evidenceに基づき、以下の内容が記載されている。いずれの経口血糖降下薬³でも血糖改善効果が認められている。細小血管症抑制の観点からはSU剤とメトホルミン（BG剤）にevidenceがある（Lancet 1998; 352: 837-53）が、よい血糖コントロールが達成できるならばどの薬物も第一選択薬になり得る。大血管症抑制の観点からは α -グルコシダーゼ阻害薬（以下、「 α -GI」）（Eur Heart J. 2004; 25: 10-16）、チアゾリジン系薬剤（Lancet 2005; 366: 1279-89）、及び肥満糖尿病患者におけるメトホルミン（BG剤）（Lancet 1998; 352: 854-65）に一定のevidenceがある。メトホルミンを含むBG剤では体重増加があまり起こらず、中性脂肪やLDLコレステロールを下げる働きがある（N Engl J Med. 1995; 333: 541-549、Diabetes Care 1999; 22: 33-37）。大血管症抑制のevidenceがあるため、欧米ではBG剤は肥満のある場合の第一選択薬として用いられており、SU剤と同等の血糖改善効果があるとされている（Lancet 1998; 352: 854-65、Cochrane Database Syst Rev 2005: CD002966）。しかしながら、2 型糖尿病の病態、患者の体格や摂取カロリー、メトホルミンの用量（1 日最高投与量 750 mg）が海外と異なる⁴日本では、メトホルミンにどの程度の効果があるのか不明な点が多い。メトホルミンの副作用として胃腸障害がしばしばみられる。まれに重篤な乳酸アシドーシスが発症する危険があるため、肝・腎・心・肺機能が低下している症例、ミトコンドリアDNA異常症の患者、ヨード造影剤使用前 2 日間はメトホルミンを用いるべきではない。

² データの数値は文献に記載されている数値をそのまま引用した。

³ SU 剤、BG 剤、 α -グルコシダーゼ阻害薬、チアゾリジン系薬剤、速効型インスリン分泌促進剤

⁴ 海外の成人におけるメトホルミンの投与量は、米国 850～2550 mg/日、イギリス 1000～3000 mg/日、フランス 1700～3000 mg/日、ドイツ 1000～3000 mg/日である。

2) 「Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy」 (Nathan DM *et al.* Diabetes Care 2009; 32: 193-203)

<5.4-2>

American Diabetes Association (アメリカ糖尿病学会 ; ADA) と European Association for the Study of Diabetes (欧州糖尿病学会 ; EASD) によって、2型糖尿病の治療は生活習慣の改善とメトホルミンの投与を同時に開始し、それでも血糖コントロールが十分でない場合には、インスリン、SU剤を使用する旨の統一見解が2009年に発表された。血糖降下作用以外のメトホルミンの有効性として、体重維持又は体重減少が挙げられている。メトホルミンの主な副作用として胃腸障害が挙げられているが、単独療法による低血糖はないとされている。乳酸アシドーシスについては、一旦発症すると重篤となる可能性が高く常に注意する必要があるが、その発症頻度は極めて低く(患者10万人あたり1件未満)、最近の研究ではメトホルミンは推定糸球体濾過量が30 mL/min未満でない限り安全であると考えられている旨が記載されている。

3) 「Global Guideline for Type 2 Diabetes.; 2005」 (International Diabetes Federation) <5.4-3>

腎機能障害がある場合を除き、食事療法・運動療法によっても血糖コントロールが不十分な場合、メトホルミンを第一選択薬として使用することが勧められていること、腎機能障害患者においては、メトホルミン治療下でまれに重篤な乳酸アシドーシスを発症する旨が記載されている。

(2) 国内外の教科書

1) 「糖尿病専門医研修ガイドブック 改訂第3版」 (日本糖尿病学会、診断と治療社; 2006)

<5.4-4>

以下の内容が記載されている。BG剤は、インスリンやインスリン分泌促進剤と違い体重増加を生じにくい(NEJM 1995; 333: 541-549、Am J Med. 1997; 103: 491-497)、肥満糖尿病患者への投与は有意義である。インスリン作用増強効果があることから、インスリン抵抗性のある症例にはよい適応と考えられ、インスリンやインスリン分泌促進剤との併用も効果的である。副作用については、メトホルミン塩酸塩やメトホルミンによる乳酸アシドーシスの発症頻度は低く、メトホルミンの場合、乳酸アシドーシスによる死亡例は0.03/1000人・年程度と報告されている(Eur J Clin Pharmacol. 1993; 44: 589-91)が、血中濃度の上昇により副作用の頻度が高まる可能性があるため、腎機能障害、高度の肝機能障害のある患者、低酸素血症、心不全や呼吸不全のある患者への投与は禁忌である。また、アルコールの大量摂取も乳酸アシドーシスの発症リスクを上昇させる可能性がある。比較的高頻度に認められる副作用として、下痢、食欲不振等の消化器症状があるが、少量より開始し漸増することによりその頻度は低下する。BG剤単独投与での低血糖の頻度は低いとされている。

2) Harrison's Principles of Internal Medicine 17th ed. (McGraw-Hill 2008) <5.4-5>

食事療法と運動療法から最大限の効果を得ても軽度から中等度の高血糖(200~250 mg/dL)が持続する場合は、経口血糖降下薬の単独療法がしばしば効果的である。それぞれのクラスの経口血糖降下薬には特徴的な長所及び短所があるが、初期治療の合理的な治療アルゴリズムでは効果

が証明されていること、副作用の様子がよく分かっていること、比較的安価であることから、メトホルミンを初期療法としている。また、メトホルミンには、空腹時血糖値及びインスリンレベルの低下、体重の軽度減少、脂質パターンの改善という長所がある。高用量では消化器症状を起こすため、少量から開始して血糖自己測定値にもとづいて2~3週間ごとに増量すべきこと、乳酸アシドーシスは患者を注意深く選択することにより防ぐことができること、腎不全（年齢補正をした血清クレアチニン値が男性 1.5 mg/dL、女性 1.4 mg/dL 以上）、あらゆる型のアシドーシス、うっ血性心不全、肝疾患、重症低酸素症などを有する患者には使用すべきではない旨が記載されている。

3) 「Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 11th ed.」 (The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2004) <5.4-6>

以下の内容が記載されている。メトホルミンは、膵臓からのインスリン分泌を促進させず、高用量でも低血糖症を起こさない。メトホルミンは、SU剤と同程度にHbA_{1c}値を約2%低下させる。また、腎機能障害、肝疾患、乳酸アシドーシスの既往歴のある患者、薬物治療を受けている心不全患者、慢性の低酸素性肺疾患を有する患者には投与禁忌であり、造影剤の静脈内投与前や外科手術前、及びこれらの処置後48時間はメトホルミンの投与を禁止し、腎機能が正常であることが確認できるまで投与しない。これらの状況では乳酸産生を増加させる傾向があり致死的な乳酸アシドーシスに陥りやすい。メトホルミンで治療中の乳酸アシドーシス発症率は、年間1000患者あたり0.1件未満であり死亡率はさらに低い。メトホルミンの急性の副作用である下痢、腹部不快感、悪心、金属味覚、食欲不振などは20%以下の患者に認められ、これらは通常、投与量の漸増や食事とともに服用することにより軽減できるとされている。

4) 「Joslin's Diabetes Mellitus 14th ed. (Lippincott Williams & Wilkins 2005) <5.4-7>

