

## メトグルコ錠 250 mg に関する資料

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は大日本住友製薬株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

大日本住友製薬株式会社

# メトホルミン塩酸塩

## 製造販売承認申請

### CTD 第 1 部

#### 1.4 特許状況

大日本住友製薬株式会社

1. 特許状況



## メトホルミン塩酸塩

### 製造販売承認申請

#### CTD 第 1 部

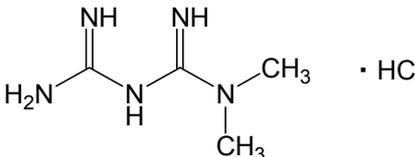
### 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

大日本住友製薬株式会社

## 目次

1. はじめに .....	4
2. 起原又は発見の経緯.....	4
3. 開発の経緯 .....	5
3.1 国内外の承認状況.....	5
3.2 効能・効果及び用法・用量見直しの根拠.....	6
3.3 開発の経緯図 .....	8
3.4 製剤の品質・安定性試験.....	8
3.5 非臨床試験 .....	9
3.6 臨床試験 .....	11
4. 本剤の医療上の有用性.....	16
5. 参考文献 .....	19

## 【本項における用語の説明】

用語	定義、読み替えなど
メトホルミン塩酸塩	化学名： 1,1-Dimethylbiguanide monohydrochloride 化学式（分子量）： $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ (165.62) 構造式： 

## 【一般的略号】

略号	省略しない表現	日本語
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
$C_{max}$	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
$C_{min}$	Minimum drug concentration	最低血漿中濃度（トラフ濃度）
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial	—
HbA <sub>1c</sub>	Hemoglobin A <sub>1c</sub>	ヘモグロビン A <sub>1c</sub>
hOCT	Human organic cation transporter	ヒト有機カチオントランスポーター
IDF	International Diabetes Federation	国際糖尿病連合
MORE study	Melbin Observational Research study	メルビン <sup>®</sup> 錠の使用実態に関する観察研究
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
SU	Sulfonylurea	スルホニルウレア
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study	—
$\alpha$ -GI	$\alpha$ -glucosidase Inhibitors	$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害

## 1. はじめに

本剤（開発コード：SMP-862）は、メトホルミン塩酸塩を含有するビッグアナイド系経口血糖降下剤であり、フランス Lipla（現、Merck Santé）社が開発し、Glucophage®の商品名で1959年にフランス、1994年に米国でそれぞれ承認されて以降、2007年12月末現在、世界主要国を含む100カ国以上で承認されている。当社ではメトホルミン塩酸塩製剤として1961年よりメルビン®錠を製造販売しているが、メトホルミン塩酸塩の効能・効果及び用法・用量の早期見直しを行うにあたり、メルビン®錠と比較して海外臨床及び非臨床データが豊富な Glucophage®を導入して、国内で臨床試験を実施した。今回、国内で実施した臨床試験成績から、日本人2型糖尿病患者におけるメトホルミン塩酸塩の適切な効能・効果及び用法・用量が確認されたことから、本剤をメトホルミン塩酸塩の「新効能医薬品」及び「新用量医薬品」として承認申請を行うものである。

## 2. 起原又は発見の経緯

糖尿病は、慢性高血糖を主徴とする代謝疾患群である。慢性的に続く高血糖や代謝異常は、細小血管の形態的、機能的異常を来し、糖尿病特有の慢性合併症を引き起こす。また、糖尿病患者では脂質代謝異常が大血管症の危険因子となりうることが報告されており<sup>文献1)</sup>、心筋梗塞等の虚血性心疾患、脳梗塞等の脳血管障害、下肢の閉塞性動脈硬化症を合併症として発症する割合が増加することもよく知られている。2002（平成14）年度に実施された厚生労働省による糖尿病実態調査<sup>文献2)</sup>をみると、国内にて「糖尿病が強く疑われる人」は約740万人であり、「糖尿病の可能性を否定できない人」を合わせると約1620万人と推計された。1997（平成9）年の調査に比べて、「糖尿病が強く疑われる人」は約50万人、「糖尿病の可能性を否定できない人」を合わせると全体で約250万人増加した。また、男女とも年齢が高くなるとともに、「糖尿病が強く疑われる人」と「糖尿病の可能性を否定できない人」を合わせた割合は高くなり、男性の70歳以上では37.4%であった。以上の調査結果からも高齢の糖尿病患者の割合は今後も増加していくと推測される。また、厚生労働省が発表した「平成18年人口動態統計（概数）の概況」<sup>文献3)</sup>によると、糖尿病による1年間の死亡者数は、全死因の1.3%に当たる13,632人であり、死因順位を性別で見ると、男性では10位、女性では9位にあげられており、糖尿病を適切に治療することは重要である。

2型糖尿病の治療は病態や代謝異常の程度によって異なるが、十分な食事療法・運動療法を2～3ヵ月行っても良好な血糖コントロールが得られない場合には、経口血糖降下剤又はインスリンによる治療を開始する。代謝異常の程度によっては、治療開始時からインスリンや経口血糖降下剤の薬物療法を食事療法・運動療法に加えて実施する。

2型糖尿病に対する経口血糖降下剤としては、現時点ではビッグアナイド剤、スルホニルウレア剤（SU剤）、速効型インスリン分泌促進剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤（ $\alpha$ -GI剤）、チアゾリジン剤等の薬剤があり、インスリンの作用不足を是正する目的で様々なアプローチがなされている。

メトホルミン塩酸塩は1950年代後半より臨床応用されているビッグアナイド系経口血糖

降下剤である。ビグアナイド剤は肝臓での糖新生抑制のほか、末梢組織における糖取り込みの促進や小腸からの糖吸収抑制により血糖降下作用を発揮することも報告されている(2.6.2.2 参照)。これらの作用はいずれもインスリン分泌を直接刺激することなく血糖を低下させる。そのため、インスリンの過剰分泌による膵β細胞の疲弊を招くことはなく、機能が低下した膵臓を間接的に保護し、その機能維持に寄与する可能性がある。また、インスリン及びインスリン分泌を直接刺激する薬剤で懸念される低血糖を起こす可能性はビグアナイド剤の単独療法では極めて低い<sup>文献4),5),6)</sup>。更には、SU 剤やチアゾリジン剤で懸念される体重増加も少ないことが示されている<sup>文献6),7),8),9),10)</sup>。また、作用機序の相違から現在使用可能な血糖降下剤(インスリン製剤、SU 剤、速効型インスリン分泌促進剤、α-GI 剤、チアゾリジン剤)との併用療法による有用性が海外で多数報告されている<sup>文献11),12),13)</sup>。

### 3. 開発の経緯

#### 3.1 国内外の承認状況

メトホルミン塩酸塩製剤として、フランス Lipla (現、Merck Santé) 社により Glucophage<sup>®</sup> が開発され、1959 年にフランス、1994 年に米国でそれぞれ承認されて以降、2007 年 12 月末現在、世界主要国を含む 100 カ国以上で承認されている。国内においては、1961 年に住友化学工業株式会社(現、住友化学株式会社)[住友製薬株式会社(現、大日本住友製薬株式会社)に承継]等によりメルビン<sup>®</sup>錠等が発売された。

国内及び欧米におけるメトホルミン塩酸塩の適応症及び用法・用量を表 3.1-1 に示した。欧米ではメトホルミン塩酸塩の単独療法が制限なく認められていること、1 日最高投与量が 2550~3000 mg であること、高齢者にも適応可能であること、用法は必ずしも食後に限定していないこと等、国内での適応症及び用法・用量とは異なっている。

表 3.1-1 国内及び欧米におけるメトホルミン塩酸塩の適応症及び用法・用量

国	適応症	用法・用量	最高投与量
日本	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十分な場合に限る。)	・開始用量：500 mg/日 ・効果を観察しながらその後適宜調整 ・用法：1 日 2~3 回食後に分割投与	750 mg/日
米国	2 型糖尿病(食事療法・運動療法で効果不十分な場合) 単独療法：10 歳以上 併用療法：SU 剤又はインスリンと併用、17 歳以上	・開始用量：500 mg 錠を 1 日 2 回又は 850 mg 錠を 1 日 1 回 ・1 週間ごとに 500 mg、又は 2 週間ごとに 850 mg、適宜増量。1 日最高 2000 mg ・用法：with meals、分割投与 ・2000 mg/日以上は 1 日 3 回食事と共に投与(with meals)が望ましい	17 歳以上：2550 mg/日 10 歳以上：2000 mg/日
欧州	2 型糖尿病(特に過体重の患者、食事療法・運動療法で効果不十分な場合) 単独療法：10 歳以上 併用療法：他の経口糖尿病治療薬(成人)又はインスリンとの併用療法(10 歳以上)	・開始用量：500 mg 錠又は 850 mg 錠 1 錠を 1 日 2~3 回 ・10~15 日後血糖に基づき適宜増量 ・用法：during or after meals、2~3 回に分割投与	成人：3000 mg/日 10 歳以上：2000 mg/日

日本：メルビン<sup>®</sup>錠添付文書(2008 年 2 月改訂)

米国：Glucophage<sup>®</sup>添付文書(2006 年 6 月改訂)(1.6 3 項参照)

欧州：Summary of Product Characteristics(2007 年 10 月)(1.6 4 項参照)

国内では、メトホルミン塩酸塩製剤は、当初「糖尿病」を効能・効果として、通常1日750 mgから1500 mgの用量で、年齢の上限なく承認されていた。しかし、1970年代に類薬であるフェンホルミン塩酸塩による乳酸アシドーシスに起因した死亡例が海外で相次いで報告されたことを受け、1977～78年の規制当局からの指導により効能・効果及び用法・用量を制限された。1977年以降現在に至るまで、効能・効果は「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」と制限され、用法・用量は「1日最高投与量は750 mgとする」と減量され、高齢者への投与も禁忌とされたままである。

### 3.2 効能・効果及び用法・用量見直しの根拠

近年、海外において、メトホルミン塩酸塩は、SU剤やチアゾリジン剤と同等のHbA<sub>1c</sub>改善効果を示すにもかかわらず低血糖や体重の増加をおこしにくいこと<sup>文献 4),6),9),10)</sup>、細小血管症のみならず大血管症のリスクが軽減される可能性があること<sup>文献 6)</sup>等の特徴を有していることが示されている。特に、英国で実施されたUKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)では、2型糖尿病患者を対象に10.7年間(中央値)追跡し、メトホルミン塩酸塩治療群では、食事療法群及びSU剤若しくはインスリンによる治療群に比べて、糖尿病関連エンドポイント、糖尿病関連死及び総死亡のリスクが有意に減少したこと、体重増加や低血糖の発現症例はSU剤治療群やインスリン治療群に比べて少ないことが示された<sup>文献 6)</sup>。IDF (International Diabetes Federation)が2005年に発表した2型糖尿病に対する国際ガイドラインでは、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には、腎機能障害がある場合を除き、メトホルミン塩酸塩を第一選択薬として投与することが推奨されている<sup>文献 14)</sup>。また、2006年に米国と欧州の糖尿病学会が合同で発表した2型糖尿病治療アルゴリズムにおいて、2型糖尿病と診断し腎機能障害等の禁忌事項がなければ、生活習慣への介入と共にメトホルミン塩酸塩を処方すべきであると提唱され、メトホルミン塩酸塩は欧米では2型糖尿病に対する第一選択薬となっている<sup>文献 15)</sup>。

しかしながら日本では、「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン」<sup>文献 16)</sup>で「2型糖尿病の病態、体格、摂取カロリー、健康保険で許可されている用量(～750 mg/日)が違う日本では、どの程度の効果があるかどうか不明な点が多い。」と指摘されており、日本人2型糖尿病患者では、海外と比較して、治療の選択肢が狭く、メトホルミン塩酸塩の持つ本来の特性を十分に活用できていない可能性がある。

一方で、ビグアナイド剤の重大な副作用として懸念される乳酸アシドーシスについては、メトホルミン塩酸塩とフェンホルミン塩酸塩では、化学構造、荷電状態、物性、薬物動態が違うこと<sup>文献 17),18),19),20),21),22),23)</sup>、海外文献で、フェンホルミン塩酸塩による乳酸アシドーシスの発現頻度は約0.40～0.64 cases/1000 patient-years<sup>文献 24)</sup>、メトホルミン塩酸塩による発現頻度は0～0.09 cases/1000 patient-years<sup>文献 5),25),26),27),28)</sup>であることが報告されている。また、文献206報(1959～2005年、47,846 patient-years)のメタアナリシスの結果、メトホルミン塩酸塩が各試験で種々の背景を持つ患者に処方されたが、メトホルミン塩酸塩が他の血糖





ことは妥当であると判断した。(2.7.1.2.2 参照)

製造販売承認申請製剤につき、製剤の規格及び試験方法を設定し、長期保存試験、加速試験及び苛酷試験を実施した。現在、長期保存試験の12箇月間までの安定性を確認し、36箇月まで継続実施中である。

### 3.5 非臨床試験

本剤の臨床試験を開始するに際して、Glucophage<sup>®</sup>の [REDACTED] 資料及び公表文献の評価を行った。その結果、臨床試験を開始する上で必要な有効性及び安全性のデータは取得されており、非臨床の追加試験を実施する必要はないと判断した。

一方、本剤の申請にあたっては、薬効薬理試験として糖尿病モデルマウスを用いた血糖降下作用の検討及び血糖降下作用のメカニズム検討を、毒性試験としてメトホルミン塩酸塩とフェンホルミン塩酸塩のラットにおける乳酸値への影響検討試験を、非臨床薬物動態試験として薬物輸送トランスポーターの検討、*in vitro* チトクローム P450 (CYP) 阻害試験、*in vitro* たん白結合及び血球移行性試験、及びラットにおける反復投与組織分布試験を追加実施した。

#### 3.5.1 薬理試験

##### 3.5.1.1 薬効薬理試験

20 [REDACTED] (平成 [REDACTED]) 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日 [REDACTED] 相談 (# [REDACTED]、資料 1.13.1) における非臨床試験の申請データパッケージに関する助言内容に鑑み、糖尿病モデルマウスを用いた血糖降下作用の検討及び糖尿病モデルマウス及びラット肝癌由来細胞株を用いた分子レベルでの作用メカニズムの検討を実施した。

肥満糖尿病モデル動物である *db/db* マウスにおいて、メトホルミン塩酸塩は体重に影響を与えず、用量依存的な血糖降下作用を示した。また、薬効用量のメトホルミン塩酸塩は糖尿病モデル動物の血糖値を正常範囲よりも低下させないことから、メトホルミン塩酸塩は低血糖を引き起こしにくい血糖降下剤であると考えられた。メトホルミン塩酸塩は、肝臓における糖新生を抑制することが報告されている。その分子メカニズムの検討のため糖新生の律速酵素である G6pc (Glucose-6-phosphatase, catalytic) に注目し、解析したところ、*db/db* マウス肝臓及びラット肝癌由来細胞株 H-4-II-E 細胞において、メトホルミン塩酸塩が G6pc 遺伝子の発現を抑制することを見出した。また、メトホルミン塩酸塩による G6pc 遺伝子発現抑制作用は、AMPK (Adenosine monophosphate-activated protein kinase) 活性化やミトコンドリア呼吸鎖複合体 I 阻害を介していない可能性が示唆された。

これらの試験成績及び Glucophage<sup>®</sup>の [REDACTED] 資料及び公表文献から、メトホルミン塩酸塩の血糖降下作用は、肝臓での糖新生の抑制が主な機序であるが、それ以外にもメトホルミン塩酸塩は、骨格筋や脂肪における糖取り込みの促進作用、小腸における糖吸収の抑制作用などを有しており、このような多彩な作用が複合的に寄与し、血糖降下作用を示すものと考えられた。

### 3.5.1.2 安全性薬理試験

Glucophage®の[ ] [ ]毒性試験の資料及び公表文献の安全性薬理試験に関連した項目（中枢神経系、呼吸系、心血管系、消化器系、平滑筋）を評価した。

メトホルミン塩酸塩は中枢神経系や呼吸系に影響を及ぼすものの、それらの作用は死亡例が発現する用量付近でみられた。そのほか、重篤な副作用を予測させる所見は確認されなかったことから、安全性薬理の観点よりメトホルミン塩酸塩の安全性には問題がないと考えられた。

### 3.5.2 薬物動態試験

2001（平成13）年6月4日付 医薬審発第813号「薬物相互作用の検討方法について」に則り、第2相臨床試験の開始までに *in vitro* CYP 阻害試験を追加実施した。また、1998（平成10）年6月26日付 医薬審第496号「非臨床薬物動態試験ガイドラインについて」に則り、*in vitro* たん白結合及び血球移行性試験を、1996（平成8）年7月2日付 薬審第442号「反復投与組織分布試験ガイダンスについて」に則り、ラットにおける反復投与組織分布試験を実施した。更に、[ ] 相談（# [ ]、資料1.13.1）での非臨床試験の申請データパッケージに関する助言内容に鑑み、本剤の主要排泄経路である腎臓における排泄メカニズムを明らかにする目的で薬物輸送トランスポーターの検討を実施した。これらの試験成績及び Glucophage®の [ ] [ ] 資料を評価した。

メトホルミン塩酸塩は、マウス、ラット、イヌ及びサルにおいては、ほとんど代謝を受けず、静脈内に投与されたメトホルミン塩酸塩は糞中にほとんど排泄されないことから、動物における主排泄経路は腎を介した尿中排泄であると考えられた。ヒトにおいても、<sup>14</sup>C-メトホルミン塩酸塩を単回経口投与及び単回静脈内投与した場合、投与放射能の51.6%及び99.9%が尿中に排泄されたことが報告されている<sup>文献30)</sup>。したがって、メトホルミン塩酸塩は、ヒトにおいてほとんどが尿中への排泄によって消失すると考えられ、腎機能障害者への投与は避けるべきである。また、一般に高齢者では腎機能が低下することがあるので、高齢者への投与には腎機能の程度等に注意が必要である。

メトホルミンの各種動物及びヒト血漿におけるたん白結合率は、いずれも2.8%以下と低く、ヒト肝ミクロソームを用いた主要なCYP分子種に対する阻害試験においても、阻害作用を示さないことが明らかになっている。また、糖尿病患者にメトホルミン塩酸塩を4週間反復投与しても血漿中アンチピリンの消失、d-グルカル酸及び6β-ヒドロキシコルチゾールの尿中排泄に有意な変化がなかったことが報告されており<sup>文献31)</sup>、メトホルミン塩酸塩がヒトにおいて酵素誘導を発現する可能性は低いと考えられた。したがって、メトホルミン塩酸塩の併用で、血漿たん白結合及び肝薬物代謝酵素による薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

一方で、メトホルミンの尿中排泄に関する輸送機構についてヒトのトランスポーター遺伝子を発現させた細胞を用いて検討したところ、hOCT2 (Human organic cation transporter 2)





との医薬品機構の見解を得た。用量反応検討試験（D3002006 及び D3002008）において、高用量（1500 mg/日）は、既承認用量（750 mg/日）及びプラセボに対して有用性が認められた。また、日本人 2 型糖尿病患者に対する 750 mg/日までの有用性については、メルビン<sup>®</sup>錠の使用実態に関する観察研究（MORE study）（資料 5.3.6.11）等の公表論文から本剤の有用性を考察することが可能と判断した。したがって、医薬品機構の見解及び第 2 相試験の結果を踏まえ、第 3 相試験は実施しなかった。

### 3.6.3 高齢者への投与の検討

メトホルミン塩酸塩は、海外では高齢者にも投与可能であるが、高齢者は一般に腎機能又は肝機能が低下しているため乳酸アシドーシスを起こしやすいと考えられており、国内においては、高齢者への投与は禁忌である。しかし、糖尿病患者の年齢分布から、今後高齢の糖尿病患者の割合は増加することが予想される<sup>文献 2)</sup>。よって用量反応検討試験（D3002006 及び D3002008）及び増量効果検討試験（D3002053）では、腎機能障害等の患者を除外し、乳酸及びクレアチニンによる中止基準を設定することにより安全性に十分配慮しながら、対象患者の年齢上限を 74 歳として臨床試験を実施した。その結果、それぞれの試験において、高齢者（65 歳以上）と非高齢者で有効性及び安全性に明らかな違いは認められなかった。

また、日本人高齢者における本剤の薬物動態を検討することを目的とし、健康高齢者及び健康非高齢者を対象として 500 mg の単回投与にて高齢者 PK 比較試験（D3002010）を実施した。その結果、高齢者では非高齢者と比較して血漿中からのメトホルミンの消失あるいは腎排泄が遅延した。しかし、変動の程度は非高齢者の個体間変動の程度よりも小さく、臨床上特に問題となる程度ではないと考えられた。また、この高齢者における薬物動態的特徴は高齢者一般に認められるわけではなく、腎機能が低下している高齢者のみで認められる可能性が示唆されたことから、高齢者でみられた薬物動態学的特徴は年齢よりも腎機能の影響を大きく受けると考えられた。

増量効果検討試験における高齢者への投与実績、並びに海外及び国内高齢者 PK 比較試験における高齢者の薬物動態学的特徴から、長期投与試験では年齢上限を設定せずに臨床試験を実施した。その結果、長期投与試験（D3002009）において、高齢者（65 歳以上）と非高齢者で有効性及び安全性に明らかな違いは認められなかった。

なお、国内で実施した用量反応検討試験（D3002006 及び D3002008）、増量効果検討試験（D3002053）及び長期投与試験（D3002009）の 4 試験を併合集計した結果、腎機能障害等を認めない高齢者においては非高齢者と同様の忍容性が確認され、乳酸の上昇及び乳酸アシドーシスの発現は認められなかった。

### 3.6.4 服用時期の検討

国内の既承認メトホルミン塩酸塩の用法は食後投与に限定されているが、食前に服用すべき薬剤と併用する場合には食事の前後にそれぞれの薬剤を服用する必要が生じる。本剤の欧米における用法は「with meals (米国)」、「during or after meals (欧州)」であり、必ずしも食後投与に限定されたものではない(1.6 2項参照)。以上を踏まえ、本剤の用法を「食直前又は食後投与」とすることを目的とし、健康成人男性を対象とした本剤 500 mg の食直前/食後投与 PK 比較試験 (D3002012) を実施した。その結果、食直前投与と食後投与における  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  は同等であった。

この結果を踏まえ、20██ (平成██) 年██ 月██ 日に総合機構による対面助言 (#██、資料 1.13.1) において、███ について相談した結果、███ との助言が得られ、███ と判断した。しかしながら、2 型糖尿病患者において███。その結果、食直前投与に変更した被験者と食後投与のみの被験者でそれぞれ有効性が確認されるとともに、安全性にも明らかな違いは認められなかった。

### 3.6.5 薬物相互作用試験 (参考資料)

Glucophage<sup>®</sup>の███ 薬物相互作用試験 (グリベンクラミド、シメチジン、ニフェジピン、フロセミド、イブプロフェン、プロプラノロール) を評価した。

有機カチオン性薬剤であるシメチジンとの併用により、有機カチオン輸送系のトランスポーターである hOCT2 を介したメトホルミンとの競合的阻害作用によると推察される血漿中メトホルミン濃度の上昇が認められたが、その他の薬剤との併用では臨床的意義のある薬物相互作用は認められなかった。

なお、本剤は血漿中たん白結合率が低いことから、たん白結合への影響が懸念される薬剤との薬物相互作用は検討しなかった。

### 3.6.6 既承認製剤との薬物動態比較試験

20██ (平成██) 年██ 月██ 日に実施した医薬品機構による治験相談 (#██、資料 1.13.1) での助言を踏まえ、███、国内で市販されているメトホルミン塩酸塩製剤であるメルビン<sup>®</sup>錠と F250 mg 錠との薬物動態比較試験を実施した。

その結果、既承認のメルビン<sup>®</sup>錠と本剤 (F250 mg 錠) の薬物動態に差はないと考えられた。

### 3.6.7 予定する効能・効果及び用法・用量

日本人 2 型糖尿病患者を対象として国内で実施した臨床試験成績より、単独療法及び SU 剤併用療法のいずれにおいても、本剤の 750 mg/日及び 1500 mg/日は 2 型糖尿病患者の血糖コントロールを改善することが確認され、更に、国内メトホルミン塩酸塩の既承認用量（750 mg/日）に対する 1500 mg/日の優越性が検証された。これらのことから、本剤の 750 mg/日及び 1500 mg/日は維持用量として適切であると考えられた。また、1500 mg/日を投与し、更に増量が必要と判断された場合に 2250 mg/日へ増量することによる効果が認められたことから、日本人 2 型糖尿病患者における有効性が期待できる最高用量として、2250 mg/日は適切であると判断した。

安全性に関しては、国内で実施した用量反応検討試験（D3002006 及び D3002008）、増量効果検討試験（D3002053）及び長期投与試験（D3002009）の 4 試験を併合集計した。その結果、有害事象の発現割合はプラセボ群で 69.4%（75/108）、実薬合計では 83.1%（532/640）であった。有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定されなかった副作用は、プラセボ群で 42.6%（46/108）、実薬合計では 63.9%（409/640）に発現した。投与量増加に伴い有害事象及び副作用の発現割合は増加したが、1500 mg/日群と 2250 mg/日群では大きな違いはなかった。また、長期投与により有害事象の発現割合が増加することはなかった。主な有害事象は「下痢」、「悪心」等の消化器症状であり、消化器症状（「下痢」、「悪心」、「嘔吐」、「食欲不振」、「腹痛」）の発現割合は、プラセボ群 32.4%（35/108）、実薬合計では 55.9%（358/640）であった。本剤投与による消化器症状の発現割合は比較的高いが、消化器症状により中止に至った割合は 4.2%（27/640）と低く、また、発現した被験者の 10%未満であり、忍容性に問題ないと考えられた。また、ビグアナイド剤で懸念される重大な副作用である乳酸アシドーシスは認められず、乳酸の平均値は増加しなかった。インスリン製剤や経口血糖降下剤使用中の患者で起こり得る低血糖症状については、単独療法では発現せず、SU 剤併用療法では、低血糖症状と判断された有害事象が、プラセボ群 5.7%（3/53）、実薬合計では 17.1%（55/322）に認められたものの、重度のものはなく、昏睡等の重篤な症状や遷延性の低血糖症状は認められなかった。また、SU 剤やチアゾリジン剤で懸念される体重の増加は認められず、その他の安全性評価項目においても臨床的に問題となる有害事象は認められなかった（2.5.5.4 参照）。

食直前/食後投与 PK 比較試験（D3002012）において、食直前投与と食後投与の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  は同等と判定され、本剤を食直前に投与しても食後投与と同様の有効性及び安全性が期待できると考えられた。長期投与試験（D3002009）では、一部の被験者で食後投与から食直前投与に変更した結果、食後投与から食直前投与に変更した場合の安全性及び有効性が確認された。よって、本剤の服用時期は食直前に投与しても食後投与と同様の有効性及び安全性が期待できると考えられたため、既承認用法の食後投与に加え、食直前投与を設定した。

以上の国内臨床試験成績により、日本人 2 型糖尿病患者におけるメトホルミン塩酸塩の適切な効能・効果及び用法・用量が確認されたと判断し、以下の内容で承認申請を行うこととした。

#### 申請品目

メトグルコ錠 250 mg

#### 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 500 mg より開始し、1 日 2～3 回食直前又は食後に分割経口投与する。維持量は 1 日 500～1500 mg とする。なお、症状を観察しながら適宜増減するが、上限は 1 日 2250 mg までとする。

なお、審査の過程において見直しを行った結果、効能・効果及び用法・用量を以下のように変更した。本剤の維持用量については、2 型糖尿病患者対象試験において、維持用量としての 1 日 500 mg の有効性及び安全性については検討できなかったことから、「1 日 750～1500 mg」に変更することとした。

#### 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

#### 用法・用量

通常、成人にはメトホルミン塩酸塩として 1 日 500 mg 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 750～1500 mg 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 2250 mg までとする。

## 4. 本剤の医療上の有用性

メトホルミン塩酸塩は、1950 年代後半より臨床応用されている歴史の古い薬剤であり、肝臓における糖新生抑制、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抑制等、多彩な作用が複合的に寄与し、インスリン分泌を刺激せずに血糖降下作用を示す。そのため作用機序の異なる他剤との相加効果も期待でき、インスリン分泌を直接刺激しない

ことから膵β細胞を間接的に保護できると考えられる。近年海外で、SU剤やチアゾリジン剤と同等のHbA<sub>1c</sub>改善効果を示すにもかかわらず低血糖や体重の増加を起しにくいこと<sup>文献 4),6),9),10)</sup>、細小血管症のみならず大血管症のリスクが軽減される可能性があること<sup>文献 9)</sup>等の特徴を有していることなどの特徴が示され、欧米では2型糖尿病に対する第一選択薬となっている<sup>文献 15)</sup>。しかしながら日本では、単独療法に制限があり、1日最高用量が750mgであることから、本来メトホルミン塩酸塩が持っている前述の臨床的メリットを享受できていない可能性があった。

今回、食事療法・運動療法のみ、及び食事療法・運動療法に加えSU剤で血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験において、国内既承認メトホルミン塩酸塩製剤の1日最高用量である750mg/日を上回る高用量は、HbA<sub>1c</sub>を1%以上低下させた。よって、実薬対照比較試験を実施しておらず有効性の比較は困難であるものの、本剤の750mg/日を上回る高用量投与は、現在承認されているSU剤<sup>文献 32)</sup>やチアゾリジン剤<sup>文献 33)</sup>に匹敵する強い血糖降下作用を示すと考えられた。また、この強い血糖降下作用は1年間の長期投与においても減弱することなく、HbA<sub>1c</sub>6.5%未満を長期間維持し続けた。更には治療目標（優又は良：HbA<sub>1c</sub>6.5%未満）達成割合も、単独療法で80.0%、SU剤併用療法で69.4%と多くの被験者で治療目標を達成した。UKPDS、DCCTやKumamoto study等の大規模臨床試験<sup>文献 34),35),36),37)</sup>では、良好な血糖コントロールにより大血管症や細小血管症の発症及び進展のリスクが減少することが示されている。また、「HbA<sub>1c</sub>が1%低下すると糖尿病関連合併症と糖尿病関連死は21%低下、心筋梗塞は14%低下、細小血管症は37%低下する<sup>文献 36)</sup>」、「HbA<sub>1c</sub>が6.5%未満ならば細小血管症の発症・進展はほぼ抑制できる<sup>文献 37)</sup>」との報告からも、本剤により大血管症及び細小血管症の発症・進展リスクが軽減することが期待できると考える。

安全性に関しては、ビッグアニド剤はまれに重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあるが、その発現は腎機能障害の患者等を禁忌とすることにより予防できると考えられる。また、本剤はSU剤及びチアゾリジン剤で懸念される体重増加<sup>文献 16)</sup>を起さないこと、単独療法ではSU剤等のインスリン分泌を促進する薬剤で懸念される低血糖<sup>文献 16)</sup>を起しにくいこと、主な副作用として消化器症状を発現するが忍容性は良好であることから、安全性に特に問題がない薬剤であると考えられた。また、既承認のメトホルミン塩酸塩は高齢者への投与は禁忌となっているが、国内臨床試験で腎機能障害等を認めない高齢者（65歳以上）と非高齢者で有効性及び安全性に明らかな違いを認めなかった。したがって、本剤は、腎機能の程度等に留意すれば高齢者に対しても安全性に特に問題なく投与可能であると考えられる。欧米では高齢者にもメトホルミン塩酸塩が使用されており、本剤は、日本における高齢者の2型糖尿病治療に新たな選択肢を与えると考える。

更に、既存のメトホルミン製剤の用法は食後に限定されているが、本剤は食直前投与も可能であることより、作用機序の異なる経口血糖降下剤や他の合併症治療薬を併用する場合も併用薬に応じて食直前若しくは食後の服用を選択することが可能となり、本剤は服薬コンプライアンスの点からも有用な薬剤であると考えられる。

以上、本剤は、単独療法により長期にわたり良好な血糖コントロールが可能であり、膵β細胞に負担をかけずかつ体重増加や低血糖を引き起こさないことから、国内においても2型糖尿病治療の第一選択薬となり得ると考えられた。また、単独療法及びSU剤との併用療法のいずれにおいても、適切な用量で本剤を用いることにより、良好な血糖降下作用を維持できたことから、本剤が日本でも海外と同様に細小血管症のみならず糖尿病に併発しやすい大血管症の発症及び進展を防ぐことが期待される。本剤により2型糖尿病治療の選択肢が広がり、更には細小血管症及び大血管症の発症及び進展抑制も期待されることから、本剤は2型糖尿病治療に大きく貢献する薬剤であると考えられる。

## 5. 参考文献

- 1) 清原 裕. 地域住民中の糖尿病患者における循環器疾患発症とその危険因子の関連—久山町研究—. 糖尿病合併症. 2000; 14: 80-4. 【5.4.2】
- 2) 厚生労働省健康局. 平成 14 年度糖尿病実態調査報告. 2004 (平成 16) 年 6 月. 【5.4.3】
- 3) 厚生労働省大臣官房統計情報部. 平成 18 年人口動態統計月報年計 (概数) の概況. 2007 (平成 19) 年 6 月. 【5.4.4】
- 4) DeFronzo RA, Goodman AM, the Multicenter Metformin Study Group. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1995; 333: 541-9. 【4.3.2】 【5.4.5】
- 5) Howlett HCS, Bailey CJ. A risk-benefit assessment of metformin in type 2 diabetes mellitus. Drug Saf. 1999; 20: 489-503. 【4.3.6】 【5.4.6】
- 6) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet. 1998; 352: 854-65. 【4.3.13】 【5.4.7】
- 7) Johansen K. Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM: meta-analysis. Diabetes Care. 1999; 22: 33-7. 【5.4.8】
- 8) Bolen S, Feldman L, Vassy J, Wilson L, Yeh HC, Marinopoulos S, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med. 2007; 147: 386-99. 【5.4.9】
- 9) Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med. 2006; 355: 2427-43. 【5.4.10】
- 10) Golay A. Metformin and body weight. Int J Obes. 2007: 1-12. 【5.4.11】
- 11) Yki-Järvinen H, Ryysy L, Nikkilä K, Tulokas T, Vanamo R, Heikkilä M. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med. 1999; 130: 389-96. 【5.4.30】
- 12) Horton ES, Clinkingbeard C, Gatlin M, Foley J, Mallows S, Shen S. Nateglinide alone and in combination with metformin improves glycemic control by reducing mealtime glucose levels in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2000; 23: 1660-5. 【5.4.31】
- 13) Inzucchi SE, Maggs DG, Spollett GR, Page SL, Rife FS, Walton V, et al. Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II diabetes mellitus. N Engl J Med. 1998; 338: 867-72. 【5.4.32】
- 14) IDF Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for Type 2 diabetes. Brussels: International Diabetes Federation; 2005. 【4.3.14】 【5.4.33】
- 15) Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the

- European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29: 1963-72. [【4.3.15】](#)  
[【5.4.34】](#)
- 16) 日本糖尿病学会編. 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]. 東京: 南江堂; 2007. [【5.4.1】](#)
  - 17) Schäfer G. Guanidines and biguanides. *Pharmacol Ther*. 1980; 8: 275-95. [【4.3.16】](#) [【5.4.15】](#)
  - 18) Owen MR, Doran E, Halestrap AP. Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain. *Biochem J*. 2000; 348: 607-14. [【4.3.17】](#) [【5.4.16】](#)
  - 19) Lee AJ. Metformin in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Pharmacotherapy*. 1996; 16: 327-51. [【4.3.8】](#) [【5.4.17】](#)
  - 20) Schäfer G. Biguanides. A review of history, pharmacodynamics and therapy. *Diabete Metab*. 1983; 9: 148-63. [【4.3.18】](#) [【5.4.18】](#)
  - 21) Bailey CJ, Pua JA. Effect of metformin on glucose metabolism in mouse soleus muscle. *Diabete Metab*. 1986; 12: 212-8. [【4.3.19】](#) [【5.4.19】](#)
  - 22) Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, Dailey G, Gerich JE. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1995; 333: 550-4. [【4.3.20】](#) [【5.4.20】](#)
  - 23) Oates NS, Shah RR, Idle JR, Smith RL. Influence of oxidation polymorphism on phenformin kinetics and dynamics. *Clin Pharmacol Ther*. 1983; 34: 827-34. [【4.3.21】](#)  
[【5.4.21】](#)
  - 24) Stang M, Wysowski DK, Butler-Jones D. Incidence of lactic acidosis in metformin users. *Diabetes Care*. 1999; 22: 925-7. [【5.4.22】](#)
  - 25) Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; (1): CD002967. [【4.3.5】](#) [【5.4.23】](#)
  - 26) Bailey CJ, Path MRC, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med*. 1996; 334: 574-9. [【4.3.3】](#)  
[【5.4.24】](#)
  - 27) Berger W. Incidence of severe sideeffects during therapy with sulfonylureas and biguanides. *Horm Metab Res Suppl*. 1985; 15: 111-5. [【4.3.4】](#) [【5.4.25】](#)
  - 28) Bailey CJ. Biguanides and NIDDM. *Diabetes Care*. 1992; 15: 755-72. [【5.4.26】](#)
  - 29) Brown JB, Pedula K, Barzilay J, Herson MK, Latare P. Lactic acidosis rates in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1998; 21: 1659-63. [【4.3.1】](#) [【5.4.27】](#)
  - 30) Pentikäinen PJ, Neuvonen PJ, Penttilä A. Pharmacokinetics of metformin after intravenous and oral administration to man. *Eur J Clin Pharmacol*. 1979; 16: 195-202. [【4.3.23】](#) [【5.4.35】](#)
  - 31) Ohnhaus EE, Berger W, Duckert F, Oesch F. The influence of dimethylbiguanide on phenprocoumon elimination and its mode of action. A drug interaction study. *Klin Wochenschr*. 1983; 61: 851-8. [【4.3.22】](#) [【5.4.53】](#)
  - 32) 豊田 隆謙, 深尾 彰, 兼子 俊男, 須田 俊宏, 丸浜 喜亮, 佐藤 譲. インスリン非依