メトホルミンは2型糖尿病において高血糖を改善し、作用機序は異なるがSU剤による治療と同程度に高血糖を改善する。主な副作用は消化器症状（金属味覚、食欲低下、悪心、腹痛、下痢等）であり、症状は投与量に依存して発現頻度が高くなるものの（発現頻度：5~20%）一過性であるとされている。しかしながら、少量（500 mg）より治療を開始し、漸増することによりそれらの副作用を軽減できるとされている。乳酸アシドーシスの発症は極めて少ないと報告されており（発症率；3例/患者10万人・年）、致死率は50%とされている。メトホルミン単独療法による乳酸アシドーシス発症例のほとんどすべては、腎機能障害のある患者又は腎機能が障害されやすい疾病にかかっている患者であり、そのような患者にはメトホルミンは投与禁忌とされている旨が記載されている。

(3) 公表文献

1) 「2型糖尿病治療におけるメトホルミンの使用実態に関する観察研究 (MORE Study)」 (加来浩平 他、糖尿病 2006; 49: 325-31) <5.4-8>

国内74施設において、2002年1月から12月にメトホルミン（メルビン錠）の投与を新たに開

始した日本人2型糖尿病患者⁵（1197例）を対象に、メトホルミンの有効性及び安全性を検討することを目的として観察研究が実施された。

メトホルミンの投与量に制限は設けられず、主治医の判断によるものとされた。

本研究の対象とした1197例のうち、開始日以降来院しなかった22例を除く1175例（投与開始時のメトホルミン投与量による内訳：250 mg/日：80例、500 mg/日：774例、750 mg/日：316例、1000 mg/日：3例、1500 mg/日：2例）が安全性評価対象症例とされ、投与開始時、投与3、6、12ヵ月後のすべてのHbA_{1c}値が測定された619例（投与開始時のメトホルミン投与量による内訳：250 mg/日：47例、500 mg/日：414例、750 mg/日：158例）が有効性評価対象全症例⁶とされた。なお、有効性評価対象全症例619例のうち、観察期間中に他の糖尿病治療薬が併用されなかった106例（投与開始時のメトホルミン投与量による内訳：250 mg/日：10例、500 mg/日：67例、750 mg/日：29例）については、単独投与症例（以下、「単独投与群」として同様に評価された。

有効性について、有効性評価対象全症例（619例）におけるHbA_{1c}値（平均値±標準偏差、以下同様）は、投与開始時8.2±1.3%、投与3ヵ月後7.3±1.2%、同6ヵ月後7.3±1.3%、同12ヵ月後7.3±1.3%と、投与開始時に比べ投与後はいずれの時点においても有意に低下した（いずれもp<0.001、paired t test、以下同様）。単独投与群（106例）のHbA_{1c}値も、それぞれ7.6±1.3%、6.7±1.0%、6.6±1.1%、6.7±1.0%といずれの時点においても投与開始時に比べ有意に低下した（いずれもp<0.001）。また、メトホルミン投与量とHbA_{1c}値の関係が検討され、500 mg/日で投与が開始され750 mg/日に増量された症例（40例）におけるHbA_{1c}値は、増量時0.8±1.3%、投与12ヵ月後1.1±1.3%の低下が認められ、投与12ヵ月後のHbA_{1c}値は増量前と比較して有意に低下した（p=0.014）。500 mg/日で投与が開始され投与量の変更がなかった症例（372例）では、HbA_{1c}値は投与3ヵ月後で1.0±1.1%、投与12ヵ月後においても1.0±1.2%の低下が認められた。

有効性評価対象全症例（619例）のうち、投与開始時、投与3、6、12ヵ月後のすべての空腹時血糖値が測定された292例における空腹時血糖値の平均値は、投与開始時168.9 mg/dL、投与3ヵ月後146.6 mg/dL、同6ヵ月後150.4 mg/dL、同12ヵ月後145.2 mg/dLと、投与開始時に比べ投与後はいずれの時点においても有意に低下した（いずれもp<0.001）。また、単独投与群（67例）における空腹時血糖値は、それぞれ152.5 mg/dL、132.4 mg/dL、130.1 mg/dL、131.6 mg/dLといずれの時点においても投与開始時に比べ有意に低下した（いずれもp<0.001）。

安全性について、副作用発現率は10.0%（118/1175例）であった。このうち消化器症状の発現率は4.3%（51/1175例）であり、主な消化器症状は下痢1.5%（18/1175例）、嘔気1.1%（13/1175例）であった。SU剤又はインスリンとの併用例2例に低血糖が認められたが、いずれも軽微でメトホルミン及び併用薬の投与中止により軽快した。乳酸アシドーシスの発症はみられず、また、メトホルミン投与開始前後で空腹時乳酸値が測定されていた症例（94例）の空腹時乳酸値（平均値±標準偏差）は、投与開始前8.2±3.3 mg/dL、投与開始後8.7±3.3 mg/dLと問題となるような上昇はみられなかった。

2) 「低用量メトホルミンによる血糖コントロール改善効果に関する検討」(伊藤裕進 他、近畿大

⁵ 年齢、性別、併用薬について制限は設けられなかった。

⁶ HbA_{1c}値以外の有効性評価項目（例えば空腹時血糖値）についても、すべての評価時期のデータ（空腹時血糖値）が得られた症例を対象に評価された。

医誌 2006; 31: 243-50) <5.4-9>

2000年から2006年に近畿大学医学部附属病院内分泌・代謝・糖尿病内科を受診した外来患者のうち、メトホルミン（メルピン錠）を新規処方された患者⁷（1508例）を対象に、低用量のメトホルミンの有効性及び安全性を検討する目的で実施された。

解析に必要な臨床データが得られた1132例が安全性評価対象症例とされ、このうち568例（メトホルミン投与量による内訳：250 mg/日：100例、500 mg/日：177例、750 mg/日：290例、1000 mg/日：1例）が有効性評価対象症例とされた。有効性評価対象症例のうち、メトホルミン投与開始直前から投与期間を通じて糖尿病に関する併用薬がない症例282例（メトホルミン投与量による内訳：250 mg/日：50例、500 mg/日：94例、750 mg/日：138例）を単独投与群とし、メトホルミン以外に糖尿病に関する併用薬が1種類の症例286例（メトホルミン投与量による内訳：250 mg/日：50例、500 mg/日：83例、750 mg/日：152例、1000 mg/日：1例）を併用群とした。投与開始12ヵ月後までの観察期間中に、メトホルミンの増量、併用薬の変更があった患者については、変更日までが観察期間とされた。

有効性について、HbA_{1c}値（平均値±標準偏差、以下同様）は、単独投与群では投与開始時7.6±1.8%、投与開始1ヵ月後7.2±1.2%、同2ヵ月後7.0±1.1%、同4ヵ月後6.9±1.2%、同6ヵ月後7.1±1.5%、同12ヵ月後7.0±1.3%であり、投与開始時と比べていずれの時点においても有意に低下した（いずれもp<0.001、t検定、以下同様）。併用群では8.1±1.4%、7.7±1.2%、7.6±1.1%、7.2±1.2%、7.3±1.2%、7.3±1.0%であり、いずれの時点においても投与開始時と比べて有意に低下した（いずれもp<0.001）。空腹時血糖値は、単独投与群では投与開始時163.2±56.9 mg/dL、投与開始1ヵ月後149.4±46.6 mg/dL、同2ヵ月後144.2±39.2 mg/dL、同4ヵ月後143.9±39.7 mg/dL、同6ヵ月後150.9±46.6 mg/dL、同12ヵ月後149.9±43.3 mg/dLであり、投与開始時と比べていずれの時点においても有意に低下した（いずれもp<0.05）。併用群では182.2±63.6 mg/dL、159.1±50.6 mg/dL、163.9±59.0 mg/dL、151.3±48.3 mg/dL、159.0±48.9 mg/dL、161.1±51.8 mg/dLであり、いずれの時点においても投与開始時と比べて有意に低下した（いずれもp<0.01）。メトホルミン投与量とHbA_{1c}値の関係が検討され、500 mg/日群（173例）と750 mg/日群（290例）のいずれも観察期間の全評価時点において投与開始時と比べてHbA_{1c}値が有意に低下し、両群の低下は同程度であった。単独投与群と併用群に分けた解析においても、観察期間における全評価時点のHbA_{1c}値、空腹時血糖値には両群間に有意差は認められなかった。