- 存型糖尿病に対するグリメピリド (HOE490) の臨床評価-食事療法を対照とした二重盲検比較試験/第 III 相試験 (追加試験) -。臨床医薬. 1997; 13: 4457-78. 【5.4.51】
- 33) 兼子 俊男, 馬場 茂明, 豊田 隆謙, 赤沼 安夫, 坂本 信夫, 繁田 幸男, 他. インスリン抵抗性改善薬 AD-4833 の食事療法のためのインスリン非依存型糖尿病に対する臨床評価-プラセボを対照薬とした二重盲検比較試験-臨床と研究. 1997; 74: 1491-514. 【5.4.52】
- 34) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993; 329: 977-86. 【5.4.42】
- 35) The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. N Engl J Med 2000; 342: 381-9. 【5.4.43】
- 36) Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ. 2000; 321: 405-12. 【5.4.44】
- 37) Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. Diabetes Res Clin Pract. 1995; 28: 103-17. 【5.4.45】

資料区分	試験項目		添付資料番号
品質に関する試験	原薬	品質評価	3.2.S4.4
	製剤	製剤開発、製造	3.2.P2.2 3.2.P2.4 3.2.P3.1 3.2.P3.3 3.2.P7
		品質評価	3.2.P5.1 3.2.P5.2 3.2.P5.3.1-6 3.2.P5.4 3.2.P5.5 3.2.P5.6
		安定性	3.2.P8.1 3.2.P8.3.1-5

図 1 開発の経緯図（製剤開発及び品質に関する試験）

資料区分	試験項目	添付資料番号
薬理試験	効力を裏付ける試験	4.2.1.1.1 4.2.1.1.2 4.2.1.1.12 4.2.1.1.14
薬物動態試験	分析法・バリデーション	4.2.1.2.1 4.2.1.2.2
	吸収	4.2.2.2.6 4.2.3.7.7.1
	分布	4.2.2.3.2 4.2.2.3.3
	代謝	4.2.2.4.3
	排泄	
	その他の薬物動態試験	4.2.2.6.1
毒性試験	その他の試験	4.2.3.7.7.1 4.2.3.7.7.2 4.2.3.7.7.4

国内試験（評価資料）のみ記載。海外薬物動態試験（評価資料）はすべて19[ ]年以前に実施。

図 2 開発の経緯図（非臨床試験）

資料区分	試験項目	添付資料番号
臨床試験関連	生物薬剤学 (分析法検討)	5.3.1.4.1 5.3.1.4.2 5.3.1.4.3
	第1相	5.3.3.1.1 5.3.3.1.2
	第2相	5.3.5.1.1 5.3.5.1.2 5.3.5.2.1
	長期	5.3.5.2.2
	臨床薬理	5.3.3.3.1 5.3.3.4.2 5.3.5.4.1
	BE	5.3.1.2.1 5.3.1.3.1

国内試験（評価資料）のみ記載。海外試験（参考資料）はすべて19[ ]年以前に実施。

図 3 開発の経緯図（臨床試験）

## メトホルミン塩酸塩

### 製造販売承認申請

#### CTD 第 1 部

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料

大日本住友製薬株式会社

## 目次

1. 外国における承認・販売状況.....	3
2. 主要な承認国における承認内容の概略.....	4
3. 米国の添付文書 .....	10
4. 欧州の添付文書 .....	20
5. 企業中核データシート（Core Company Data Sheet ; CCDS） .....	20

## 1. 外国における承認・販売状況

本剤は、Glucophage®の商品名で1959年にフランス、1994年に米国でそれぞれ承認されて以降、2007年12月末現在、世界主要国を含む100カ国以上で承認されている。

いずれの国においても「2型糖尿病」の効能・効果の承認を得ている。

各国の承認及び販売状況を表1に示した。

表1 海外における承認・販売状況（2007年12月末現在）

国名及び地域名	承認用量 (1日あたりの投与量)	国名及び地域名	承認用量 (1日あたりの投与量)
アルバニア	—	チェコ共和国	1000～3000 mg/日
アルジェリア	1000～3000 mg/日	デンマーク	1000～3000 mg/日
アルゼンチン	1000～3000 mg/日	ジブチ	1000～3000 mg/日
アルメニア <sup>1)</sup>	—	ドミニカ共和国	—
オーストラリア	500～3000 mg/日	エクアドル	—
オーストリア	1000～3000 mg/日	エジプト	—
アゼルバイジャン	—	エルサルバドル	—
バーレーン	—	エストニア	1000～3000 mg/日
バングラデシュ	—	フィンランド	1000～3000 mg/日
バルバドス	—	フランス	1000～3000 mg/日
ベルギー	1000～3000 mg/日	ガボン	1000～3000 mg/日
ベラルーシ <sup>1)</sup>	—	グルジア	—
ベナン	1000～3000 mg/日	ドイツ	1000～3000 mg/日
ボリビア	—	ギリシャ	1000～3000 mg/日
ブラジル	850～2550 mg/日	グアテマラ	—
ブルガリア	1000～3000 mg/日	ギニア	1000～3000 mg/日
ブルキナファソ	1000～3000 mg/日	ハイチ	—
カンボジア	—	ホンジュラス	—
カメルーン	1000～3000 mg/日	香港	—
カナダ	1500～2550 mg/日	ハンガリー	1500～3000 mg/日
中央アフリカ共和国	1000～3000 mg/日	アイスランド	1000～3000 mg/日
チャド	1000～3000 mg/日	インドネシア	—
チリ	1000～3000 mg/日	イラン	—
中国	—	イラク	—
コロンビア	—	アイルランド	1000～3000 mg/日
コモロ <sup>1)</sup>	—	イスラエル	1700～2550 mg/日
コンゴ	1000～3000 mg/日	イタリア	1000～3000 mg/日
コスタリカ	—	ジャマイカ	—
コートジボワール	1000～3000 mg/日	ヨルダン	—
クロアチア	1000～3000 mg/日	カザフスタン <sup>1)</sup>	—
キプロス	1000～3000 mg/日	ケニア	1000～3000 mg/日

開始用量～最高用量

1) 承認のみ、—：情報未入手

表 1 海外における承認・販売状況（2007年12月末現在）（続き）

国名及び地域名	承認用量 (1日あたりの投与量)	国名及び地域名	承認用量 (1日あたりの投与量)
大韓民国	1000～2500 mg/日	ポルトガル	1000～3000 mg/日
クウェート	—	カタール	—
ラオス <sup>1)</sup>	—	ルーマニア	1000～3000 mg/日
ラトビア	1000～3000 mg/日	ロシア	1000～3000 mg/日
レバノン	—	サウジアラビア	—
ルクセンブルグ	1000～3000 mg/日	セネガル	1000～3000 mg/日
マカオ	—	セルビア・モンテネグロ	—
マケドニア	1000～3000 mg/日	シンガポール	1000～3000 mg/日
マダガスカル	—	スロバキア	1000～3000 mg/日
マレーシア	1000～3000 mg/日	スロベニア	1000～3000 mg/日
マリ	1000～3000 mg/日	南アフリカ	1500～2550 mg/日
マルタ	—	スペイン	1000～3000 mg/日
モーリタニア	—	スリランカ	—
モーリシャス	1000～3000 mg/日	スーダン	1000～3000 mg/日
メキシコ	850～3000 mg/日	スウェーデン	1000～3000 mg/日
モルドバ	—	スイス	500～3000 mg/日
モロッコ	1000～3000 mg/日	台湾	—
ミャンマー	—	タイ	—
オランダ	1000～3000 mg/日	トーゴ	1000～3000 mg/日
ニュージーランド <sup>1)</sup>	1500～3000 mg/日	トリニダード・トバゴ	—
ニカラグア	—	チュニジア	1000～3000 mg/日
ニジェール	1000～3000 mg/日	トルコ	—
ナイジェリア	1000～3000 mg/日	アラブ首長国連邦	—
ノルウェー	1000～3000 mg/日	英国	1000～3000 mg/日
オマーン	—	米国	850～2550 mg/日
パキスタン	1000～3000 mg/日	ベネズエラ	1500～2550 mg/日
パナマ	—	ベトナム	1700～3000 mg/日
ペルー	—	イエメン	—
フィリピン	—	ジンバブエ <sup>1)</sup>	1000～3000 mg/日
ポーランド	1000～3000 mg/日		

開始用量～最高用量

1) 承認のみ、—：情報未入手

## 2. 主要な承認国における承認内容の概略

米国及び欧州における承認内容の概略を表 2 に示した。

表 2 米国及び欧州の承認内容の概略

国名	米国	欧州
販売名	GLUCOPHAGE	GLUCOPHAGE
承認年月日	1994年12月29日	フランスでの承認日：1959年3月19日 欧州での SPC 承認日：2001年2月6日
剤型	500 mg 錠、850 mg 錠、1000 mg 錠	500 mg 錠、850 mg 錠、1000 mg 錠
効能・効果	<p>2型糖尿病</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 食事療法・運動療法の補助的手段としての単独療法（10歳以上）</li> <li>- SU 剤又はインスリンとの併用療法（17歳以上）</li> </ul>	<p>2型糖尿病</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 特に過体重の患者、食事療法・運動療法で血糖コントロール不十分な場合</li> <li>- 単独療法（10歳以上）</li> <li>- 他の経口血糖降下剤との併用療法（成人）</li> <li>- インスリンとの併用療法（10歳以上）</li> </ul>
用法・用量	<p>成人</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 一般に1日量が1500 mg未満の場合は臨床的に意味のある反応は認められない。しかし、胃腸症状をできるだけ抑えるため、低い推奨用量から開始し、徐々に増量することを勧める。</li> <li>- 通常開始用量として500 mgを1日2回若しくは850 mgを1日1回、食事と共に（with meals）服用する。増量は1週間ごとに500 mg又は2週間ごとに850 mgとし、最大1日2000 mgとし分割投与する。500 mgの1日2回投与を2週間後に850 mgの1日2回投与にしてもよい。更に血糖コントロールを要する場合は、1日最大用量2550 mgを投与する。用量</li> </ul>	<p>成人</p> <p><u>単独療法及び他の経口血糖降下剤との併用療法</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 通常開始用量として、500 mg 錠1錠又は850 mg 錠1錠を1日2～3回食事中又は食後に（during or after meals）服用する。10～15日後に血糖に基づき本剤の用量を調節する。胃腸症状を抑えるため、徐々に増量する。</li> </ul>

表 2 米国及び欧州の承認内容の概略（続き）

国名	米国	欧州
<p>用法・用量 (続き)</p>	<p>が 2000 mg を超える場合は、1 日 3 回食事と共に (with meals) 服用した方が忍容性は良好である。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 推奨 1 日最大用量は 2550 mg。</li> <li>- クロルプロパミド以外の標準的な経口血糖降下剤から切り替える場合は、一般に移行期間は不要である。クロルプロパミドから切り替える場合は、クロルプロパミドが体内に貯留して薬剤の作用が重なり低血糖を起こす可能性があるため、切り替え後 2 週間は注意を要する。</li> </ul> <p><u>SU 剤との併用療法</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 本剤の最大用量を 4 週間単独投与しても血糖降下作用を認めない場合は、SU 剤による一次無効又は二次無効となった既往があっても、本剤の最大用量を投与しながら SU 剤を徐々に追加することを検討する。</li> <li>- 本剤と SU 剤を併用する場合、それぞれの薬剤の用量を調節することにより望ましい血糖コントロールが得られる。治療目標が達成できる各薬剤とも、治療目標が達成できる最小用量とすべきである。本剤と SU 剤を併用しても SU 剤による低血糖の危険性がなくなるわけではなく、むしろ上昇することもあるので、注意が必要である。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 推奨 1 日最大用量は 3 g で、3 回に分割投与。</li> <li>- 他の経口血糖降下剤から切り替える場合、他の薬剤を中止し、上記に示す用量で投与を開始する。</li> </ul>

表 2 米国及び欧州の承認内容の概略（続き）

国名	米国	欧州
<p>用法・用量 (続き)</p>	<p>- 本剤と SU 剤の最大用量を 1~3 ヶ月間併用しても十分な血糖コントロールが得られない場合はインスリンも含めた他の治療法への切り替え又はインスリンの併用を検討する。</p> <p><u>インスリンとの併用療法</u></p> <p>- 本剤の投与を開始しても、インスリンはそれまでと同量で続ける。インスリンに追加して、本剤 500 mg 1 日 1 回から開始する。十分な血糖降下作用を認めない場合は約 1 週間後に 500 mg 増量し、その後は適切な血糖コントロールが得られるまで 1 週間に 500 mg ずつ増量する。推奨 1 日最大用量は 2500 mg である。空腹時血糖が 120 mg/dL 未満になった場合は、インスリンの用量を 10~25%減量することを勧める。更に、血糖コントロール状態によって用量を調節する。</p> <p><b>高齢者</b></p> <p>- 加齢により腎機能が低下する可能性があるため、本剤は年齢に注意して投与する。用量の選択は、注意深くかつ定期的に腎機能をモニタリングして慎重に行う。一般に、高齢者には本剤を最大用量まで増量してはならない。</p>	<p><u>インスリンとの併用療法</u></p> <p>- 血糖コントロールの更なる改善のために、本剤とインスリンを併用する。本剤の通常開始用量は、500 mg 錠 1 錠又は 850 mg 錠 1 錠を 1 日 2~3 回分割投与とし、血糖に基づきインスリン用量を調整する。</p> <p><b>高齢者</b></p> <p>- 加齢によって腎機能が低下する可能性があるため、高齢者では腎機能に基づき本剤の投与量を調節する。定期的な腎機能のモニタリングが必要である。</p>

表 2 米国及び欧州の承認内容の概略（続き）

国名	米国	欧州
用法・用量 (続き)	<p><b>小児</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 通常開始用量として 500 mg を 1 日 2 回食事と共に (with meals) 服用する。増量は 1 週間に 500 mg とし、最大 1 日 2000 mg とし分割投与する。</li> <li>- 推奨 1 日最大用量は 2000 mg (10-16 歳)。</li> <li>- 10 歳未満の小児への使用は推奨されない。</li> </ul>	<p><b>小児及び青少年</b></p> <p><u>単独療法及びインスリンとの併用療法</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 10 歳以上の小児及び青少年に使用することができる。</li> <li>- 通常開始用量として、500 mg 錠 1 錠又は 850 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回食事中又は食後に (during or after meals) 服用する。10～15 日後に血糖に基づき本剤の用量を調節する。胃腸症状を抑えるため、徐々に増量する。推奨 1 日最大用量は 2 g で、2～3 回に分割投与する。</li> </ul>
禁忌	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 循環虚脱（ショック）、急性心筋梗塞及び敗血症等の症状により生じうる腎疾患又は腎機能障害（例、血清クレアチニンが 1.5 mg/dL 以上 [男性] 又は 1.4 mg/dL 以上 [女性]、又はクレアチニンクリアランス異常）</li> <li>2. メトホルミン塩酸塩に対し過敏症の既往</li> <li>3. 昏睡の有無に関係なく、糖尿病性ケトアシドーシスを含む急性又は慢性の代謝性アシドーシス。糖尿病性ケトアシドーシスはインスリンで治療する。</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. メトホルミン塩酸塩又は添加物のいずれかに対する過敏症</li> <li>2. 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性前昏睡</li> <li>3. 腎不全又は腎機能障害（クレアチニンクリアランス 60 mL/min 未満）</li> <li>4. 腎機能を変化させる可能性がある以下の急性状態： <ul style="list-style-type: none"> <li>- 脱水症</li> <li>- 重症感染症</li> <li>- ショック</li> <li>- ヨード造影剤の血管内投与 等</li> </ul> </li> </ol>

表 2 米国及び欧州の承認内容の概略（続き）

国名	米国	欧州
禁忌（続き）	ヨード造影剤の使用により腎機能が急速に変化することがあるので、ヨード造影剤を血管内投与する X 線検査を受ける場合は、本剤の投与を一時的に中止する。	5. 組織低酸素血症を引き起こす以下の急性又は慢性疾患： - 心不全又は呼吸器不全 - 最近発症した心筋梗塞 - ショック 等 6. 肝機能不全、急性アルコール中毒、アルコール依存症 7. 授乳期
添付文書 改訂年月	2006 年 6 月	2007 年 10 月

### 3. 米国の添付文書

2008年3月現在、米国の最新添付文書の概略を表3に示した。また、添付資料として原文を添付した。

表3 米国添付文書（抜粋）

<p><b>Glucophage®</b> (メトホルミン塩酸塩錠)</p> <p><b>適応及び用途</b></p> <p>2型糖尿病患者の血糖コントロールを改善するため、食事療法・運動療法の補助的手段として単独投与する。10歳以上の患者に使用する。成人（17歳以上）では、血糖コントロールを改善するため、SU剤又はインスリンと併用してもよい。</p> <p><b>禁忌</b></p> <p>次の患者には投与しない。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. 循環虚脱（ショック）、急性心筋梗塞及び敗血症等の症状により生じうる腎疾患又は腎機能障害の患者（例、血清クレアチニンが1.5 mg/dL以上〔男性〕又は1.4 mg/dL以上〔女性〕、又はクレアチニンクリアランス異常）（警告及び使用上の注意を参照）。</li><li>2. メトホルミン塩酸塩に対し過敏症の既往がある患者。</li><li>3. 昏睡の有無に関係なく、糖尿病性ケトアシドーシスを含む急性又は慢性の代謝性アシドーシスの患者。糖尿病性ケトアシドーシスはインスリンで治療する。</li></ol> <p>ヨード造影剤の使用により腎機能が急速に変化することがあるので、ヨード造影剤を血管内投与するX線検査を受ける場合は、本剤の投与を一時的に中止する（使用上の注意を参照）。</p> <p><b>警告</b></p> <p><b>乳酸アシドーシス：</b></p> <p>乳酸アシドーシスは、本剤の投与中にメトホルミンが蓄積して発現する、まれだが重篤な代謝性合併症である。乳酸アシドーシスが発現した症例は約50%が死亡する。乳酸アシドーシスは、糖尿病や深刻な組織低灌流、低酸素血症等、様々な病態生理状態によっても発現する。乳酸アシドーシスは、血中乳酸濃度の増加（&gt;5 mmol/L）、血液pHの低下、アニオンギャップの拡大による電解質障害、乳酸/ピルビン酸比の増加を特徴とする。乳酸アシドーシスの原因としてメトホルミンが示唆される場合は、通常血漿中メトホルミン濃度が5 µg/mLを超えている。</p> <p>メトホルミン塩酸塩を投与した患者での乳酸アシドーシスの発現率は非常に低い（約0.03 cases/1000 patient-years、死亡率は0.015 cases/1000 patient-years）と報告されている。臨床試</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

験で 20,000 patient-years 以上にメトホルミンが投与されたが、乳酸アシドーシスは報告されなかった。乳酸アシドーシスの発現が報告された症例はもともと内因性腎疾患及び腎低灌流等深刻な腎機能不全がある糖尿病患者で、複数の内科的／外科的問題があり、複数の薬剤が併用されていることが多かった。薬物療法を要するうっ血性心不全患者、特に灌流減少及び血中酸素減少の危険性が高い、不安定又は急性うっ血性心不全患者は乳酸アシドーシスの危険性が高い。乳酸アシドーシスの危険性は、腎機能障害の程度及び患者の年齢が高くなるほど上昇する。したがって、本剤を投与する患者の腎機能を定期的にモニタリングし、本剤の用量を最小有効量にすることによって、乳酸アシドーシスの危険性は著しく低下すると考えられる。特に高齢者に投与する場合は腎機能を注意深くモニタリングする必要がある。80 歳以上の患者は乳酸アシドーシスが発現しやすいので、クレアチニンクリアランスを測定して腎機能が低下していないことが確認されなければ、本剤を投与してはならない。また、低酸素血症、脱水症又は敗血症が疑われる場合は、本剤の投与を速やかに中止する。肝機能障害により乳酸の処理能力が大幅に低下することがあるので、臨床的に又は検査で肝疾患が認められる場合は、一般的に本剤の投与を避ける。アルコールはメトホルミン塩酸塩の乳酸代謝への影響を増強するので、本剤の服用中は過度のアルコール摂取（短期的にも長期的にも）を避けるよう患者に注意する。また、造影剤を血管内投与する検査の前や外科的処置を行う場合は、本剤の投与を一時的に中止する（**使用上の注意**を参照）。

乳酸アシドーシスの発現は分かりにくいことが多く、倦怠感、筋肉痛、呼吸窮迫、傾眠増加及び非特異的な腹部苦悶等、非特異的な症状しかみられない。より顕著なアシドーシスでは体温低下、低血圧、治療抵抗性の徐脈性不整脈がみられることがある。患者及び担当医師はこのような症状の重大性に留意し、発現すれば直ちに医師に知らせよう患者に指示する（**使用上の注意**を参照）。その状態が消失するまで本剤の投与を中止する。指標として血清中電解質濃度、血清ケトン体濃度、血糖は有用で、測定されていれば血液 pH や乳酸濃度、更には血中メトホルミン濃度も有用である。消化器症状は本剤の投与開始時によく発現するが、本剤の用量が一定になれば本剤の投与と関係ないことが多い。したがって、本剤の投与初期より遅い時期に消化器症状がみられた場合は、乳酸アシドーシス又はその他の重篤な疾患の可能性がある。

本剤を服用している患者では、空腹時血漿中乳酸濃度が基準範囲の上限を超えるものの 5 mmol/L 未満の場合は必ずしも乳酸アシドーシスではなく、コントロール不良の糖尿病又は肥満、過度の運動、サンプル取り扱い時の技術的問題等のその他の原因が考えられる（**使用上の注意**を参照）。

ケトアシドーシスの徴候（ケトン尿症及びケトン血症）が認められないが代謝性アシドーシスのある糖尿病患者は乳酸アシドーシスを疑うべきである。

乳酸アシドーシスは病院での治療を要する医学的緊急事態である。本剤の服用中に乳酸アシドーシスが発現した場合は、本剤の投与を直ちに中止し、速やかに全身的な治療を開始する。メトホルミンは透析で除去できる（良好な血行動態下で最大 170 mL/分のクリアラン

ス) ので、速やかに血液透析を行ってアシドーシスを治療し、蓄積したメトホルミンを除去することを推奨する。多くの場合、このような処置により症状の消失及び回復が早くなる (禁忌及び使用上の注意を参照)。

#### 使用上の注意

##### 一般的注意

**腎機能のモニタリング**—メトホルミンは大部分が腎臓によって排泄されることが知られており、腎機能障害の程度が高くなるほどメトホルミンの蓄積及び乳酸アシドーシスの危険性が上昇する。したがって、血清クレアチニンが年齢の正常上限を超える患者には本剤を投与してはならない。加齢によって腎機能が低下するので、高齢者では慎重に用量を調節し、適切な血糖降下作用が得られる最小用量を確立する。高齢者、特に 80 歳以上の患者の場合、定期的に腎機能をモニタリングし、一般に本剤の最大用量を投与してはならない (警告及び用法用量を参照)。

本剤の投与開始前、投与開始後は年に 1 回以上腎機能を検査し、正常であることを確認する。腎機能障害の発現が予測される患者はより頻繁に検査し、腎機能障害が認められた場合は本剤の投与を中止する。

**腎機能又はメトホルミンの薬物動態に影響を及ぼす可能性のある薬剤との併用**—尿細管への分泌によって排泄されるカチオン性薬剤のように、腎機能に影響を及ぼしたり、重大な血行力学的変化を来したり、メトホルミンの薬物動態に変化を与える可能性のある薬剤を併用する場合には注意を要する (使用上の注意：薬剤相互作用を参照)。

**ヨード造影剤を血管内投与する X 線検査** (例、経静脈尿路造影、経静脈胆管造影、血管造影、血管内造影剤を使用するコンピュータ断層撮影 [CT] スキャン) —本剤を投与している患者において、ヨード造影剤を血管内投与する造影検査により腎機能が急速に変化する可能性があり、それにより乳酸アシドーシスが発現したことがある (禁忌を参照)。したがって、こうした検査が予定されている場合は、検査前、検査時及び検査後 48 時間は本剤の投与を一時的に中止し、投与の再開は腎機能を再評価して正常であることを確認してから行う。

**低酸素状態—循環虚脱 (ショック)** (原因は問わず)、急性うっ血性心不全、急性心筋梗塞、その他低酸素血症を特徴とする状態において乳酸アシドーシスが発現したことがあり、腎前性高窒素血症が発現する可能性もある。本剤の投与中にこうした事象が認められた場合は、速やかに薬剤の投与を中止する。

**外科的処置**—外科的処置 (飲食物の摂取を制限しない小手術を除く) を受ける場合は、本剤の投与を一時的に中止し、患者が飲食を再開し、腎機能を評価して正常であることを確認するまで投与を再開してはならない。

**アルコールの摂取**—アルコールはメトホルミンが乳酸の代謝に及ぼす影響を増強することが知られている。したがって、本剤の服用中は過度のアルコール摂取（短期的にも長期的にも）を避けるよう患者に注意する。

**肝機能障害**—肝機能障害により乳酸アシドーシスが発現したことがあるので、臨床的に又は検査で肝疾患が認められる場合は、一般に本剤の投与は避ける。

**ビタミン B<sub>12</sub> 濃度**—29 週間の臨床試験で、約 7%の患者が臨床症状はないが投与前に正常だった血清中ビタミン B<sub>12</sub> 濃度が正常以下に減少した。この減少は、ビタミン B<sub>12</sub>-内因子複合体からのビタミン B<sub>12</sub> 吸収阻害が原因と考えられるが、この減少により貧血が発現することは非常にまれであり、本剤の投与中止又はビタミン B<sub>12</sub> の補給により速やかに回復する。本剤の投与中は年に 1 回血液検査を実施し、異常が認められた場合は原因を調べ適切な措置をとる（**使用上の注意：臨床検査**を参照）。

ビタミン B<sub>12</sub> 又はカルシウムの摂取又は吸収が不十分な場合は、ビタミン B<sub>12</sub> 濃度が正常以下になりやすい。こうした患者は 2、3 年ごとに定期的に血清中ビタミン B<sub>12</sub> 濃度を測定するとよい。

**コントロール良好な 2 型糖尿病患者における臨床状態の変化**—本剤により良好にコントロールされていた 2 型糖尿病患者に臨床検査値異常又は臨床的に病的な状態（特に曖昧ではっきりしない疾病）が発現した場合は、ケトアシドーシス又は乳酸アシドーシスではないか速やかに調べる。血清中電解質、血清中ケトン体、血糖を測定し、必要に応じて血液 pH、乳酸濃度、ピルビン酸濃度、メトホルミン濃度も測定する。いずれのアシドーシスが発現した場合も本剤の投与を直ちに中止し、適切な治療措置をとる（**警告**を参照）。

**低血糖**—通常、本剤を単独投与しても低血糖が発現することはないが、カロリーを十分に摂取していない場合、カロリーを補給しないで激しい運動をした場合、他の血糖降下剤（SU 剤、インスリン等）やエタノールを併用した場合は、低血糖を発現することがある。

特に、高齢者、衰弱した患者、栄養不良の患者、副腎機能不全患者、下垂体機能不全患者、アルコール中毒患者は低血糖が発現しやすい。高齢者及び β 遮断剤を服用している患者では低血糖を発見しにくい。

**血糖コントロール不良**—何らかの治療法で安定していても、発熱、外傷、感染、手術等のストレスにより一時的に血糖コントロールが不良になることがある。その場合は、本剤の投与を中止し、一時的にインスリンを投与する。本剤の投与は急性症状が消失してから再開する。

時間の経過とともに経口血糖降下剤の血糖降下作用が低下する患者が多い。基礎疾患の進行又は薬剤に対する反応低下によると考えられるこの現象は二次無効と呼ばれ、薬剤が最

初から無効な一次無効と区別する。本剤又は SU 剤の単独投与が二次無効に至った場合は、本剤と SU 剤の併用により効果が得られることがある。本剤と SU 剤の併用が二次無効に至った場合は、インスリン投与の開始等他の治療法を検討する必要がある。

#### 患者への情報

本剤の使用によって起こり得る危険性と利益及び他の治療方法について患者に情報を提供する。また、食事制限の遵守、日常的な運動療法、血糖、HbA<sub>1c</sub>、腎機能、血液検査項目の定期的測定の重要性について伝える。

警告及び使用上の注意に記載した、乳酸アシドーシスの危険性、症状、乳酸アシドーシスが発現しやすい状態を患者に説明する。原因不明の呼吸亢進、筋肉痛、倦怠感、異常な傾眠、その他の非特異的な症状が発現した場合は、本剤の服用を直ちに中止し、速やかに医師に知らせるよう患者に指示する。消化器症状は本剤の投与開始時期に発現しやすいが、投与量が固定され症状が安定した後には発現する可能性は低い。発現時期の遅い消化器症状がみられた場合は、乳酸アシドーシス又はその他の重篤な疾患による可能性がある。

本剤の服用中は過度のアルコール摂取（短期的にも長期的にも）を避けるよう患者に注意する。

通常、本剤を単独投与しても低血糖が発現することはないが、本剤を SU 剤及びインスリンと併用すると発現することがある。併用を開始する場合は、低血糖の危険性、症状、治療法、低血糖が発現しやすい状態を患者及び責任のある家族に説明する。

#### 臨床検査

いずれの糖尿病治療でも、空腹時血糖及び HbA<sub>1c</sub> を正常範囲内まで下げることが目標に、それらを定期的に測定して治療効果を観察する。最初の用量調節では、治療効果の測定に空腹時血糖を用い、それ以降は空腹時血糖及び HbA<sub>1c</sub> の両方を測定する。HbA<sub>1c</sub> の測定は特に長期的な血糖コントロールを評価するのに有用である（用量・用法を参照）。

投与開始時及びその後は定期的（年に 1 回以上）に血液検査項目（例、ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数）及び腎機能（血清クレアチニン）を測定する。本剤の投与により巨赤芽球性貧血が発現することはまれだが、巨赤芽球性貧血が疑われる場合は、ビタミン B<sub>12</sub> 欠乏症でないことを確認する。

#### 薬物相互作用（本剤の薬物相互作用の臨床評価）

グリベンクラミド-2 型糖尿病患者を対象とした単回投与薬物相互作用試験で、本剤とグリベンクラミドを併用した場合、本剤の薬物動態及び薬力学作用に影響はなかった。グリベンクラミドの AUC 及び C<sub>max</sub> が減少したが、ばらつきが大きく、グリベンクラミドの血中濃度と薬力学作用に相関性がなかったことから、この相互作用の臨床的重要性は不明である（用量・用法：本剤と SU 剤の併用を参照）。

フロセミド-健康成人を対象とした単回投与メトホルミン-フロセミド薬物相互作用試

験で、併用により両剤とも薬物動態のパラメータが変化した。フロセミドの併用によりメトホルミンの  $C_{max}$  が 22%増加し、AUC が 15%増加したが、腎クリアランスに有意な変化はなかった。メトホルミンの併用によりフロセミドの  $C_{max}$  が 31%、AUC が 12%、 $t_{1/2}$  が 32%減少したが、腎クリアランスに有意な変化はなかった。メトホルミンとフロセミドを長期間併用した場合の薬物相互作用についての情報は無い。

**ニフェジピン**—健康成人を対象とした単回投与メトホルミン—ニフェジピン薬物相互作用試験で、ニフェジピンの併用によりメトホルミンの  $C_{max}$  が 20%、AUC が 9%増加し、尿中排泄量も増加した。 $T_{max}$  及び  $t_{1/2}$  に変化はなかった。ニフェジピンはメトホルミンの吸収を増加させると考えられる。メトホルミンはニフェジピンにほとんど影響を及ぼさなかった。

**カチオン性薬剤**—腎尿細管への分泌によって排泄されるカチオン性薬剤（例、アミロライド、ジゴキシン、モルヒネ、プロカインアミド、キニジン、キニン、ラニチジン、トリアムテレン、トリメトプリム、バンコマイシン）とメトホルミンの間には、理論的には尿細管輸送系をめぐる競合による相互作用の可能性が考えられる。健康成人を対象とした単回及び反復投与のメトホルミン—シメチジン薬物相互作用試験で、メトホルミンと経口投与のシメチジンの間に相互作用が認められ、メトホルミンの  $C_{max}$  が 60%、AUC が 40%増加した。単回投与試験では  $t_{1/2}$  に変化はなかった。メトホルミンがシメチジンの薬物動態に影響を及ぼすことはなかった。この薬物相互作用はあくまでも理論上のことではあるが（シメチジンを除く）、近位尿細管分泌系によって排泄されるカチオン性薬剤を投与している場合は、患者をモニタリングし、本剤又は併用薬剤、あるいは両方の薬剤の用量調節を慎重に行うことが推奨される。

**その他**—一部の薬剤は高血糖を起こす傾向があり、血糖コントロール不良となることがある。具体的にはサイアザイドやその他の利尿剤、コルチコステロイド、フェノチアジン、甲状腺製剤、エストロゲン、経口避妊剤、フェニトイン、ニコチン酸、交感神経作用剤、カルシウムチャンネル遮断剤、イソニアジド等である。本剤の投与中にこれらの薬剤を投与する場合は、患者の血糖コントロール状態を注意深く観察する。本剤の投与中にこれらの薬剤の投与を中止する場合は、低血糖が発現していないか患者を注意深く観察する。

健康成人を対象とした単回投与薬物相互作用試験で、メトホルミンとプロプラノロール、メトホルミンとイブプロフェンの併用により各薬剤の薬物動態が変化することはなかった。

メトホルミンは血漿中たん白にほとんど結合しないので、血漿中たん白に結合しやすいSU剤に比し、サリチル酸、スルホンアミド、クロラムフェニコール、プロベネシド等、たん白結合率の高い薬剤との相互作用の可能性は低いと考えられる。

**がん原性・遺伝毒性・受胎能障害**

ラット及びマウスにおいて、それぞれ最高用量を 900 mg/kg/日、1500 mg/kg/日として長期がん原性試験（投与期間はそれぞれ 104 週間、91 週間）を実施した。これらの用量はいずれも体表面積で比較するとヒトでの推奨 1 日最大用量 2000 mg の約 4 倍に相当する。マウスでは雌雄ともメトホルミンにがん原性は認められなかった。同様に、雄性ラットでもメトホルミンにがん原性は認められなかった。しかし、900 mg/kg/日を投与した雌性ラットでは良性間質性子宮ポリープの発生率が増加した。

復帰突然変異試験 (*S. typhimurium*)、遺伝子突然変異試験（マウスリンフォーマ）、染色体異常試験（ヒトリンパ球）（いずれも *in vitro* 試験）で、メトホルミンに遺伝毒性は認められなかった。*In vivo* マウス小核試験でも結果は陰性であった。

体表面積で比較するとヒトでの推奨 1 日最大用量の約 3 倍に相当する 600 mg/kg/日を最高用量として雌雄ラットにメトホルミンを投与したが、受胎能に影響はなかった。

#### 妊婦への投与

##### 催奇形作用：妊娠カテゴリーB

最近の情報で、妊娠中の血糖異常が先天性異常の発生の増加につながることが強く示唆されている。多くの専門家は、インスリンを使用して妊娠中の血糖をできるだけ正常に近づけることを推奨している。動物の生殖試験ではヒトでの反応を予測しきれないこともあるので、妊娠中は特に必要でなければ本剤を使用してはならない。

妊婦を対象とした本剤の適切な臨床試験は実施していない。ラット及びウサギでは最大用量の 600 mg/kg/日でもメトホルミンに催奇形作用は認められなかった。この用量は体表面積で比較するとヒトでの推奨 1 日最大用量 2000 mg の約 2 倍（ラット）及び 6 倍（ウサギ）に相当する。胎児での濃度測定により、メトホルミンは部分的に胎盤を通過することが確認された。

#### 授乳婦への投与

授乳ラットにおける試験で、メトホルミンが乳汁に移行し、血漿中濃度と同等の濃度に達することが確認された。授乳婦を対象とした試験は実施していない。乳児に低血糖が発現する可能性があるため、母体における薬剤の重要性を考慮して、授乳を中止するか、薬剤の投与を中止するか決める。本剤の投与を中止し、食事療法だけでは血糖コントロールが不十分な場合は、インスリンの投与を検討する。

#### 小児への投与

10～16 歳の小児 2 型糖尿病患者における本剤の安全性及び有効性は確立している（10 歳未満の小児を対象とした試験は実施していない）。成人を対象とした臨床試験成績に加え、10～16 歳の小児 2 型糖尿病患者対象の臨床試験において、成人と同様に良好な血糖コントロールが得られたことから、この年齢層への本剤の適応が支持される。当該試験で発現した副作用は成人と同様であった（副作用：小児を参照）。推奨 1 日最大用量は 2000 mg であ

る（用量・用法：推奨投与スケジュール：小児を参照）。

**高齢者への投与**

本剤の臨床試験では高齢者が少数であったため、非高齢者と反応が異なるかどうか明確にすることはできなかったが、臨床報告からは高齢者と非高齢者の反応に差は認められていない。メトホルミンは大部分が腎臓で排泄されることが知られており、腎機能障害が認められる患者では重篤な副作用が発現する危険性が上昇するので、本剤は腎機能が正常な患者のみで使用する（禁忌、警告を参照）。加齢により腎機能が低下するため、本剤は年齢に注意して投与する。用量の選択は、定期的かつ注意深く腎機能をモニタリングして慎重に行う。一般に、高齢者には本剤の最大用量まで増量してはならない（警告及び用量・用法を参照）。

**副作用**

2型糖尿病患者を対象とした米国での二重盲検臨床試験で、141例に本剤（最大2550mg/日）を投与し、145例にプラセボを投与した。本剤投与群で発現割合が5%を超え、かつ本剤投与群でプラセボ投与群より発現割合の高かった副作用を表1に示した。

表 1. 本剤単独投与のプラセボ対照臨床試験で発現割合が高かった (>5%) 副作用*		
副作用	本剤単独投与群 n=141	プラセボ投与群 n=145
	発現割合 (%)	
下痢	53.2	11.7
悪心／嘔吐	25.5	8.3
鼓腸	12.1	5.5
無力症	9.2	5.5
消化障害	7.1	4.1
腹部不快感	6.4	4.8
頭痛	5.7	4.8

\* 本剤投与群でプラセボ投与群より発現割合が高かった副作用

本剤投与群の6%が下痢により投与中止となった。その他、本剤投与群の1.0%以上5.0%以下で発現し、本剤投与群でプラセボ投与群より発現割合が高かった副作用は、異常便、低血糖症、筋肉痛、頭部ふらふら感、呼吸困難、爪疾患、発疹、多汗、味覚障害、胸部不快感、さむけ、インフルエンザ症候群、潮紅、動悸であった。

**小児**

小児2型糖尿病患者を対象とした臨床試験で、副作用の概略は成人と同様であった。

### 過量投与

50 g を超えるメトホルミン塩酸塩の摂取を過量投与とした。過量投与例の約 10% で低血糖が報告されたが、メトホルミン塩酸塩との因果関係は確立されていない。乳酸アシドーシスがメトホルミン過量投与例の約 32% で報告された（警告を参照）。メトホルミンは透析で除去できる（良好な血行動態下で最大 170 mL/分のクリアランス）。したがって、メトホルミンの過量投与が疑われる場合は、蓄積した薬剤を除去するために血液透析が有用である。

### 用量・用法

本剤やその他の薬剤でも、2 型糖尿病患者の血糖コントロールのための標準的な投薬計画はない。本剤の用量は各患者の治療効果と忍容性に基づいて決めるが、推奨 1 日最大用量は超える投与は行わない。本剤の推奨 1 日最大用量は成人で 2550 mg、小児（10～16 歳）で 2000 mg である。

本剤は分割して食事と共に（with meals）服用する。胃腸の副作用を軽減し、適切な血糖コントロールが得られる最小用量を確認するために、本剤は低用量から開始し徐々に増量する。

投与開始時及び用量調節時に（推奨投与スケジュールを参照）、空腹時血糖から本剤に対する治療反応を確認し、最小有効用量を特定する。それ以降は約 3 ヶ月ごとに HbA<sub>1c</sub> を測定する。本剤を単独投与する場合も、SU 剤又はインスリンと併用する場合も、治療目標は、最小有効用量で空腹時血糖及び HbA<sub>1c</sub> を正常範囲内又は正常に近づくまで下げることである。

血糖及び HbA<sub>1c</sub> のモニタリングにより、一次無効（推奨最大用量でも血糖降下が不十分）及び二次無効（投与開始初期には治療効果が認められたが、その後血糖降下が不十分となる）を発見することもできる。

通常は食事療法だけで十分にコントロールされているが、一時的にコントロールできなくなった場合に、本剤の短期間投与が有効な場合もある。

### 推奨投与スケジュール

成人—一般に 1 日量が 1500 mg 未満の場合は臨床的に意味のある反応は認められない。しかし、胃腸症状をできるだけ抑えるため、低い推奨用量から開始し、徐々に増量することを勧める。

通常開始用量として 500 mg を 1 日 2 回若しくは 850 mg を 1 日 1 回、食事と共に（with meals）服用する。増量は 1 週間ごとに 500 mg 又は 2 週間ごとに 850 mg とし、最大 1 日 2000 mg とし分割投与する。500 mg の 1 日 2 回投与を 2 週間後に 850 mg の 1 日 2 回投与にしてもよい。更に血糖コントロールを要する場合は、1 日最大用量 2550 mg を投与する。用量が 2000 mg を超える場合は、1 日 3 回食事と共に（with meals）服用した方が忍容性は良好である。

小児—通常開始用量として 500 mg を 1 日 2 回食事と共に（with meals）服用する。増量は

1 週間に 500 mg とし、最大 1 日 2000 mg とし分割投与する。

#### 他の血糖降下剤からの切り替え

クロルプロパミド以外の標準的な経口血糖降下剤から本剤に切り替える場合は、一般に移行期間は不要である。クロルプロパミドから切り替える場合は、クロルプロパミドが体内に滞留して薬剤の作用が重なり低血糖を起こす可能性があるため、切り替え後 2 週間は注意を要する。

#### 成人患者における本剤と SU 剤の併用

本剤の最大用量を 4 週間単独投与しても血糖降下作用を認めない場合は、SU 剤が一次無効又は二次無効となった既往があっても、本剤の最大用量を投与しながら SU 剤を徐々に追加することを検討する。現在、臨床的及び薬物動態学的な薬物相互作用データは、メトホルミンとグリベンクラミドの併用についてのみである。

本剤と SU 剤を併用する場合、それぞれの薬剤の用量を調節することにより望ましい血糖コントロールが得られる。グリベンクラミドで無効であった 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験では、空腹時血糖及び HbA<sub>1c</sub> で治療目標を達成するために、本剤 500 mg とグリベンクラミド 20 mg で開始し、それぞれ 1000 / 20 mg、1500 / 20 mg、000 / 20 mg、2500 / 20 mg と増量した。しかし、各薬剤とも治療目標が達成できる最小用量とすべきである。本剤と SU 剤を併用しても、SU 剤による低血糖の危険性がなくなるわけではなく、むしろ上昇することもあるので、注意が必要である (SU 剤の添付文書を参照)。

本剤と SU 剤の最大用量を 1~3 ヶ月間併用しても十分な血糖コントロールが得られない場合はインスリンも含めた他の治療法への切り替え又はインスリンの併用を検討する。

#### 成人患者における本剤とインスリンの併用

本剤の投与を開始しても、インスリンはそれまでと同量で続ける。インスリンに追加して、本剤 500 mg 1 日 1 回から開始する。十分な血糖降下作用を認めない場合は約 1 週間後に 500 mg 増量し、その後は適切な血糖コントロールが得られるまで 1 週間に 500 mg ずつ増量する。推奨 1 日最大用量は 2500 mg である。空腹時血糖が 120 mg/dL 未満になった場合は、インスリンの用量を 10~25%減量することを勧める。更に、血糖コントロール状態によって用量を調節する。

#### 特別な患者集団

妊娠中の本剤の使用は勧められない。10 歳未満の小児への本剤の使用は勧められない。

高齢者は腎機能が低下している可能性があるため、本剤の初期用量及び維持用量を低めに設定する。用量調節は腎機能の評価に基づいて行う。一般に、高齢者、衰弱した患者、栄養不良の患者は本剤の最大用量まで増量してはならない。

乳酸アシドーシスの発現を予防するため特に高齢者では腎機能のモニタリングが必要で

ある。(警告を参照)。

2006年6月改訂

#### 4. 欧州の添付文書

2008年3月現在、最新の欧州の Summary of Product Characteristics (SPC) を欧州の添付文書とした。500 mg 錠、850 mg 錠、1000 mg 錠の SPC のうち、添付資料として 500 mg 錠の原文を添付した。

#### 5. 企業中核データシート (Core Company Data Sheet ; CCDS)

2008年3月現在、最新の CSDS (Core Safety Data Sheet) を企業中核データシート (CCDS) として添付した。

NDA 20-357/S-030

NDA 21-202/S-015

Page 3

 Bristol-Myers Squibb Company

Rx only

## GLUCOPHAGE<sup>®</sup>

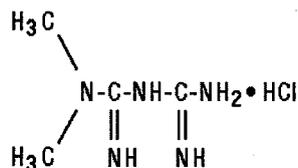
(metformin hydrochloride tablets)

## GLUCOPHAGE<sup>®</sup> XR

(metformin hydrochloride extended-release tablets)

### DESCRIPTION

GLUCOPHAGE<sup>®</sup> (metformin hydrochloride tablets) and GLUCOPHAGE<sup>®</sup> XR (metformin hydrochloride extended-release tablets) are oral antihyperglycemic drugs used in the management of type 2 diabetes. Metformin hydrochloride (*N,N*-dimethylimidodicarbonimidic diamide hydrochloride) is not chemically or pharmacologically related to any other classes of oral antihyperglycemic agents. The structural formula is as shown:



Metformin hydrochloride is a white to off-white crystalline compound with a molecular formula of  $\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}_5 \cdot \text{HCl}$  and a molecular weight of 165.63. Metformin hydrochloride is freely soluble in water and is practically insoluble in acetone, ether, and chloroform. The  $\text{pK}_a$  of metformin is 12.4. The pH of a 1% aqueous solution of metformin hydrochloride is 6.68.

GLUCOPHAGE tablets contain 500 mg, 850 mg, or 1000 mg of metformin hydrochloride. Each tablet contains the inactive ingredients povidone and magnesium stearate. In addition, the coating for the 500 mg and 850 mg tablets contains hypromellose and the coating for the 1000 mg tablet contains hypromellose and polyethylene glycol.

GLUCOPHAGE XR contains 500 mg or 750 mg of metformin hydrochloride as the active ingredient.

GLUCOPHAGE XR 500 mg tablets contain the inactive ingredients sodium carboxymethyl cellulose, hypromellose, microcrystalline cellulose, and magnesium stearate.

NDA 20-357/S-030

NDA 21-202/S-015

Page 4

GLUCOPHAGE XR 750 mg tablets contain the inactive ingredients sodium carboxymethyl cellulose, hypromellose, and magnesium stearate.

**System Components and Performance** - GLUCOPHAGE XR comprises a dual hydrophilic polymer matrix system. Metformin hydrochloride is combined with a drug release controlling polymer to form an "inner" phase, which is then incorporated as discrete particles into an "external" phase of a second polymer. After administration, fluid from the gastrointestinal (GI) tract enters the tablet, causing the polymers to hydrate and swell. Drug is released slowly from the dosage form by a process of diffusion through the gel matrix that is essentially independent of pH. The hydrated polymer system is not rigid and is expected to be broken up by normal peristalsis in the GI tract. The biologically inert components of the tablet may occasionally remain intact during GI transit and will be eliminated in the feces as a soft, hydrated mass.

## **CLINICAL PHARMACOLOGY**

### **Mechanism of Action**

Metformin is an antihyperglycemic agent which improves glucose tolerance in patients with type 2 diabetes, lowering both basal and postprandial plasma glucose. Its pharmacologic mechanisms of action are different from other classes of oral antihyperglycemic agents. Metformin decreases hepatic glucose production, decreases intestinal absorption of glucose, and improves insulin sensitivity by increasing peripheral glucose uptake and utilization. Unlike sulfonylureas, metformin does not produce hypoglycemia in either patients with type 2 diabetes or normal subjects (except in special circumstances, see **PRECAUTIONS**) and does not cause hyperinsulinemia. With metformin therapy, insulin secretion remains unchanged while fasting insulin levels and day-long plasma insulin response may actually decrease.

### **Pharmacokinetics**

#### **Absorption and Bioavailability**

The absolute bioavailability of a GLUCOPHAGE 500 mg tablet given under fasting conditions is approximately 50% to 60%. Studies using single oral doses of GLUCOPHAGE 500 mg to 1500 mg, and 850 mg to 2550 mg, indicate that there is a lack of dose proportionality with increasing doses, which is due to decreased absorption rather than an alteration in elimination. Food decreases the extent of and slightly delays the absorption of metformin, as shown by approximately a 40% lower mean peak plasma concentration ( $C_{max}$ ), a 25% lower area under the plasma concentration versus time curve (AUC), and a 35-minute prolongation of time to peak plasma concentration ( $T_{max}$ ) following administration of a single 850 mg tablet of metformin with food, compared to the same tablet strength administered fasting. The clinical relevance of these decreases is unknown.

Following a single oral dose of GLUCOPHAGE XR,  $C_{max}$  is achieved with a median value of 7 hours and a range of 4 hours to 8 hours. Peak plasma levels are approximately 20% lower compared to the same dose of GLUCOPHAGE, however, the extent of absorption (as measured by AUC) is similar to GLUCOPHAGE.

At steady state, the AUC and  $C_{max}$  are less than dose proportional for GLUCOPHAGE XR within the range of 500 mg to 2000 mg administered once daily. Peak plasma levels are approximately 0.6, 1.1, 1.4, and 1.8  $\mu\text{g/mL}$  for 500, 1000, 1500, and 2000 mg once-daily doses, respectively. The extent of metformin absorption (as measured by AUC) from GLUCOPHAGE XR at a 2000 mg once-daily dose is similar to the same total daily dose administered as GLUCOPHAGE tablets 1000 mg twice daily. After repeated administration of GLUCOPHAGE XR, metformin did not accumulate in plasma.

Within-subject variability in  $C_{max}$  and AUC of metformin from GLUCOPHAGE XR is comparable to that with GLUCOPHAGE.

Although the extent of metformin absorption (as measured by AUC) from the GLUCOPHAGE XR tablet increased by approximately 50% when given with food, there was no effect of food on  $C_{max}$  and  $T_{max}$  of metformin. Both high and low fat meals had the same effect on the pharmacokinetics of GLUCOPHAGE XR.

### **Distribution**

The apparent volume of distribution (V/F) of metformin following single oral doses of GLUCOPHAGE 850 mg averaged  $654 \pm 358$  L. Metformin is negligibly bound to plasma proteins, in contrast to sulfonylureas, which are more than 90% protein bound. Metformin partitions into erythrocytes, most likely as a function of time. At usual clinical doses and dosing schedules of GLUCOPHAGE, steady state plasma concentrations of metformin are reached within 24 to 48 hours and are generally  $<1$   $\mu\text{g/mL}$ . During controlled clinical trials of GLUCOPHAGE, maximum metformin plasma levels did not exceed 5  $\mu\text{g/mL}$ , even at maximum doses.

### **Metabolism and Elimination**

Intravenous single-dose studies in normal subjects demonstrate that metformin is excreted unchanged in the urine and does not undergo hepatic metabolism (no metabolites have been identified in humans) nor biliary excretion. Renal clearance (see **Table 1**) is approximately 3.5 times greater than creatinine clearance, which indicates that tubular secretion is the major route of metformin elimination. Following oral administration, approximately 90% of the absorbed drug is eliminated via the renal route within the first 24 hours, with a plasma elimination half-life of approximately 6.2 hours. In blood, the elimination half-life is approximately 17.6 hours, suggesting that the erythrocyte mass may be a compartment of distribution.

## **Special Populations**

### **Patients with Type 2 Diabetes**

In the presence of normal renal function, there are no differences between single- or multiple-dose pharmacokinetics of metformin between patients with type 2 diabetes and normal subjects (see **Table 1**), nor is there any accumulation of metformin in either group at usual clinical doses.

The pharmacokinetics of GLUCOPHAGE XR in patients with type 2 diabetes are comparable to those in healthy normal adults.

### **Renal Insufficiency**

In patients with decreased renal function (based on measured creatinine clearance), the plasma and blood half-life of metformin is prolonged and the renal clearance is decreased in proportion to the decrease in creatinine clearance (see **Table 1**; also see **WARNINGS**).

### **Hepatic Insufficiency**

No pharmacokinetic studies of metformin have been conducted in patients with hepatic insufficiency.

### **Geriatrics**

Limited data from controlled pharmacokinetic studies of GLUCOPHAGE in healthy elderly subjects suggest that total plasma clearance of metformin is decreased, the half-life is prolonged, and  $C_{max}$  is increased, compared to healthy young subjects. From these data, it appears that the change in metformin pharmacokinetics with aging is primarily accounted for by a change in renal function (see **Table 1**). GLUCOPHAGE (metformin hydrochloride tablets) and GLUCOPHAGE XR (metformin hydrochloride extended-release tablets) treatment should not be initiated in patients  $\geq 80$  years of age unless measurement of creatinine clearance demonstrates that renal function is not reduced (see **WARNINGS** and **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

<b>Table 1: Select Mean (<math>\pm</math>S.D.) Metformin Pharmacokinetic Parameters Following Single or Multiple Oral Doses of GLUCOPHAGE</b>			
<b>Subject Groups: GLUCOPHAGE dose<sup>a</sup> (number of subjects)</b>	<b>C<sub>max</sub><sup>b</sup> (<math>\mu</math>g/mL)</b>	<b>T<sub>max</sub><sup>c</sup> (hrs)</b>	<b>Renal Clearance (mL/min)</b>
<b>Healthy, nondiabetic adults:</b>			
500 mg single dose (24)	1.03 ( $\pm$ 0.33)	2.75 ( $\pm$ 0.81)	600 ( $\pm$ 132)
850 mg single dose (74) <sup>d</sup>	1.60 ( $\pm$ 0.38)	2.64 ( $\pm$ 0.82)	552 ( $\pm$ 139)
850 mg three times daily for 19 doses <sup>e</sup> (9)	2.01 ( $\pm$ 0.42)	1.79 ( $\pm$ 0.94)	642 ( $\pm$ 173)
<b>Adults with type 2 diabetes:</b>			
850 mg single dose (23)	1.48 ( $\pm$ 0.5)	3.32 ( $\pm$ 1.08)	491 ( $\pm$ 138)
850 mg three times daily for 19 doses <sup>e</sup> (9)	1.90 ( $\pm$ 0.62)	2.01 ( $\pm$ 1.22)	550 ( $\pm$ 160)
<b>Elderly<sup>f</sup>, healthy nondiabetic adults:</b>			
850 mg single dose (12)	2.45 ( $\pm$ 0.70)	2.71 ( $\pm$ 1.05)	412 ( $\pm$ 98)
<b>Renal-impaired adults:</b>			
<b>850 mg single dose</b>			
<b>Mild</b> (CL <sub>cr</sub> <sup>g</sup> 61-90 mL/min) (5)	1.86 ( $\pm$ 0.52)	3.20 ( $\pm$ 0.45)	384 ( $\pm$ 122)
<b>Moderate</b> (CL <sub>cr</sub> 31-60 mL/min) (4)	4.12 ( $\pm$ 1.83)	3.75 ( $\pm$ 0.50)	108 ( $\pm$ 57)
<b>Severe</b> (CL <sub>cr</sub> 10-30 mL/min) (6)	3.93 ( $\pm$ 0.92)	4.01 ( $\pm$ 1.10)	130 ( $\pm$ 90)

<sup>a</sup> All doses given fasting except the first 18 doses of the multiple dose studies

<sup>b</sup> Peak plasma concentration

<sup>c</sup> Time to peak plasma concentration

<sup>d</sup> Combined results (average means) of five studies: mean age 32 years (range 23-59 years)

<sup>e</sup> Kinetic study done following dose 19, given fasting

<sup>f</sup> Elderly subjects, mean age 71 years (range 65-81 years)

<sup>g</sup> CL<sub>cr</sub> = creatinine clearance normalized to body surface area of 1.73 m<sup>2</sup>

## Pediatrics

After administration of a single oral GLUCOPHAGE 500 mg tablet with food, geometric mean metformin C<sub>max</sub> and AUC differed less than 5% between pediatric type 2 diabetic patients (12 to 16 years of age) and gender- and weight-matched healthy adults (20 to 45 years of age), all with normal renal function.

## Gender

Metformin pharmacokinetic parameters did not differ significantly between normal subjects and patients with type 2 diabetes when analyzed according to gender (males = 19, females = 16). Similarly, in controlled clinical studies in patients with type 2 diabetes, the antihyperglycemic effect of GLUCOPHAGE was comparable in males and females.

## Race

No studies of metformin pharmacokinetic parameters according to race have been performed. In controlled clinical studies of GLUCOPHAGE in patients with type 2 diabetes, the antihyperglycemic effect was comparable in whites (n=249), blacks (n=51), and Hispanics (n=24).

## Clinical Studies

### GLUCOPHAGE

In a double-blind, placebo-controlled, multicenter U.S. clinical trial involving obese patients with type 2 diabetes whose hyperglycemia was not adequately controlled with dietary management alone (baseline fasting plasma glucose [FPG] of approximately 240 mg/dL), treatment with GLUCOPHAGE (up to 2550 mg/day) for 29 weeks resulted in significant mean net reductions in fasting and postprandial plasma glucose (PPG) and hemoglobin A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) of 59 mg/dL, 83 mg/dL, and 1.8%, respectively, compared to the placebo group (see **Table 2**).

<b>Table 2: GLUCOPHAGE vs Placebo Summary of Mean Changes from Baseline* in Fasting Plasma Glucose, HbA<sub>1c</sub>, and Body Weight, at Final Visit (29-week study)</b>			
	<b>GLUCOPHAGE (n=141)</b>	<b>Placebo (n=145)</b>	<b>p-Value</b>
<b>FPG (mg/dL)</b>			
Baseline	241.5	237.7	NS**
Change at FINAL VISIT	-53.0	6.3	0.001
<b>Hemoglobin A<sub>1c</sub> (%)</b>			
Baseline	8.4	8.2	NS**
Change at FINAL VISIT	-1.4	0.4	0.001
<b>Body Weight (lbs)</b>			
Baseline	201.0	206.0	NS**
Change at FINAL VISIT	-1.4	-2.4	NS**

\*All patients on diet therapy at Baseline

\*\*Not statistically significant

A 29-week, double-blind, placebo-controlled study of GLUCOPHAGE and glyburide, alone and in combination, was conducted in obese patients with type 2 diabetes who had failed to achieve adequate glycemic control while on maximum doses of glyburide (baseline FPG of approximately 250 mg/dL) (see **Table 3**). Patients randomized to the combination arm started therapy with GLUCOPHAGE 500 mg and glyburide 20 mg. At the end of each week of the first four weeks of the trial, these patients had their dosages of GLUCOPHAGE increased by 500 mg if they had failed to reach target fasting plasma glucose. After week four, such dosage adjustments were made monthly, although no patient was allowed to exceed GLUCOPHAGE 2500 mg. Patients in the GLUCOPHAGE only arm (metformin plus placebo) followed the same titration schedule. At the end of the trial, approximately 70% of the patients in the combination group were taking GLUCOPHAGE 2000 mg/glyburide 20 mg or GLUCOPHAGE 2500 mg/glyburide 20 mg. Patients randomized to continue on glyburide experienced worsening of glycemic control, with mean increases in FPG, PPG, and HbA<sub>1c</sub> of 14 mg/dL, 3 mg/dL, and 0.2%, respectively. In contrast, those randomized to GLUCOPHAGE (up to 2500 mg/day) experienced a slight improvement, with mean reductions in FPG, PPG, and HbA<sub>1c</sub> of 1 mg/dL, 6 mg/dL, and 0.4%, respectively. The combination of GLUCOPHAGE and glyburide was effective in reducing FPG, PPG, and HbA<sub>1c</sub> levels by 63 mg/dL, 65 mg/dL, and 1.7%, respectively. Compared to results of glyburide treatment alone, the net differences with combination treatment were -77 mg/dL, -68 mg/dL, and -1.9%, respectively (see **Table 3**).

<b>Table 3: Combined GLUCOPHAGE/Glyburide (Comb) vs Glyburide (Glyb) or GLUCOPHAGE (GLU) Monotherapy: Summary of Mean Changes from Baseline* in Fasting Plasma Glucose, HbA<sub>1c</sub>, and Body Weight, at Final Visit (29-week study)</b>						
	Comb (n=213)	Glyb (n=209)	GLU (n=210)	p-values		
				Glyb vs Comb	GLU vs Comb	GLU vs Glyb
<b>Fasting Plasma Glucose (mg/dL)</b>						
Baseline	250.5	247.5	253.9	NS**	NS**	NS**
Change at FINAL VISIT	-63.5	13.7	-0.9	0.001	0.001	0.025
<b>Hemoglobin A<sub>1c</sub> (%)</b>						
Baseline	8.8	8.5	8.9	NS**	NS**	0.007
Change at FINAL VISIT	-1.7	0.2	-0.4	0.001	0.001	0.001
<b>Body Weight (lbs)</b>						
Baseline	202.2	203.0	204.0	NS**	NS**	NS**
Change at FINAL VISIT	0.9	-0.7	-8.4	0.011	0.001	0.001

\*All patients on glyburide, 20 mg/day, at Baseline

\*\*Not statistically significant

The magnitude of the decline in fasting blood glucose concentration following the institution of - GLUCOPHAGE (metformin hydrochloride tablets) therapy was proportional to the level of fasting hyperglycemia. Patients with type 2 diabetes with higher fasting glucose concentrations experienced greater declines in plasma glucose and glycosylated hemoglobin.

In clinical studies, GLUCOPHAGE, alone or in combination with a sulfonylurea, lowered mean fasting serum triglycerides, total cholesterol, and LDL cholesterol levels and had no adverse effects on other lipid levels (see **Table 4**).

<b>Table 4: Summary of Mean Percent Change From Baseline of Major Serum Lipid Variables at Final Visit (29-week studies)</b>					
	<b>GLUCOPHAGE vs Placebo</b>		<b>Combined GLUCOPHAGE/Glyburide vs Monotherapy</b>		
	<b>GLUCOPHAGE (n=141)</b>	<b>Placebo (n=145)</b>	<b>GLUCOPHAGE (n=210)</b>	<b>GLUCOPHAGE/ Glyburide (n=213)</b>	<b>Glyburide (n=209)</b>
<b>Total Cholesterol (mg/dL)</b>					
Baseline	211.0	212.3	213.1	215.6	219.6
Mean % Change at FINAL VISIT	-5%	1%	-2%	-4%	1%
<b>Total Triglycerides (mg/dL)</b>					
Baseline	236.1	203.5	242.5	215.0	266.1
Mean % Change at FINAL VISIT	-16%	1%	-3%	-8%	4%
<b>LDL-Cholesterol (mg/dL)</b>					
Baseline	135.4	138.5	134.3	136.0	137.5
Mean % Change at FINAL VISIT	-8%	1%	-4%	-6%	3%
<b>HDL-Cholesterol (mg/dL)</b>					
Baseline	39.0	40.5	37.2	39.0	37.0
Mean % Change at FINAL VISIT	2%	-1%	5%	3%	1%

In contrast to sulfonylureas, body weight of individuals on GLUCOPHAGE tended to remain stable or even decrease somewhat (see **Tables 2 and 3**).

A 24-week, double-blind, placebo-controlled study of GLUCOPHAGE plus insulin versus insulin plus placebo was conducted in patients with type 2 diabetes who failed to achieve adequate glycemic control on insulin alone (see **Table 5**). Patients randomized to receive GLUCOPHAGE plus insulin achieved a reduction in HbA<sub>1c</sub> of 2.10%, compared to a 1.56% reduction in HbA<sub>1c</sub> achieved by insulin plus placebo. The improvement in glycemic control was achieved at the final study visit with 16% less insulin, 93.0 U/day vs 110.6 U/day, GLUCOPHAGE plus insulin versus insulin plus placebo, respectively, p=0.04.

<b>Table 5: Combined GLUCOPHAGE/Insulin vs Placebo/Insulin Summary of Mean Changes from Baseline in HbA<sub>1c</sub> and Daily Insulin Dose</b>			
	<b>GLUCOPHAGE/ Insulin (n=26)</b>	<b>Placebo/ Insulin (n=28)</b>	<b>Treatment Difference Mean ± SE</b>
<b>Hemoglobin A<sub>1c</sub> (%)</b>			
Baseline	8.95	9.32	
Change at FINAL VISIT	-2.10	-1.56	-0.54 ± 0.43 <sup>a</sup>
<b>Insulin Dose (U/day)</b>			
Baseline	93.12	94.64	
Change at FINAL VISIT	-0.15	15.93	-16.08 ± 7.77 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Statistically significant using analysis of covariance with baseline as covariate (p=0.04)

Not significant using analysis of variance (values shown in table)

<sup>b</sup> Statistically significant for insulin (p=0.04)

A second double-blind, placebo-controlled study (n=51), with 16 weeks of randomized treatment, demonstrated that in patients with type 2 diabetes controlled on insulin for 8 weeks with an average HbA<sub>1c</sub> of 7.46 ± 0.97%, the addition of GLUCOPHAGE maintained similar glycemic control (HbA<sub>1c</sub> 7.15 ± 0.61 versus 6.97 ± 0.62 for GLUCOPHAGE plus insulin and placebo plus insulin, respectively) with 19% less insulin versus baseline (reduction of 23.68 ± 30.22 versus an increase of 0.43 ± 25.20 units for GLUCOPHAGE plus insulin and placebo plus insulin, p<0.01). In addition, this study demonstrated that the combination of GLUCOPHAGE plus insulin resulted in reduction in body weight of 3.11 ± 4.30 lbs, compared to an increase of 1.30 ± 6.08 lbs for placebo plus insulin, p=0.01.

## GLUCOPHAGE XR

A 24-week, double-blind, placebo-controlled study of GLUCOPHAGE XR, taken once daily with the evening meal, was conducted in patients with type 2 diabetes who had failed to achieve glycemic control with diet and exercise (HbA<sub>1c</sub> 7.0-10.0%, FPG 126-270 mg/dL). Patients entering the study had a mean baseline HbA<sub>1c</sub> of 8.0% and a mean baseline FPG of 176 mg/dL. After 12 weeks treatment, mean HbA<sub>1c</sub> had increased from baseline by 0.1% and mean FPG decreased from baseline by 2 mg/dL in the placebo group, compared with a decrease in mean HbA<sub>1c</sub> of 0.6% and a decrease in mean FPG of 23 mg/dL in patients treated with GLUCOPHAGE XR 1000 mg once daily. Subsequently, the treatment dose was increased to 1500 mg once daily if HbA<sub>1c</sub> was ≥7.0% but <8.0% (patients with HbA<sub>1c</sub> ≥8.0% were discontinued from the study). At the final visit (24-week), mean HbA<sub>1c</sub> had increased 0.2% from baseline in placebo patients and decreased 0.6% with GLUCOPHAGE XR.

A 16-week, double-blind, placebo-controlled, dose-response study of GLUCOPHAGE XR, taken once daily with the evening meal or twice daily with meals, was conducted in patients with type 2 diabetes who had failed to achieve glycemic control with diet and exercise (HbA<sub>1c</sub> 7.0-11.0%, FPG 126-280 mg/dL). Changes in glycemic control and body weight are shown in **Table 6**.

<b>Table 6: Summary of Mean Changes from Baseline* in HbA<sub>1c</sub>, Fasting Plasma Glucose, and Body Weight at Final Visit (16-week study)</b>						
	<b>GLUCOPHAGE XR</b>					<b>Placebo</b>
	<b>500 mg Once Daily</b>	<b>1000 mg Once Daily</b>	<b>1500 mg Once Daily</b>	<b>2000 mg Once Daily</b>	<b>1000 mg Twice Daily</b>	
<b>Hemoglobin A<sub>1c</sub> (%)</b>	<b>(n=115)</b>	<b>(n=115)</b>	<b>(n=111)</b>	<b>(n=125)</b>	<b>(n=112)</b>	<b>(n=111)</b>
Baseline	8.2	8.4	8.3	8.4	8.4	8.4
Change at FINAL VISIT	-0.4	-0.6	-0.9	-0.8	-1.1	0.1
p-value <sup>a</sup>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	-
<b>FPG (mg/dL)</b>	<b>(n=126)</b>	<b>(n=118)</b>	<b>(n=120)</b>	<b>(n=132)</b>	<b>(n=122)</b>	<b>(n=113)</b>
Baseline	182.7	183.7	178.9	181.0	181.6	179.6
Change at FINAL VISIT	-15.2	-19.3	-28.5	-29.9	-33.6	7.6
p-value <sup>a</sup>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	-
<b>Body Weight (lbs)</b>	<b>(n=125)</b>	<b>(n=119)</b>	<b>(n=117)</b>	<b>(n=131)</b>	<b>(n=119)</b>	<b>(n=113)</b>
Baseline	192.9	191.8	188.3	195.4	192.5	194.3
Change at FINAL VISIT	-1.3	-1.3	-0.7	-1.5	-2.2	-1.8
p-value <sup>a</sup>	NS**	NS**	NS**	NS**	NS**	-

\* All patients on diet therapy at Baseline

<sup>a</sup> All comparisons versus Placebo

\*\* Not statistically significant

Compared with placebo, improvement in glycemic control was seen at all dose levels of GLUCOPHAGE XR (metformin hydrochloride extended-release tablets) and treatment was not associated with any significant change in weight (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION** for dosing recommendations for GLUCOPHAGE and GLUCOPHAGE XR).

A 24-week, double-blind, randomized study of GLUCOPHAGE XR, taken once daily with the evening meal, and GLUCOPHAGE (metformin hydrochloride tablets), taken twice daily (with breakfast and evening meal), was conducted in patients with type 2 diabetes who had been treated with GLUCOPHAGE 500 mg twice daily for at least 8 weeks prior to study entry.

The GLUCOPHAGE dose had not necessarily been titrated to achieve a specific level of glycemic control prior to study entry. Patients qualified for the study if HbA<sub>1c</sub> was ≤8.5% and FPG was ≤200 mg/dL. Changes in glycemic control and body weight are shown in **Table 7**.

	GLUCOPHAGE 500 mg Twice Daily	GLUCOPHAGE XR	
		1000 mg Once Daily	1500 mg Once Daily
<b>Hemoglobin A<sub>1c</sub> (%)</b>	<b>(n=67)</b>	<b>(n=72)</b>	<b>(n=66)</b>
Baseline	7.06	6.99	7.02
Change at 12 Weeks	0.14	0.23	0.04
(95% CI)	(-0.03, 0.31)	(0.10, 0.36)	(-0.08, 0.15)
Change at FINAL VISIT	0.14 <sup>a</sup>	0.27	0.13
(95% CI)	(-0.04, 0.31)	(0.11, 0.43)	(-0.02, 0.28)
<b>FPG (mg/dL)</b>	<b>(n=69)</b>	<b>(n=72)</b>	<b>(n=70)</b>
Baseline	127.2	131.0	131.4
Change at 12 Weeks	12.9	9.5	3.7
(95% CI)	(6.5, 19.4)	(4.4, 14.6)	(-0.4, 7.8)
Change at FINAL VISIT	14.0	11.5	7.6
(95% CI)	(7.0, 21.0)	(4.4, 18.6)	(1.0, 14.2)
<b>Body Weight (lbs)</b>	<b>(n=71)</b>	<b>(n=74)</b>	<b>(n=71)</b>
Baseline	210.3	202.8	192.7
Change at 12 Weeks	0.4	0.9	0.7
(95% CI)	(-0.4, 1.5)	(0.0, 2.0)	(-0.4, 1.8)
Change at FINAL VISIT	0.9	1.1	0.9
(95% CI)	(-0.4, 2.2)	(-0.2, 2.4)	(-0.4, 2.0)

\* All patients on GLUCOPHAGE 500 mg twice daily at Baseline

<sup>a</sup> n=68

After 12 weeks of treatment, there was an increase in mean HbA<sub>1c</sub> in all groups; in the GLUCOPHAGE XR 1000 mg group, the increase from baseline of 0.23% was statistically significant (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

Changes in lipid parameters in the previously described placebo-controlled dose-response study of GLUCOPHAGE XR are shown in **Table 8**.

<b>Table 8: Summary of Mean Percent Changes from Baseline* in Major Lipid Variables at Final Visit (16-week study)</b>						
	<b>GLUCOPHAGE XR</b>					<b>Placebo</b>
	<b>500 mg Once Daily</b>	<b>1000 mg Once Daily</b>	<b>1500 mg Once Daily</b>	<b>2000 mg Once Daily</b>	<b>1000 mg Twice Daily</b>	
<b>Total Cholesterol (mg/dL)</b>	<b>(n=120)</b>	<b>(n=113)</b>	<b>(n=110)</b>	<b>(n=126)</b>	<b>(n=117)</b>	<b>(n=110)</b>
Baseline	210.3	218.1	214.6	204.4	208.2	208.6
Mean % Change at FINAL VISIT	1.0%	1.7%	0.7%	-1.6%	-2.6%	2.6%
<b>Total Triglycerides (mg/dL)</b>	<b>(n=120)</b>	<b>(n=113)</b>	<b>(n=110)</b>	<b>(n=126)</b>	<b>(n=117)</b>	<b>(n=110)</b>
Baseline	220.2	211.9	198.0	194.2	179.0	211.7
Mean % Change at FINAL VISIT	14.5%	9.4%	15.1%	14.9%	9.4%	10.9%
<b>LDL-Cholesterol (mg/dL)</b>	<b>(n=119)</b>	<b>(n=113)</b>	<b>(n=109)</b>	<b>(n=126)</b>	<b>(n=117)</b>	<b>(n=107)</b>
Baseline	131.0	134.9	135.8	125.8	131.4	131.9
Mean % Change at FINAL VISIT	-1.4%	-1.6%	-3.5%	-3.3%	-5.5%	3.2%
<b>HDL-Cholesterol (mg/dL)</b>	<b>(n=120)</b>	<b>(n=108)</b>	<b>(n=108)</b>	<b>(n=125)</b>	<b>(n=117)</b>	<b>(n=108)</b>
Baseline	40.8	41.6	40.6	40.2	42.4	39.4
Mean % Change at FINAL VISIT	6.2%	8.6%	5.5%	6.1%	7.1%	5.8%

\*All patients on diet therapy at Baseline

Changes in lipid parameters in the previously described study of GLUCOPHAGE and GLUCOPHAGE XR are shown in **Table 9**.