安全性について、副作用発現率は7.3%（83/1132例）であった。このうち消化器症状の発現率は5.3%（60/1132例）であり、主な消化器症状は下痢2.8%（32/1132例）、悪心1.6%（18/1132例）であった。SU剤又はα-GIとの併用例で各1例に低血糖が認められたが、いずれも軽微でメトホルミン及び併用薬の投与中止により軽快した。乳酸アシドーシスの発症はみられなかったが、メトホルミンの投与開始前後で乳酸値が測定されていた症例（1132例）のうち、144例で投与前又は投与後のいずれかの測定時期の少なくとも1ポイントにおいて乳酸値が当該医療機関の基準値上限（20.5 mg/dL）以上の値を示した。投与後に乳酸値の上昇がみられた87例のうち60例で投与が中止され、また、3例では休薬後再開した後、再度の上昇がみられたため中止された。投与が継続された24例ではそれ以上の乳酸値の上昇はみられなかった。

⁷ 血糖値200 mg/dL以上又はHbA_{1c}値6.5%以上とされた。なお、年齢、性別について制限は設けられなかった。

3) 「Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus」 (DeFronzo RA *et al.* N Engl J Med. 1995; 333: 541-9) <5.4-24>

メトホルミンの有効性及び安全性を検討することを目的として、無作為化二重盲検比較試験が実施された。試験は2つのプロトコルに分けて行われた。

プロトコル1では、食事療法によっても血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者⁸が対象とされた。用法・用量は、メトホルミン 850 mg錠又はプラセボ錠1錠を夕食時に内服で開始され、空腹時血糖値が140 mg/dLを超え、かつ忍容性があれば2週間後から朝食時に同量が追加され、さらに2週間後から昼食時に同量が追加された(1日最高投与量 2550 mg)。投与期間は29週間とされた。289例(メトホルミン群 143例、プラセボ群 146例)が安全性及び有効性解析対象とされた。

プロトコル2では、食事療法及びSU剤(グリブライド)投与によっても血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者⁹が対象とされた。患者は、メトホルミン投与のみ(メトホルミン群)、グリブライド投与のみ(グリブライド群)、両剤併用(併用群)の3群に割り付けられた。用法・用量は、メトホルミン群では、メトホルミン 500 mg錠又はプラセボ錠1錠を夕食時に内服で開始され、1週間後から朝食時に同量を追加、2週間後から昼食時に同量を追加し、その後は空腹時血糖値が140 mg/dLを超え、かつ医師の判断により副作用が発現しなければ週 500 mgの割合で順次増量することとされた(1日最高投与量 2500 mg)。グリブライド群では、グリブライド 20 mg又はプラセボ錠が投与された。投与期間は29週間とされた。632例(メトホルミン群 210例、グリブライド群 209例、併用群 213例)が安全性及び有効性解析対象とされた。

プロトコル1では、有効性の評価は、29週時の空腹時血糖値及びHbA_{1c}値を指標として行われた。空腹時血糖値(平均値±標準誤差、以下同様)は、プラセボ群ではベースライン 238±6 mg/dLから6±5 mg/dL上昇し、メトホルミン群では241±5 mg/dLから52±5 mg/dL低下した。HbA_{1c}値は、それぞれベースライン 8.2±0.2%から0.4±0.1%上昇及び8.4±0.1%から1.4±0.1%低下した。体重は、それぞれ92.2±1.2 kgから1.1±0.2 kg及び94.4±1.1 kgから0.6±0.3 kg減少した。

安全性について、投与中止全例(自発的中止も含む)はプラセボ群 28% (41/146例)及びメトホルミン群 22% (31/143例)(以下、同順)、副作用による投与中止例は1% (2/146例)及び10% (14/143例)であった。主な副作用である消化器症状がメトホルミン群で多く認められ、最も頻度が高く、かつ重度とされた消化器症状は下痢(8%)及び悪心(4%)であった。低血糖症発現率はいずれの群も2%未満であった。メトホルミン投与前及び投与後の空腹時血漿中乳酸値は、プラセボ群で1.40±0.04 mmol/L及び1.41±0.04 mmol/L、メトホルミン群で1.41±0.04 mmol/L及び1.46±0.05 mmol/Lであった。

プロトコル2では、有効性の評価は、29週時の空腹時血糖値及びHbA_{1c}値を指標として行われた。空腹時血糖値(平均値±標準誤差、以下同様)は、グリブライド群ではベースライン 247±3 mg/dLから14±4 mg/dL上昇、メトホルミン群では254±4 mg/dLから1±5 mg/dL低下、併用群では251±4 mg/dLから63±5 mg/dL低下した(以下、同順)。HbA_{1c}値は、ベースライン 8.5±0.1%から0.2±0.1%上昇、8.9±0.1%から0.4±0.1%低下、8.8±0.1%から1.7±0.1%低下した。体重は、それぞれ92.6±1.0

⁸ 8週間の食事療法後、空腹時血糖値が140 mg/dL以上、体重が理想体重の120~170%の肥満2型糖尿病患者。

⁹ 4週間以上の食事療法とグリブライド20 mg/日併用後、空腹時血糖値が140 mg/dL以上、体重が理想体重の120~170%の肥満2型糖尿病患者。

kg から 0.3 ± 0.2 kg 減少、 92.6 ± 1.0 kg から 3.8 ± 0.2 kg 減少、 92.1 ± 1.1 kg から 0.4 ± 0.2 kg 増加した。

安全性について、投与中止全例（自発的中止も含む）は、グリブライド群 17 % (35/209 例)、メトホルミン群 25 % (53/210 例)、併用群 10 % (21/213 例)（以下、同順）、副作用による投与中止例は 2 % (5/209 例)、2 % (5/210 例)、2 % (4/213 例) であった。メトホルミン群の 1 例が心停止（心筋梗塞の疑い）で 15 週目に死亡した。メトホルミンの主な副作用である消化器症状のうち、頻度の高かった事象は下痢及び悪心であり、メトホルミン群及び併用群で重度とされた下痢及び悪心の頻度はそれぞれ 4~5 % 及び 1 % 以下であった。低血糖症は、グリブライド群で 3 %、メトホルミン群で 2 %、併用群で 18 % に認められた。投与前及び投与後の空腹時血漿中乳酸値は、グリブライド群で 1.45 ± 0.03 mmol/L 及び 1.42 ± 0.04 mmol/L、メトホルミン群で 1.47 ± 0.04 mmol/L 及び 1.54 ± 0.04 mmol/L、併用群で 1.45 ± 0.03 mmol/L 及び 1.51 ± 0.04 mmol/L であった。

4) 「Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34)」 (UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998; 352: 854-65) <5.4-25>

食事療法によっても血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病患者¹⁰を対象に、目標とする空腹時血糖値の高低による有効性及び安全性、並びにメトホルミン、SU 剤（クロルプロパミド又はグリベンクラミド）、インスリン療法の有効性及び安全性を比較検討することを目的として、実薬を対照とした無作為化比較試験が実施された。患者は目標とする空腹時血糖値が 15.0 mmol/L 未満の従来療法群¹¹と、6.0 mmol/L 未満の強化療法群（メトホルミン群、クロルプロパミド群、グリベンクラミド群、インスリン群）に無作為に割り付けられた。