	<b>Table 9: Summary of Mean Percent Changes from Baseline* in Major Lipid Variables at Final Visit (24-week study)</b>		
	<b>GLUCOPHAGE 500 mg Twice Daily</b>	<b>GLUCOPHAGE XR</b>	
		<b>1000 mg Once Daily</b>	<b>1500 mg Once Daily</b>
<b>Total Cholesterol (mg/dL)</b>	<b>(n=68)</b>	<b>(n=70)</b>	<b>(n=66)</b>
Baseline	199.0	201.9	201.6
Mean % Change at FINAL VISIT	0.1%	1.3%	0.1%
<b>Total Triglycerides (mg/dL)</b>	<b>(n=68)</b>	<b>(n=70)</b>	<b>(n=66)</b>
Baseline	178.0	169.2	206.8
Mean % Change at FINAL VISIT	6.3%	25.3%	33.4%
<b>LDL-Cholesterol (mg/dL)</b>	<b>(n=68)</b>	<b>(n=70)</b>	<b>(n=66)</b>
Baseline	122.1	126.2	115.7
Mean % Change at FINAL VISIT	-1.3%	-3.3%	-3.7%
<b>HDL-Cholesterol (mg/dL)</b>	<b>(n=68)</b>	<b>(n=70)</b>	<b>(n=65)</b>
Baseline	41.9	41.7	44.6
Mean % Change at FINAL VISIT	4.8%	1.0%	-2.1%

\*All patients on GLUCOPHAGE 500 mg twice daily at Baseline

## Pediatric Clinical Studies

In a double-blind, placebo-controlled study in pediatric patients aged 10 to 16 years with type 2 diabetes (mean FPG 182.2 mg/dL), treatment with GLUCOPHAGE (up to 2000 mg/day) for up to 16 weeks (mean duration of treatment 11 weeks) resulted in a significant mean net reduction in FPG of 64.3 mg/dL, compared with placebo (see Table 10).

<b>Table 10: GLUCOPHAGE vs Placebo (Pediatrics<sup>a</sup>) Summary of Mean Changes from Baseline* in Plasma Glucose and Body Weight at Final Visit</b>			
	<b>GLUCOPHAGE</b>	<b>Placebo</b>	<b>p-Value</b>
<b>FPG (mg/dL)</b>	<b>(n=37)</b>	<b>(n=36)</b>	
Baseline	162.4	192.3	
Change at FINAL VISIT	-42.9	21.4	<0.001
<b>Body Weight (lbs)</b>	<b>(n=39)</b>	<b>(n=38)</b>	
Baseline	205.3	189.0	
Change at FINAL VISIT	-3.3	-2.0	NS**

<sup>a</sup> Pediatric patients mean age 13.8 years (range 10-16 years)

\* All patients on diet therapy at Baseline

\*\* Not statistically significant

## INDICATIONS AND USAGE

GLUCOPHAGE (metformin hydrochloride tablets) and GLUCOPHAGE XR (metformin hydrochloride extended-release tablets), as monotherapy, are indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in patients with type 2 diabetes. GLUCOPHAGE is indicated in patients 10 years of age and older, and GLUCOPHAGE XR is indicated in patients 17 years of age and older.

GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR may be used concomitantly with a sulfonylurea or insulin to improve glycemic control in adults (17 years of age and older).

## CONTRAINDICATIONS

GLUCOPHAGE and GLUCOPHAGE XR are contraindicated in patients with:

1. Renal disease or renal dysfunction (e.g., as suggested by serum creatinine levels  $\geq 1.5$  mg/dL [males],  $\geq 1.4$  mg/dL [females] or abnormal creatinine clearance) which may also result from conditions such as cardiovascular collapse (shock), acute myocardial infarction, and septicemia (see **WARNINGS** and **PRECAUTIONS**).
2. Known hypersensitivity to metformin hydrochloride.
3. Acute or chronic metabolic acidosis, including diabetic ketoacidosis, with or without coma. Diabetic ketoacidosis should be treated with insulin.

GLUCOPHAGE and GLUCOPHAGE XR should be temporarily discontinued in patients undergoing radiologic studies involving intravascular administration of iodinated contrast materials, because use of such products may result in acute alteration of renal function. (See also PRECAUTIONS.)

## **WARNINGS**

### **Lactic Acidosis:**

Lactic acidosis is a rare, but serious, metabolic complication that can occur due to metformin accumulation during treatment with GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR; when it occurs, it is fatal in approximately 50% of cases. Lactic acidosis may also occur in association with a number of pathophysiologic conditions, including diabetes mellitus, and whenever there is significant tissue hypoperfusion and hypoxemia. Lactic acidosis is characterized by elevated blood lactate levels (>5 mmol/L), decreased blood pH, electrolyte disturbances with an increased anion gap, and an increased lactate/pyruvate ratio. When metformin is implicated as the cause of lactic acidosis, metformin plasma levels >5 µg/mL are generally found.

The reported incidence of lactic acidosis in patients receiving metformin hydrochloride is very low (approximately 0.03 cases/1000 patient-years, with approximately 0.015 fatal cases/1000 patient-years). In more than 20,000 patient-years exposure to metformin in clinical trials, there were no reports of lactic acidosis. Reported cases have occurred primarily in diabetic patients with significant renal insufficiency, including both intrinsic renal disease and renal hypoperfusion, often in the setting of multiple concomitant medical/surgical problems and multiple concomitant medications. Patients with congestive heart failure requiring pharmacologic management, in particular those with unstable or acute congestive heart failure who are at risk of hypoperfusion and hypoxemia, are at increased risk of lactic acidosis. The risk of lactic acidosis increases with the degree of renal dysfunction and the patient's age. The risk of lactic acidosis may, therefore, be significantly decreased by regular monitoring of renal function in patients taking GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR and by use of the minimum effective dose of GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR. In particular, treatment of the elderly should be accompanied by careful monitoring of renal function. GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR treatment should not be initiated in patients ≥80 years of age unless measurement of creatinine clearance demonstrates that renal function is not reduced, as these patients are more susceptible to developing lactic acidosis. In addition, GLUCOPHAGE and GLUCOPHAGE XR should be promptly withheld in the presence of any condition associated with hypoxemia, dehydration, or sepsis. Because impaired hepatic function may significantly limit the ability to clear lactate, GLUCOPHAGE and GLUCOPHAGE XR should generally be avoided in patients with clinical or laboratory evidence of hepatic disease. Patients should be cautioned against excessive alcohol intake, either acute or chronic, when taking GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR, since alcohol potentiates the effects of metformin hydrochloride on lactate

metabolism. In addition, **GLUCOPHAGE** and **GLUCOPHAGE XR** should be temporarily discontinued prior to any intravascular radiocontrast study and for any surgical procedure (see also **PRECAUTIONS**).

The onset of lactic acidosis often is subtle, and accompanied only by nonspecific symptoms such as malaise, myalgias, respiratory distress, increasing somnolence, and nonspecific abdominal distress. There may be associated hypothermia, hypotension, and resistant bradyarrhythmias with more marked acidosis. The patient and the patient's physician must be aware of the possible importance of such symptoms and the patient should be instructed to notify the physician immediately if they occur (see also **PRECAUTIONS**). **GLUCOPHAGE** and **GLUCOPHAGE XR** should be withdrawn until the situation is clarified. Serum electrolytes, ketones, blood glucose, and if indicated, blood pH, lactate levels, and even blood metformin levels may be useful. Once a patient is stabilized on any dose level of **GLUCOPHAGE** or **GLUCOPHAGE XR**, gastrointestinal symptoms, which are common during initiation of therapy, are unlikely to be drug related. Later occurrence of gastrointestinal symptoms could be due to lactic acidosis or other serious disease.

Levels of fasting venous plasma lactate above the upper limit of normal but less than 5 mmol/L in patients taking **GLUCOPHAGE** or **GLUCOPHAGE XR** do not necessarily indicate impending lactic acidosis and may be explainable by other mechanisms, such as poorly controlled diabetes or obesity, vigorous physical activity, or technical problems in sample handling. (See also **PRECAUTIONS**.)

Lactic acidosis should be suspected in any diabetic patient with metabolic acidosis lacking evidence of ketoacidosis (ketonuria and ketonemia).

Lactic acidosis is a medical emergency that must be treated in a hospital setting. In a patient with lactic acidosis who is taking **GLUCOPHAGE** or **GLUCOPHAGE XR**, the drug should be discontinued immediately and general supportive measures promptly instituted. Because metformin hydrochloride is dialyzable (with a clearance of up to 170 mL/min under good hemodynamic conditions), prompt hemodialysis is recommended to correct the acidosis and remove the accumulated metformin. Such management often results in prompt reversal of symptoms and recovery. (See also **CONTRAINDICATIONS** and **PRECAUTIONS**.)

## PRECAUTIONS

### General

*Monitoring of renal function*—Metformin is known to be substantially excreted by the kidney, and the risk of metformin accumulation and lactic acidosis increases with the degree of impairment of renal function. Thus, patients with serum creatinine levels above the upper limit of normal for their age should not receive GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR. In patients with advanced age, GLUCOPHAGE and GLUCOPHAGE XR should be carefully titrated to establish the minimum dose for adequate glycemic effect, because aging is associated with reduced renal function. In elderly patients, particularly those  $\geq 80$  years of age, renal function should be monitored regularly and, generally, GLUCOPHAGE and GLUCOPHAGE XR should not be titrated to the maximum dose (see **WARNINGS** and **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

Before initiation of GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR therapy and at least annually thereafter, renal function should be assessed and verified as normal. In patients in whom development of renal dysfunction is anticipated, renal function should be assessed more frequently and GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR discontinued if evidence of renal impairment is present.

*Use of concomitant medications that may affect renal function or metformin disposition*—Concomitant medication(s) that may affect renal function or result in significant hemodynamic change or may interfere with the disposition of metformin, such as cationic drugs that are eliminated by renal tubular secretion (see **PRECAUTIONS: Drug Interactions**), should be used with caution.

*Radiologic studies involving the use of intravascular iodinated contrast materials (for example, intravenous urogram, intravenous cholangiography, angiography, and computed tomography (CT) scans with intravascular contrast materials)*—Intravascular contrast studies with iodinated materials can lead to acute alteration of renal function and have been associated with lactic acidosis in patients receiving metformin (see **CONTRAINDICATIONS**). Therefore, in patients in whom any such study is planned, GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR should be temporarily discontinued at the time of or prior to the procedure, and withheld for 48 hours subsequent to the procedure and reinstated only after renal function has been re-evaluated and found to be normal.

*Hypoxic states*—Cardiovascular collapse (shock) from whatever cause, acute congestive heart failure, acute myocardial infarction and other conditions characterized by hypoxemia have been associated with lactic acidosis and may also cause prerenal azotemia. When such events occur in patients on GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR therapy, the drug should be promptly discontinued.

*Surgical procedures*—GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR therapy should be temporarily suspended for any surgical procedure (except minor procedures not associated with restricted intake of food and fluids) and should not be restarted until the patient's oral intake has resumed and renal function has been evaluated as normal.

*Alcohol intake*—Alcohol is known to potentiate the effect of metformin on lactate metabolism. Patients, therefore, should be warned against excessive alcohol intake, acute or chronic, while receiving GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR.

*Impaired hepatic function*—Since impaired hepatic function has been associated with some cases of lactic acidosis, GLUCOPHAGE and GLUCOPHAGE XR should generally be avoided in patients with clinical or laboratory evidence of hepatic disease.

*Vitamin B<sub>12</sub> levels*—In controlled clinical trials of GLUCOPHAGE of 29 weeks duration, a decrease to subnormal levels of previously normal serum vitamin B<sub>12</sub> levels, without clinical manifestations, was observed in approximately 7% of patients. Such decrease, possibly due to interference with B<sub>12</sub> absorption from the B<sub>12</sub>-intrinsic factor complex, is, however, very rarely associated with anemia and appears to be rapidly reversible with discontinuation of GLUCOPHAGE or vitamin B<sub>12</sub> supplementation. Measurement of hematologic parameters on an annual basis is advised in patients on GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR and any apparent abnormalities should be appropriately investigated and managed (see **PRECAUTIONS: Laboratory Tests**).

Certain individuals (those with inadequate vitamin B<sub>12</sub> or calcium intake or absorption) appear to be predisposed to developing subnormal vitamin B<sub>12</sub> levels. In these patients, routine serum vitamin B<sub>12</sub> measurements at two- to three-year intervals may be useful.

*Change in clinical status of patients with previously controlled type 2 diabetes*—A patient with type 2 diabetes previously well controlled on GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR who develops laboratory abnormalities or clinical illness (especially vague and poorly defined illness) should be evaluated promptly for evidence of ketoacidosis or lactic acidosis. Evaluation should include serum electrolytes and ketones, blood glucose and, if indicated, blood pH, lactate, pyruvate, and metformin levels. If acidosis of either form occurs, GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR must be stopped immediately and other appropriate corrective measures initiated (see also **WARNINGS**).

*Hypoglycemia*—Hypoglycemia does not occur in patients receiving GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR alone under usual circumstances of use, but could occur when caloric intake is deficient, when strenuous exercise is not compensated by caloric supplementation, or during concomitant use with other glucose-lowering agents (such as sulfonylureas and insulin) or ethanol.

Elderly, debilitated, or malnourished patients, and those with adrenal or pituitary insufficiency or alcohol intoxication are particularly susceptible to hypoglycemic effects. Hypoglycemia may be difficult to recognize in the elderly, and in people who are taking beta-adrenergic blocking drugs.

*Loss of control of blood glucose*—When a patient stabilized on any diabetic regimen is exposed to stress such as fever, trauma, infection, or surgery, a temporary loss of glycemic control may occur. At such times, it may be necessary to withhold GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR and temporarily administer insulin. GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR may be reinstated after the acute episode is resolved.

The effectiveness of oral antidiabetic drugs in lowering blood glucose to a targeted level decreases in many patients over a period of time. This phenomenon, which may be due to progression of the underlying disease or to diminished responsiveness to the drug, is known as secondary failure, to distinguish it from primary failure in which the drug is ineffective during initial therapy. Should secondary failure occur with either GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR or sulfonylurea monotherapy, combined therapy with GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR and sulfonylurea may result in a response. Should secondary failure occur with combined GLUCOPHAGE/sulfonylurea therapy or GLUCOPHAGE XR/sulfonylurea therapy, it may be necessary to consider therapeutic alternatives including initiation of insulin therapy.

## **Information for Patients**

Patients should be informed of the potential risks and benefits of GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR and of alternative modes of therapy. They should also be informed about the importance of adherence to dietary instructions, of a regular exercise program, and of regular testing of blood glucose, glycosylated hemoglobin, renal function, and hematologic parameters.

The risks of lactic acidosis, its symptoms, and conditions that predispose to its development, as noted in the **WARNINGS** and **PRECAUTIONS** sections, should be explained to patients. Patients should be advised to discontinue GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR immediately and to promptly notify their health practitioner if unexplained hyperventilation, myalgia, malaise, unusual somnolence, or other nonspecific symptoms occur. Once a patient is stabilized on any dose level of GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR, gastrointestinal symptoms, which are common during initiation of metformin therapy, are unlikely to be drug related. Later occurrence of gastrointestinal symptoms could be due to lactic acidosis or other serious disease.

Patients should be counselled against excessive alcohol intake, either acute or chronic, while receiving GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR.

GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR alone does not usually cause hypoglycemia, although it may occur when GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR is used in conjunction with oral sulfonylureas and insulin. When initiating combination therapy, the risks of hypoglycemia, its symptoms and treatment, and conditions that predispose to its development should be explained to patients and responsible family members. (See **Patient Information** printed below.)

Patients should be informed that GLUCOPHAGE XR must be swallowed whole and not crushed or chewed, and that the inactive ingredients may occasionally be eliminated in the feces as a soft mass that may resemble the original tablet.

### **Laboratory Tests**

Response to all diabetic therapies should be monitored by periodic measurements of fasting blood glucose and glycosylated hemoglobin levels, with a goal of decreasing these levels toward the normal range. During initial dose titration, fasting glucose can be used to determine the therapeutic response. Thereafter, both glucose and glycosylated hemoglobin should be monitored. Measurements of glycosylated hemoglobin may be especially useful for evaluating long-term control (see also **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

Initial and periodic monitoring of hematologic parameters (e.g., hemoglobin/hematocrit and red blood cell indices) and renal function (serum creatinine) should be performed, at least on an annual basis. While megaloblastic anemia has rarely been seen with GLUCOPHAGE therapy, if this is suspected, vitamin B<sub>12</sub> deficiency should be excluded.

### **Drug Interactions (Clinical Evaluation of Drug Interactions Conducted with GLUCOPHAGE)**

*Glyburide*—In a single-dose interaction study in type 2 diabetes patients, coadministration of metformin and glyburide did not result in any changes in either metformin pharmacokinetics or pharmacodynamics. Decreases in glyburide AUC and C<sub>max</sub> were observed, but were highly variable. The single-dose nature of this study and the lack of correlation between glyburide blood levels and pharmacodynamic effects, makes the clinical significance of this interaction uncertain (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION: Concomitant GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR and Oral Sulfonylurea Therapy in Adult Patients**).

*Furosemide*—A single-dose, metformin-furosemide drug interaction study in healthy subjects demonstrated that pharmacokinetic parameters of both compounds were affected by coadministration.

Furosemide increased the metformin plasma and blood  $C_{max}$  by 22% and blood AUC by 15%, without any significant change in metformin renal clearance. When administered with metformin, the  $C_{max}$  and AUC of furosemide were 31% and 12% smaller, respectively, than when administered alone, and the terminal half-life was decreased by 32%, without any significant change in furosemide renal clearance. No information is available about the interaction of metformin and furosemide when coadministered chronically.

*Nifedipine*—A single-dose, metformin-nifedipine drug interaction study in normal healthy volunteers demonstrated that coadministration of nifedipine increased plasma metformin  $C_{max}$  and AUC by 20% and 9%, respectively, and increased the amount excreted in the urine.  $T_{max}$  and half-life were unaffected. Nifedipine appears to enhance the absorption of metformin. Metformin had minimal effects on nifedipine.

*Cationic drugs*—Cationic drugs (e.g., amiloride, digoxin, morphine, procainamide, quinidine, quinine, ranitidine, triamterene, trimethoprim, or vancomycin) that are eliminated by renal tubular secretion theoretically have the potential for interaction with metformin by competing for common renal tubular transport systems. Such interaction between metformin and oral cimetidine has been observed in normal healthy volunteers in both single- and multiple-dose, metformin-cimetidine drug interaction studies, with a 60% increase in peak metformin plasma and whole blood concentrations and a 40% increase in plasma and whole blood metformin AUC. There was no change in elimination half-life in the single-dose study. Metformin had no effect on cimetidine pharmacokinetics. Although such interactions remain theoretical (except for cimetidine), careful patient monitoring and dose adjustment of GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR and/or the interfering drug is recommended in patients who are taking cationic medications that are excreted via the proximal renal tubular secretory system.

*Other*—Certain drugs tend to produce hyperglycemia and may lead to loss of glycemic control. These drugs include the thiazides and other diuretics, corticosteroids, phenothiazines, thyroid products, estrogens, oral contraceptives, phenytoin, nicotinic acid, sympathomimetics, calcium channel blocking drugs, and isoniazid. When such drugs are administered to a patient receiving GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR, the patient should be closely observed for loss of blood glucose control. When such drugs are withdrawn from a patient receiving GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR, the patient should be observed closely for hypoglycemia.

In healthy volunteers, the pharmacokinetics of metformin and propranolol, and metformin and ibuprofen were not affected when coadministered in single-dose interaction studies.

Metformin is negligibly bound to plasma proteins and is, therefore, less likely to interact with highly protein-bound drugs such as salicylates, sulfonamides, chloramphenicol, and probenecid, as compared to the sulfonylureas, which are extensively bound to serum proteins.

## **Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility**

Long-term carcinogenicity studies have been performed in rats (dosing duration of 104 weeks) and mice (dosing duration of 91 weeks) at doses up to and including 900 mg/kg/day and 1500 mg/kg/day, respectively. These doses are both approximately four times the maximum recommended human daily dose of 2000 mg based on body surface area comparisons. No evidence of carcinogenicity with metformin was found in either male or female mice. Similarly, there was no tumorigenic potential observed with metformin in male rats. There was, however, an increased incidence of benign stromal uterine polyps in female rats treated with 900 mg/kg/day.

There was no evidence of a mutagenic potential of metformin in the following *in vitro* tests: Ames test (*S. typhimurium*), gene mutation test (mouse lymphoma cells), or chromosomal aberrations test (human lymphocytes). Results in the *in vivo* mouse micronucleus test were also negative.

Fertility of male or female rats was unaffected by metformin when administered at doses as high as 600 mg/kg/day, which is approximately three times the maximum recommended human daily dose based on body surface area comparisons.

## **Pregnancy**

### **Teratogenic Effects: Pregnancy Category B**

Recent information strongly suggests that abnormal blood glucose levels during pregnancy are associated with a higher incidence of congenital abnormalities. Most experts recommend that insulin be used during pregnancy to maintain blood glucose levels as close to normal as possible. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, GLUCOPHAGE and GLUCOPHAGE XR should not be used during pregnancy unless clearly needed.

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women with GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR. Metformin was not teratogenic in rats and rabbits at doses up to 600 mg/kg/day. This represents an exposure of about two and six times the maximum recommended human daily dose of 2000 mg based on body surface area comparisons for rats and rabbits, respectively. Determination of fetal concentrations demonstrated a partial placental barrier to metformin.

## **Nursing Mothers**

Studies in lactating rats show that metformin is excreted into milk and reaches levels comparable to those in plasma. Similar studies have not been conducted in nursing mothers. Because the potential for hypoglycemia in nursing infants may exist, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

If GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR is discontinued, and if diet alone is inadequate for controlling blood glucose, insulin therapy should be considered.

### **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**.)

Safety and effectiveness of GLUCOPHAGE XR in pediatric patients have not been established.

### **Geriatric Use**

Controlled clinical studies of GLUCOPHAGE and GLUCOPHAGE XR did not include sufficient numbers of elderly patients to determine whether they respond differently from younger patients, although other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients. Metformin is known to be substantially excreted by the kidney and because the risk of serious adverse reactions to the drug is greater in patients with impaired renal function, GLUCOPHAGE and GLUCOPHAGE XR should only be used in patients with normal renal function (see **CONTRAINDICATIONS, WARNINGS, and CLINICAL PHARMACOLOGY: Pharmacokinetics**). Because aging is associated with reduced renal function, GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR should be used with caution as age increases. Care should be taken in dose selection and should be based on careful and regular monitoring of renal function. Generally, elderly patients should not be titrated to the maximum dose of GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR (see also **WARNINGS and DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

### **ADVERSE REACTIONS**

In a US double-blind clinical study of GLUCOPHAGE in patients with type 2 diabetes, a total of 141 patients received GLUCOPHAGE therapy (up to 2550 mg per day) and 145 patients received placebo. Adverse reactions reported in greater than 5% of the GLUCOPHAGE patients, and that were more common in GLUCOPHAGE- than placebo-treated patients, are listed in **Table 11**.

<b>Table 11: Most Common Adverse Reactions (&gt;5.0 Percent) in a Placebo-Controlled Clinical Study of GLUCOPHAGE Monotherapy*</b>		
<b>Adverse Reaction</b>	<b>GLUCOPHAGE Monotherapy (n=141)</b>	<b>Placebo (n=145)</b>
	<b>% of Patients</b>	
Diarrhea	53.2	11.7
Nausea/Vomiting	25.5	8.3
Flatulence	12.1	5.5
Asthenia	9.2	5.5
Indigestion	7.1	4.1
Abdominal Discomfort	6.4	4.8
Headache	5.7	4.8

\* Reactions that were more common in GLUCOPHAGE- than placebo-treated patients.

Diarrhea led to discontinuation of study medication in 6% of patients treated with GLUCOPHAGE. Additionally, the following adverse reactions were reported in  $\geq 1.0 - \leq 5.0\%$  of GLUCOPHAGE patients and were more commonly reported with GLUCOPHAGE than placebo: abnormal stools, hypoglycemia, myalgia, lightheaded, dyspnea, nail disorder, rash, sweating increased, taste disorder, chest discomfort, chills, flu syndrome, flushing, palpitation.

In worldwide clinical trials over 900 patients with type 2 diabetes have been treated with GLUCOPHAGE XR in placebo- and active-controlled studies. In placebo-controlled trials, 781 patients were administered GLUCOPHAGE XR and 195 patients received placebo. Adverse reactions reported in greater than 5% of the GLUCOPHAGE XR patients, and that were more common in GLUCOPHAGE XR- than placebo-treated patients, are listed in **Table 12**.

<b>Table 12: Most Common Adverse Reactions (&gt;5.0 Percent) in Placebo-Controlled Studies of GLUCOPHAGE XR*</b>		
<b>Adverse Reaction</b>	<b>GLUCOPHAGE XR (n=781)</b>	<b>Placebo (n=195)</b>
	<b>% of Patients</b>	
Diarrhea	9.6	2.6
Nausea/Vomiting	6.5	1.5

\* Reactions that were more common in GLUCOPHAGE XR- than placebo-treated patients.

Diarrhea led to discontinuation of study medication in 0.6% of patients treated with GLUCOPHAGE XR. Additionally, the following adverse reactions were reported in  $\geq 1.0\% - \leq 5.0\%$  of GLUCOPHAGE

XR patients and were more commonly reported with GLUCOPHAGE XR than placebo: abdominal pain, constipation, distention abdomen, dyspepsia/heartburn, flatulence, dizziness, headache, upper respiratory infection, taste disturbance.

## **Pediatric Patients**

In clinical trials with GLUCOPHAGE in pediatric patients with type 2 diabetes, the profile of adverse reactions was similar to that observed in adults.

## **OVERDOSAGE**

Overdose of metformin hydrochloride has occurred, including ingestion of amounts greater than 50 grams. Hypoglycemia was reported in approximately 10% of cases, but no causal association with metformin hydrochloride has been established. Lactic acidosis has been reported in approximately 32% of metformin overdose cases (see **WARNINGS**). Metformin is dialyzable with a clearance of up to 170 mL/min under good hemodynamic conditions. Therefore, hemodialysis may be useful for removal of accumulated drug from patients in whom metformin overdosage is suspected.

## **DOSAGE AND ADMINISTRATION**

There is no fixed dosage regimen for the management of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes with GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR or any other pharmacologic agent. Dosage of GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR must be individualized on the basis of both effectiveness and tolerance, while not exceeding the maximum recommended daily doses. The maximum recommended daily dose of GLUCOPHAGE is 2550 mg in adults and 2000 mg in pediatric patients (10-16 years of age); the maximum recommended daily dose of GLUCOPHAGE XR in adults is 2000 mg.

GLUCOPHAGE should be given in divided doses with meals while GLUCOPHAGE XR should generally be given once daily with the evening meal. GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR should be started at a low dose, with gradual dose escalation, both to reduce gastrointestinal side effects and to permit identification of the minimum dose required for adequate glycemic control of the patient.

During treatment initiation and dose titration (see **Recommended Dosing Schedule**), fasting plasma glucose should be used to determine the therapeutic response to GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR and identify the minimum effective dose for the patient. Thereafter, glycosylated hemoglobin should be measured at intervals of approximately three months. **The therapeutic goal should be to decrease both fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin levels to normal or near normal by using the lowest effective dose of GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR, either when used as monotherapy or in combination with sulfonylurea or insulin.**

Monitoring of blood glucose and glycosylated hemoglobin will also permit detection of primary failure, i.e., inadequate lowering of blood glucose at the maximum recommended dose of medication, and secondary failure, i.e., loss of an adequate blood glucose lowering response after an initial period of effectiveness.

Short-term administration of GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR may be sufficient during periods of transient loss of control in patients usually well-controlled on diet alone.

**GLUCOPHAGE XR tablets must be swallowed whole and never crushed or chewed.** Occasionally, the inactive ingredients of GLUCOPHAGE XR will be eliminated in the feces as a soft, hydrated mass. (See **Patient Information** printed below.)

## **Recommended Dosing Schedule**

**Adults** - In general, clinically significant responses are not seen at doses below 1500 mg per day. However, a lower recommended starting dose and gradually increased dosage is advised to minimize gastrointestinal symptoms.

The usual starting dose of GLUCOPHAGE (metformin hydrochloride tablets) is 500 mg twice a day or 850 mg once a day, given with meals. Dosage increases should be made in increments of 500 mg weekly or 850 mg every 2 weeks, up to a total of 2000 mg per day, given in divided doses. Patients can also be titrated from 500 mg twice a day to 850 mg twice a day after 2 weeks. For those patients requiring additional glycemic control, GLUCOPHAGE may be given to a maximum daily dose of 2550 mg per day. Doses above 2000 mg may be better tolerated given three times a day with meals.

The usual starting dose of GLUCOPHAGE XR (metformin hydrochloride extended-release tablets) is 500 mg once daily with the evening meal. Dosage increases should be made in increments of 500 mg weekly, up to a maximum of 2000 mg once daily with the evening meal. If glycemic control is not achieved on GLUCOPHAGE XR 2000 mg once daily, a trial of GLUCOPHAGE XR 1000 mg twice daily should be considered. If higher doses of metformin are required, GLUCOPHAGE should be used at total daily doses up to 2550 mg administered in divided daily doses, as described above. (See **CLINICAL PHARMACOLOGY: Clinical Studies**.)

In a randomized trial, patients currently treated with GLUCOPHAGE were switched to GLUCOPHAGE XR. Results of this trial suggest that patients receiving GLUCOPHAGE treatment may be safely switched to GLUCOPHAGE XR once daily at the same total daily dose, up to 2000 mg once daily. Following a switch from GLUCOPHAGE to GLUCOPHAGE XR, glycemic control should be closely monitored and dosage adjustments made accordingly (see **CLINICAL PHARMACOLOGY: Clinical Studies**).

**Pediatrics** - The usual starting dose of GLUCOPHAGE is 500 mg twice a day, given with meals. Dosage increases should be made in increments of 500 mg weekly up to a maximum of 2000 mg per day, given in divided doses. Safety and effectiveness of GLUCOPHAGE XR in pediatric patients have not been established.

### **Transfer From Other Antidiabetic Therapy**

When transferring patients from standard oral hypoglycemic agents other than chlorpropamide to GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR, no transition period generally is necessary. When transferring patients from chlorpropamide, care should be exercised during the first two weeks because of the prolonged retention of chlorpropamide in the body, leading to overlapping drug effects and possible hypoglycemia.

### **Concomitant GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR and Oral Sulfonylurea Therapy in Adult Patients**

If patients have not responded to four weeks of the maximum dose of GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR monotherapy, consideration should be given to gradual addition of an oral sulfonylurea while continuing GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR at the maximum dose, even if prior primary or secondary failure to a sulfonylurea has occurred. Clinical and pharmacokinetic drug-drug interaction data are currently available only for metformin plus glyburide (glibenclamide).

With concomitant GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR and sulfonylurea therapy, the desired control of blood glucose may be obtained by adjusting the dose of each drug. In a clinical trial of patients with type 2 diabetes and prior failure on glyburide, patients started on GLUCOPHAGE 500 mg and glyburide 20 mg were titrated to 1000/20 mg, 1500/20 mg, 2000/20 mg or 2500/20 mg of GLUCOPHAGE and glyburide, respectively, to reach the goal of glycemic control as measured by FPG, HbA<sub>1c</sub> and plasma glucose response (see **CLINICAL PHARMACOLOGY: Clinical Studies**). However, attempts should be made to identify the minimum effective dose of each drug to achieve this goal. With concomitant GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR and sulfonylurea therapy, the risk of hypoglycemia associated with sulfonylurea therapy continues and may be increased. Appropriate precautions should be taken. (See Package Insert of the respective sulfonylurea.)

If patients have not satisfactorily responded to one to three months of concomitant therapy with the maximum dose of GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR and the maximum dose of an oral sulfonylurea, consider therapeutic alternatives including switching to insulin with or without GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR.

### **Concomitant GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR and Insulin Therapy in Adult Patients**

The current insulin dose should be continued upon initiation of GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR therapy. GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR therapy should be initiated at 500 mg once daily in patients on insulin therapy. For patients not responding adequately, the dose of GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR should be increased by 500 mg after approximately 1 week and by 500 mg every week thereafter until adequate glycemic control is achieved. The maximum recommended daily dose is 2500 mg for GLUCOPHAGE and 2000 mg for GLUCOPHAGE XR. It is recommended that the insulin dose be decreased by 10% to 25% when fasting plasma glucose concentrations decrease to less than 120 mg/dL in patients receiving concomitant insulin and GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR. Further adjustment should be individualized based on glucose-lowering response.

### Specific Patient Populations

GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR are not recommended for use in pregnancy. GLUCOPHAGE is not recommended in patients below the age of 10 years. GLUCOPHAGE XR is not recommended in pediatric patients (below the age of 17 years).

The initial and maintenance dosing of GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR should be conservative in patients with advanced age, due to the potential for decreased renal function in this population. Any dosage adjustment should be based on a careful assessment of renal function. Generally, elderly, debilitated, and malnourished patients should not be titrated to the maximum dose of GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR.

Monitoring of renal function is necessary to aid in prevention of lactic acidosis, particularly in the elderly. (See **WARNINGS**.)

### HOW SUPPLIED

GLUCOPHAGE<sup>®</sup> (metformin hydrochloride tablets)

500 mg	Bottles of 100	NDC 0087-6060-05
500 mg	Bottles of 500	NDC 0087-6060-10
850 mg	Bottles of 100	NDC 0087-6070-05
1000 mg	Bottles of 100	NDC 0087-6071-11

GLUCOPHAGE 500 mg tablets are round, white to off-white, film coated tablets debossed with “BMS 6060” around the periphery of the tablet on one side and “500” debossed across the face of the other side.

GLUCOPHAGE 850 mg tablets are round, white to off-white, film coated tablets debossed with “BMS 6070” around the periphery of the tablet on one side and “850” debossed across the face of the other side.

NDA 20-357/S-030

NDA 21-202/S-015

Page 32

GLUCOPHAGE 1000 mg tablets are white, oval, biconvex, film coated tablets with “BMS 6071” debossed on one side and “1000” debossed on the opposite side and with a bisect line on both sides.

GLUCOPHAGE<sup>®</sup> XR (metformin hydrochloride extended-release tablets)

500 mg	Bottles of 100	NDC 0087-6063-13
750 mg	Bottles of 100	NDC 0087-6064-13

GLUCOPHAGE XR 500 mg tablets are white to off-white, capsule shaped, biconvex tablets, with “BMS 6063” debossed on one side and “500” debossed across the face of the other side.

GLUCOPHAGE XR 750 mg tablets are capsule shaped, biconvex tablets, with “BMS 6064” debossed on one side and “750” debossed on the other side. The tablets are pale red and may have a mottled appearance.

## Storage

Store at 20°–25° C (68°–77° F); excursions permitted to 15°–30° C (59°–86° F). [See USP Controlled Room Temperature.]

Dispense in light-resistant containers.

GLUCOPHAGE<sup>®</sup> is a registered trademark of Merck Santé S.A.S., an associate of Merck KGaA of Darmstadt, Germany. Licensed to Bristol-Myers Squibb Company.

---

Distributed by:  
Bristol-Myers Squibb Company  
Princeton, NJ 08543 USA

---

51-005135-15  
1125493A7

Revised June 2006

## **SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS**

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

GLUCOPHAGE 500 mg film-coated tablets

## 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

One film-coated tablet contains 500 mg metformin hydrochloride corresponding to 390 mg metformin base.

For a full list of excipients, see section 6.1.

## 3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet.

White, circular, convex film-coated tablets.

## 4. CLINICAL PARTICULARS

### 4.1 Therapeutic indications

Treatment of type 2 diabetes mellitus, particularly in overweight patients, when dietary management and exercise alone does not result in adequate glycaemic control.

- In adults, Glucophage 500 mg film-coated tablet may be used as monotherapy or in combination with other oral anti-diabetic agents or with insulin.
- In children from 10 years of age and adolescents, Glucophage 500 mg film-coated tablet may be used as monotherapy or in combination with insulin.

A reduction of diabetic complications has been shown in overweight type 2 diabetic adult patients treated with metformin hydrochloride as first-line therapy after diet failure (see section 5.1).

### 4.2 Posology and method of administration

#### Adults:

#### *Monotherapy and combination with other oral antidiabetic agents:*

The usual starting dose is one tablet 2 or 3 times daily given during or after meals.

After 10 to 15 days the dose should be adjusted on the basis of blood glucose measurements. A slow increase of dose may improve gastrointestinal tolerability. The maximum recommended dose of metformin hydrochloride is 3 g daily, taken as 3 divided doses.

If transfer from another oral antidiabetic agent is intended: discontinue the other agent and initiate metformin hydrochloride at the dose indicated above.

#### *Combination with insulin:*

Metformin hydrochloride and insulin may be used in combination therapy to achieve better blood glucose control. Metformin hydrochloride is given at the usual starting dose of one tablet 2 or 3 times daily, while insulin dosage is adjusted on the basis of blood glucose measurements, while insulin dosage is adjusted on the basis of blood glucose measurements.

### Elderly:

Due to the potential for decreased renal function in elderly subjects, the metformin hydrochloride dosage should be adjusted based on renal function. Regular assessment of renal function is necessary (see section 4.4).

### Children and adolescents:

#### *Monotherapy and combination with insulin*

- Glucophage 500 mg film-coated tablet can be used in children from 10 years of age and adolescents.
- The usual starting dose is 500 mg or 850 mg metformin hydrochloride once daily, given during meals or after meals.

After 10 to 15 days the dose should be adjusted on the basis of blood glucose measurements. A slow increase of dose may improve gastrointestinal tolerability. The maximum recommended dose of metformin hydrochloride is 2 g daily, taken as 2 or 3 divided doses.

### **4.3 Contraindications**

- Hypersensitivity to metformin hydrochloride or to any of the excipients.
- Diabetic ketoacidosis, diabetic pre-coma.
- Renal failure or renal dysfunction (creatinine clearance < 60 ml/min).
- Acute conditions with the potential to alter renal function such as: dehydration, severe infection, shock, intravascular administration of iodinated contrast agents (see section 4.4).
- Acute or chronic disease which may cause tissue hypoxia such as: cardiac or respiratory failure, recent myocardial infarction, shock.
- Hepatic insufficiency, acute alcohol intoxication, alcoholism.
- Lactation.

### **4.4 Special warnings and precautions for use**

#### Lactic acidosis:

Lactic acidosis is a rare, but serious (high mortality in the absence of prompt treatment), metabolic complication that can occur due to metformin hydrochloride accumulation. Reported cases of lactic acidosis in patients on metformin hydrochloride have occurred primarily in diabetic patients with significant renal failure. The incidence of lactic acidosis can and should be reduced by assessing also other associated risk factors such as poorly controlled diabetes, ketosis, prolonged fasting, excessive alcohol intake, hepatic insufficiency and any condition associated with hypoxia.

#### *Diagnosis:*

The risk of lactic acidosis must be considered in the event of non-specific signs such as muscle cramps with digestive disorders as abdominal pain and severe asthenia.

Lactic acidosis is characterised by acidotic dyspnea, abdominal pain and hypothermia followed by coma. Diagnostic laboratory findings are decreased blood pH, plasma lactate levels above 5 mmol/l, and an increased anion gap and lactate/pyruvate ratio. If metabolic acidosis is suspected, metformin hydrochloride should be discontinued and the patient should be hospitalised immediately (see section 4.9).

### Renal function:

As metformin hydrochloride is excreted by the kidney, serum creatinine levels should be determined before initiating treatment and regularly thereafter:

- at least annually in patients with normal renal function,
- at least two to four times a year in patients with serum creatinine levels at the upper limit of normal and in elderly subjects.

Decreased renal function in elderly subjects is frequent and asymptomatic. Special caution should be exercised in situations where renal function may become impaired, for example when initiating antihypertensive therapy or diuretic therapy and when starting therapy with a non-steroidal anti-inflammatory drug.

### Administration of iodinated contrast agent:

As the intravascular administration of iodinated contrast materials in radiologic studies can lead to renal failure, metformin hydrochloride must be discontinued prior to, or at the time of the test and not be reinstated until 48 hours afterwards, and only after renal function has been re-evaluated and found to be normal (see section 4.5).

### Surgery:

Metformin hydrochloride must be discontinued 48 hours before elective surgery under general, spinal or peridural anaesthesia. Therapy may be restarted no earlier than 48 hours following surgery or resumption of oral nutrition and only if normal renal function has been established.

### Children and adolescents:

The diagnosis of type 2 diabetes mellitus should be confirmed before treatment with metformin hydrochloride is initiated.

No effect of metformin hydrochloride 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 hydrochloride on these parameters in metformin hydrochloride-treated children, especially pre-pubescent children, is recommended.

#### *Children aged between 10 and 12 years:*

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 hydrochloride 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.

### Other precautions:

All patients should continue their diet with a regular distribution of carbohydrate intake during the day. Overweight patients should continue their energy-restricted diet.

The usual laboratory tests for diabetes monitoring should be performed regularly.

Metformin hydrochloride alone does not cause hypoglycaemia, but caution is advised when it is used in combination with insulin or sulfonylureas.

#### **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

##### Concomitant use not recommended:

###### *Alcohol:*

Increased risk of lactic acidosis in acute alcohol intoxication, particularly in case of: fasting or malnutrition, hepatic insufficiency.

Avoid consumption of alcohol and alcohol-containing medicinal product.

###### *Iodinated contrast agents (see section 4.4):*

Intravascular administration of iodinated contrast agents may lead to renal failure, resulting in metformin hydrochloride accumulation and an increased risk of lactic acidosis.

Metformin hydrochloride must be discontinued prior to, or at the time of the test and not be reinstated until 48 hours afterwards, and only after renal function has been re-evaluated and found to be normal.

##### Combinations requiring precautions for use:

###### *Glucocorticoids (systemic and local routes), beta-2-agonists, and diuretics*

have intrinsic hyperglycaemic activity. Inform the patient and perform more frequent blood glucose monitoring, especially at the beginning of treatment. If necessary, adjust the dosage of the antidiabetic medicinal product during therapy with the other medicinal product and upon its discontinuation.

###### *ACE-inhibitors*

may decrease the blood glucose levels. Therefore, dose adjustment of metformin hydrochloride may be necessary during and after addition or discontinuation of such medicinal products.

#### **4.6 Pregnancy and lactation**

To date, no relevant epidemiological data are available. Animal studies do not indicate harmful effects with respect to pregnancy, embryonal or fetal development, parturition or postnatal development (see section 5.3).

When the patient plans to become pregnant and during pregnancy, diabetes should not be treated with metformin hydrochloride but insulin should be used to maintain blood glucose levels as close to normal as possible in order to lower the risk of fetal malformations associated with abnormal blood glucose levels.

Metformin hydrochloride is excreted into milk in lactating rats. Similar data are not available in humans and a decision should be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue metformin hydrochloride, taking into account the importance of the medicinal product to the mother.

#### **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

Metformin hydrochloride monotherapy does not cause hypoglycaemia and therefore has no effect on the ability to drive or to use machines.

However, patients should be alerted to the risk of hypoglycaemia when metformin hydrochloride is used in combination with other antidiabetic agents (sulfonylureas, insulin, repaglinide).

#### **4.8 Undesirable effects**

The following undesirable effects may occur under treatment with metformin hydrochloride. Frequencies are defined as follows: very common:  $\geq 1/10$ ; common  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; uncommon

$\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ; rare  $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ; very rare  $< 1/10,000$ , not known (cannot be estimated from the available data).

Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

#### Nervous system disorders:

*Common:* Taste disturbance

#### Gastrointestinal disorders:

*very common:* Gastrointestinal disorders such as nausea, vomiting, diarrhoea, abdominal pain and loss of appetite. These undesirable effects occur most frequently during initiation of therapy and resolve spontaneously in most cases. To prevent them, it is recommended that metformin hydrochloride be taken in 2 or 3 daily doses during or after meals. A slow increase of the dose may also improve gastrointestinal tolerability.

#### Skin and subcutaneous tissue disorders:

*very rare:* Skin reactions such as erythema, pruritus, urticaria

#### Metabolism and nutrition disorders:

*very rare:*

Lactic acidosis (see section 4.4).

Decrease of vitamin B12 absorption with decrease of serum levels during long-term use of metformin hydrochloride. Consideration of such aetiology is recommended if a patient presents with megaloblastic anaemia.

#### Hepatobiliary disorders:

*Not known:* Isolated reports of liver function tests abnormalities or hepatitis resolving upon metformin hydrochloride discontinuation.

In published and post marketing data and in controlled clinical studies in a limited paediatric population aged 10-16 years treated during 1 year, adverse event reporting was similar in nature and severity to that reported in adults.

## **4.9 Overdose**

Hypoglycaemia has not been seen with metformin hydrochloride doses of up to 85 g, although lactic acidosis has occurred in such circumstances. High overdose of metformin hydrochloride or concomitant risks may lead to lactic acidosis. Lactic acidosis is a medical emergency and must be treated in hospital. The most effective method to remove lactate and metformin hydrochloride is haemodialysis.

## **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

### **5.1 Pharmacodynamic properties**

Pharmacotherapeutic group: Blood glucose lowering drugs. Biguanides; ATC code: A10BA02

Metformin hydrochloride is a biguanide with antihyperglycaemic effects, lowering both basal and postprandial plasma glucose. It does not stimulate insulin secretion and therefore does not produce hypoglycaemia.

Metformin hydrochloride may act via 3 mechanisms:

- (1) reduction of hepatic glucose production by inhibiting gluconeogenesis and glycogenolysis.
- (2) in muscle, by increasing insulin sensitivity, improving peripheral glucose uptake and utilization.
- (3) and delay of intestinal glucose absorption.

Metformin hydrochloride stimulates intracellular glycogen synthesis by acting on glycogen synthase. Metformin hydrochloride increases the transport capacity of all types of membrane glucose transporters (GLUTs) known to date.

In humans, independently of its action on glycaemia, metformin hydrochloride has favourable effects on lipid metabolism. This has been shown at therapeutic doses in controlled, medium-term or long-term clinical studies: metformin hydrochloride reduces total cholesterol, LDL cholesterol and triglyceride levels.

#### Clinical efficacy:

The prospective randomised study (UKPDS) has established the long-term benefit of intensive blood glucose control in adult patients with type 2 diabetes.

Analysis of the results for overweight patients treated with metformin hydrochloride after failure of diet alone showed:

- a significant reduction of the absolute risk of any diabetes-related complication in the metformin hydrochloride group (29.8 events/1000 patient-years) versus diet alone (43.3 events/1000 patient-years),  $p=0.0023$ , and versus the combined sulfonylurea and insulin monotherapy groups (40.1 events/1000 patient-years),  $p=0.0034$ ;
- a significant reduction of the absolute risk of diabetes-related mortality: metformin hydrochloride 7.5 events/1000 patient-years, diet alone 12.7 events/1000 patient-years,  $p=0.017$ ;
- a significant reduction of the absolute risk of overall mortality: metformin hydrochloride 13.5 events/1000 patient-years versus diet alone 20.6 events/1000 patient-years ( $p=0.011$ ), and versus the combined sulfonylurea and insulin monotherapy groups 18.9 events/1000 patient-years ( $p=0.021$ );
- a significant reduction in the absolute risk of myocardial infarction: metformin hydrochloride 11 events/1000 patient-years, diet alone 18 events/1000 patient-years ( $p=0.01$ ).

Benefit regarding clinical outcome has not been shown for metformin hydrochloride used as second-line therapy, in combination with a sulfonylurea.

In type 1 diabetes, the combination of metformin hydrochloride and insulin has been used in selected patients, but the clinical benefit of this combination has not been formally established.

Controlled clinical studies in a limited paediatric population aged 10-16 years treated during 1 year demonstrated a similar response in glycaemic control to that seen in adults.

## **5.2 Pharmacokinetic properties**

### Absorption:

After an oral dose of metformin hydrochloride,  $T_{max}$  is reached in 2.5 hours. Absolute bioavailability of a 500 mg or 850 mg metformin hydrochloride tablet is approximately 50-60% in healthy subjects.

After an oral dose, the non-absorbed fraction recovered in faeces was 20-30%.

After oral administration, metformin hydrochloride absorption is saturable and incomplete. It is assumed that the pharmacokinetics of metformin hydrochloride absorption is non-linear.

At the recommended metformin hydrochloride doses and dosing schedules, steady state plasma concentrations are reached within 24 to 48 hours and are generally less than 1 microgram/ml. In controlled clinical trials, maximum metformin hydrochloride plasma levels ( $C_{max}$ ) did not exceed 4 microgram/ml, even at maximum doses.

Food decreases the extent and slightly delays the absorption of metformin hydrochloride. Following administration of a dose of 850 mg, a 40% lower plasma peak concentration, a 25% decrease in AUC (area under the curve) and a 35 minute prolongation of the time to peak plasma concentration were observed. The clinical relevance of these findings is unknown.

### Distribution:

Plasma protein binding is negligible. Metformin hydrochloride partitions into erythrocytes. The blood peak is lower than the plasma peak and appears at approximately the same time. The red blood cells most likely represent a secondary compartment of distribution. The mean volume of distribution (Vd) ranged between 63-276 l.

### Metabolism:

Metformin hydrochloride is excreted unchanged in the urine. No metabolites have been identified in humans.

### Elimination:

Renal clearance of metformin hydrochloride is > 400 ml/min, indicating that metformin hydrochloride is eliminated by glomerular filtration and tubular secretion. Following an oral dose, the apparent terminal elimination half-life is approximately 6.5 hours.

When renal function is impaired, renal clearance is decreased in proportion to that of creatinine and thus the elimination half-life is prolonged, leading to increased levels of metformin hydrochloride in plasma.

### Children and adolescents:

Single dose study: After single doses of metformin hydrochloride 500 mg paediatric patients have shown similar pharmacokinetic profile to that observed in healthy adults.

Multiple dose study: Data are restricted to one study. After repeated doses of 500 mg twice daily for 7 days in paediatric patients the peak plasma concentration ( $C_{max}$ ) and systemic exposure (AUC<sub>0-t</sub>) were reduced by approximately 33% and 40%, respectively compared to diabetic adults who received repeated doses of 500 mg twice daily for 14 days. As the dose is individually titrated based on glycaemic control, this is of limited clinical relevance.

## **5.3 Preclinical safety data**

Preclinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies on safety, pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential and reproductive toxicity .

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

#### Tablet core

Povidone K 30

Magnesium stearate

#### Film-coating

Hypromellose.

### **6.2 Incompatibilities**

Not applicable.

### **6.3 Shelf life**

5 years.

#### **6.4 Special precautions for storage**

This medicinal product does not require any special storage conditions

#### **6.5 Nature and contents of container**

1 (x100), 9, 20, 21, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 120, 200, 500, 600 or 1000 tablets in blister packs (PVC-aluminium)

21, 30, 40, 50, 60, 100, 120, 300, 400, 500, 600 or 1000 tablets in plastic bottles (high-density polyethylene) with caps (polypropylene).

Not all pack sizes may be marketed.

#### **6.6 Special precautions for disposal**

No special requirements.

### **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

[To be completed nationally]

### **8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

[To be completed nationally]

### **9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**

[To be completed nationally]

### **10. DATE OF REVISION OF THE TEXT**

[To be completed nationally]

## Core Safety Data Sheet

<b>INN:</b>	<b>Metformin</b>
<b>INNm</b>	<b>Metformin hydrochloride</b> <b>Metformin embonate</b>
<b>CSDS Version:</b>	<b>1.0</b>
<b>Project code(s):</b>	<b>EML 016023</b> <b>EML 066023</b> <b>EML 056023</b> <b>EML 019502</b>
<b>Substance code:</b>	<b>EMD 89502</b>
<b>GLC approval:</b>	<b>MDS version:</b> [REDACTED] <b>Date:</b> [REDACTED]
<b>Last revision date:</b>	[REDACTED]



メトホルミン塩酸塩  
製造販売承認申請  
CTD 第 1 部

1.7 同種同効品一覧表

大日本住友製薬株式会社

1.7 同種同効品一覧表

本剤の同種同効品として、現在、国内で承認を有するビグアナイド剤であるメトホルミン塩酸塩（既承認品目）とブホルミン塩酸塩について記載した。

また、国内臨床試験で SU 剤併用療法における基礎治療薬として使用した SU 剤 3 剤について、参考に記載した。

表 同種同効品一覧表

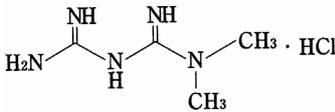
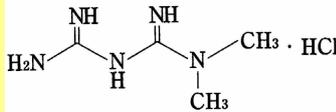
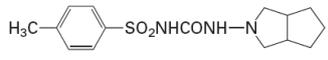
一般的名称	メトホルミン塩酸塩 (Metformin Hydrochloride)	メトホルミン塩酸塩 (Metformin Hydrochloride)	ブホルミン塩酸塩 (Buformine Hydrochloride)
販売名	メトグルコ錠 250 mg	メルビン®錠 250mg	
会社名	大日本住友製薬株式会社	大日本住友製薬株式会社	
承認年月	(承認申請中)	1961 年 1 月	
再審査年月	—	—	
再評価年月	—	1993 年 3 月	
規制区分	劇薬、処方せん医薬品	劇薬、処方せん医薬品	
化学構造式			
剤型・含量	剤型：白色～帯黄白色の割線入りフィルムコート錠 含量：1 錠中にメトホルミン塩酸塩 250 mg を含有	剤型：白色～帯黄白色の割線入りのフィルムコート錠 含量：1 錠中にメトホルミン塩酸塩 250mg を含有	
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	2 型糖尿病 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。 (1) 食事療法・運動療法のみ (2) 食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用	
用法・用量	通常、成人にはメトホルミン塩酸塩として 1 日 500mg より開始し、1 日 2～3 回に分割して食直前又は食後に経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、通常 1 日 750～1500mg 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 2250mg までとする。	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。	

表 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	グリベンクラミド (Glibenclamide)	グリクラジド (Gliclazide)	グリメピリド (Glimepiride)
販売名		グリミクロン <sup>®</sup> HA 錠 20mg <sup>a)</sup> グリミクロン <sup>®</sup> 錠 40mg <sup>b)</sup>	
会社名		大日本住友製薬株式会社	
承認年月		2004年2月 <sup>a)</sup> 2004年1月 <sup>b)</sup> (グリミクロン錠:1984年2月)	
再審査年月		1991年12月	
再評価年月		2002年3月	
規制区分		劇薬、処方せん医薬品	
化学構造式			
剤型・含量		剤型：うすいだい色の割線入り素錠 <sup>a)</sup> ／白色の割線入り素錠 <sup>b)</sup> 含量：1錠中にグリクラジド 20mg を含有 <sup>a)</sup> ／1錠中にグリクラジド 40mg を含有 <sup>b)</sup>	
効能・効果		インスリン非依存型糖尿病（成人型糖尿病） （ただし、食事療法・運動療法のみで十分な効果が得られない場合に限る。）	
用法・用量		グリクラジドとして、通常成人では1日40mgより開始し、1日1～2回(朝または朝夕)食前または食後に経口投与する。維持量は通常1日40～120mgであるが、160mgを超えないものとする。	

一般的名称	メトホルミン塩酸塩 (Metformin Hydrochloride)	メトホルミン塩酸塩 (Metformin Hydrochloride)	ブホルミン塩酸塩 (Buformin Hydrochloride)
警告	<p>重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがある。</p> <p>乳酸アシドーシスを起こしやすいた患者には投与しないこと。〔「禁忌」の項参照〕</p> <p>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。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「高齢者への投与」の項参照〕</p>	<p>重篤な乳酸アシドーシスあるいは低血糖症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。</p>	
禁忌	<p>(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た。〕</p> <p>1) 乳酸アシドーシスの既往</p> <p>2) 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〕</p> <p>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。〕</p> <p>4) 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〕</p> <p>5) 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。〕</p> <p>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。〕</p> <p>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</p> <p>(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。〕</p> <p>(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た。〕</p> <p>(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。〕</p> <p>(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〕</p> <p>(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</p>	<p>(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た。〕</p> <p>1) 乳酸アシドーシスの既往</p> <p>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。〕</p> <p>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。〕</p> <p>4) 肝機能障害〔肝臓における乳酸の代謝能が低下する。〕</p> <p>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。〕</p> <p>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。〕</p> <p>7) 脱水症</p> <p>8) 下痢、嘔吐等の胃腸障害</p> <p>9) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕</p> <p>(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〔経口糖尿病薬では効果が期待できない。〕</p> <p>(3) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔経口糖尿病薬での血糖値のコントロールが困難である。また、乳酸アシドーシスを起こしやすいた。〕</p> <p>(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。〕</p> <p>(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〕</p> <p>(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</p>	

一般的 名称	グリベンクラミド (Glibenclamide)	グリクラジド (Gliclazide)	グリメピリド (Glimepiride)
警告		<p>重篤かつ遷延性の低血糖症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。</p>	
禁忌		<p>(1) 重症ケトーシス，糖尿病性昏睡または前昏睡，インスリン依存型糖尿病の患者〔インスリンの適用である。〕                      (2) 重篤な肝または腎機能障害のある患者〔低血糖を起こすおそれがある。〕                      (3) 重症感染症，手術前後，重篤な外傷のある患者〔インスリンの適用である。〕                      (4) 下痢，嘔吐等の胃腸障害のある患者〔低血糖を起こすおそれがある。〕                      (5) 本剤の成分またはスルホンアミド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者                      (6) 妊婦また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」(1)の項参照〕</p>	

一般的名称	メトホルミン塩酸塩 (Metformin Hydrochloride)	メトホルミン塩酸塩 (Metformin Hydrochloride)	ブホルミン塩酸塩 (Buformin Hydrochloride)
使用上の注意	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 次に掲げる患者又は状態</p> <p>(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。〕</p> <p>(2) 激しい筋肉運動〔低血糖を起こすおそれがある。〕</p> <p>(3) 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〕</p> <p>(4) 軽度～中等度の肝機能障害〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。「重要な基本的注意」の項参照〕</p> <p>(5) 感染症〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。〕</p> <p>(6) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕</p> <p>(7) 「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。〕</p> <p>(8) 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〕</p>	<p>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〔乳酸アシドーシス及び低血糖を起こすおそれがある。〕</p> <p>(1) 不規則な食事摂取、食事摂取量の不足</p> <p>(2) 激しい筋肉運動</p> <p>(3) 感染症</p> <p>(4) 「相互作用」(1)、(2)に示す薬剤との併用</p>	

一般的 名称	グリベンクラミド (Glibenclamide)	グリクラジド (Gliclazide)	グリメピリド (Glimepiride)
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） (1) 既に肝または腎機能障害のある患者 (2) 次に掲げる低血糖を起こすおそれのある患者または状態 1) 肝または腎機能障害 2) 脳下垂体機能不全または副腎機能不全 3) 栄養不良状態，飢餓状態，不規則な食事摂取，食事摂取量の不足または衰弱状態 4) 激しい筋肉運動 5) 過度のアルコール摂取者 6) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 7) 「相互作用」(1)の項に示す血糖降下作用を増強する薬剤との併用	

一般的名称	メトホルミン塩酸塩 (Metformin Hydrochloride)	メトホルミン塩酸塩 (Metformin Hydrochloride)	ブホルミン塩酸塩 (Buformin Hydrochloride)
<p>使用上の注意 (続き)</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) まれに重篤な乳酸アシドーシス、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、乳酸アシドーシス及び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徹底させること。</p> <p>(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）</p> <p>(3) 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する可能性があるため、本剤投与中は定期的に腎機能（eGFR、血清クレアチニン値など）を確認すること。（「薬物動態」、「臨床成績」の項参照）</p> <p>(4) 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。（「臨床成績」の項参照）</p> <p>(5) 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、老人性糖代謝異常、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。</p> <p>(6) 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。</p> <p>(7) 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、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。</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) まれに重篤な乳酸アシドーシス、重篤かつ遷延性の低血糖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、乳酸アシドーシス及び低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること。</p> <p>(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）</p> <p>(3) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、老人性糖代謝異常、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。</p> <p>(4) 適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。</p> <p>(5) 投与する場合には、少量より開始し、血糖値、尿糖等を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、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。</p> <p>(6) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、体重の推移、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。</p>	

一般的名称	グリベンクラミド (Glibenclamide)	グリクラジド (Gliclazide)	グリメピリド (Glimepiride)
使用上の注意 (続き)		<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 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, 老人性糖代謝異常, 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。</p> <p>(2) 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。</p> <p>(3) 投与する場合には, 少量より開始し, 血糖, 尿糖を定期的に検査し, 薬剤の効果を確かめ, 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。</p> <p>(4) 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。</p> <p>(5) 重篤かつ遷延性の低血糖症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。</p> <p>また, 低血糖症に関する注意について, 患者およびその家族に十分徹底させること。</p>	

一般的名称	メトホルミン塩酸塩 (Metformin Hydrochloride)	メトホルミン塩酸塩 (Metformin Hydrochloride)	ブホルミン塩酸塩 (Buformin Hydrochloride)																	
使用上の注意 (続き)	<p>(8) 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。</p>																			
	<p>3. 相互作用 本剤はほとんど代謝されず、未変化体のまま尿中に排泄される。 〔「薬物動態」の項参照〕</p>	<p>3. 相互作用</p>																		
	<p>併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="338 1093 663 1568"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>(1) ヨード造影剤</td> <td>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)</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>腎毒性の強い抗生物質 ゲンタマイシン等</td> <td>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・中止する等適切な処置を行うこと。</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	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・中止する等適切な処置を行うこと。		<p>併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="689 1093 1031 1527"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>(1) ヨード造影剤</td> <td>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)</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>腎毒性の強い抗生物質 ゲンタマイシン等</td> <td>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・中止する等適切な処置を行う。</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	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・中止する等適切な処置を行う。	
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・中止する等適切な処置を行うこと。																			
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・中止する等適切な処置を行う。																			

一般的 名称	グリベンクラミド (Glibenclamide)	グリクラジド (Gliclazide)	グリメピリド (Glimepiride)
使用上の 注意 (続き)		<p data-bbox="694 712 820 741">3. 相互作用</p> <p data-bbox="694 1064 1007 1093">併用注意 (併用に注意すること)</p> <p data-bbox="694 1097 1007 1126">(1) 血糖降下作用を増強する薬剤</p> <p data-bbox="694 1131 1040 1317">1) 臨床症状: 血糖降下作用の増強による低血糖症状(脱力感, 高度の空腹感, 発汗, 心悸亢進, 振戦, 頭痛, 知覚異常, 不安, 興奮, 神経過敏, 集中力低下, 精神障害, 意識障害, 痙れん等)が起こることがある。</p> <p data-bbox="694 1321 1040 1601">2) 措置方法: 併用する場合は, 血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。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, <math>\alpha</math>-グルコシダーゼ阻害剤(アカルボース, ボグリボース)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。</p>	

一般的名称	メトホルミン塩酸塩 (Metformin Hydrochloride)	メトホルミン塩酸塩 (Metformin Hydrochloride)	ブホルミン塩酸塩 (Buformin Hydrochloride)																																																																								
使用上の注意 (続き)	<p>(2) 血糖降下作用を増強する薬剤</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>インスリン製剤 経口血糖降下剤</td> <td>併用により低血糖症状が起ることがある。</td> <td>併用による血糖降下作用の増強。</td> </tr> <tr> <td>たん白同化ホルモン剤 メスタノロン等</td> <td>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。</td> <td>機序不明。</td> </tr> <tr> <td>グアナチジン</td> <td>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。</td> <td></td> </tr> <tr> <td>サリチル酸剤 アスピリン等</td> <td>サリチル酸剤の血糖降下作用が考えられている。</td> <td></td> </tr> <tr> <td>β遮断剤 プロプラノロール等</td> <td>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。</td> <td></td> </tr> <tr> <td>モノアミン酸化酵素阻害剤</td> <td>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。</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	インスリン製剤 経口血糖降下剤	併用により低血糖症状が起ることがある。	併用による血糖降下作用の増強。	たん白同化ホルモン剤 メスタノロン等	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。	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。		<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>(2) インスリン製剤 経口血糖降下剤</td> <td>併用により低血糖症状が起ることがある。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。</td> <td>併用による血糖降下作用の増強。</td> </tr> <tr> <td>たん白同化ステロイド</td> <td></td> <td>機序不明。</td> </tr> <tr> <td>グアナチジン</td> <td></td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>サリチル酸剤 アスピリン等</td> <td></td> <td>サリチル酸剤の血糖降下作用が考えられている。</td> </tr> <tr> <td>β遮断剤 プロプラノロール等</td> <td></td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>モノアミン酸化酵素阻害剤</td> <td></td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	(2) インスリン製剤 経口血糖降下剤	併用により低血糖症状が起ることがある。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。	併用による血糖降下作用の増強。	たん白同化ステロイド		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。	<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>(3) アドレナリン</td> <td>併用により血糖降下作用が减弱することがある。患者の状態を十分観察しながら投与する。</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>副腎皮質ホルモン</td> <td></td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>甲状腺ホルモン</td> <td></td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>卵胞ホルモン</td> <td></td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>利尿剤</td> <td></td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>ピラジナミド</td> <td></td> <td>機序不明。</td> </tr> <tr> <td>イソニアジド</td> <td></td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>ニコチン酸</td> <td></td> <td>ニコチン酸による血糖上昇作用が考えられている。</td> </tr> <tr> <td>フェノチアジン系薬剤</td> <td></td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	(3) アドレナリン	併用により血糖降下作用が减弱することがある。患者の状態を十分観察しながら投与する。	アドレナリンによる末梢での糖利用抑制、肝での糖新生促進、インスリン分泌抑制が考えられている。	副腎皮質ホルモン		副腎皮質ホルモンによる肝での糖新生促進等が考えられている。	甲状腺ホルモン		甲状腺ホルモンは糖代謝全般に作用し血糖値を変動させると考えられている。	卵胞ホルモン		卵胞ホルモンには耐糖能を変化させ、血糖を上昇させる作用が認められている。	利尿剤		利尿剤によるカリウム喪失によりインスリン分泌の低下が考えられている。	ピラジナミド		機序不明。	イソニアジド		イソニアジドによる炭水化物代謝阻害が考えられている。	ニコチン酸		ニコチン酸による血糖上昇作用が考えられている。	フェノチアジン系薬剤		フェノチアジン系薬剤によるインスリン分泌抑制、副腎からのアドレナリン遊離が考えられている。
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																																																								
インスリン製剤 経口血糖降下剤	併用により低血糖症状が起ることがある。	併用による血糖降下作用の増強。																																																																									
たん白同化ホルモン剤 メスタノロン等	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。	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。																																																																										
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																																																									
(2) インスリン製剤 経口血糖降下剤	併用により低血糖症状が起ることがある。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。	併用による血糖降下作用の増強。																																																																									
たん白同化ステロイド		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。																																																																									
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																																																									
(3) アドレナリン	併用により血糖降下作用が减弱することがある。患者の状態を十分観察しながら投与する。	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。																																																																									
<p>(3) 血糖降下作用を減弱する薬剤</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アドレナリン</td> <td>併用により血糖降下作用が减弱することがある。患者の状態を十分観察しながら投与すること。</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>副腎皮質ホルモン</td> <td></td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>甲状腺ホルモン</td> <td></td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>卵胞ホルモン</td> <td></td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>利尿剤</td> <td></td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>ピラジナミド</td> <td></td> <td>機序不明。</td> </tr> <tr> <td>イソニアジド</td> <td></td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>ニコチン酸</td> <td></td> <td>ニコチン酸による血糖上昇作用が考えられている。</td> </tr> <tr> <td>フェノチアジン系薬剤</td> <td></td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table>	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减弱することがある。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。	<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>副腎皮質ホルモン</td> <td></td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>甲状腺ホルモン</td> <td></td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>卵胞ホルモン</td> <td></td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>利尿剤</td> <td></td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>ピラジナミド</td> <td></td> <td>機序不明。</td> </tr> <tr> <td>イソニアジド</td> <td></td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>ニコチン酸</td> <td></td> <td>ニコチン酸による血糖上昇作用が考えられている。</td> </tr> <tr> <td>フェノチアジン系薬剤</td> <td></td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	副腎皮質ホルモン		副腎皮質ホルモンによる肝での糖新生促進等が考えられている。	甲状腺ホルモン		甲状腺ホルモンは糖代謝全般に作用し血糖値を変動させると考えられている。	卵胞ホルモン		卵胞ホルモンには耐糖能を変化させ、血糖を上昇させる作用が認められている。	利尿剤		利尿剤によるカリウム喪失によりインスリン分泌の低下が考えられている。	ピラジナミド		機序不明。	イソニアジド		イソニアジドによる炭水化物代謝阻害が考えられている。	ニコチン酸		ニコチン酸による血糖上昇作用が考えられている。	フェノチアジン系薬剤		フェノチアジン系薬剤によるインスリン分泌抑制、副腎からのアドレナリン遊離が考えられている。																	
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																																																									
アドレナリン	併用により血糖降下作用が减弱することがある。患者の状態を十分観察しながら投与すること。	アドレナリンによる末梢での糖利用抑制、肝での糖新生促進、インスリン分泌抑制が考えられている。																																																																									
副腎皮質ホルモン		副腎皮質ホルモンによる肝での糖新生促進等が考えられている。																																																																									
甲状腺ホルモン		甲状腺ホルモンは糖代謝全般に作用し血糖値を変動させると考えられている。																																																																									
卵胞ホルモン		卵胞ホルモンには耐糖能を変化させ、血糖を上昇させる作用が認められている。																																																																									
利尿剤		利尿剤によるカリウム喪失によりインスリン分泌の低下が考えられている。																																																																									
ピラジナミド		機序不明。																																																																									
イソニアジド		イソニアジドによる炭水化物代謝阻害が考えられている。																																																																									
ニコチン酸		ニコチン酸による血糖上昇作用が考えられている。																																																																									
フェノチアジン系薬剤		フェノチアジン系薬剤によるインスリン分泌抑制、副腎からのアドレナリン遊離が考えられている。																																																																									
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																																																									
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。																																																																									