用法・用量は、メトホルミン群ではメトホルミン 850 mg より開始し、2550 mg/日まで順次増量することとされた。従来療法群で空腹時血糖値が 15.0 mmol/L を超えた場合は、メトホルミン、クロルプロパミド、グリベンクラミド、インスリンのいずれかを、強化療法群と同じ比率で割り付けられ投与された。強化療法群で血糖コントロール不十分な場合には、メトホルミン群ではグリベンクラミド、SU 剤の群ではメトホルミンが追加され、インスリン群ではインスリンの増量が行われ、それでも血糖コントロールが不十分な場合には、全ての群でインスリンが投与された。1704 例（従来療法群 411 例、メトホルミン群 342 例、クロルプロパミド群 265 例、グリベンクラミド群 277 例、インスリン群 409 例）が安全性及び有効性解析対象とされた。観察期間の中央値は 10.7 年で、最終評価が不可能であった患者は 56 例（4.3 %）であった。

有効性の評価項目である、10 年間の follow-up 期間における HbA_{1c} 値の中央値は、従来療法群 8.0 %、メトホルミン群 7.4 % であった。メトホルミン群と同じ目標血糖値で強化療法を行った SU 剤の 2 群とインスリン群の HbA_{1c} 値はメトホルミン群とほぼ同じであった。メトホルミン群の従来療法群に対する相対リスクは、糖尿病関連死¹²で 0.58 (95 % 信頼区間 [0.37, 0.91])、全死因死亡で 0.64 (95 % 信頼区間 [0.45, 0.91]) であった。糖尿病関連エンドポイント¹³、全死因死亡及び

¹⁰ 3 ヶ月間の食事療法後に空腹時血糖値が 6.1~15.0 mmol/L を示し、体重が理想体重の 120 % を超える新規に治療開始された肥満 2 型糖尿病患者。

¹¹ 3 ヶ月ごとの正常体重を維持するための食事指導で空腹時血糖値が目標を超えた場合には、薬物療法が開始された。

¹² 突然死あるいは心筋梗塞、脳卒中、末梢血管障害、腎不全、高血糖又は低血糖による死亡

¹³ 突然死、高血糖又は低血糖による死亡、心筋梗塞、狭心症、心不全、脳卒中、腎不全、四肢切断、硝子体出血、光凝固を要する網膜症、失明、白内障による水晶体摘出

脳卒中の発現までの期間において、他の強化療法群（クロルプロパミド群、グリベンクラミド群又はインスリン群）全体と比較して、メトホルミン群で有意な延長がみられた（それぞれ $p=0.0034$ 、 $p=0.021$ 、 $p=0.032$ 、log-rank検定）。乳酸アシドーシスによる死亡例はみられなかった。

5) 「Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy」(Kahn SE. *et al.* N Engl J Med. 2006; 355: 2427-43) <5.4-26>

2型糖尿病患者¹⁴を対象に、メトホルミン、ロシグリタゾン（チアゾリジン系薬剤）及びグリブライドの有効性及び安全性を比較検討することを目的として、無作為化二重盲検比較試験が実施された。

用法・用量は、メトホルミン群では500 mg/日より開始し2000 mg/日まで、ロシグリタゾン群では4 mg/日より開始し8 mg/日まで、グリブライド群では2.5 mg/日より開始し15 mg/日まで、それぞれ順次増量することとされた。治療期間は4.0年（中央値）、最大6.1年であった。

メトホルミン群1454例、ロシグリタゾン群1456例、グリブライド群1441例が安全性及び有効性解析対象とされた。

有効性の評価項目である、5年後におけるKaplan-Meier法に基づく単独療法不成功（2回連続の来院時で空腹時血糖値180 mg/dL以上）の累積発生率の推定値は、メトホルミン群21%、ロシグリタゾン群15%、グリブライド群34%であった。ロシグリタゾン群の単独療法不成功例は143例（2.9例/100 patient-years）であり、メトホルミン群207例（4.3例/100 patient-years）及びグリブライド群311例（7.5例/100 patient-years）と比べて低かった。重度の心血管イベント発生率は、グリブライド群（1.8%）ではメトホルミン群（3.2%）、ロシグリタゾン群（3.4%）に比べて有意に低かった。

安全性について、体重増加の発現率はロシグリタゾン群6.9%、メトホルミン群1.2%、グリブライド群3.3%（以下同順）、浮腫は14.1%、7.2%、8.5%、胃腸障害は23.0%、38.3%、21.9%、低血糖症は9.8%、11.6%、38.7%であり、体重増加及び浮腫の発現率はロシグリタゾン群で高く、胃腸障害の発現率はメトホルミン群で高く、低血糖症の発現率はグリブライド群で高かった。

(4) その他

1) 海外におけるメタアナリシス

「Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus(Review)」(Cochrane Database Syst Rev.; 2006 Issue 1) <5.4-27>

2型糖尿病患者を対象とした、メトホルミンの併用療法及び単独療法を含む観察期間1ヵ月以上の比較臨床試験及び観察コホート研究の文献206報（1959～2005年、47,846 patient-years、メトホルミンの投与量範囲：投与量が不明の文献を除くと1000～5000 mg/日）についてメタアナリシスが行われた結果、メトホルミンが他の糖尿病治療薬と比べて血中乳酸値を増加させることはなく、乳酸アシドーシスの発症リスクも上昇させないことが示された。

2) 海外におけるメトホルミンによる乳酸アシドーシス報告例

メトホルミンに関連する乳酸アシドーシスの発症率は、調査された国及び時期は異なるものの

¹⁴ 最近3年以内に2型糖尿病と診断され、生活習慣の管理のみで空腹時血糖が126～180 mg/dLの薬物療法未実施の患者。

0.01 未満～0.09 件/1000 patient-years、死亡率は約 50 %であったと報告されている (表 1) (Drug Saf. 1999; 20: 489-503<5.4-28>)。しかし、乳酸アシドーシス発症時の血中メトホルミン濃度が測定されていないなど診断根拠が不足しており、当該文献にはメトホルミンに起因しない乳酸アシドーシスが含まれている可能性がある。

表 1 メトホルミンによる乳酸アシドーシスの発症率

国	調査時期	発症件数 (非死亡/死亡)	患者・年	乳酸アシドーシスの発症率 (件/1000patient-years of treatment)
イギリス	1976-86	11 (4/7)	400,000	0.027
スイス	1972-77	2 (2/0)	29,800	0.067
スウェーデン	1972-81	7 (5/2)	83,500	0.084
	1987-91	3 (1/2)	100,100	0.029
	1987-97	12 (3/9)	227,644	0.053
フランス	1984-92	73 (40/33)	2,476,061	0.029
	1993-97	68 (35/33)	1,928,486	0.035
米国	1995-96	47 (27/20)	1,000,000	0.047
	1995-97	93 (62/31)	2,893,900	0.032

米国食品医薬品局 (FDA) は、メトホルミンの投与量と乳酸アシドーシスの報告例数 (47 例) から、発症率は 0.047 件/1000 patient-years と推定している (N Engl J Med. 1998; 338: 265-6<5.4-29>)。この 47 例中 43 例が 1 つ以上の疾患 (心疾患、腎機能障害等) を有していたことから、これらの疾患に対してメトホルミンの投与を禁忌とすることで大半の乳酸アシドーシスを回避できる可能性を指摘している。米国の研究報告 (Diabetes Care 1998; 21: 1659-63<5.4-30>) によれば、2 型糖尿病患者における乳酸アシドーシスの自然発症率は 9.7～16.9 件/100,000 patient-years と推定されており、メトホルミンで報告されている乳酸アシドーシスの発症率と差がないことが示されている。また、類薬のフェンホルミンによる乳酸アシドーシスの発症率は 40～64 件/100,000 patient-years、死亡率は約 50 %と推定されており (Diabetes Care 1999; 22: 925-7<5.4-31>)、乳酸アシドーシスの発症率はメトホルミンの方がフェンホルミンより低いと考えられた。