一般的名称	グリベンクラミド (Glibenclamide)	グリクラジド (Gliclazide)	グリメピリド (Glimepiride)																																
使用上の注意 (続き)		<b>3) 薬剤名、機序</b> <table border="1" data-bbox="694 383 1045 1720"> <thead> <tr> <th data-bbox="694 383 866 405">薬剤名</th> <th data-bbox="869 383 1045 405">機序</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="694 409 866 573">                             インスリン製剤                              インスリン抵抗性改善剤                              トログリタゾン                              塩酸ピオグリタゾン                              α-グルコシダーゼ阻害剤                              アカルボース                              ボグリボース                              ビグアナイド系薬剤                              塩酸メトホルミン等                         </td> <td data-bbox="869 409 1045 573">                             これらの薬剤の血糖降下作用による。                         </td> </tr> <tr> <td data-bbox="694 577 866 667">                             ビラゾロン系消炎剤                              ケトフェニルブタゾン等                         </td> <td data-bbox="869 577 1045 667">                             ビラゾロン系消炎剤によるスルホニル尿素系薬剤の蛋白結合の阻害、肝代謝の抑制、腎排泄の抑制が考えられている。                         </td> </tr> <tr> <td data-bbox="694 672 866 745">                             サルファ剤                              スルファメチゾール                              スルファメトキサゾール等                         </td> <td data-bbox="869 672 1045 745">                             サルファ剤によるスルホニル尿素系薬剤の蛋白結合の阻害、肝代謝の抑制等が考えられている。                         </td> </tr> <tr> <td data-bbox="694 750 866 840">                             サリチル酸剤                              アスピリン                              サザピリン等                         </td> <td data-bbox="869 750 1045 840">                             サリチル酸剤によるスルホニル尿素系薬剤の蛋白結合の阻害、サリチル酸剤の血糖降下作用が考えられている。                         </td> </tr> <tr> <td data-bbox="694 844 866 956">                             クロフィブラート                              ベザフィブラート                         </td> <td data-bbox="869 844 1045 956">                             これらの薬剤によるスルホニル尿素系薬剤の蛋白結合の阻害または腎排泄の抑制、インスリン抵抗性の減弱等が考えられている。                         </td> </tr> <tr> <td data-bbox="694 960 866 985">                             クマリン系薬剤                              ワルファリン                         </td> <td data-bbox="869 960 1045 985">                             これらの薬剤によるスルホニル尿素系薬剤の肝代謝の抑制が考えられている。                         </td> </tr> <tr> <td data-bbox="694 990 866 1014">                             クロラムフェニコール                              ミコナゾール                              フルコナゾール                         </td> <td data-bbox="869 990 1045 1014">                             これらの薬剤によるスルホニル尿素系薬剤の肝代謝の抑制が考えられている。                         </td> </tr> <tr> <td data-bbox="694 1019 866 1043">                             プロベネシド                         </td> <td data-bbox="869 1019 1045 1043">                             プロベネシドによるスルホニル尿素系薬剤の腎排泄の抑制が考えられている。                         </td> </tr> <tr> <td data-bbox="694 1048 866 1122">                             ジヒドロエルゴタミン製剤                         </td> <td data-bbox="869 1048 1045 1122">                             ジヒドロエルゴタミン製剤によるスルホニル尿素系薬剤のインスリン分泌作用の促進が考えられている。                         </td> </tr> <tr> <td data-bbox="694 1126 866 1200">                             ジソピラミド                              シベンゾリン                              ビルメノール                         </td> <td data-bbox="869 1126 1045 1200">                             これらの薬剤によるインスリン分泌の促進等が考えられている。                         </td> </tr> <tr> <td data-bbox="694 1205 866 1229">                             グアネチジン                         </td> <td data-bbox="869 1205 1045 1229">                             グアネチジンによる血糖降下作用が考えられている。                         </td> </tr> <tr> <td data-bbox="694 1234 866 1308">                             β遮断剤                              プロプラノロール                              ビンドロール等                         </td> <td data-bbox="869 1234 1045 1308">                             機序は不明であるが、アドレナリンを介した低血糖からの回復の抑制、低血糖時の交感神経症状(心悸亢進等)の不顕生化等が考えられている。                         </td> </tr> <tr> <td data-bbox="694 1312 866 1386">                             モノアミン酸化酵素阻害剤                         </td> <td data-bbox="869 1312 1045 1386">                             機序は不明であるが、モノアミン酸化酵素阻害剤によるインスリン分泌の促進、肝での糖新生抑制が考えられている。                         </td> </tr> <tr> <td data-bbox="694 1391 866 1464">                             三環系抗うつ剤                              イミプラミン                              ノルトリプチリン等                         </td> <td data-bbox="869 1391 1045 1464">                             機序は不明であるが、三環系抗うつ剤による低血糖に対する反応の変化、末梢でのインスリン感受性促進が考えられている。                         </td> </tr> <tr> <td data-bbox="694 1469 866 1543">                             テトラサイクリン系抗生物質                              テトラサイクリン                              ドキシサイクリン等                         </td> <td data-bbox="869 1469 1045 1543">                             機序は不明である。                         </td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名	機序	インスリン製剤 インスリン抵抗性改善剤 トログリタゾン 塩酸ピオグリタゾン α-グルコシダーゼ阻害剤 アカルボース ボグリボース ビグアナイド系薬剤 塩酸メトホルミン等	これらの薬剤の血糖降下作用による。	ビラゾロン系消炎剤 ケトフェニルブタゾン等	ビラゾロン系消炎剤によるスルホニル尿素系薬剤の蛋白結合の阻害、肝代謝の抑制、腎排泄の抑制が考えられている。	サルファ剤 スルファメチゾール スルファメトキサゾール等	サルファ剤によるスルホニル尿素系薬剤の蛋白結合の阻害、肝代謝の抑制等が考えられている。	サリチル酸剤 アスピリン サザピリン等	サリチル酸剤によるスルホニル尿素系薬剤の蛋白結合の阻害、サリチル酸剤の血糖降下作用が考えられている。	クロフィブラート ベザフィブラート	これらの薬剤によるスルホニル尿素系薬剤の蛋白結合の阻害または腎排泄の抑制、インスリン抵抗性の減弱等が考えられている。	クマリン系薬剤 ワルファリン	これらの薬剤によるスルホニル尿素系薬剤の肝代謝の抑制が考えられている。	クロラムフェニコール ミコナゾール フルコナゾール	これらの薬剤によるスルホニル尿素系薬剤の肝代謝の抑制が考えられている。	プロベネシド	プロベネシドによるスルホニル尿素系薬剤の腎排泄の抑制が考えられている。	ジヒドロエルゴタミン製剤	ジヒドロエルゴタミン製剤によるスルホニル尿素系薬剤のインスリン分泌作用の促進が考えられている。	ジソピラミド シベンゾリン ビルメノール	これらの薬剤によるインスリン分泌の促進等が考えられている。	グアネチジン	グアネチジンによる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 ビンドロール等	機序は不明であるが、アドレナリンを介した低血糖からの回復の抑制、低血糖時の交感神経症状(心悸亢進等)の不顕生化等が考えられている。	モノアミン酸化酵素阻害剤	機序は不明であるが、モノアミン酸化酵素阻害剤によるインスリン分泌の促進、肝での糖新生抑制が考えられている。	三環系抗うつ剤 イミプラミン ノルトリプチリン等	機序は不明であるが、三環系抗うつ剤による低血糖に対する反応の変化、末梢でのインスリン感受性促進が考えられている。	テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン ドキシサイクリン等	機序は不明である。	
		薬剤名	機序																																
		インスリン製剤 インスリン抵抗性改善剤 トログリタゾン 塩酸ピオグリタゾン α-グルコシダーゼ阻害剤 アカルボース ボグリボース ビグアナイド系薬剤 塩酸メトホルミン等	これらの薬剤の血糖降下作用による。																																
		ビラゾロン系消炎剤 ケトフェニルブタゾン等	ビラゾロン系消炎剤によるスルホニル尿素系薬剤の蛋白結合の阻害、肝代謝の抑制、腎排泄の抑制が考えられている。																																
		サルファ剤 スルファメチゾール スルファメトキサゾール等	サルファ剤によるスルホニル尿素系薬剤の蛋白結合の阻害、肝代謝の抑制等が考えられている。																																
		サリチル酸剤 アスピリン サザピリン等	サリチル酸剤によるスルホニル尿素系薬剤の蛋白結合の阻害、サリチル酸剤の血糖降下作用が考えられている。																																
		クロフィブラート ベザフィブラート	これらの薬剤によるスルホニル尿素系薬剤の蛋白結合の阻害または腎排泄の抑制、インスリン抵抗性の減弱等が考えられている。																																
		クマリン系薬剤 ワルファリン	これらの薬剤によるスルホニル尿素系薬剤の肝代謝の抑制が考えられている。																																
		クロラムフェニコール ミコナゾール フルコナゾール	これらの薬剤によるスルホニル尿素系薬剤の肝代謝の抑制が考えられている。																																
		プロベネシド	プロベネシドによるスルホニル尿素系薬剤の腎排泄の抑制が考えられている。																																
		ジヒドロエルゴタミン製剤	ジヒドロエルゴタミン製剤によるスルホニル尿素系薬剤のインスリン分泌作用の促進が考えられている。																																
		ジソピラミド シベンゾリン ビルメノール	これらの薬剤によるインスリン分泌の促進等が考えられている。																																
		グアネチジン	グアネチジンによる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 ビンドロール等	機序は不明であるが、アドレナリンを介した低血糖からの回復の抑制、低血糖時の交感神経症状(心悸亢進等)の不顕生化等が考えられている。																																
		モノアミン酸化酵素阻害剤	機序は不明であるが、モノアミン酸化酵素阻害剤によるインスリン分泌の促進、肝での糖新生抑制が考えられている。																																
		三環系抗うつ剤 イミプラミン ノルトリプチリン等	機序は不明であるが、三環系抗うつ剤による低血糖に対する反応の変化、末梢でのインスリン感受性促進が考えられている。																																
		テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン ドキシサイクリン等	機序は不明である。																																

一般的名称	メトホルミン塩酸塩 (Metformin Hydrochloride)	メトホルミン塩酸塩 (Metformin Hydrochloride)	ブホルミン塩酸塩 (Buformin Hydrochloride)						
使用上の注意 (続き)	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="335 380 430 414">薬剤名等</th> <th data-bbox="430 380 534 414">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="534 380 662 414">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="335 414 430 660">(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</td> <td data-bbox="430 414 534 660">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。</td> <td data-bbox="534 414 662 660">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。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	(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。		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子							
(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。							

一般的名称	グリベンクラミド (Glibenclamide)	グリクラジド (Gliclazide)	グリメピリド (Glimepiride)																						
使用上の注意 (続き)		<p>(2) 血糖降下作用を減弱する薬剤</p> <p>1) 臨床症状: 血糖降下作用の減弱による高血糖症状(嘔気・嘔吐, 脱水, 呼気のアセトン臭等)が起こることがある。</p> <p>2) 措置方法: 併用する場合は, 血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。</p> <p>3) 薬剤名, 機序</p> <table border="1" data-bbox="699 640 1035 1442"> <thead> <tr> <th>薬剤名</th> <th>機序</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アドレナリン</td> <td>アドレナリンによる末梢でのブドウ糖の取り込み抑制, 肝での糖新生促進, インスリン分泌の抑制が考えられている。</td> </tr> <tr> <td>副腎皮質ホルモン</td> <td>副腎皮質ホルモンによる肝での糖新生促進, 末梢でのインスリン感受性低下等が考えられている。</td> </tr> <tr> <td>甲状腺ホルモン 乾燥甲状腺 リオチロニン レボチロキシン</td> <td>甲状腺ホルモンによる腸管でのブドウ糖吸収促進, 肝での糖新生促進等が考えられている。</td> </tr> <tr> <td>利尿剤 トリクロルメチアジド ヒドロクロロチアジド フロセミド等</td> <td>利尿剤によるインスリン分泌抑制, 末梢でのインスリン感受性低下等が考えられている。</td> </tr> <tr> <td>フェニトイン</td> <td>フェニトインによるインスリン分泌抑制が考えられている。</td> </tr> <tr> <td>リファンピシン</td> <td>リファンピシンによるスルホニル尿素系薬剤の肝代謝の促進が考えられている。</td> </tr> <tr> <td>イソニアジド ニコチン酸</td> <td>これらの薬剤による血糖上昇作用が考えられている。</td> </tr> <tr> <td>卵巣ホルモン エチニルエストラジ オール エストリオール等</td> <td>機序不明であるが, 卵巣ホルモンによるコルチゾール分泌変化, 組織での糖利用変化, 成長ホルモンの過剰産生, 肝機能の変化, 末梢でのインスリン感受性低下等が考えられている。</td> </tr> <tr> <td>フェノチアジン系薬剤 クロルプロマジン等</td> <td>機序不明であるが, クロルプロマジン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。</td> </tr> <tr> <td>ピラジナミド</td> <td>機序不明である。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名	機序	アドレナリン	アドレナリンによる末梢でのブドウ糖の取り込み抑制, 肝での糖新生促進, インスリン分泌の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, 末梢でのインスリン感受性低下等が考えられている。	甲状腺ホルモン 乾燥甲状腺 リオチロニン レボチロキシン	甲状腺ホルモンによる腸管でのブドウ糖吸収促進, 肝での糖新生促進等が考えられている。	利尿剤 トリクロルメチアジド ヒドロクロロチアジド フロセミド等	利尿剤によるインスリン分泌抑制, 末梢でのインスリン感受性低下等が考えられている。	フェニトイン	フェニトインによるインスリン分泌抑制が考えられている。	リファンピシン	リファンピシンによるスルホニル尿素系薬剤の肝代謝の促進が考えられている。	イソニアジド ニコチン酸	これらの薬剤による血糖上昇作用が考えられている。	卵巣ホルモン エチニルエストラジ オール エストリオール等	機序不明であるが, 卵巣ホルモンによるコルチゾール分泌変化, 組織での糖利用変化, 成長ホルモンの過剰産生, 肝機能の変化, 末梢でのインスリン感受性低下等が考えられている。	フェノチアジン系薬剤 クロルプロマジン等	機序不明であるが, クロルプロマジン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。	ピラジナミド	機序不明である。	
薬剤名	機序																								
アドレナリン	アドレナリンによる末梢でのブドウ糖の取り込み抑制, 肝での糖新生促進, インスリン分泌の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, 末梢でのインスリン感受性低下等が考えられている。																								
甲状腺ホルモン 乾燥甲状腺 リオチロニン レボチロキシン	甲状腺ホルモンによる腸管でのブドウ糖吸収促進, 肝での糖新生促進等が考えられている。																								
利尿剤 トリクロルメチアジド ヒドロクロロチアジド フロセミド等	利尿剤によるインスリン分泌抑制, 末梢でのインスリン感受性低下等が考えられている。																								
フェニトイン	フェニトインによるインスリン分泌抑制が考えられている。																								
リファンピシン	リファンピシンによるスルホニル尿素系薬剤の肝代謝の促進が考えられている。																								
イソニアジド ニコチン酸	これらの薬剤による血糖上昇作用が考えられている。																								
卵巣ホルモン エチニルエストラジ オール エストリオール等	機序不明であるが, 卵巣ホルモンによるコルチゾール分泌変化, 組織での糖利用変化, 成長ホルモンの過剰産生, 肝機能の変化, 末梢でのインスリン感受性低下等が考えられている。																								
フェノチアジン系薬剤 クロルプロマジン等	機序不明であるが, クロルプロマジン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。																								
ピラジナミド	機序不明である。																								

一般的名称	メトホルミン塩酸塩 (Metformin Hydrochloride)	メトホルミン塩酸塩 (Metformin Hydrochloride)	ブホルミン塩酸塩 (Buformin Hydrochloride)
<p>使用上の注意 (続き)</p>	<p>4. 副作用 本剤の承認時までの臨床試験において、640 例中 409 例 (63.9%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は下痢 (40.9%)、悪心 (15.2%)、食欲不振 (12.3%)、腹痛 (10.5%) 等であった。(承認時) メトホルミン塩酸塩錠 (承認用量 500~750 mg/日) の使用成績調査 (調査期間: 2002 年 1 月~2004 年 3 月) において、1175 例中 118 例 (10.0%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、下痢 18 件 (1.5%)、嘔気 13 件 (1.1%) 等であった。</p> <p>(1) 重大な副作用<sup>注1)</sup> 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。特に、投与開始初期、投与量を増加した場合には乳酸アシドーシスが発生しやすいので注意すること。 2) 低血糖 (1~5%未満) 低血糖症状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、<math>\alpha</math>-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。</p>	<p>4. 副作用 承認時以降に実施した調査 (調査期間: 2002 年 1 月~2004 年 3 月) の結果、総症例 1175 例中 118 例 (10.0%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、下痢 18 件 (1.5%)、嘔気 13 件 (1.1%) 等であった。</p> <p>(1) 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ので、悪心、嘔吐、腹痛、下痢等の胃腸症状、倦怠感、筋肉痛、過呼吸等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、乳酸の測定結果などを待つことなく適切な処置を行うこと。特に、投与開始初期、投与量を増加した場合には乳酸アシドーシスが発生しやすいので注意すること。 2) 低血糖 (頻度不明) ビグアナイド系薬剤で重篤かつ遷延性の低血糖症があらわれたとの報告があるので、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、<math>\alpha</math>-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。</p>	<p>ブホルミン塩酸塩 (Buformin Hydrochloride)</p>

一般的 名称	グリベンクラミド (Glibenclamide)	グリクラジド (Gliclazide)	グリメピリド (Glimepiride)
使用上の 注意 (続き)		<p>4. 副作用</p> <p>承認までの臨床試験 723 例および使用成績調査 6,102 例の合計 6,825 例中、低血糖症状は 131 例(1.9%)にみられた。低血糖症状以外の副作用は 127 例(1.9%)にみられた。その主なものは、皮膚そう痒感(0.3%)、発疹(0.3%)等の過敏症状、ALT(GPT)上昇(0.3%)、AST(GOT)上昇(0.2%)等であった。(再審査終了時)</p> <p>(1)重大な副作用</p> <p>1) 低血糖(1.9%) 脱力感、高度の空腹感、発汗等(初期症状として)が、また、心悸亢進、振戦、頭痛、知覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、意識障害、痙れん等があらわれることがある。なお、徐々に進行する低血糖では、精神障害、意識障害等が主である場合があるので注意すること。また、本剤の投与により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、<math>\alpha</math>-グルコシダーゼ阻害剤(アカルボース、ボグリボース)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。</p> <p>2) 無顆粒球症(0.1%未満) 無顆粒球症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。</p> <p>3) 肝機能障害、黄疸(0.1%未満) AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP の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。</p>	

一般的名称	メトホルミン塩酸塩 (Metformin Hydrochloride)	メトホルミン塩酸塩 (Metformin Hydrochloride)	ブホルミン塩酸塩 (Buformin Hydrochloride)																																																																				
使用上の注意 (続き)	<p>3) 肝機能障害、黄疸（頻度不明） AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、<math>\gamma</math>-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。</p> <p>(2) その他の副作用<sup>注1)</sup> 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。</p> <table border="1" data-bbox="343 891 662 1541"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>1~5%未満</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>消化器<sup>注2)</sup></td> <td>下痢(15.5%)、悪心</td> <td>食欲不振、消化不良、嘔吐、腹痛</td> <td>腹部膨満感、便秘、胃炎、胃腸障害、放屁増加</td> <td></td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td></td> <td>貧血、白血球増加、好酸球増加、白血球減少、血小板減少</td> <td></td> </tr> <tr> <td>過敏症<sup>注3)</sup></td> <td></td> <td></td> <td>発疹、そう痒</td> <td></td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td>肝機能異常</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td></td> <td></td> <td>BUN 上昇、クレアチニン上昇</td> <td></td> </tr> <tr> <td>代謝異常</td> <td></td> <td>乳酸上昇</td> <td>CK(CPK)上昇、血中カリウム上昇、血中尿酸増加</td> <td>ケトシス</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td></td> <td>味覚異常、頭痛、浮腫、全身倦怠感<sup>注2)</sup>、眠気、めまい・ふらつき、動悸、発汗、脱力感、空腹感、ビタミン B<sub>12</sub> 減少<sup>注4)</sup></td> <td>筋肉痛<sup>注2)</sup></td> </tr> </tbody> </table> <p>注 1) 頻度は本剤の承認までの臨床試験及びメトホルミン塩酸塩錠の使用成績調査の集計結果による。 注 2) 乳酸アシドーシスの初期症状であることもあるので注意すること。 注 3) 発現した場合は投与を中止すること。 注 4) 長期使用によりビタミン B<sub>12</sub> の吸収不良があらわれることがある。</p>		5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明	消化器 <sup>注2)</sup>	下痢(15.5%)、悪心	食欲不振、消化不良、嘔吐、腹痛	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 <sup>注3)</sup>			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	ケトシス	その他			味覚異常、頭痛、浮腫、全身倦怠感 <sup>注2)</sup> 、眠気、めまい・ふらつき、動悸、発汗、脱力感、空腹感、ビタミン B <sub>12</sub> 減少 <sup>注4)</sup>	筋肉痛 <sup>注2)</sup>	<p>3) 肝機能障害、黄疸（頻度不明） AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、<math>\gamma</math>-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。</p> <p>(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。</p> <table border="1" data-bbox="694 891 1029 1205"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.1~5%未満</th> <th>0.1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>消化器<sup>注1)</sup></td> <td>食欲不振、悪心、下痢、消化不良、便秘、腹痛</td> <td>腹部膨満感</td> <td>嘔吐</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td>貧血</td> <td>血小板減少</td> <td>白血球減少</td> </tr> <tr> <td>過敏症<sup>注2)</sup></td> <td>発疹</td> <td>そう痒</td> <td></td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>肝機能異常</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>代謝異常</td> <td></td> <td>CK(CPK)上昇</td> <td>ケトシス</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>全身倦怠感<sup>注1)</sup>、眠気、めまい・ふらつき</td> <td>味覚異常、頭痛、浮腫</td> <td>頭痛、筋肉痛<sup>注1)</sup></td> </tr> </tbody> </table> <p>※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。 ※2)：発現した場合は投与を中止すること。</p>		0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明	消化器 <sup>注1)</sup>	食欲不振、悪心、下痢、消化不良、便秘、腹痛	腹部膨満感	嘔吐	血液	貧血	血小板減少	白血球減少	過敏症 <sup>注2)</sup>	発疹	そう痒		肝臓	肝機能異常			代謝異常		CK(CPK)上昇	ケトシス	その他	全身倦怠感 <sup>注1)</sup> 、眠気、めまい・ふらつき	味覚異常、頭痛、浮腫	頭痛、筋肉痛 <sup>注1)</sup>	
	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明																																																																			
消化器 <sup>注2)</sup>	下痢(15.5%)、悪心	食欲不振、消化不良、嘔吐、腹痛	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 <sup>注3)</sup>			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	ケトシス																																																																			
その他			味覚異常、頭痛、浮腫、全身倦怠感 <sup>注2)</sup> 、眠気、めまい・ふらつき、動悸、発汗、脱力感、空腹感、ビタミン B <sub>12</sub> 減少 <sup>注4)</sup>	筋肉痛 <sup>注2)</sup>																																																																			
	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明																																																																				
消化器 <sup>注1)</sup>	食欲不振、悪心、下痢、消化不良、便秘、腹痛	腹部膨満感	嘔吐																																																																				
血液	貧血	血小板減少	白血球減少																																																																				
過敏症 <sup>注2)</sup>	発疹	そう痒																																																																					
肝臓	肝機能異常																																																																						
代謝異常		CK(CPK)上昇	ケトシス																																																																				
その他	全身倦怠感 <sup>注1)</sup> 、眠気、めまい・ふらつき	味覚異常、頭痛、浮腫	頭痛、筋肉痛 <sup>注1)</sup>																																																																				

一般的 名称	グリベンクラミド (Glibenclamide)	グリクラジド (Gliclazide)	グリメピリド (Glimepiride)																												
使用上の 注意 (続き)		<p>(2)その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="695 775 751 801">分類</th> <th data-bbox="756 775 855 813">0.1~5%未 満</th> <th data-bbox="860 775 943 801">0.1%未満</th> <th data-bbox="948 775 1031 801">頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="695 819 751 846">血液</td> <td data-bbox="756 819 855 846"></td> <td data-bbox="860 819 943 857">貧血, 白 血球減少</td> <td data-bbox="948 819 1031 846">血小板減少</td> </tr> <tr> <td data-bbox="695 864 751 891">肝臓</td> <td data-bbox="756 864 855 902">AST(GOT), ALT(GPT), ALPの上昇</td> <td data-bbox="860 864 943 891"></td> <td data-bbox="948 864 1031 891"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="695 920 751 947">腎臓</td> <td data-bbox="756 920 855 947"></td> <td data-bbox="860 920 943 958">BUNの上 昇</td> <td data-bbox="948 920 1031 958">血清クレア チニンの上 昇</td> </tr> <tr> <td data-bbox="695 976 751 1003">消化器</td> <td data-bbox="756 976 855 1014">悪心, 嘔吐, 食欲不振</td> <td data-bbox="860 976 943 1014">胃腸満感, 便秘, 下 痢, 腹痛</td> <td data-bbox="948 976 1031 1003"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="695 1032 751 1059">過敏症</td> <td data-bbox="756 1032 855 1070">皮膚そう痒 感, 発疹</td> <td data-bbox="860 1032 943 1070">光線過敏 症</td> <td data-bbox="948 1032 1031 1059"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="695 1077 751 1104">その他</td> <td data-bbox="756 1077 855 1115">頭重, めまい</td> <td data-bbox="860 1077 943 1115">頭痛, 熱 感</td> <td data-bbox="948 1077 1031 1104">脱毛</td> </tr> </tbody> </table>	分類	0.1~5%未 満	0.1%未満	頻度不明	血液		貧血, 白 血球減少	血小板減少	肝臓	AST(GOT), ALT(GPT), ALPの上昇			腎臓		BUNの上 昇	血清クレア チニンの上 昇	消化器	悪心, 嘔吐, 食欲不振	胃腸満感, 便秘, 下 痢, 腹痛		過敏症	皮膚そう痒 感, 発疹	光線過敏 症		その他	頭重, めまい	頭痛, 熱 感	脱毛	
分類	0.1~5%未 満	0.1%未満	頻度不明																												
血液		貧血, 白 血球減少	血小板減少																												
肝臓	AST(GOT), ALT(GPT), ALPの上昇																														
腎臓		BUNの上 昇	血清クレア チニンの上 昇																												
消化器	悪心, 嘔吐, 食欲不振	胃腸満感, 便秘, 下 痢, 腹痛																													
過敏症	皮膚そう痒 感, 発疹	光線過敏 症																													
その他	頭重, めまい	頭痛, 熱 感	脱毛																												

一般的 名称	メトホルミン塩酸塩 (Metformin Hydrochloride)	メトホルミン塩酸塩 (Metformin Hydrochloride)	ブホルミン塩酸塩 (Buformin Hydrochloride)
使用上の 注意 (続き)	<p>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、乳酸アシドーシスがあらわれやすいので、本剤の投与前、投与開始後は定期的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。特に、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、慎重に患者の状態を観察すること。〔本剤はほとんど代謝されず、未変化体のまま尿中に排泄される（「薬物動態」の項参照）。また、肝機能の低下により乳酸の代謝能が低下する。〕</p>	<p>5. 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ので、高齢者には投与しないこと。</p>	
	<p>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<sup>1)</sup>。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。〕</p>	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 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。〔動物実験で催奇形作用が報告されており、また妊婦は乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕</p>	
	<p>7. 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。</p>	<p>7. 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。</p>	
	<p>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。</p>	<p>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。</p>	

一般的名称	グリベンクラミド (Glibenclamide)	グリクラジド (Gliclazide)	グリメピリド (Glimepiride)
使用上の注意 (続き)		<p>5. 高齢者への投与 少量から投与を開始し、定期的 に検査を行うなど慎重に投与す ること。〔高齢者では、生理機能 が低下していることが多く、低 血糖があらわれやすい。〕</p> <p>6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投 与 (1) 妊婦または妊娠している可 能性のある婦人には投与しない こと。〔スルホニル尿素系薬剤 は胎盤を通過することが報告さ れており、新生児の低血糖、ま た、巨大児が認められている。〕 (2) 授乳中の婦人に投与する場 合には、授乳を中止させること。 〔他のスルホニル尿素系薬剤で 母乳中への移行が報告されてい る。〕</p> <p>7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立し ていない。</p> <p>8. 過量投与 徴候・症状 低血糖が起こる。 〔「副作用」(1)-1)の項参照〕 処置 (1)意識障害がない場合：本剤の 投与により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、<math>\alpha</math>-グルコシダーゼ阻害剤 (アカルボース、ボグリボース) 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。 (2)意識障害がある場合：ブドウ 糖液を静脈内注射する。 (3)その他：血糖上昇ホルモンと してのグルカゴン投与も有効で ある。</p>	

一般的名称	メトホルミン塩酸塩 (Metformin Hydrochloride)	メトホルミン塩酸塩 (Metformin Hydrochloride)	ブホルミン塩酸塩 (Buformin Hydrochloride)
使用上の注意 (続き)	<p>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。〕</p>	<p>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。)</p>	
	<p>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。</p>	<p>10. その他の注意 (1) ビグアナイド系薬剤（フェンホルミン 1 日 100mg）を長期間継続使用した場合、食事療法単独の場合と比較して心臓・血管系障害による死亡率が有意に高かったとの報告がある。一方、メトホルミンを肥満を伴う 2 型糖尿病患者に長期間使用した場合、食事療法を主体とした治療の場合と比較して、心筋梗塞、死亡等を有意に減少させたとの報告がある。 (2) 長期投与によりビタミン B<sub>12</sub> の吸収不良があらわれることがある。 (3) 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。</p>	
添付文書の 作成年月	—	2009 年 8 月改訂	

一般的 名称	グリベンクラミド (Glibenclamide)	グリクラジド (Gliclazide)	グリメピリド (Glimepiride)
使用上の 注意 (続き)		<p>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。〕</p> <p>10. その他の注意 (1)スルホニル尿素系薬剤(トルブタミド1日1.5g)を長期間継続投与した場合、食事療法単独の場合と比較して心臓・血管系障害による死亡率が有意に高かったとの報告がある。 (2)インスリンまた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。</p>	
添付文書 の 作成年月		2009年8月改訂	

添付文書（案） ※最新の添付文書を参照のこと。

20XX 年 X 月作成

日本標準商品分類番号
873962

承認番号	
薬価収載	
販売開始	

劇薬  
処方せん医薬品<sup>注)</sup>

ビグアナイド系経口血糖降下剤  
日本薬局方 メトホルミン塩酸塩錠  
メトグルコ<sup>®</sup>錠 250 mg  
METGLUCO<sup>®</sup>

貯 法：室温保存

使用期限：外箱等に記載

注) 注意－医師等の処方せん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。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「高齢者への投与」の項参照〕

**禁忌（次の患者には投与しないこと）**

- (1) 次に示す状態の患者〔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) 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〕
  - 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) 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〕
  - 5) 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。〕
  - 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
- (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

**■組成・性状**

販売名	メトグルコ錠 250 mg		
有効成分	1錠中メトホルミン塩酸塩 250 mg		
添加物	ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 400、マクロゴール 6000、タルク		
色・剤形	白色～帯黄白色の割線入りのフィルムコート錠		
外形			
大きさ	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
	9.1	4.0	270.5
識別コード	DS 271		

## ■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 500 mg 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 750～1,500 mg 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2,250 mg 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）

次に掲げる患者又は状態

- (1) 不規則な食事摂取、食事摂取量の不足〔低血糖を起こすおそれがある。〕
- (2) 激しい筋肉運動〔低血糖を起こすおそれがある。〕
- (3) 軽度の腎機能障害〔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〕
- (4) 軽度～中等度の肝機能障害〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。重要な基本的注意〕の項参照〕
- (5) 感染症〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。〕
- (6) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- (7) 「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。〕
- (8) 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、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、乳酸アシドーシス及び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徹底させること。
- (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) 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する可能性があるため、本剤投与中は定期的に腎機能（eGFR、血清クレアチニン値など）を確認すること。（「薬物動態」、「臨床成績」の項参照）

- (4) 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。（「臨床成績」の項参照）
- (5) 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。
- (6) 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。
- (7) 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、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) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、体重の推移、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。

### 3. 相互作用

本剤はほとんど代謝されず、未変化体のまま尿中に排泄される。〔「薬物動態」の項参照〕

#### 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。	

	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
<b>(2)血糖降下作用を増強する薬剤</b>			
	インスリン製剤 経口血糖降下剤	併用により低血糖症状が起こることがある。 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、 $\alpha$ -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 <b>ブドウ糖</b> 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 メスタノロン 等		機序不明。
	グアネチジン		グアネ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。
	$\beta$ 遮断剤 プロプラノロール 等		$\beta$ 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。
<b>(3)血糖降下作用を減弱する薬剤</b>			
	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。	
<b>(4)</b>	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

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

メトホルミン塩酸塩錠 (承認用量 500~750 mg/日) の使用成績調査 (調査期間: 2002 年 1 月~2004 年 3 月) において、1175 例中 118 例 (10.0%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、下痢 18 件 (1.5%)、嘔気 13 件 (1.1%) 等であった。

##### (1) 重大な副作用<sup>注1)</sup>

###### 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。特に、投与開始初期、投与量を増加した場合には乳酸アシドーシスが発生しやすいので注意すること。

###### 2) 低血糖 (1~5%未満)

低血糖症状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ヨ糖を投与し、 $\alpha$ -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)、ALP、 $\gamma$ -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。

## (2) その他の副作用<sup>注1)</sup>

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

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
消化器 <sup>注2)</sup>	下痢 (15.5%)、 悪心	食欲不振、消化不 良、嘔吐、腹痛	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 <sup>注3)</sup>			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	ケトーシス
その他			味覚異常、頭重、頭 痛、浮腫、全身倦怠 感 <sup>注2)</sup> 、眠気、めまい ・ふらつき、動悸、発 汗、脱力感、空腹感、 ビタミンB <sub>12</sub> 減少 <sup>注4)</sup>	筋肉痛 <sup>注2)</sup>

注1) 頻度は本剤の承認までの臨床試験及びメトホルミン塩酸塩錠の使用成績調査の集計結果による。

注2) 乳酸アシドーシスの初期症状であることもあるので注意すること。

注3) 発現した場合は投与を中止すること。

注4) 長期使用によりビタミンB<sub>12</sub>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、乳酸アシドーシスがあらわれやすいので、本剤の投与前、投与開始後は定期的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。特に、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、慎重に患者の状態を観察すること。〔本剤はほとんど代謝されず、未変化体のまま尿中に排泄される（「薬物動態」の項参照）。また、肝機能の低下により乳酸の代謝能が低下する。〕

## 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<sup>1)</sup>。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

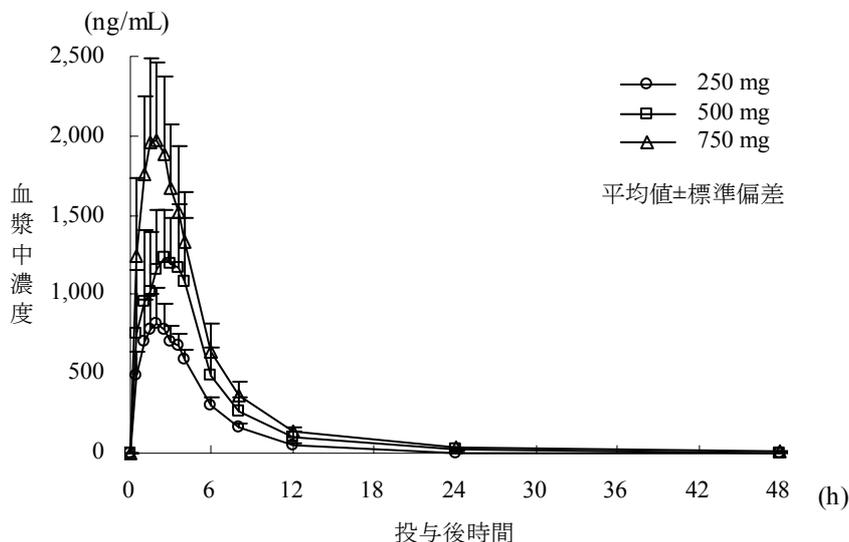
インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起りやすいとの報告がある。

## ■薬物動態

### 1. 血漿中濃度

#### (1) 単回投与

健康成人男性にメトホルミン塩酸塩を空腹時に単回経口投与したときの血漿中メトホルミン濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである。



投与量	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-48</sub> (ng·h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)
250 mg (6 例)	1.9 ± 1.1	898 ± 168	4,861 ± 577	2.9 ± 0.6
500 mg (6 例)	2.3 ± 0.9	1,341 ± 329	8,019 ± 2,347	4.0 ± 1.4
750 mg (12 例)	2.1 ± 0.7	2,163 ± 517	11,802 ± 2,221	4.7 ± 1.7

平均値±標準偏差

#### (2) 食事の影響

健康成人男性 12 例にメトホルミン塩酸塩 750 mg を食後に単回経口投与したとき、空腹時投与に比べて C<sub>max</sub> が約 20% 低下したが、AUC<sub>0-48</sub> 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 500 mg 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る。

投与時期	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)
食直前 (12 例)	1.5 ± 0.6	1,060 ± 237	6,186 ± 1,249	4.5 ± 0.8
食後 (12 例)	3.4 ± 0.6	1,014 ± 162	6,486 ± 823	4.0 ± 0.5

平均値±標準偏差

#### (3) 反復投与

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

#### (4) 生物学的利用率 (外国人データ)

健康成人 3 例に単回経口投与したときの生物学的利用率は 60.6%であった<sup>2)</sup>。

## 2. 血漿蛋白結合率

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

## 3. 代謝・排泄

本剤はほとんど代謝されず、未変化体のまま尿中に排泄される。健康成人 (外国人) 3 例にメトホルミン塩酸塩 500 mg 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<sup>2)</sup>。メトホルミンは、主要な CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) の代謝活性に影響を与えなかった (in vitro)。また、ヒトのトランスポーター発現細胞 (hOAT1、hOAT2、hOAT3、hOAT4、hOCT1、hOCT2、hOCT3) を用いて検討した結果、hOCT2 が高い輸送能を示したことから、本剤は主に hOCT2 を介して尿中に排泄されると考えられた。

## 4. 高齢者

健康高齢者男性 (65 歳以上、クレアチニンクリアランス : >60 mL/min) 及び健康非高齢者男性 (20 歳以上 40 歳未満、クレアチニンクリアランス : >90 mL/min) にメトホルミン塩酸塩 500 mg 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る。

	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-48</sub> (ng·h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)
健康高齢者 (12 例)	2.5 ± 1.1	1,935 ± 633	14,236 ± 3,927	4.5 ± 1.0
健康非高齢者 (6 例)	2.9 ± 1.3	1,204 ± 367	8,907 ± 2,325	3.5 ± 0.6

平均値±標準偏差

## 5. 腎機能障害患者 (外国人データ)

外国人の腎機能障害者 (クレアチニンクリアランス : ≤90 mL/min) にメトホルミン塩酸塩を単回で静脈内あるいは経口投与した場合、腎機能正常者 (クレアチニンクリアランス : >90 mL/min) と比較して C<sub>max</sub> の上昇、AUC の増加、T<sub>1/2</sub> の延長、見かけの全身クリアランス及び腎クリアランスの減少がみられた<sup>3)、4)</sup>。

## 6. 薬物相互作用

### (1) シメチジンとの併用 (外国人データ)

健康成人に対し本剤とシメチジンを併用した場合、シメチジンの薬物動態には影響がみられなかったものの、メトホルミンの C<sub>max</sub> が約 60%上昇し、AUC<sub>0-24</sub> が約 40%増加した。

### (2) その他の薬剤との併用 (外国人データ)

2 型糖尿病患者に対し本剤とグリベンクラミドを併用した場合、グリベンクラミドの C<sub>max</sub> が約 37%低下し、AUC<sub>0-∞</sub> が約 22%減少した。健康成人に対し本剤とニフェジピンを併用し

た場合、メトホルミンの  $C_{max}$  が約 21%上昇し、 $AUC_{0-24}$  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  $C_{max}$  が約 22%上昇し、フロセミドの  $C_{max}$  が約 31%低下し、 $AUC_{0-36}$  が約 12%減少した。プロプラノロール及びイブプロフェンを併用した場合は薬物動態パラメータに影響はなかった。いずれの薬剤も併用により薬物動態に臨床的意義のある薬物相互作用はみられなかった。

## ■臨床成績

2 型糖尿病患者（血清クレアチニン値：男性 1.3 mg/dL 未満、女性 1.2 mg/dL 未満、AST(GOT) 又は ALT(GPT)：基準値上限の 2.5 倍未満）を対象とした二重盲検比較試験を含む各種臨床試験において、 $HbA_{1c}$  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。

長期投与試験（165 例、54 週間投与）でも、 $HbA_{1c}$  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、 $HbA_{1c}$  値 6.5%未満の割合は投与開始 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。

治療効果不十分例を対象とした二重盲検比較試験の結果は以下のとおりである。

### (1) 食事療法・運動療法で効果不十分な 2 型糖尿病

1 回 250 mg 又は 500 mg を 1 日 3 回毎食後に 14 週間（投与開始 1 週間は 1 回 250 mg を 1 日 2 回）投与した結果、 $HbA_{1c}$  値はそれぞれ  $0.67 \pm 0.63\%$ （106 例、平均値 $\pm$ 標準偏差）、 $1.07 \pm 0.67\%$ （106 例、平均値 $\pm$ 標準偏差）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

1 回 250 mg 又は 500 mg を 1 日 3 回毎食後に 14 週間（投与開始 1 週間は 1 回 250 mg を 1 日 2 回）投与した結果、 $HbA_{1c}$  値はそれぞれ  $0.73 \pm 0.67\%$ （102 例、平均値 $\pm$ 標準偏差）、 $1.21 \pm 0.74\%$ （103 例、平均値 $\pm$ 標準偏差）低下した。

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

## ■薬効薬理

### 1. 血糖降下作用

肥満を呈する糖尿病モデル動物である *db/db* マウスにおいて、血糖値の低下作用及び  $HbA_{1c}$  値の増加抑制作用を示す。

### 2. 作用機序<sup>5)</sup>

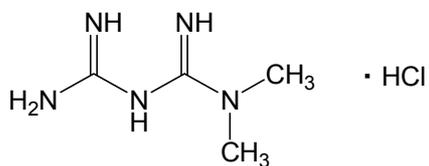
主に肝臓における糖新生を抑制し、膵  $\beta$  細胞のインスリン分泌を介することなく血糖降下作用を示す。また、末梢組織における糖取り込みの促進、小腸における糖吸収の抑制等も知られている。

### ■有効成分に関する理化学的知見

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

化学名：1,1-Dimethylbiguanide monohydrochloride

構造式：



分子式：C<sub>4</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>·HCl

分子量：165.62

性 状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。水に溶けやすく、酢酸 (100) にやや溶けにくく、エタノール (99.5) に溶けにくい。

融 点：約 221°C (分解)

### ■取扱い上の注意

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

### ■包装 (案)

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

[バラ] 500 錠

### ■主要文献

- 1) Tuchman-Duplessis, H. et al. : Compt. Rend., 253 : 321,1961
- 2) Pentikäinen, P.J. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 16 : 195,1979
- 3) Sambol N.C. et al. : J.Clin.Pharmacol.35 : 1094,1995
- 4) Sirtori C.R. et al. : Clin.Pharmacol.Ther.24 : 683,1978.
- 5) Lee, A.J. : Pharmacotherapy, 16 : 327,1996

■文献請求先、製品に関するお問い合わせ先

大日本住友製薬株式会社

〒553-0001 大阪市福島区海老江 1-5-51



製造販売元

大日本住友製薬株式会社

大阪府中央区道修町 2-6-8

## メトグルコ錠 250 mg 添付文書（案）

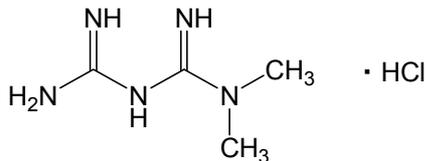
効能・効果、用法・用量及び使用上の注意の設定根拠

大日本住友製薬株式会社

## 目次

1. 効能・効果及びその設定根拠.....	4
1.1 効能・効果 .....	4
1.2 効能・効果の設定根拠.....	4
1.2.1 効能・効果の設定根拠とした臨床試験.....	4
1.2.2 設定の根拠.....	5
2. 用法・用量及びその設定根拠.....	8
2.1 用法・用量 .....	8
2.2 用法・用量の設定根拠.....	8
2.2.1 用法の設定根拠.....	8
2.2.2 用量の設定根拠.....	9
3. 使用上の注意及びその設定根拠.....	13

## 【本項における用語の説明】

用語	定義、読み替え等
メトホルミン塩酸塩	化学名： 1,1-Dimethylbiguanide monohydrochloride 化学式（分子量）： $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ (165.62) 構造式： 

## 【一般的略号】

略号	省略しない表現	日本語
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
BMI	Body Mass Index	体格指数
CCDS	Company Core Data Sheet	企業中核データシート
C <sub>max</sub>	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
MORE study	Melbin Observational Research study	メルビン <sup>®</sup> 錠の使用実態に関する観察研究
SU	Sulfonylurea	スルホニルウレア
UGDP	University Group Diabetes Program	—
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study	—

## 【臨床検査に関する略号】

略号	省略しない表現	日本語
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT (GPT)	Alanine aminotransferase	アラニン・アミノトランスフェラーゼ
AST (GOT)	Aspartate acid aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BUN	Blood urea nitrogen	尿素窒素
CK (CPK)	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
HbA <sub>1C</sub>	Hemoglobin A <sub>1C</sub>	ヘモグロビン A <sub>1C</sub>
γ-GTP	γ-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ

## 1. 効能・効果及びその設定根拠

### 1.1 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

### 1.2 効能・効果の設定根拠

#### 1.2.1 効能・効果の設定根拠とした臨床試験

2 型糖尿病治療の基本は食事療法・運動療法であるが、それでも十分な血糖コントロールが得られない場合には薬物療法が行われる。しかしながら、1 種類の経口血糖降下剤による薬物療法では良好な血糖コントロールが長期間維持できないことがある。この場合、食事療法・運動療法の徹底を図るが、更に必要であれば作用機序の異なる経口血糖降下剤の追加、インスリン製剤への切り替えあるいはインスリンとの併用が行われる。

本剤は主として肝臓での糖新生抑制に基づく血糖降下作用を示す薬剤であり、他の経口血糖降下剤とは作用機序が異なるため、他の経口血糖降下剤との併用でも相加効果が期待できる。その中で、スルホニルウレア剤（以下、SU 剤）が国内における主要な経口血糖降下剤であること、既承認のメトホルミン塩酸塩は SU 剤との併用療法が認められていること等を考慮し、本剤の単独療法と併せて SU 剤との併用療法について検討することとした。今回、本剤の「効能・効果」並びに「用法・用量」を設定するための有効性及び安全性評価に用いた患者対象臨床試験一覧を表 1.2.1-1 に示した。

表 1.2.1-1 有効性及び安全性評価に用いた患者対象臨床試験一覧

試験番号	試験名	対象患者	投与期間	安全性評価例数	添付資料番号
D3002006	用量反応検討試験 (単独療法)	食事療法・運動療法のみで血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者	14週間	プラセボ群：55例 750 mg/日群：107例 1500 mg/日群：106例	5.3.5.1.1
D3002008	用量反応検討試験 (SU 剤併用療法)	食事療法・運動療法に加え SU 剤を服用しても血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者	14週間	プラセボ群：53例 750 mg/日群：102例 1500 mg/日群：104例	5.3.5.1.2
D3002053	増量効果検討試験	食事療法・運動療法に加え既承認薬のメトホルミン塩酸塩 750 mg/日を服用しても血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者	12週間	22例	5.3.5.2.1
		食事療法・運動療法に加え既承認薬のメトホルミン塩酸塩 750 mg/日及び SU 剤を服用しても血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者		30例	
D3002009	長期投与試験	食事療法・運動療法のみで血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者	54週間	83例	5.3.5.2.2
		食事療法・運動療法に加え SU 剤を服用しても血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者		86例	

日本人2型糖尿病患者における本剤の単独療法及びSU 剤併用療法の有効性及び安全性を検討する試験として、用量反応検討試験2試験及び長期投与試験を実施した。いずれの試験においても、対象患者の選択基準としてHbA<sub>1c</sub>は6.5%以上12.0%未満に設定した。また、メトホルミン塩酸塩の既承認用量である750 mg/日を上回る1500 mg/日における有効性(増量効果)及び安全性に関する情報を得るためのパイロット試験として、HbA<sub>1c</sub>は7.0%以上10.0%未満に設定し増量効果検討試験を実施した。

1.2.2 設定の根拠

食事療法・運動療法のみで血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者を対象とした用量反応検討試験(単独療法)では、主要評価項目である最終評価時における投与開始前からのHbA<sub>1c</sub>変化量は、プラセボ群では0.27±1.03%(平均値±標準偏差、以下同様)であったのに対し、750 mg/日群で-0.67±0.63%、1500 mg/日群で-1.07±0.67%であり、750 mg/日群、1500 mg/日群共にプラセボ群に対して有意な低下が認められた。また、750 mg/日(既承認用量)に対する1500 mg/日投与の優越性を検証した結果、1500 mg/日群では750 mg/日群に

比べて有意な HbA<sub>1c</sub> の低下が認められたことから、1500 mg/日投与の優越性が検証された。1500 mg/日を維持用量とし 750~2250 mg/日まで適宜増減を可能とした長期投与試験の単独療法では、投与開始前の HbA<sub>1c</sub> は 7.29±0.85%であったのに対し、最終評価時の HbA<sub>1c</sub> は 5.98±0.67%であり、最終評価時における投与開始前からの HbA<sub>1c</sub> 変化量は-1.31±0.76% (95%信頼区間：-1.48~-1.14%) であった。また、投与開始 14 週後、26 週後及び 54 週後の HbA<sub>1c</sub> はそれぞれ 6.26±0.59%、6.17±0.58%及び 5.94±0.68%と推移し、本剤は良好な血糖コントロール状態を長期間維持した。治療目標「優」又は「良」(HbA<sub>1c</sub> : 6.5%未満) の達成割合は、14 週後 72.7%、26 週後 79.7%、54 週後 82.6%、最終評価時 80.0%であり、多くの被験者で治療目標を達成した。

食事療法・運動療法に加え SU 剤を服用しても血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病患者を対象とした用量反応検討試験 (SU 剤併用療法) では、主要評価項目である HbA<sub>1c</sub> 変化量は、プラセボ群では 0.12±0.61%であったのに対し、750 mg/日群では-0.73±0.67%、1500 mg/日群では-1.21±0.74%であり、750 mg/日群、1500 mg/日群共にプラセボ群に対して有意な低下が認められた。また、750 mg/日 (既承認用量) に対する 1500 mg/日投与の優越性を検討した結果、1500 mg/日群では 750 mg/日群に比べて有意な HbA<sub>1c</sub> の低下が認められたことから、1500 mg/日投与の優越性が検証された。1500 mg/日を維持用量とし 750~2250 mg/日まで適宜増減を可能とした長期投与試験の SU 剤併用療法では、投与開始前の HbA<sub>1c</sub> は 7.55±0.91%であったのに対し、最終評価時の HbA<sub>1c</sub> は 6.26±0.73%であり、最終評価時における投与開始前からの HbA<sub>1c</sub> 変化量は-1.29±0.81% (95%信頼区間：-1.47~-1.12%) であった。また、投与開始 14 週後、26 週後及び 54 週後の HbA<sub>1c</sub> はそれぞれ 6.43±0.73%、6.29±0.68%及び 6.16±0.71%と推移し、本剤は良好な血糖コントロール状態を長期間維持した。治療目標「優」又は「良」(HbA<sub>1c</sub> : 6.5%未満) の達成割合は、14 週後 57.9%、26 週後 67.1%、54 週後 78.9%、最終評価時 69.4%であり、多くの被験者で治療目標を達成した。

安全性に関しては、国内で実施した用量反応検討試験 (単独療法)、用量反応検討試験 (SU 剤併用療法)、増量効果検討試験及び長期投与試験の 4 試験を併合集計した。その結果、有害事象の発現割合はプラセボ群で 69.4% (75/108)、750 mg/日群で 76.5% (163/213)、1500 mg/日群で 86.1% (329/382)、2250 mg/日群で 90.7% (39/43)、500 mg/日群 2 例 (うち 1 例で有害事象が発現) を含む実薬合計では 83.1% (532/640) であった。有害事象のうち、治療薬との因果関係が否定されなかった副作用は、プラセボ群で 42.6% (46/108) に発現し、750 mg/日群で 54.0% (115/213)、1500 mg/日群で 69.1% (264/382)、2250 mg/日群で 67.4% (29/43)、500 mg/日群 2 例 (うち 1 例で副作用が発現) を含む実薬合計では 63.9% (409/640) に発現した。投与量増加に伴い有害事象及び副作用の発現割合は増加したが、1500 mg/日群と 2250 mg/日群では大きな違いはなかった。また、長期投与により有害事象の発現割合が増加することはなかった。主な有害事象は「下痢」、「悪心」、「食欲不振」等の消化器症状であり、消化器症状 (「下痢」、「悪心」、「嘔吐」、「食欲不振」、「腹痛」) の発現割合は、プラセボ群 32.4% (35/108)、750 mg/日群 46.0% (98/213)、1500 mg/日群 61.0% (233/382)、2250 mg/日群 60.5% (26/43) であり、500 mg/日群 2 例 (うち 1 例で消化器症状が発現) を

含む実薬合計では 55.9% (358/640) であった。本剤投与による消化器症状の発現割合は比較的高いが、消化器症状により中止に至った割合は 4.2% (27/640) と低く、また、発現した被験者の 1/10 未満であり、忍容性に問題ないと考えられた。また、ビグアナイド剤で懸念される重大な副作用である乳酸アシドーシスは認められず、血中乳酸の平均値は増加しなかった。「血中乳酸増加」はプラセボ群 10.2% (11/108)、750 mg/日群 6.6% (14/213)、1500 mg/日群 6.5% (25/382)、2250 mg/日群 2.3% (1/43) であり、500 mg/日群 2 例を含む実薬合計では 6.3% (40/640) であったが、発現したいずれの被験者にも乳酸アシドーシスに関連すると思われるような臨床症状は認められなかった。インスリン製剤や経口血糖降下剤使用中の患者で起こり得る低血糖症状については、単独療法では発現せず、SU 剤併用療法では、低血糖症状と判断された有害事象が、プラセボ群 5.7% (3/53)、750 mg/日群 9.5% (10/105)、1500 mg/日群 20.6% (40/194)、2250 mg/日群 23.8% (5/21) であり、500 mg/日群 2 例を含む実薬合計では 17.1% (55/322) に認められたものの、重度のものではなく、昏睡等の重篤な症状や遷延性の低血糖症状は認められなかった。また、SU 剤やチアゾリジン剤で懸念される体重の増加は認められなかった。

更に、被験者背景による本剤の有効性及び安全性への影響について部分集団解析を行った。有効性に関しては、単独療法、SU 剤併用療法共に、投与開始前 HbA<sub>1c</sub> が高いほど HbA<sub>1c</sub> の低下が大きいことが明らかとなった。また、単独療法では投与開始前空腹時血糖が高いほど HbA<sub>1c</sub> の低下が大きかった。一方、BMI (肥満/非肥満) や性別、年齢 (高齢者/非高齢者)、罹病期間、食事療法指示カロリー、糖尿病合併症及びその他の合併症の有無、併用する SU 剤の種類、投与開始前空腹時血清インスリンは、本剤の有効性に大きな影響を与える背景因子ではないことが示唆された。また、安全性に関しては、主な内因性要因 (性別、年齢、BMI、罹病期間、糖尿病合併症の有無、高脂血症の有無及び高血圧症の有無)、主な外因性要因 (糖尿病治療歴の有無、喫煙状況、飲酒状況、食事療法指示カロリー、運動療法の有無及び併用 SU 剤) の各カテゴリー間で有害事象発現割合に大きな違いはみられず、本剤の安全性に影響を及ぼす要因は認められなかった。

以上、本剤は食事療法・運動療法のみで血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病患者又は食事療法・運動療法に加え SU 剤を服用しても血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者に対して血糖コントロールを改善することが明らかとなったことにより、本剤は血糖降下剤として単独療法及び SU 剤併用療法で有用な薬剤であると判断した。

国内臨床試験成績及び他の経口血糖降下剤の効能・効果の記載を参考にして、本剤の効能・効果を前記のように設定した。

## 2. 用法・用量及びその設定根拠

### 2.1 用法・用量

通常、成人にはメトホルミン塩酸塩として1日 500 mg 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 750～1500 mg 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 2250 mg までとする。

### 2.2 用法・用量の設定根拠

#### 2.2.1 用法の設定根拠

##### (1) 服用時期の設定根拠

国内の既承認メトホルミン塩酸塩の用法は食後投与とされている。

単回投与試験（食事の影響試験）において、食後投与では空腹時投与と比較して  $AUC_{0-48}$  及び尿中排泄率に差はなく、食事による吸収量への影響はなかった。2 型糖尿病患者対象試験では、食後投与で本剤の有効性及び安全性を確認した。単回投与試験及び 2 型糖尿病患者対象試験の結果及び既承認メトホルミン塩酸塩の用法から、本剤の服用時期として食後投与は妥当と判断した。

また、海外における本剤の用法は食後に限定されたものではない。臨床薬理試験において食直前投与と食後投与の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  は同等と判定され、本剤を食直前に投与しても食後投与と同様の有効性及び安全性が期待できると考えられた。長期投与試験では、一部の被験者で食後投与から食直前投与に変更した結果、食後投与から食直前投与に変更した場合の安全性及び有効性が確認された。

以上より、本剤の服用時期は食直前に投与しても食後投与と同様の有効性及び安全性が期待できると考えられた。

国内臨床試験成績及び既承認メトホルミン塩酸塩の用法の記載を考慮して、本剤の用法を「食直前又は食後」と設定した。

##### (2) 服用回数の設定根拠

現在、国内の既承認メトホルミン塩酸塩の用法は、「1日 2～3 回分割経口投与する」とされている。2 型糖尿病患者対象試験においては、500 mg/日では1日 2 回、750 mg/日、1500 mg/日及び 2250 mg/日では1日 3 回の服用として試験を行い、本剤の有効性及び安全性を確認した。

国内臨床試験成績及び既承認メトホルミン塩酸塩の用法の記載を考慮して、本剤の服用回数を「1日 2～3 回分割経口投与する」に設定した。

なお、審査の過程で見直しを行った結果、「1日2～3回に分割して食直前又は食後に経口投与する」に記載を変更した。

## 2.2.2 用量の設定根拠

第1相試験（単回投与及び食事の影響試験、反復投与試験）で健康成人における安全性及び薬物動態に関して検討した結果、2250 mg/日までの忍容性が確認された。また、単回投与試験では、本剤250～2250 mgを空腹時に単回経口投与した結果、血漿中メトホルミン濃度は投与量の増加に伴い増加し、250～750 mg投与時の $C_{max}$ には線形性が認められ、 $AUC_{0-48}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ についてもほぼ線形性が認められた。

### (1) 開始用量の設定根拠

糖尿病診療ガイドラインでは、経口血糖降下剤の投与量は少量から開始し、血糖コントロール状況を観察しながら、必要に応じて増量することが推奨されている。また、薬剤の副作用を軽減するため、少量の薬剤で開始し症状を観察しながら徐々に増量する漸増法が用いられることがある。メトホルミン塩酸塩で発現割合の比較的高い下痢、悪心、食欲不振等の消化器症状の副作用は、一般に低用量から開始することで軽減できることが知られており、欧米の添付文書では、これらの副作用軽減のために漸増法を用いることとされている（1.6 3及び4項参照）。更に、国内でも通常500 mg/日より投与開始することと設定されている。

本剤の臨床試験のうち、2型糖尿病患者対象の用量反応検討試験2試験（単独療法、SU剤併用療法）及び長期投与試験では漸増法を用いたが、増量効果検討試験及び健康成人を対象とした反復投与試験では漸増法を用いなかった。反復投与試験においては、本剤1回あたり500 mg又は750 mgを1日3回（それぞれ1日量として1500 mg又は2250 mg）6日間反復投与した結果、有害事象がプラセボで6例中1例に認められたのに対し、1500 mg/日で9例中8例、2250 mg/日で9例全例に有害事象が発現した。また、副作用の発現割合も同様であった。この結果を踏まえ、本剤の2型糖尿病患者試験（増量効果検討試験は除く）では、既承認メトホルミン塩酸塩の開始用量に基づき、開始用量を500 mg/日とした。その結果、用量反応検討試験2試験において、本剤の開始用量を500 mg/日とした750 mg/日、1500 mg/日の有効性が確認された。長期投与試験でも同様に、500 mg/日から開始し750～2250 mg/日を投与した結果、有効性が確認された。安全性は、2型糖尿病患者対象試験結果を併合集計した結果、有害事象の発現割合はプラセボ群69.4%、750 mg/日群76.5%、1500 mg/日群86.1%、2250 mg/日群90.7%であり、投与量の増加に伴い増加が認められた。一方、副作用の発現割合はプラセボ群42.6%、750 mg/日群54.0%、1500 mg/日群69.1%、2250 mg/日群67.4%であった。有害事象の発現割合は反復投与試験と同様であったが、副作用の発現割合はいずれの投与量も反復投与試験ほど高いものではなかった。

以上より、本剤の開始用量を「1日500 mg」に設定した。

## (2) 維持用量の設定根拠

用量反応検討試験 2 試験（単独療法、SU 剤併用療法）において、プラセボ群に対して 750 mg/日群、1500 mg/日群共に HbA<sub>1c</sub> が有意に低下した。更に、1500 mg/日群では 750 mg/日群に比べて HbA<sub>1c</sub> が有意に低下し、750 mg/日（既承認用量）に対する 1500 mg/日の優越性が検証された。長期投与試験では、1500 mg/日を維持用量とし、安全性及び有効性を考慮して 750～2250 mg/日に適宜増減として投与した結果、単独療法及び SU 剤併用療法のいずれにおいても良好な血糖コントロールの維持が認められた。

安全性については、2 型糖尿病患者対象試験を併合集計した結果、主な有害事象は、メトホルミン塩酸塩で知られている副作用である「下痢」、「悪心」、「食欲不振」等の消化器症状であった。消化器症状（「下痢」、「悪心」、「嘔吐」、「食欲不振」、「腹痛」）の発現割合は、プラセボ群 32.4%、750 mg/日群 46.0%、1500 mg/日群 61.0%及び 2250 mg/日群 60.5%であったが、その発現時期は 14 週未満に多く、発現割合はその後低下し、投与を継続しても消化器症状の発現割合は増加しなかった。また、消化器症状の初回発現時期は投与開始 6 週未満に多かった。初回発現時投与量については、投与初期の投与量である 500 mg/日群及び 750 mg/日群で多かったが、1500 mg/日又は 2250 mg/日群で初めて発現した被験者も認められた。消化器症状による中止割合はプラセボ群 0.0%、750 mg/日群 3.3%、1500 mg/日群 5.0%、2250 mg/日群 0.0%であった。したがって、主な有害事象である消化器症状はいずれの投与量でも高い割合で発現するものの、その発現時期は投与初期に認められ、初回発現も投与初期の低用量投与時が多く、また、消化器症状による中止割合も高いものではなかった。ピクアナイド剤で重大な副作用とされる乳酸アシドーシスの発現は、臨床試験では認められず、乳酸の平均値も増加しなかった。有害事象としては「血中乳酸増加」がプラセボ群 11 例、750 mg/日群 14 例、1500 mg/日群 25 例、2250 mg/日群 1 例で発現したが、乳酸アシドーシスに関連すると思われるような臨床症状は認められなかった。

また、既承認メトホルミン塩酸塩の承認用量は 500～750 mg/日であり、メルビン<sup>®</sup>錠の使用実態に関する観察研究（MORE study）では、500 mg/日で投与開始し、12 ヶ月後まで投与量の変更がなかった 372 例では、3 ヶ月継続時点で HbA<sub>1c</sub> 変化量は $-1.0\pm 1.1\%$ 、12 ヶ月後においても $-1.0\pm 1.2\%$ であり、メトホルミン塩酸塩 500 mg/日による有効性が報告されている（5.3.6.11 参照）。

以上を総合して、本剤の維持用量を「1 日 500～1500 mg」と設定した。

なお、審査の過程において見直しを行った結果、本剤の 2 型糖尿病患者対象試験において、維持用量としての 1 日 500 mg の有効性及び安全性については検討できなかったことから、本剤の維持用量を「1 日 750～1500 mg」に変更した。

### (3) 1日最高用量の設定根拠

増量効果検討試験において、750 mg/日（既承認メトホルミン塩酸塩の1日最高用量）で効果不十分な患者に対し1500 mg/日を投与した結果、HbA<sub>1c</sub>の低下を認めたが、1500 mg/日でも糖尿病診療ガイドラインの治療目標「優」又は「良」（HbA<sub>1c</sub>：6.5%未満）を達成した割合は単独療法で50.0%（11/22）、SU剤併用療法で3.3%（1/30）であり、安全性に問題がない場合は1500 mg/日を上回る増量による血糖コントロールの改善が期待された。また、用量反応検討試験2試験においても治療目標達成割合は、1500 mg/日群の単独療法で69.8%、SU剤併用療法で50.5%であった。

長期投与試験において、安全性及び有効性を考慮し1500 mg/日から増量が必要と判断された被験者に対し2250 mg/日を投与した。その結果、最頻投与量1500 mg/日、2250 mg/日の被験者数は、単独療法では1500 mg/日62例、2250 mg/日15例、SU剤併用療法では1500 mg/日64例、2250 mg/日13例であった。投与開始前からの最終評価時におけるHbA<sub>1c</sub>変化量は、単独療法では1500 mg/日 $-1.23 \pm 0.61\%$ 、2250 mg/日 $-1.78 \pm 1.11\%$ であり、SU剤併用療法では1500 mg/日 $-1.34 \pm 0.81\%$ 、2250 mg/日 $-1.55 \pm 0.68\%$ であった。また、1500 mg/日から2250 mg/日に増量し12週間以上投与継続された単独療法17例、SU剤併用療法15例において、2250 mg/日投与での最終評価時における増量時からのHbA<sub>1c</sub>変化量は、単独療法で $-0.76 \pm 0.62\%$ 、SU剤併用療法で $-0.68 \pm 0.46\%$ と有意に低下し、1500 mg/日から増量が必要と判断された場合における2250 mg/日の増量効果が認められた。

安全性については、1500 mg/日群、2250 mg/日群の有害事象の発現割合はそれぞれ86.1%（329/382）、90.7%（39/43）であり、大きな違いは認められなかった。主な有害事象は「下痢」、「鼻咽頭炎」等であり、発現した有害事象の種類や重症度に1500 mg/日群と2250 mg/日群で違いはなかった。また、乳酸アシドーシスは発現しなかった。なお、2250 mg/日群の43例における乳酸の平均値は、投与開始前 $11.65 \pm 4.95$  mg/dLであったのに対し、54週後時点の41例の平均値は $11.34 \pm 5.37$  mg/dLであり、本剤2250 mg/日投与による乳酸の平均値の増加は認められなかった。低血糖症状は単独療法では認められず、SU剤併用療法では2250 mg/日群で23.8%（5/21）で発現したが、重篤かつ遷延性の低血糖症状は認められなかった。その他、臨床上問題となる有害事象は認められなかった。

この結果から、1500 mg/日から2250 mg/日への増量が必要と判断された被験者において、2250 mg/日投与における有効性が認められ、安全性に大きな問題はなかったことから、本剤を2250 mg/日まで増量することは妥当と判断した。

以上より、本剤の最高用量を「1日2250 mg」に設定した。

### (4) 適宜増減を可とした設定根拠

本剤の開始用量を500 mg/日とし漸増法を用い、750 mg/日及び1500 mg/日を維持用量とした用量反応検討試験及び1500 mg/日を維持量とし750～2250 mg/日に適宜増減可能とした長期投与試験において本剤の有効性及び安全性が確認された。

また、既承認のメトホルミン塩酸塩の用法・用量は「1日量 500 mg より開始」、「維持量は効果を観察しながら決める」と設定されている。更に、欧米の添付文書の使用上の注意でも消化器症状の発現抑制を目的に低用量から開始し、効果を確認しながら増量すると記載されている（1.6 3 及び 4 項参照）。

なお、糖尿病診療ガイドラインでは、経口血糖降下剤の投与量は少量から開始し、血糖コントロール状況を観察しながら、必要に応じて増量することが推奨されている。また、最近、米国糖尿病学会（ADA：American Diabetes Association）並びに欧州糖尿病学会（EASD：European Association for the Study of Diabetes）が共同で公表した 2 型糖尿病治療アルゴリズムにおいても、メトホルミン塩酸塩の用量設定については一般的に行われる薬剤の用量設定と同様に各患者の治療効果と忍容性に基づいた適宜増減を推奨している。

以上を踏まえ、本剤の用量は「症状を観察しながら適宜増減する」ことが適切と考えられ、設定した。

なお、審査の過程で見直しを行った結果、「患者の状態により適宜増減する」に記載を変更した。

### 3. 使用上の注意及びその設定根拠

本剤の有効成分は、国内でも 40 年以上使用されているメトホルミン塩酸塩である。また、既承認のメトホルミン塩酸塩の使用上の注意の記載は、4. 副作用（重大な副作用を除く）以外の項目は共通であるため、当社で販売しているメルビン<sup>®</sup>錠の使用上の注意と対比させながら本剤の使用上の注意及びその設定根拠を記載した。

#### 警告

メルビン <sup>®</sup> 錠 250mg (2009 年 8 月、第 17 版)	本剤 (案)
<p>〔警告〕 重篤な乳酸アシドーシスあるいは低血糖症を起すことがある。<u>用法・用量、使用上の注意に特に留意すること。</u></p>	<p>〔警告〕 重篤な乳酸アシドーシスを起すことがある。 <u>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〕</u> <u>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。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「高齢者への投与」の項参照〕</u></p>

#### 設定根拠

乳酸アシドーシスは、本剤の投与中にメトホルミンが体内に蓄積した場合にまれに発現する重篤な副作用であり、その発現に特に留意すべきと考え設定した。乳酸アシドーシスが発現しやすい、又は原因となる可能性の高い既往症及び合併症は、腎機能障害、肝疾患、低酸素状態に至る疾患（心不全、呼吸不全、重症感染症、ショック）、過度のアルコール摂取であると報告されている。したがって、それらの患者を禁忌に設定し（「禁忌」の項参照）、警告では禁忌を含む使用上の注意に特に留意するよう注意喚起すべきと判断した。

本剤の単独使用では、臨床試験成績及び文献報告より、低血糖症を引き起こしにくいと考えられる。本剤の臨床試験成績では低血糖症の発現がみられたが、いずれも SU 剤併用療法での発現であり、重度のものではなく昏睡等の重篤な症状や遷延性の低血糖症状は認められなかった。また、欧米の添付文書では警告ではなく使用上の注意として低血糖が記載されている。以上を踏まえ、低血糖を警告から削除し、「使用上の注意 1.慎重投与」、「使用上の注意 2.重要な基本的注意」、「使用上の注意 3.相互作用(2)併用注意」及び「使用上の注意 4.副作用(1)重大な副作用」に記載して注意喚起することとした。

なお、審査の過程で見直しを行い、腎機能障害又は肝機能障害のある患者、高齢者は、特に乳酸アシドーシスの発現リスクが高い患者として、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「高齢者」に更に注意喚起することとし、同様の内容を警告にも記載することとした。

禁忌

メルビン <sup>®</sup> 錠 250mg (2009年8月、第17版)	本剤(案)
<p>禁忌(次の患者には投与しないこと)</p> <p>(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。〕</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1)乳酸アシドーシスの既往</li> <li>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。〕</li> <li>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。〕</li> <li>4)肝機能障害〔肝臓における乳酸の代謝能が低下する。〕</li> <li>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。〕</li> <li>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。〕</li> <li>7)脱水症</li> <li>8)下痢、嘔吐等の胃腸障害</li> <li>9)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕</li> </ol> <p>(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〔経口糖尿病薬では効果が期待できない。〕</p> <p>(3)重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔経口糖尿病薬での血糖値のコントロールが困難である。また、乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕</p> <p>(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。〕</p> <p>(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〕</p> <p>(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</p>	<p>禁忌(次の患者には投与しないこと)</p> <p>(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。〕</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1)乳酸アシドーシスの既往</li> <li>2)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。〕<u>「重要な基本的注意」の項参照</u></li> <li>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。〕</li> <li>4)<u>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。〕</u><u>「重要な基本的注意」の項参照</u></li> <li>5)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。〕</li> <li>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。〕</li> <li>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</li> </ol> <p>(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〔<u>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。</u>〕</p> <p>(3)重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔<u>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。</u>また、<u>乳酸アシドーシスを起こしやすい。</u>〕</p> <p>(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。〕</p> <p>(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〕</p> <p>(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</p>

設定根拠

(1)1)及び(6)：メルビン<sup>®</sup>錠の記載内容を参考に設定した。

(1)2)、3)、5)、6)：海外文献及び国内のメルビン<sup>®</sup>錠の市販後副作用報告から、乳酸アシドーシスが発現しやすい、又は原因となる可能性の高い既往症及び合併症は、腎機能障害、肝疾患、低酸素状態に至る疾患(心不全、呼吸不全、重症感染症、ショック)、過度のアルコール摂取であると考えられることから設定した。

(1)4)：乳酸は主に肝臓で代謝されるため、肝機能障害患者では乳酸の代謝能の低下により乳酸の血中濃度が上昇し乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。肝疾患は、海外文献から、乳酸アシドーシスが発現しやすい又は原因となる可能性の高い既往症及び合併症であると報告されており、メルビン<sup>®</sup>錠の使用上の注意においても肝機能障害は禁忌に設定されている。Glucophage<sup>®</sup>のCCDS及び欧州の添付文書では肝機能不全は禁忌に、米国の添付文書では使用上の注意として肝機能障害の患者には投与を避けるように記載されている。これらのことから、2型糖尿病患者対象試験では、肝硬変患者及び登録前直近のAST

(GOT) 又は ALT (GPT) が各測定機関の基準上限の 2.5 倍以上の患者を除外し実施した。その結果、乳酸アシドーシスの発現はなく、全体の血中乳酸の平均値は投与前後で差はみられなかった。以上より、乳酸の代謝低下が懸念されると考えられる重度の肝機能障害を禁忌に設定し、それ以外の肝機能障害では定期的に肝機能を評価する等慎重に投与することで乳酸アシドーシスの発現リスクの抑制が可能と考えられたことから「使用上の注意 1.慎重投与」とした。

(1) 7): メルビン<sup>®</sup>錠の「禁忌」に設定されている「下痢、嘔吐等の胃腸障害」は、下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者では脱水症による乳酸アシドーシスの発現が懸念されたため、1978 年 3 月に慎重投与としての記載から、乳酸アシドーシスを起こしやすい状態として禁忌に変更された。一方、Glucophage<sup>®</sup> の CCDS 及び欧州の添付文書では「脱水症」は禁忌に設定されているが「胃腸障害」は禁忌に設定されていない。そのため、「脱水症の患者、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」に対しては本剤を投与すべきではないと考え、すべての臨床試験においてはそのような患者を除外に設定して実施した。その結果、乳酸アシドーシスは発現しなかった。以上より、「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」を設定した。

(2): 糖尿病診療ガイドライン並びに近年承認された他の経口血糖降下剤の記載内容を踏まえ整備した。

(3): 重症感染症、麻酔を伴う手術、又は重篤な外傷は、インスリン注射による血糖管理が望ましく、更に重症感染症時には血中乳酸が上昇することが知られていること、手術前の造影剤検査や術中、術後の抗生物質投与により腎機能が急激に悪化する可能性があること、重篤な外傷時には呼吸機能の低下や出血による低酸素状態になることより、乳酸アシドーシスを起こすおそれがあることから設定した。

(5): (「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)。

#### [高齢者について]

メルビン<sup>®</sup>錠では、1978 年 3 月の行政指導により、高齢者は乳酸アシドーシスを起こしやすい状態として禁忌に設定された。欧州の添付文書では「加齢によって腎機能が低下する可能性があるため、高齢者では腎機能に基づき本剤の投与量を調節し、定期的な腎機能の評価が必要である」としているのみで、高齢者は禁忌ではない。また、米国でも「加齢によって腎機能が低下する可能性があるため、高齢者では慎重に用量を調整し、適切な血糖降下作用が得られる最小用量を確立する。特に 80 歳以上の患者の場合には定期的に腎機能をモニタリングし、一般に最大用量を投与してはならない。」とされているが、欧州と同様に高齢者は禁忌ではない。

高齢者 PK 比較試験において、高齢者では非高齢者と比較して  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-48}$  は約 60% 上昇及び増加し、 $t_{1/2}$  の延長、見かけの全身クリアランス及び腎クリアランスの減少も認められ、血漿中からのメトホルミンの消失あるいは腎排泄が遅延した。ただし、変動の程度は非高齢者の個体間変動の程度よりも小さく、臨床上特に問題となる程度ではないと考えられた。また、 $C_{max}$  の上昇や  $AUC_{0-48}$  の増加等は高齢者一般に認められるわけではなく、腎機能が低下している高齢者のみで認められる可能性が示唆されたことから、高齢者でみられた薬物動態学的特徴は年齢よりも腎機能の影響を大きく受けると考えられた。2 型糖尿病患者対象試験では、腎機能障害等の患者を除外して実施した。その結果、高齢者 (65 歳以上) の有害事象、重篤な有害事象及び有害事象による治験中止の発現割合は、それぞれ 84.5%、4.1%、10.3%であったのに対し、非高齢者は、それぞれ 82.5%、2.2%、8.3%であり、いずれも非高齢者と比べて明らかな違いは認められなかった。また、乳酸の平均値の推移についても高齢者と非高齢者で違いは認められなかった。更に、有効性を最終評価時における投与開始前からの  $HbA_{1c}$  変化量より確認した結果、いずれの試験でも非高齢者と同様に血糖コントロールを改善した。

以上の国内臨床試験成績及び欧米の添付文書の記載を考慮し、「5.高齢者への投与」の項において、本剤の投与前、投与開始後は定期的に腎機能等を確認するなど高齢者への本剤投与に対して注意喚起した上で、腎機能等に低下がなければ本剤の投与は高齢者であっても可能と判断し、高齢者を「禁忌」から「使用上の注意 1.慎重投与」に変更することとした。

#### [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について]

栄養不良、飢餓状態、衰弱状態の患者では食物の吸収不良による低血糖のおそれ、脳下垂体機能不全又は副腎機能不全の患者ではコルチゾールの分泌低下による低血糖増悪のおそれがあると考えられること、他の経口血糖降下剤でも使用上の注意に記載されていることから、本項目は「禁忌」から「使用上の注意 1.慎重投与」に変更することとした。

なお、(1) 2)、(4) については、審査の過程で見直しを行った。

#### [(1) 2) 腎機能障害患者について]

メトホルミン塩酸塩は肝臓で代謝されず腎臓を介して未変化体のまま尿中に排泄されることから、メトホルミン塩酸塩を腎機能障害者に投与する場合には、メトホルミンの排泄が減少するため血漿中メトホル