3) メルビン錠及びグリコラン錠 250mg で治療中に報告された乳酸アシドーシス (市販後の使用成績) <5.3.6-1>

メルビン錠については、1989 年 4 月 17 日から 2007 年 5 月 31 日の間に乳酸アシドーシス 9 例の報告があり (表 2)、そのうち死亡は 4 例であった。乳酸アシドーシスの発症率は、約 0.006 例/1000 patient-years と推定された (メルビン錠の売上げ、1 錠あたりの価格、平均投与量及び平均投与日数に基づく推定)。

表2 メルビン錠で乳酸アシドーシスを発症した患者の背景情報

患者	1日投与量	投与後の発症時期 (転帰)	原疾患	合併症	考えられる危険因子 <発症時の乳酸値>
80歳代女性	500 mg	3日 (回復)	2型糖尿病	狭心症、高脂血症、高血圧	心血管系障害、高齢者 <106.1 mg/dL>
70歳代男性	500 mg	2年4ヵ月 (死亡)	糖尿病	糖尿病性腎症 (慢性腎不全、ネフローゼ症候群)、パーキンソン症候群、狭心症、心不全、陳旧性心筋梗塞 (冠動脈バイパス術、Pace maker 挿入)	透析患者、心血管系障害、高齢者<189 mg/dL>
50歳代男性	1500 mg	約7ヵ月 (回復)	糖尿病	脳腫瘍	手術中 (脳腫瘍)、マンニトール投与<102.7 mg/dL>
70歳代男性	500 mg	8日 (死亡)	ステロイド糖尿病	高血圧、悪性慢性関節リウマチ、高脂血症	心肺機能低下、リウマチ肺、胸水貯留、高齢者<129.6 mg/dL>
70歳代女性	250~500 mg	約7ヵ月 (死亡)	2型糖尿病	狭心症、高血圧、急性心筋梗塞による心不全 (乳酸アシドーシス発症2日前) 頸椎症性神経根症	心血管障害、発症2日前に経皮的冠動脈形成術施行の際に造影剤使用、高齢者<126 mg/dL>
60歳代女性	500 mg	約2年1ヵ月 (回復)	2型糖尿病	不明	腎機能障害 (発症前から血清クレアチニン値の悪化) <105.5 mg/dL>
60歳代女性	750 mg	約3ヵ月 (回復)	糖尿病	糖尿病性腎症 (慢性腎不全)、糖尿病性網膜症、高血圧、糖尿病性神経障害	透析患者、腎機能障害 <218.9 mg/dL>
60歳代男性	500 mg	約10年 (死亡)	2型糖尿病	糖尿病性腎症、高血圧、不眠症	インスリン注射や内服を勝手に調整。自殺目的で過量服薬の可能性あり<316.5 mg/dL>
50歳代男性	750 mg	約3ヵ月 (回復)	2型糖尿病	B型肝炎、C型肝炎	過度のアルコール摂取、肝機能障害<250 mg/dL>

グリコラン錠 250 mg については、2000年4月1日から2007年3月31日の間に乳酸アシドーシス5例の報告があったが (表3)、死亡例はなかった。乳酸アシドーシスの発症率は、約0.01例/1000 patient-years と推定された (グリコラン錠 250 mg の売上げ、1錠あたりの価格、平均投与量及び平均投与日数に基づく推定)。

表3 グリコラン錠 250 mg で乳酸アシドーシスを発症した患者の背景情報

患者	1日投与量	投与後の発症時期 (転帰)	原疾患	合併症	考えられる危険因子 <発症時の乳酸値>
60歳代男性	750 mg	約2ヵ月 (後遺症)	不明	不明	腎機能障害 (慢性腎不全)、透析患者
80歳代男性	750 mg	1年9ヵ月 (回復)	糖尿病	慢性甲状腺炎	高齢者<27.0 mg/dL>
60歳代男性	750 mg	約4年9ヵ月 (回復)	糖尿病	慢性腎不全	腎機能障害 (慢性腎不全)、透析患者<157.4 mg/dL>
60歳代女性*	500 mg	2日 (軽快)	糖尿病	高血圧、高脂血症	なし
60歳代男性	750 mg	約6年10ヵ月 (回復)	心筋梗塞	高血圧、糖尿病、高脂血症	心筋梗塞、ヨード造影剤投与

*乳酸アシドーシスの疑いとされている

前述の、メルビン錠又はグリコラン錠 250 mg における報告から推定された乳酸アシドーシスの発症率と、FDA が推定している乳酸アシドーシスの発症率 (0.047 件/1000 patient-years) に大きな違いはなかった。なお、メルビン錠又はグリコラン錠 250 mg で乳酸アシドーシスを発症した14例のうち13例が高リスク患者 (透析患者を含む腎機能障害のある患者、心血管系障害のある患者、

高齢者、肝機能障害のある患者、自殺目的で過量服薬した可能性のある患者、過度のアルコール摂取者、造影剤の使用後に投与された患者、手術中の患者)であった。

<審査の概略>

機構は、以下の点を中心に審査を行った。

(1) 臨床研究に係る参考資料の選択理由について

国内臨床研究の検索条件については、検索データベースとして JMEDICINE、JMEDPlus、JSTPlus、PubMed を対象に、検出式を“メトホルミン”(PubMed のみ“metformin and Japanese”)とし、検索条件を臨床報告のみ(学会での症例報告は除く)とされたことが説明されている。検索の結果、日本人 2 型糖尿病患者にメトホルミンが投与された 15 報の臨床研究が参考資料とされ、それらのうち、メトホルミンが 500 例以上の症例に 12 ヶ月間投与された 2 報(5.4-8 及び 5.4-9)が主たる参考資料として用いられた。

機構は、海外臨床研究については国内臨床研究のような検索条件が記載されていなかったことから、海外臨床研究の主たる参考資料として 3 報(5.4-24~26)を選択した理由について申請者に説明を求めた。

申請者は、参考資料 5.4-24 (N Engl J Med. 1995; 333: 541-9) 及び 5.4-25 (Lancet 1998; 352: 854-65) については、ADA と EASD が共同で発表した「Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes」(Diabetes Care 2006; 29: 1963-72) で引用されている大規模臨床試験の報告であること、参考資料 5.4-26 (N Engl J Med. 2006; 355: 2427-43) については、メトホルミンの単独療法を評価した大規模臨床試験の中では、実施時期が最近のものであることが選択の理由であると説明した。

機構は、海外臨床研究の主たる参考資料の選択方法に大きな問題はないと判断し、回答を了承した。

(2) 安全性について

1) 乳酸アシドーシス

申請者は、メルビン錠及びグリコラン錠 250 mg による乳酸アシドーシスの発症について、以下のように説明している。乳酸アシドーシスの発症例は国内で 14 例報告されており、このうち死亡は 4 例であった。14 例中 13 例は投与禁忌に該当する患者であった。以上の報告数と両製剤の売上げ、1 錠あたりの価格等から、国内での乳酸アシドーシスの発症率は、約 0.006~0.01 症例/1000 patient-years と推定された。一方、海外での乳酸アシドーシスの発症率は、0.027~0.084 件/1000 patient-years of treatment と推定された(提出された資料の概略(4)その他 2) 及び 3) 参照)。

機構は、メルビン錠及びグリコラン錠 250 mg の添付文書において乳酸アシドーシスに関して適切な注意喚起がなされているか、海外の添付文書と比較検討するよう申請者に求めた。

申請者は、国内と海外(米国、イギリス、フランス、ドイツ)の添付文書における使用上の注意に関する記載内容を比較し、以下のように説明した。国内の添付文書では「警告」の項に重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがある旨を明記している他、「禁忌」、「使用上の注意」(「慎重投与」、「重要な基本的注意」)、「相互作用」、「副作用(重大な副作用)」、「高齢者への投与」、「過量

投与」の項に乳酸アシドーシスに関する注意事項を記載し、注意喚起を行っている。なお、国内のみ「乳酸アシドーシスの既往」を禁忌としている点は海外とは異なっている。以上より、国内の添付文書において乳酸アシドーシスに関する注意事項を必要な箇所に記載しており、注意事項の内容も十分と考えるため、海外の添付文書を参考に追記すべき注意事項はないと判断した。国内で禁忌としている「腎機能障害（軽度障害も含む）」については、メトホルミンは腎臓から未変化体のまま排泄されることが知られており、腎臓からの排泄が低下すると血中メトホルミン濃度の上昇によって乳酸アシドーシスの発症リスクが高まることが危惧されることから、海外では腎障害の程度を血清クレアチニン値等で規定した上で「腎機能障害」を禁忌としている。一方、国内臨床研究の公表文献 15 報を精査したが、乳酸アシドーシス発症の目安となるような日本人の血清クレアチニン値に関連したデータはないことから、国内の添付文書では現状の記載どおり「腎機能障害（軽度障害も含む）」を禁忌とする。「肝機能障害」については、乳酸は主に肝臓で代謝されるため、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し、乳酸の血中濃度が上昇するおそれがある。そのため、国内外とも「肝機能障害」を禁忌としている。また、前述の公表文献 15 報から肝機能障害に関する新たな知見は得られなかったことから、肝機能障害については現状の記載どおりとする。「下痢、嘔吐等の胃腸障害」については、脱水状態から循環不全、組織低酸素状態に至り乳酸アシドーシスが発症しやすくなることが懸念されることから、国内では禁忌としているが、海外では禁忌とされていない。前述の公表文献 15 報から下痢、嘔吐等の胃腸障害に関する新たな知見は得られなかったものの、本禁忌は乳酸アシドーシス発症のリスクを有する患者への重要な注意喚起と考えている。したがって、現状の記載どおりとする。「高齢者」については、一般に腎・肝機能が低下しており、腎機能低下によるメトホルミン排泄の減少、肝機能低下による乳酸の代謝能の低下により乳酸アシドーシスが発症しやすくなることが懸念されることから、国内では禁忌としている。一方、海外では、高齢者でも腎機能障害等、乳酸アシドーシス発症の危険因子がなければ投与可能となっている。前述の公表文献 15 報を精査した結果、高齢者に関する考察がなされている文献が 5 報あったものの、メトホルミン単独療法について 100 例を超えている報告は 2 報のみで、高齢者に対するメトホルミン単独療法の安全性が検討された文献はなかった。以上より、国内では高齢者に関する記載は現状通りとする。「ヨード造影剤」については、国内の添付文書においては一時的にメトホルミンの投与を中止するよう相互作用の項で注意喚起しているが、海外では併用禁忌とされていることから、国内でもヨード造影剤との併用を新たに禁忌とし注意喚起を行う。

機構は、以下のように考える。フェンホルミンによる乳酸アシドーシスの発症率は、40～64 件/100,000 patient-years (Diabetes Care 1999; 22: 925-7) と推定されており、当該推定値と比較すると、メトホルミンによる乳酸アシドーシスの発症率は国内（約 0.006～0.01 症例/1000 patient-years）、海外（0.027～0.084 件/1000 patient-years of treatment）ともに低いと考える。また、メトホルミンによる乳酸アシドーシスの発症率は、2 型糖尿病患者における乳酸アシドーシスの自然発症率と同程度であるとの報告 (Diabetes Care 1998; 21: 1659-63) もある。国内よりも高用量のメトホルミンが使用されている海外では、ガイドライン (Diabetes Care 2009; 32: 193-203) において、メトホルミンによる乳酸アシドーシスの発症頻度は極めて低い（患者 10 万人あたり 1 件未満）旨が記載されており、さらに、海外の教科書において、乳酸アシドーシスは患者を注意深く選択することにより防ぐことができること (Harrison's Principles of Internal Medicine 17th ed.)、メトホルミンによ

る乳酸アシドーシス発症率は年間 1000 患者あたり 0.1 件未満であり死亡率はさらに低いこと (Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 11th ed.)、メトホルミン単独療法による乳酸アシドーシス発症例のほとんどすべては腎機能障害のある患者又は腎機能が障害されやすい疾病にかかっている患者であり、そのような患者にはメトホルミンは投与禁忌とされていること (Joslin's Diabetes Mellitus 14th ed.) が記載されている。国内の教科書 (糖尿病専門医研修ガイドブック 改訂第3版) においては、メトホルミンによる乳酸アシドーシスの死亡例は 0.03/1000 人・年程度と報告されている (Eur J Clin Pharmacol. 1993; 44: 589-91) 旨が記載されている。主たる参考資料とされた 2 つの国内臨床研究報告において、乳酸アシドーシスの発症はみられておらず、また、メルビン錠及びグリコラン錠 250 mg で治療中に乳酸アシドーシスを発症した 14 例 (市販後の使用成績) については、その 13 例が乳酸アシドーシスの高リスク患者 (透析患者を含む腎機能障害のある患者、心血管系障害のある患者、高齢者、肝機能障害のある患者、自殺目的で過量服薬した可能性のある患者、過度のアルコール摂取者、造影剤の使用後に投与された患者、手術中の患者) であり、これら高リスク患者 (投与禁忌) にメトホルミンが投与されないなどの適正使用がなされる限り、海外よりも低い投与量 (500~750 mg/日) のメトホルミン単独療法によって日本人における乳酸アシドーシスの発症率が上昇する可能性は低いと考える。さらに、既にメルビン錠及びグリコラン錠 250 mg の添付文書において乳酸アシドーシスに関する注意喚起がなされていることから大きな問題はないと判断し、回答を了承した。

2) 消化器症状

機構は、メトホルミンの単独療法の制限がなくなった場合、これまでよりも投与対象患者が増加すると考えられることから、メトホルミンの主な副作用である消化器症状の問題が大きくなる可能性がないか申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。メトホルミン単独療法について100例を超えている国内臨床研究の2報 (参考資料5.4-8 (2. (3) 公表文献1) 参照)、参考資料5.4-9 (2. (3) 公表文献2) 参照) における消化器症状の発現率は、メトホルミン単独療法と併用療法の集計で、参考資料5.4-8 では4.3% (51/1175例)、そのうち下痢が1.5% (18/1175例)、嘔気が1.1% (13/1175例) であり、参考資料5.4-9では消化器障害5.3% (60/1132例)、そのうち下痢が2.8% (32/1132例)、悪心が1.6% (18/1132例) とされている。これらの結果は、メトホルミン製剤の添付文書に記載されている消化器症状発現状況 (メルビン錠では下痢1.5% (18件/1175例)、嘔気1.1% (13件/1175例)¹⁵、グリコラン錠250 mgでは下痢6.92% (170/2455例)、食欲不振3.26% (80/2455例)、腹痛2.12% (52/2455例)、悪心1.67% (41/2455例)) を大きく超えるものではなかった。以上より、メトホルミンの単独療法の制限がなくなり国内でメトホルミンの投与対象患者数が増加しても、消化器症状の問題が現状より大きくなる可能性はないと考える。

機構は、メトホルミン単独療法による消化器症状の発現率は国内臨床研究では示されていないが、併用療法を含めた消化器症状の発現率からは、投与対象患者の増加により消化器症状による問題が大きくなる可能性は低いと考えられ、また、消化器症状は投与量に依存して発現頻度が高くなるものの症状は一過性であるとされていること (Joslin's Diabetes Mellitus 14th ed.)、添付文書

¹⁵ メルビン錠の添付文書における副作用情報は<5.4-8>の結果に基づいている。

の「重要な基本的注意」の項に「投与する場合には、少量より開始し、（以下略）」と記載されていること、「副作用（その他の副作用）」の項に「消化器症状は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」と記載されていること等から、消化器症状に関する現状の注意喚起の方法に大きな問題はないと判断し、回答を了承した。

3) 低血糖

機構は、メトホルミン単独療法とメトホルミンと SU 剤の併用療法（以下、「SU 剤併用療法」）において低血糖の発現率に違いがあるのか否か、既存のデータ等から考察するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。メトホルミン単独療法及び SU 剤併用療法における低血糖発現リスクの違いについては、国内に evidence はない。しかしながら、以下の理由から、メトホルミン単独療法では SU 剤併用療法と比較して低血糖の発現リスクは低いと考える。メトホルミン単独療法を含む 2 つの国内臨床研究報告（5.4-8 及び 5.4-9）において、低血糖が報告された症例は SU 剤、インスリン、 α -GI との併用療法の患者であり、メトホルミン単独療法の患者での発現はなく、海外の大規模臨床試験の結果、低血糖を伴う症状はメトホルミン+SU 剤（グリブライド）群で 18%、SU 剤（グリブライド）群で 3%、メトホルミン群で 2%に発現したものの、その症状の大部分が軽度であり特記すべき事項はなかったと報告されている（N Engl J Med. 1995; 333: 541-9）。また、国内外の糖尿病治療に関するガイドライン等では、メトホルミン単独療法の低血糖発現リスクは極めて低いとされ、海外の添付文書には、メトホルミン単独療法では低血糖はきたさず SU 剤等の併用療法では低血糖をきたす可能性があるとの記載はあるものの、メトホルミン単独での低血糖に関して注意喚起はなされていない。

以上より、本申請の承認後に、現状より低血糖の発現リスクが上昇する可能性はないと考える。

機構は、以下のように考える。メトホルミンの作用機序（インスリン抵抗性改善）を踏まえると、メトホルミン単独療法では低血糖の発現リスクは低いと考えられるが、インスリン分泌促進作用を有する SU 剤との併用療法においては、低血糖の発現に留意する必要があると考える。しかしながら、SU 剤併用療法については長年に亘る臨床経験があり、既にメトホルミンの添付文書において「警告」や「相互作用（インスリン製剤、経口血糖降下剤）」の項で低血糖の注意喚起がなされていることから、低血糖に関する注意喚起の方法に大きな問題はないと判断し、回答を了承した。

（3）有効性について

申請者は、メトホルミンの単独療法による有効性について、以下のように説明している。メトホルミンの高用量投与及び他剤との併用療法を含んだものであるが、米国で実施された臨床試験によってメトホルミンの有効性及び安全性が確認されている（N Engl J Med. 1995; 333: 541-9）。また、英国における大規模臨床試験によって、大血管障害の進展抑制が示されている（UKPDS Group. Lancet 1998; 352: 854-65）。さらに、国内では 2 つの臨床研究（5.4-8 及び 5.4-9）が行われ、メトホルミン単独療法において投与前後で有意な HbA_{1c} 値の低下が認められている。

機構は、メトホルミンの有効性について、以下のように考える。メトホルミンの単独療法について、ADA と EASD による「Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes」(Diabetes Care

2009; 32: 193-203) では、2 型糖尿病の治療は生活習慣の改善と同時にメトホルミンの投与を開始するとされ、また、IDF のガイドライン (International Diabetes Federation, 2005) では、腎機能障害がある場合を除き、食事療法・運動療法によっても血糖コントロールが不十分な場合はメトホルミンを第一選択薬として使用することが勧められている。海外の教科書においては、初期治療の治療アルゴリズムでメトホルミンの効果が示されている (Harrison's Principles of Internal Medicine 17th ed.) と記載されており、作用機序は異なるがメトホルミンは SU 剤による治療と同程度に高血糖を改善する (Joslin's Diabetes Mellitus 14th ed.) と記載されている。国内の教科書 (糖尿病専門医研修ガイドブック改訂第 3 版) には、肥満糖尿病やインスリン抵抗性を有する患者にはメトホルミンが有用である旨が記載されている。さらに、国内ガイドライン (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) には、メトホルミンの大血管症抑制に一定のエビデンスがあるため、欧米では肥満を合併する場合の第一選択薬としてメトホルミンが用いられていること、SU 剤と BG 剤との併用療法について、海外の文献の引用ではあるが (Lancet 1998; 352: 837-53、ibid. 854-65、Diabetes Care 2004; 27: 141-47)、血糖改善効果が報告されている旨が記載されている。以上のように、海外においては乳酸アシドーシスの発症率がフェンホルミンよりも低いことのみではなく、メトホルミンの有効性も考慮されて 2 型糖尿病治療の第一選択薬に位置付けられていると考える。一方、国内ガイドライン (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) に、2 型糖尿病の病態、患者の体格や摂取カロリー、メトホルミンの用量が海外と異なる日本ではメトホルミンの有効性にどの程度の効果があるのか不明な点が多いと記載されているように、海外における高用量のメトホルミンの有効性データを低用量のメトホルミンが投与される日本人にそのまま当てはめることは困難と考えられるが、2 つの国内臨床研究 (5.4-8 及び 5.4-9) において、メトホルミン単独投与群、他の経口血糖降下薬との併用群では HbA_{1c} 値及び空腹時血糖値のいずれも両群で投与開始時に比べて有意な低下がみられたことを踏まえると、日本人における既承認用量 (500~750 mg/日) のメトホルミンの単独療法及び SU 剤との併用療法における有効性を否定するものではないと考える。

(4) 医学薬学上公知とすることの妥当性について

申請者は、国内において効能・効果及び用法・用量に設けられた 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旨の制限を見直すことについて、以下のように説明している。欧米では効能・効果及び用法・用量に国内のような制限が設けられておらず、医療における相当の使用実績がある。さらに、国際的な教科書 (5.4-5~7) や国内外のガイドライン (5.4-1~3) には、メトホルミンが 2 型糖尿病治療の第一選択薬に位置付けられていることが記載されている。また、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る文献 (5.4-24~26) において、2 型糖尿病患者におけるメトホルミンの有効性及び安全性が記載されている。国内においてメトホルミンの効能・効果及び用法・用量に制限が設けられるきっかけとなった乳酸アシドーシス発症のリスクに関しては、海外における BG 剤による乳酸アシドーシス発症に関するメタアナリシスの結果、メトホルミンが他の経口血糖降下薬と比べて血中乳酸値を上昇させることはなく、乳酸アシドーシスの発症リスクも上昇させないことが示された (提出された資料の概略 (4) その他参照)。以上を踏まえ、日本人 2 型糖尿病患者に対するメトホルミンの単独療法は有効であり、かつ乳酸アシドーシスの発症リスクを上昇させることはないと考えられたことから、

臨床的に十分意義があるものと判断した。さらに、本申請に関して日本臨床内科医会から厚生労働省に要望書が提出されており、SU 剤の使用経験に拘わらずメトホルミンを単独で使用することに臨床的な意義があると考えられている。

機構は、国内外の教科書、ガイドライン及び公表文献等における乳酸アシドーシスに係る記載を踏まえると、適正使用がなされる限り、メトホルミンによる乳酸アシドーシスの発症頻度が低いことは医学薬学上公知であると判断した。

(5) 効能・効果について

メルビン錠及びグリコラン錠 250 mg の現行の効能・効果及び申請時の効能・効果は、それぞれ以下のように記載されている。申請者は、現行の効能・効果から「(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。)」を削除するとともに、「インスリン非依存型糖尿病」を「2 型糖尿病」に変更し、単独療法と SU 剤との併用療法を分けて記載している。

<現行の効能・効果>

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。)

<申請時の効能・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

機構は、以下のように考える。「(2) 安全性について 1) 乳酸アシドーシス」及び「(4) 医学薬学上公知とすることの妥当性について」の項で述べたように、適正使用がなされる限り、メトホルミン単独療法によって日本人における乳酸アシドーシスの発症リスクが上昇する可能性は低いと考えることから、「(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。)」を削除することに問題はないと考える。また、「インスリン非依存型糖尿病」を「2 型糖尿病」の記載に変更することは、現在の糖尿病の診断基準を踏まえると適切であると考えられる。さらに、メトホルミン単独療法と SU 剤併用療法を分けて記載することについては、有効性（「(3) 有効性について」参照）及び安全性（「(2) 安全性について」1)～3)参照）の観点から特段の問題はないと考える。

(6) 用法・用量について

メルビン錠及びグリコラン錠 250 mg の現行の用法・用量及び申請時の用法・用量は、それぞれ以下のように記載されており、申請者は現行の用法・用量から実線部を削除するとともに、破線部を追加している。

<現行の用法・用量>

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 500 mg 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 750 mg とする。

<申請時の用法・用量>

通常、成人にはメトホルミン塩酸塩として1日量 500 mg 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 750 mg とする。

機構は、「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。」を削除することについては、「(5) 効能・効果について」の項で述べた理由と同様の理由から問題はないと考える。また、「成人には」の記載を追加することについては、経口血糖降下薬における一般的な記載であることから特段の問題はないと考える。

(7) その他

メルビン錠については、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」(平成 12 年 9 月 19 日付 医薬発第 935 号)に基づき、販売名をメルビン錠 250 mg に変更するための代替新規申請がなされ、本申請中の平成 20 年 12 月 3 日に承認された。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び判断

本申請については、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(平成 11 年 2 月 1 日付 研第 4 号、医薬審第 104 号)に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料(公表文献等)から、適正使用がなされる限り、メトホルミンによる乳酸アシドーシスの発症頻度が低いことは医学薬学上公知であり、メトホルミンによる有効性や低血糖、消化器症状等の安全性も含め、SU 剤の使用経験に拘わらずメトホルミンの単独療法を可能とすることに大きな問題はないと考える。これに伴い、効能・効果及び用法・用量に設けられた「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。」旨の制限をなくし、併せて記載を整備することに問題はないと考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤の効能・効果及び用法・用量を承認して差し支えないと考える。

1. 申請品目

[販 売 名]	①メルビン錠 250 mg、②グリコラン錠 250 mg
[一 般 名]	メトホルミン塩酸塩
[申 請 者]	①大日本住友製薬株式会社、②日本新薬株式会社
[申請年月日]	平成 19 年 9 月 26 日

2. 審査内容

専門協議における検討を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）で以下の点について検討し、必要な対応を行った。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 効能・効果について

機構は、国内外の教科書、ガイドライン及び公表文献等における乳酸アシドーシスに係る記載を踏まえると、適正使用がなされる限り、メトホルミンによる乳酸アシドーシスの発症頻度が低いことは医学薬学上公知であると判断できることから、効能・効果における「(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。）」旨の制限をなくし、併せて記載を整備することに問題はないと考える。この機構の判断は、専門委員により支持された。

(2) 用法・用量について

機構は、用法・用量における「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。」を削除することについては、「(1) 効能・効果について」の項で述べた理由と同様の理由から問題はないと考える。また、「成人には」の記載を追加することについては、経口血糖降下薬における一般的な記載であることから特段の問題はないと考える。この機構の判断は、専門委員により支持された。

(3) 禁忌について

1) 「腎機能障害（軽度障害を含む）」について

申請者は、海外では腎障害の程度を血清クレアチニン値等で規定した上で「腎機能障害」を禁忌としているが、乳酸アシドーシス発症の目安となるような日本人の血清クレアチニン値に関連したデータはないことから、国内の添付文書では現状の記載どおり「腎機能障害（軽度障害も含む）」を禁忌とすると説明している。

機構は、申請者の対応に大きな問題はないと考えるが、医師によって軽度腎機能障害の解釈に違いが生じる可能性が否定できないため、専門委員の意見を求めた。専門委員からは、「腎機能障害を禁忌とすることに異存はないが、腎から未変化体のまま排泄されるのであれば糸球体濾過量

(以下「GFR」)で、現在の臨床上の評価では推算 GFR (以下「eGFR」)で対応すべきと考える。文献、成書、及びCKD 診療ガイド(日本腎臓学会編)を考慮すると、 $eGFR \geq 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ を適応可否の目安として想定することが妥当と思われる。」「乳酸アシドーシス発症の目安となるような日本人の血清クレアチニン値のデータがないため定義することは難しいが、禁忌となる腎機能障害の程度を定義した方が医療現場の混乱はないと考える。その場合、血清クレアチニン値は男女間の正常値が異なるため eGFR の方が望ましい。CKD 診療ガイドにおいて、ビグアナイド薬は CKD の病期ステージ 3~5 では使用しないと記載されていることについては、根拠が示されていない。以上のことなどを踏まえると、 $eGFR \geq 60 \text{ mL/min}$ の患者に対してメトホルミンを禁忌とする理由が明確ではないことから、CKD の病期ステージ 1 及び 2 の患者に対しては慎重投与で良いと考える。」「糖尿病性腎症では血清クレアチニン値が正常上限から軽度高値の場合も、中等度以上に糸球体濾過量の減少が認められることがある。乳酸アシドーシスへの安全性の担保から、軽度腎機能障害を含めた現状の禁忌を変更する必要はない。」との意見が述べられた。

機構は、以下のように考える。CKD 診療ガイドでは、GFR による CKD の病期ステージ分類が示されているが、本剤を禁忌とすべき腎機能障害の程度について、現段階では GFR 等の臨床検査値をもとに具体的に規定できるような国内でのエビデンスは十分とは言えないことから、現状どおり「腎機能障害(軽度障害も含む)」を禁忌とすることはやむを得ないと考える。以上を踏まえ、乳酸アシドーシスのリスクと腎機能障害に関する情報を収集し、新たな知見が得られた場合は医療現場に適切に情報提供を行う必要があると考える。

2) ミトコンドリア DNA 異常症について

一部の専門委員より、「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」のビグアナイド薬の項において、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が記載されていることから、ミトコンドリア DNA 異常症の患者における対応を検討してほしいとの意見が述べられた。このことを踏まえ機構は、ミトコンドリア DNA 異常症の患者に対して本剤の投与を禁忌とする必要がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。ミトコンドリア DNA 異常症の患者では、遺伝子変異により酸化リン酸化及び ATP 合成が阻害され、低酸素血症と同様に血中乳酸値が上昇し、乳酸アシドーシスが発現する可能性がある。そのため、「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」に記載されたものと推測できる。メルビン錠及びグリコラン錠 250 mg の添付文書に記載している使用上の注意では、「低酸素血症を伴いやすい状態」を既に禁忌としており、その他乳酸アシドーシスが発現しやすい疾患を禁忌として挙げている。さらに、重大な副作用の「乳酸アシドーシス」の項で、乳酸アシドーシスの多様な症状を例示して注意喚起を行っている。また、海外の添付文書ではミトコンドリア DNA 異常症を禁忌としているものはない。以上のことから、メルビン錠及びグリコラン錠 250 mg の現状の添付文書(使用上の注意)でミトコンドリア DNA 異常症に対する注意喚起がなされていると考え、ミトコンドリア DNA 異常症を禁忌とする必要はないと判断した。なお、適正使用の観点から、参考となるミトコンドリア DNA 異常症と乳酸アシドーシスに関連する情報を医療現場に提供し、更なる注意喚起を行っていきたいと考えている。

機構は、回答を了承した。