ミン濃度が増加し、乳酸アシドーシスを発現する危険性が高い。国内のメルビン<sup>®</sup>錠の添付文書では、腎機能障害患者は軽度障害も含めて禁忌とされており、Glucophage<sup>®</sup>の CCDS 及び欧州の添付文書では腎機能障害が禁忌とされている。しかしながら、2 型糖尿病患者対象試験では、クレアチニン値が男性：1.3 mg/dL 以上、女性：1.2 mg/dL 以上を除外して実施した結果、乳酸アシドーシスの発現はなく、全体の血中乳酸の平均値は投与前後で差はみられなかった。また、腎機能低下の指標の 1 つである推定糸球体濾過量 (eGFR) を算出し、eGFR の違いによる有害事象及び副作用の発現割合を確認した結果、eGFR が 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上、60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満、30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満の部分集団解析で有害事象及び副作用の発現割合に大きな違いは認められなかった。以上より、本剤の排泄の低下が懸念されると考えられる「中等度以上の腎機能障害」を禁忌に設定し、「軽度の腎機能障害」では定期的に腎機能を評価する等慎重に投与することで乳酸アシドーシスの発現リスクの抑制が可能と考えられたことから「使用上の注意 1.慎重投与」に変更した。

〔(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について〕

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では、「禁忌」ではなく「1. 慎重投与」とする申請時の根拠が不十分と判断したことから、「禁忌」に設定することとした。

使用上の注意 1.慎重投与

メルビン <sup>®</sup> 錠 250mg (2009 年 8 月、第 17 版)	本剤 (案)
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 (乳酸アシドーシス及び低血糖を起こすおそれがある。) (1)不規則な食事摂取、食事摂取量の不足 (2)激しい筋肉運動 (3)感染症 (4)「相互作用」(1)、(2) に示す薬剤との併用	1.慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること) 次に掲げる患者又は状態 (1)不規則な食事摂取、食事摂取量の不足〔 <u>低血糖を起こすおそれがある。</u> 〕 (2)激しい筋肉運動〔 <u>低血糖を起こすおそれがある。</u> 〕 (3)軽度の腎機能障害〔 <u>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</u> 〕 (4)軽度～中等度の肝機能障害〔 <u>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</u> 〕 (5)感染症〔 <u>乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。</u> 〕 (6)高齢者〔 <u>「高齢者への投与」の項参照</u> 〕 (7)「相互作用」(1)に示す薬剤との併用〔 <u>乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。</u> 〕 (8)他の糖尿病用薬を投与中の患者〔 <u>「相互作用」、「重大な副作用」の項参照</u> 〕

設定根拠

- (1)： 不規則な食事摂取、食事摂取量の不足の患者では食物の吸収不良による低血糖のおそれがあると考えられることから設定した。
- (2)： 低血糖のおそれがあると考えられることから設定した。
- (4)： 乳酸は主に肝臓で代謝されるため、肝機能障害患者では乳酸の代謝能の低下により乳酸の血中濃度が上昇し乳酸アシドーシスを起こすおそれがあると考えられることから設定した。
- (5)： 乳酸アシドーシスを起こすおそれがあると考えられることから設定した。
- (6)： 一般に高齢者では腎・肝機能等が低下していることが多いため、腎機能低下や肝機能低下により乳酸アシドーシスを起こすおそれがあると考えられることから設定した。なお、腎機能低下等を認めない場合には、本剤は高齢者であっても投与可能と判断し、高齢者を「禁忌」から「使用上の注意 1.慎重投与」に変更することとした (禁忌の設定根拠 [高齢者について] 参照)。
- (7)： 乳酸アシドーシスのおそれがあると考えられることから設定した。
- (8)： 他の経口血糖降下剤の使用上の注意の記載内容に合わせ表記を修正した。

なお、申請時には「(1) 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態」、  
「(2) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全」を設定し、設定根拠を「栄養不良状態、飢餓状態、不規則な  
食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態の患者では食物の吸収不良による低血糖のおそれ、脳下垂体機  
能不全及び副腎機能不全の患者ではコルチゾールの分泌不足による低血糖増悪のおそれがあると考えら  
れることから設定した。」としていたが、審査の過程で見直しを行った結果、「栄養不良状態、飢餓状態又  
は衰弱状態」及び「脳下垂体機能不全及び副腎機能不全」を「慎重投与」から「禁忌」に変更した（「禁忌」  
の設定根拠参考）。

更に、審査の過程で見直しを行った結果、以下の通り変更した。

〔(3)について〕

「中等度以上の腎機能障害」を禁忌としたことに伴い、「軽度の腎機能障害」を設定した（「禁忌」の設  
定根拠参考）。

〔(4)について〕

「重度の肝機能障害」を禁忌としたことに伴い、「慎重投与」の対象をより明確にするために、「軽度～  
中等度の肝機能障害」と記載整備した。

使用上の注意 2.重要な基本的注意

メルビン <sup>®</sup> 錠 250mg (2009年8月、第17版)	本剤(案)
<p>(1)まれに<b>重篤な乳酸アシドーシス、重篤かつ遷延性の低血糖</b>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、乳酸アシドーシス及び<b>低血糖</b>に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること。</p> <p>(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)</p> <p>(3)糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状(腎性糖尿、<u>老人性糖代謝異常</u>、<u>甲状腺機能異常等</u>)を有する疾患があることに留意すること。</p> <p>(4)適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。</p> <p>(5)投与する場合には、少量より開始し、血糖値、尿糖等を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、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。</p> <p>(6)投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、体重の推移、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。</p>	<p>(1)まれに<b>重篤な乳酸アシドーシス、低血糖症状</b>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、乳酸アシドーシス及び<b>低血糖症状</b>に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること。</p> <p>(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)</p> <p>(3)<u>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する可能性がある</u>ので、本剤投与中は定期的に腎機能(eGFR、血清クレアチニン値など)を確認すること。(「薬物動態」、「臨床成績」の項参照)</p> <p>(4)<u>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</u>ので、本剤投与中は定期的に肝機能を確認すること。(「臨床成績」の項参照)</p> <p>(5)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。</p> <p>(6)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。</p> <p>(7)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、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。</p> <p>(8)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。</p>

設定根拠

- (1)： 乳酸アシドーシスと低血糖症状の発現に留意すべきと考え設定した。
- (2)： 本剤の適正使用の観点から、メルビン<sup>®</sup>錠の記載内容を参考に設定した。
- (5)～(8)： 糖尿病診療ガイドラインに従い、主として本剤の適正使用の観点から、メルビン<sup>®</sup>錠の記載内容を参考に設定した。

なお、(3)及び(4)については、審査の過程で見直しを行い、乳酸アシドーシス発現リスクが高い腎機能障害、肝機能障害の患者に対する注意喚起を記載すべきと考え設定した。

使用上の注意 3.相互作用

メルビン®錠 250mg (2009年8月、第17版)				本剤(案)			
記載なし				本剤はほとんど代謝されず、未変化体のまま尿中に排泄される。〔「薬物動態」の項参照〕			
併用注意(併用に注意すること)				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		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。	(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・中止する等適切な処置を行う。			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。	

メルピン®錠 250mg (2009年8月、第17版)				本剤 (案)			
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
(2)	インスリン製剤 経口血糖降下剤	併用により低血糖症状が起こるおそれがある。 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、 $\alpha$ -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 <b>ブドウ糖</b> を投与する。	併用による血糖降下作用の増強。	<u>(2)血糖降下作用を増強する薬剤</u>	インスリン製剤 経口血糖降下剤	併用により低血糖症状が起こることがある。 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、 $\alpha$ -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 <b>ブドウ糖</b> を投与すること。	併用による血糖降下作用の増強。
	<u>たん白同化ステロイド</u>		機序不明。		<u>たん白同化ホルモン剤</u> <u>メスタロン</u> 等	機序不明。	
	グアネチジン		グアネ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。		グアネチジン	グアネ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。		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。	
	$\beta$ -遮断剤 プロプラノロール等		$\beta$ 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。		$\beta$ 遮断剤 プロプラノロール等	$\beta$ 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		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。	

メルピン®錠 250mg (2009年8月、第17版)				本剤 (案)			
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
(3)	アドレナリン	併用により血糖降下作用が减弱することがある。 患者の状態を十分観察しながら投与する。	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。	(3)血糖降下作用を减弱する薬剤	アドレナリン	併用により血糖降下作用が减弱することがある。 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。		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。		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。		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。		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。		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。		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。		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。	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。				

メルビン <sup>®</sup> 錠 250mg (2009年8月、第17版)				本剤 (案)		
薬剤名等	臨床症状・ 措置方法	機序・危険因子		薬剤名等	臨床症状・ 措置方法	機序・危険因子
設定なし				(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。  尿管輸送系をめぐり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。

設定根拠

- (1): 併用により腎機能障害が発現している場合、本剤の投与により乳酸アシドーシスを起こすおそれがあると考えられることから設定した。
- (2)及び(3): 血糖に影響を与える薬剤との併用により、本剤の血糖降下作用が増強又は減弱する可能性があること、他の経口血糖降下剤の使用上の注意の記載内容を考慮して設定した。
- (4): 本剤の海外薬物相互作用試験(シメチジン)において、有機カチオン性薬剤であるシメチジンの薬物動態には影響が見られなかったものの、血漿中メトホルミン濃度は上昇した。また、ヒト各種トランスポーター遺伝子を発現させた細胞での検討において、本剤は特に腎臓に発現している有機カチオン輸送系のトランスポーターである hOCT (Human organic cation transporter) 2 を介して輸送されることが認められた。以上より、有機カチオン性薬剤を併用する場合、尿管の有機カチオン輸送系の競合による本剤又は相手薬剤の血中濃度上昇が考えられることから設定した。

使用上の注意 4.副作用

メルビン <sup>®</sup> 錠 250mg (2009年8月、第17版)	本剤 (案)
承認時以降に実施した調査(調査期間:2002年1月~2004年3月)の結果、総症例1175例中118例(10.0%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、下痢18件(1.5%)、嘔気13件(1.1%)等であった。	本剤の承認時までの臨床試験において、640例中409例(63.9%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は下痢(40.9%)、悪心(15.2%)、食欲不振(12.3%)、腹痛(10.5%)等であった。(承認時)  メトホルミン塩酸塩錠(承認用量500~750mg/日)の使用成績調査(調査期間:2002年1月~2004年3月)において、1175例中118例(10.0%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、下痢18件(1.5%)、嘔気13件(1.1%)等であった。

設定根拠

本剤の臨床試験及びメルビン<sup>®</sup>錠で実施した使用成績調査(MORE study、調査期間:2002年1月~2004年3月)の結果に基づき設定した。

(1)重大な副作用

メルビン <sup>®</sup> 錠 250mg (2009年8月、第17版)	本剤 (案)
<p>(1)重大な副作用</p> <p>1) 乳酸アシドーシス (頻度不明)</p> <p>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ので、<u>悪心、嘔吐、腹痛、下痢等の胃腸症状、倦怠感、筋肉痛、過呼吸等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。</u>なお、乳酸アシドーシスの疑いが大きい場合には、乳酸の測定結果などを待つことなく適切な処置を行うこと。特に、投与開始初期、投与量を増加した場合には乳酸アシドーシスが発生しやすいので注意すること。</p> <p>2) 低血糖 (頻度不明)</p> <p><u>ビッグアナイド系薬剤で重篤かつ遷延性の低血糖症があらわれたとの報告があるので、患者の状態を十分観察しながら投与する。</u>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、<math>\alpha</math>-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<b>ブドウ糖</b>を投与すること。</p> <p>3) 肝機能障害、黄疸 (頻度不明)</p> <p>AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、<math>\gamma</math>-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。</p>	<p>(1)重大な副作用<sup>注1)</sup></p> <p>1) 乳酸アシドーシス (頻度不明)</p> <p>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。<u>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。</u>なお、乳酸アシドーシスの疑いが大きい場合には、乳酸の測定結果などを待つことなく適切な処置を行うこと。特に、投与開始初期、投与量を増加した場合には乳酸アシドーシスが発生しやすいので注意すること。</p> <p>2) 低血糖 (1~5%未満)</p> <p><u>低血糖症状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。</u>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、<math>\alpha</math>-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<b>ブドウ糖</b>を投与すること。</p> <p>3) 肝機能障害、黄疸 (頻度不明)</p> <p>AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、<math>\gamma</math>-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。</p>

設定根拠

1): 乳酸アシドーシスは本剤の投与中にメトホルミンが蓄積した場合に発現するおそれがある重篤な副作用であること、メルビン<sup>®</sup>錠及び欧米の添付文書の使用上の注意の記載内容等から設定した。また、海外文献では投与期間及び投与量と乳酸アシドーシスの発現には明確な相関はなく、多くの症例では乳酸アシドーシスの危険因子を有していたと結論されており、メルビン<sup>®</sup>錠の市販後副作用報告でも投与期間と乳酸アシドーシスの発現時期には明確な相関はみられなかった。以上より、乳酸アシドーシスの発生しやすい時期については記載削除が妥当と判断した。

2): 臨床試験で、本剤の単独使用では低血糖症は発現しなかったものの、SU 剤と本剤を併用した場合には低血糖症状が発現したため、他の糖尿病薬と併用した場合に低血糖の発現に留意すべきと考え設定した。

3): 臨床試験では特に臨床上問題となる肝機能に対する影響は認められなかったものの、メトホルミン塩酸塩投与患者において、因果関係が否定できないと考えられる重篤な肝機能障害、黄疸の国内報告を受けメルビン<sup>®</sup>錠では 2005 年 7 月の行政指導により追加記載したこと、Glucophage<sup>®</sup>の CCDS にもきわめてまれ (1/10,000 未満) に発現する副作用として「肝機能障害」が記載されていることを踏まえ設定した。

なお、審査の過程で見直しを行い、以下のように記載を修正した。

1)について

メルビン<sup>®</sup>錠の添付文書と同様に「特に、投与開始初期、投与量を増加した場合には乳酸アシドーシスが発生しやすいので注意すること。」を記載することとした。

2)について

他のメトホルミン製剤を単独使用した場合に低血糖症が発現したとの報告を受け、冒頭の「他の糖尿病

薬と併用した場合に」を削除した。

(2)その他の副作用

メルピン <sup>®</sup> 錠 250mg (2009年8月、第17版)				本剤 (案)				
(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。				(2)その他の副作用 <sup>注1)</sup> 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。				
	0.1~5% 未満	0.1%未満	頻度不明		5%以上	1~5% 未満	1%未満	頻度不明
消化器 <sup>※1)</sup>	食欲不振、悪心、下痢、消化不良、便秘、腹痛	腹部膨満感	嘔吐	消化器 <sup>注2)</sup>	下痢 (15.5%)、悪心	食欲不振、消化不良、嘔吐、腹痛	腹部膨満感、便秘、胃炎、胃腸障害、放屁増加	
血液	貧血	血小板減少	白血球減少	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 <sup>※2)</sup>	発疹	痒痒		過敏症 <sup>注3)</sup>			発疹、そう痒	
肝臓	肝機能異常			肝臓		肝機能異常		
代謝異常		CK (CPK) 上昇	ケトーシス	腎臓			BUN 上昇、クレアチニン上昇	
その他	全身倦怠感 <sup>※1)</sup> 、眠気、めまい・ふらつき	味覚異常、頭重、浮腫	頭痛、筋肉痛 <sup>※1)</sup>	代謝異常		乳酸上昇	CK (CPK) 上昇、血中カリウム上昇、血中尿酸増加	ケトーシス
	<p>※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。</p> <p>※2)： 発現した場合は投与を中止すること。</p>			その他			味覚異常、頭重、頭痛、浮腫、全身倦怠感 <sup>注2)</sup> 、眠気、めまい・ふらつき、動悸、発汗、脱力感、空腹感、ビタミンB <sub>12</sub> 減少 <sup>注4)</sup>	筋肉痛 <sup>注2)</sup>
				<p>注 1) 頻度は本剤の承認までの臨床試験及びメトホルミン塩酸塩錠の使用成績調査の集計結果による。</p> <p>注 2) 乳酸アシドーシスの初期症状であることもあるので注意すること。</p> <p>注 3) 発現した場合は投与を中止すること。</p> <p>注 4) 長期使用によりビタミンB<sub>12</sub>の吸収不良があらわれることがある。</p>				

設定根拠

本剤の臨床試験及びメルビン®錠で実施した使用成績調査（調査期間：2002年1月～2004年3月）の結果を併合集計した副作用発現割合に基づき、3例以上で認められた副作用を記載した。また、これまでにメトホルミン塩酸塩で報告された副作用も参考とした。なお、血小板減少は1例（0.06%）、そう痒は2例（0.11%）で認められたのみであったが、これまでのメトホルミン塩酸塩で報告されている事象であることから1%未満の副作用として記載した。また、長期投与試験で正常範囲内での変動ではあるが、ビタミンB<sub>12</sub>の平均値の経時的な減少が認められ、有害事象として「ビタミンB<sub>12</sub>減少」が1例で発現したこと、Glucophage®のCCDS及び欧米の添付文書では、副作用又は使用上の注意に記載されていることを考慮し、本項に「(連用により) ビタミンB<sub>12</sub>減少」を記載することとした。

なお、ビタミンB<sub>12</sub>減少に関する記載については、審査の過程で見直しを行い、申請時「(連用により) ビタミンB<sub>12</sub>減少」としていたところを「ビタミンB<sub>12</sub>減少(長期使用によりビタミンB<sub>12</sub>の吸収不良があらわれることがある。)」と記載を修正した。

使用上の注意 5.高齢者への投与

メルビン®錠 250mg (2009年8月、第17版)	本剤(案)
<p><u>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。</u></p>	<p>高齢者では、<u>腎機能、肝機能等が低下していることが多く、乳酸アシドーシスがあらわれやすいので、本剤の投与前、投与開始後は定期的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。特に、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、慎重に患者の状態を観察すること。〔本剤はほとんど代謝されず、未変化体のまま尿中に排泄される(「薬物動態」の項参照)。また、肝機能の低下により乳酸の代謝能が低下する。〕</u></p>

設定根拠

海外文献に基づき、本剤は未変化体で腎臓から排泄される(「薬物動態」の項参照)ことを追記した。また、本剤の高齢者の「禁忌」及び「使用上の注意 1.慎重投与」における変更に伴い、本項においては、投与前及び投与開始後は定期的に腎・肝機能を定期的に確認するなど経過を十分に観察しながら慎重に投与することと設定し、高齢者への本剤投与に対して注意喚起することとした。

なお、審査の過程で見直しを行った結果、血清クレアチニン値は年齢による筋肉量の違いによって影響を受けることについて注意喚起が必要と判断し、「特に、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、慎重に患者の状態を観察すること。」を追記することとした。

また、審査の過程で、「本剤は未変化体で腎臓から排泄される」を「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」に記載整備した。

使用上の注意 6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

メルビン®錠 250mg (2009年8月、第17版)	本剤(案)
<p>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。〔動物実験で催奇形作用が報告されており、また、妊婦は乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕</p>	<p>(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<sup>1)</sup>。また、妊婦は乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕</p> <p>(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。〕</p>

設定根拠

(1): 動物実験で胎児移行が認められていること、妊婦及び妊娠している可能性のある婦人を対象とした臨床試験を実施していないこと、糖尿病診療ガイドラインにおいて妊婦の血糖管理にはインスリン療が推奨されていることから設定した。また、文献調査の結果、妊婦は乳酸アシドーシスを起こしやすいとする明確なエビデンスを見出すことができなかったため、当該記載は削除が妥当と判断した。

(2): 動物実験でメトホルミンの乳汁中への移行が認められていること、授乳婦を対象とした臨床試験を実施していないこと、欧米の添付文書の使用上の注意では授乳婦に対する投薬意義を考慮し、授乳中止又はメトホルミン塩酸塩の服用中止のいずれかを決定すると記載されていることを踏まえ設定した。

なお、審査の過程で見直しを行い、メルビン<sup>®</sup>錠で記載していたが明確なエビデンスがないと判断し記載削除した「動物実験で催奇形作用が報告されており、また、妊婦は乳酸アシドーシスを起こしやすい。」については、記載削除の根拠が不十分だと判断し、「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。」と記載することとした。

**使用上の注意 7.小児等への投与**

メルビン <sup>®</sup> 錠 250mg (2009年8月、第17版)	本剤(案)
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。	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。

設定根拠

小児等を対象とした臨床試験は実施していないため設定した。

**使用上の注意 8.過量投与**

メルビン <sup>®</sup> 錠 250mg (2009年8月、第17版)	本剤(案)
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。	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。

設定根拠

Glucophage<sup>®</sup>のCCDS及び欧州の添付文書の使用上の注意では、85gまでの投与量において低血糖は発現しないが、乳酸アシドーシスが発現したと記載されており、本剤の過量投与で懸念すべき症状として乳酸アシドーシスを設定している。米国の添付文書の使用上の注意では50g以上の過量投与により、過量投与例の約10%に低血糖（因果関係は不明）、約32%で乳酸アシドーシスが発現したとの報告が記載されている。また、国内では過量投与で乳酸アシドーシスを発現したとの報告がある。これらを踏まえ、乳酸アシドーシスに対して特に注意喚起する必要があると考え設定した。

使用上の注意 9.適用上の注意

メルビン <sup>®</sup> 錠 250mg (2009年8月、第17版)	本剤 (案)
<p>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。)</p>	<p>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。〕</p>

設定根拠

国内の PTP 包装の薬剤の記載内容を参考に設定した。

使用上の注意 10.その他の注意

メルビン <sup>®</sup> 錠 250mg (2009年8月、第17版)	本剤 (案)
<p><u>(1)ビグアナイド系薬剤 (フェンホルミン 1 日 100mg) を長期間継続使用した場合、食事療法単独の場合と比較して心臓・血管系障害による死亡率が有意に高かったとの報告がある。一方、メトホルミンを肥満を伴う 2 型糖尿病患者に長期間使用した場合、食事療法を主体とした治療の場合と比較して、心筋梗塞、死亡等を有意に減少させたとの報告がある。<sup>1)</sup></u> <u>(2)長期投与によりビタミン B<sub>12</sub> の吸収不良があらわれることがある。</u> <u>(3)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。</u>  1)UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: The Lancet, 352: 854, 1998.</p>	<p>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。</p>

設定根拠

〔低血糖の記載について〕 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服用している患者で低血糖の発現が有意に多かったと報告されていること、メルビン<sup>®</sup>錠の添付文書の記載、Glucophage<sup>®</sup>の CCDS 及び欧州の添付文書の使用上の注意においてもアンジオテンシン変換酵素阻害剤は血糖を低下させるかもしれないと記載されていることを踏まえ設定した。

〔フェンホルミン又はメトホルミンの長期間使用に関する記載について〕 メルビン<sup>®</sup>錠での記載は、1975年のUGDP (University Group Diabetes Program) の報告に基づき記載された。現在ではUGDPの試験結果は信頼性が低いとされていること、学会のガイドラインでもエビデンスとして採用されていないため本項目は削除が妥当と判断した。なお、米国でもGlucophage<sup>®</sup>のUGDPに基づく内容がSpecial Warningの項に発売当初は記載されていたが、1999年にFDAは記載の削除を認めている。また、UGDPの結果の補足として、UGDPと反対の結果が得られたUKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) のメトホルミンの長期間使用に関する結果を記載していたが、UGDPの記載削除に伴い、併せてUKPDSの記載を削除した。

〔ビタミン B<sub>12</sub> の記載について〕 「使用上の注意 4.副作用 (2)その他の副作用」に設定したことから本項目から削除した。

## メトホルミン塩酸塩

### 製造販売承認申請

#### CTD 第 1 部

### 1.9 一般的名称に係る文書

大日本住友製薬株式会社

## 1. JAN

一般的名称（JAN）は、以下のとおりである。

なお、平成 18 年 3 月 31 日付 薬食審査発第 0331013 号 審査管理課長通知「日本薬局方の日本名命名法の変更に伴う医薬品の一般的名称（JAN）の取扱いについて」にて日本名が変更された。

日本名：メトホルミン塩酸塩

英名：Metformin Hydrochloride

## 2. INN

国際一般名（INN）は、以下のとおりである。

metformin：WHO Drug Information, Vol.12, No.2, 1998, Recommended INN: List 40

薬食審査発第 0331013 号  
平成 18 年 3 月 31 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

日本薬局方の日本名命名法の変更に伴う  
医薬品の一般的名称（JAN）の取扱いについて

医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）については、平成 3 年 5 月 1 日薬発第 509 号厚生省薬務局長通知「医薬品の一般的名称の取扱いについて」及び平成 9 年 3 月 21 日薬発第 366 号厚生省薬務局長通知「国際一般名（INN）に収載された品目に係る医薬品の一般的名称の取扱いについて」をもってその命名申請等について定め、決定された JAN については、逐次、別途通知することとされているところである。今般、第 15 改正日本薬局方（以下「15 局」という。）における日本名命名法を変更したところであり、これに伴い、JAN についての取扱いを下記のとおりとすることとしたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

記

1. 15 局に収載された医薬品の JAN について

別紙の 15 局における日本名命名法に従って命名された日本名（以下「新名称」という。）が、平成 18 年 3 月 31 日以前の JAN と異なるものについては、その JAN を 15 局にて規定した日本名に変更することとする。これにより、変更される JAN（日本名）及び JAN（英名）は別表 1 及び別表 2 のとおりである。なお、平成 18 年 3 月 31 日以前の JAN は、15 局別名として収載する。

また、承認申請等の取扱いについては、平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331016 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「第十五改正日本薬局方の制定に伴う医薬品製造販売承認申請書等の取扱いについて」7.（1）に準ずることとする。

## 2. 15局に収載されていない医薬品の JAN について

15局に収載されていない医薬品の JAN については、別紙の命名法に従い変更するものとする。ただし、当分の間、平成 18 年 3 月 31 日以前の JAN も従来どおり使用して差し支えないものとする。なお、新名称については別途通知することとする。

また、承認申請等の取扱いについては、上記 1. に準じること。ただし、新名称の通知が発出されるまでの間、新名称への切替え及び新名称での新規申請を行う場合は、事前に審査当局へ相談すること。

## 3. 今後 JAN を申請する際の手続等については、以下の通知を参照されたいこと。

- ・平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知「医薬品の一般的名称の取扱いについて」
- ・平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「医薬品の一般的名称の取扱いに関する事務手続等について」

( 別 紙 )

【第 15 改正日本薬局方における日本名命名法】

i) アミン誘導体の無機酸塩又は有機酸塩の場合は、「○○○\*\*\*塩」と命名する。

<例>アクラルピシン塩酸塩 (塩酸アクラルピシン)  
クロミフェンクエン酸塩 (クエン酸クロミフェン)

ii) 医薬品の活性本体が四級アンモニウムであり、その無機塩が医薬品の場合は、「○○○\*\*\*化物」と命名する。

<例>アンベノニウム塩化物 (塩化アンベノニウム)  
エコチオパートヨウ化物 (ヨウ化エコチオパート)

iii) 活性本体がアルコール誘導体であり、そのエステル誘導体が原薬である場合は、「○○○\*\*\*エステル」と命名する。

<例>ヒドロコルチゾン酪酸エステル (酪酸ヒドロコルチゾン)  
エストラジオール安息香酸エステル (安息香酸エストラジオール)

iv) 活性本体がカルボン酸誘導体であり、そのエステル誘導体が原薬でありかつエステル置換基の短縮名が INN で定められている場合は、カルボン酸誘導体の名称「○○○」と、エステル置換基の名称「△△△」を用い、スペース付きの二語表記「○○○ △△△」とする。

<例>セフロキシム アキセチル (セフロキシムアキセチル)  
セフテラム ピボキシル (セフテラムピボキシル)

v) 水和物の場合は、「○○○水和物」と表記する。ただし、一水和物でない場合であっても水和物の数は表記しない。結晶水を有しない場合は、「無水」を表記しない。なお、複数の水和物が存在する場合において、水和物の数の表記は個別に検討する。

<例>アンピシリン水和物 (アンピシリン)  
ピペミド酸水和物 (ピペミド酸三水和物)

vi) 活性本体の包接体が原薬である場合は、ゲストである活性本体の名称「○○○」とホスト化合物の名称「△△△」を用い、スペース付きの二語表記「○○○ △△△」とする。

<例>アルプロスタジル アルファデクス (アルプロスタジルアルファデクス)  
リマプロスト アルファデクス (リマプロストアルファデクス)

※<例>に掲げた医薬品名の ( ) 内の名称は、現行の JAN (第十四改正日本薬局方の日本名) を表す。

別表1 15局に掲載された医薬品のJAN日本名新旧対照表

	旧 JAN (14局日本名)		新 JAN (15局日本名)
1	塩酸アクラルピシン	→	アクラルピシン塩酸塩
2	アクリノール	→	アクリノール水和物
3	硫酸アストロマイシン	→	アストロマイシン硫酸塩
4	アスポキシシリン	→	アスポキシシリン水和物
5	塩酸アセプトロール	→	アセプトロール塩酸塩
6	エピネフリン	→	アドレナリン
7	硫酸アトロピン	→	アトロピン硫酸塩水和物
8	塩酸アヘンアルカロイド	→	アヘンアルカロイド塩酸塩
9	塩酸アマンタジン	→	アマンタジン塩酸塩
10	硫酸アミカシン	→	アミカシン硫酸塩
11	塩酸アミトリプチリン	→	アミトリプチリン塩酸塩
12	アミノフィリン	→	アミノフィリン水和物
13	アモキシシリン	→	アモキシシリン水和物
14	アルプロスタジルアルファデクス	→	アルプロスタジル アルファデクス
15	酒石酸アリメマジン	→	アリメマジン酒石酸塩
16	塩酸L-アルギニン	→	L-アルギニン塩酸塩
17	塩酸アルプレノロール	→	アルプレノロール塩酸塩
18	硫酸アルベカシン	→	アルベカシン硫酸塩
19	塩酸アロチノロール	→	アロチノロール塩酸塩
20	アンピシリン	→	アンピシリン水和物
21	塩化アンベノニウム	→	アンベノニウム塩化物
22	硫酸イセパマイシン	→	イセパマイシン硫酸塩
23	l-塩酸イソプレナリン	→	l-イソプレナリン塩酸塩
24	塩酸イダルピシン	→	イダルピシン塩酸塩
25	酒石酸イフェンプロジル	→	イフェンプロジル酒石酸塩
26	臭化イプラトロピウム	→	イプラトロピウム臭化物水和物
27	塩酸イミプラミン	→	イミプラミン塩酸塩
28	イミペネム	→	イミペネム水和物
29	塩酸インデノロール	→	インデノロール塩酸塩
30	ヨウ化エコチオパート	→	エコチオパートヨウ化物
31	安息香酸エストラジオール	→	エストラジオール安息香酸エステル
32	塩酸エタンブトール	→	エタンブトール塩酸塩

33	塩酸 L-エチルシステイン	→	L-エチルシステイン塩酸塩
34	塩酸エチルモルヒネ	→	エチルモルヒネ塩酸塩水和物
35	塩酸エチレフリン	→	エチレフリン塩酸塩
36	エデト酸ナトリウム	→	エデト酸ナトリウム水和物
37	塩化エドロホニウム	→	エドロホニウム塩化物
38	エノキサシン	→	エノキサシン水和物
39	塩酸エピルビシン	→	エピルビシン塩酸塩
40	塩酸エフェドリン	→	エフェドリン塩酸塩
41	塩酸エペリゾン	→	エペリゾン塩酸塩
42	エチルコハク酸エリスロマイシン	→	エリスロマイシンエチルコハク酸エステル
43	ステアリン酸エリスロマイシン	→	エリスロマイシンステアリン酸塩
44	ラクトビオン酸エリスロマイシン	→	エリスロマイシンラクトビオン酸塩
45	酒石酸エルゴタミン	→	エルゴタミン酒石酸塩
46	マレイン酸エルゴメトリン	→	エルゴメトリンマレイン酸塩
47	塩化カルシウム	→	塩化カルシウム水和物
48	硫酸エンビオマイシン	→	エンビオマイシン硫酸塩
49	ヨウ化オキサピウム	→	オキサピウムヨウ化物
50	塩酸オキシコドン	→	オキシコドン塩酸塩水和物
51	塩酸オキシテトラサイクリン	→	オキシテトラサイクリン塩酸塩
52	塩酸オキシブプロカイン	→	オキシブプロカイン塩酸塩
53	塩酸オクスプレノロール	→	オクスプレノロール塩酸塩
54	硫酸オルシプレナリン	→	オルシプレナリン硫酸塩
55	カイニン酸	→	カイニン酸水和物
56	一硫酸カナマイシン	→	カナマイシン一硫酸塩
57	硫酸カナマイシン	→	カナマイシン硫酸塩
58	カフェイン	→	カフェイン水和物
59	メシル酸ガベキサート	→	ガベキサートメシル酸塩
60	メシル酸カモスタット	→	カモスタットメシル酸塩
61	塩酸カルテオロール	→	カルテオロール塩酸塩
62	カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム	→	カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物
63	カルビドパ	→	カルビドパ水和物
64	アセチルキタサマイシン	→	キタサマイシン酢酸エステル
65	酒石酸キタサマイシン	→	キタサマイシン酒石酸塩

66	硫酸キニジン	→	キニジン硫酸塩水和物
67	エチル炭酸キニーネ	→	キニーネエチル炭酸エステル
68	塩酸キニーネ	→	キニーネ塩酸塩水和物
69	硫酸キニーネ	→	キニーネ硫酸塩水和物
70	酢酸グアナベンズ	→	グアナベンズ酢酸塩
71	硫酸グアネチジン	→	グアネチジン硫酸塩
72	クエン酸	→	クエン酸水和物
73	クエン酸ナトリウム	→	クエン酸ナトリウム水和物
74	塩酸クリンダマイシン	→	クリンダマイシン塩酸塩
75	リン酸クリンダマイシン	→	クリンダマイシンリン酸エステル
76	グルコン酸カルシウム	→	グルコン酸カルシウム水和物
77	フマル酸クレマスチン	→	クレマスチンフマル酸塩
78	塩酸クロカプラミン	→	クロカプラミン塩酸塩水和物
79	クロキサシリンナトリウム	→	クロキサシリンナトリウム水和物
80	塩酸クロコナゾール	→	クロコナゾール塩酸塩
81	塩酸クロニジン	→	クロニジン塩酸塩
82	塩酸クロフェダノール	→	クロフェダノール塩酸塩
83	塩酸クロペラスチン	→	クロペラスチン塩酸塩
84	クエン酸クロミフェン	→	クロミフェンクエン酸塩
85	塩酸クロミプラミン	→	クロミプラミン塩酸塩
86	コハク酸クロラムフェニコールナトリウム	→	クロラムフェニコールコハク酸エステルナトリウム
87	パルミチン酸クロラムフェニコール	→	クロラムフェニコールパルミチン酸エステル
88	マレイン酸クロルフェニラミン	→	クロルフェニラミンマレイン酸塩
89	<i>d</i> -マレイン酸クロルフェニラミン	→	<i>d</i> -クロルフェニラミンマレイン酸塩
90	カルバミン酸クロルフェネシン	→	クロルフェネシンカルバミン酸エステル
91	塩酸クロルプロマジン	→	クロルプロマジン塩酸塩
92	塩酸クロルヘキシジン	→	クロルヘキシジン塩酸塩
93	酢酸クロルマジノン	→	クロルマジノン酢酸エステル
94	塩酸ケタミン	→	ケタミン塩酸塩
95	フマル酸ケトチフェン	→	ケトチフェンフマル酸塩
96	硫酸ゲンタマイシン	→	ゲンタマイシン硫酸塩
97	塩酸コカイン	→	コカイン塩酸塩

98	リン酸コデイン	→	コデインリン酸塩水和物
99	酢酸ゴナドレリン	→	ゴナドレリン酢酸塩
100	硫酸コリスチン	→	コリスチン硫酸塩
101	酢酸コルチゾン	→	コルチゾン酢酸エステル
102	酢酸ナトリウム	→	酢酸ナトリウム水和物
103	サッカリンナトリウム	→	サッカリンナトリウム水和物
104	硫酸サルブタモール	→	サルブタモール硫酸塩
105	クエン酸ジエチルカルバマジン	→	ジエチルカルバマジンクエン酸塩
106	ジクロキサシリンナトリウム	→	ジクロキサシリンナトリウム水和物
107	塩酸シクロペントラート	→	シクロペントラート塩酸塩
108	シクロホスファミド	→	シクロホスファミド水和物
109	臭化ジスチグミン	→	ジスチグミン臭化物
110	硫酸シソマイシン	→	シソマイシン硫酸塩
111	メシル酸ジヒドロエルゴタミン	→	ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩
112	メシル酸ジヒドロエルゴトキシシン	→	ジヒドロエルゴトキシシンメシル酸塩
113	リン酸ジヒドロコデイン	→	ジヒドロコデインリン酸塩
114	塩酸ジフェニドール	→	ジフェニドール塩酸塩
115	塩酸ジフェンヒドラミン	→	ジフェンヒドラミン塩酸塩
116	塩酸ジブカイン	→	ジブカイン塩酸塩
117	塩酸シプロヘプタジン	→	シプロヘプタジン塩酸塩水和物
118	硫酸ジベカシン	→	ジベカシン硫酸塩
119	リン酸ジメモルファン	→	ジメモルファンリン酸塩
120	プロピオン酸ジョサマイシン	→	ジョサマイシンプロピオン酸エステル
121	塩酸ジラゼプ	→	ジラゼプ塩酸塩水和物
122	塩酸ジルチアゼム	→	ジルチアゼム塩酸塩
123	塩化スキサメトニウム	→	スキサメトニウム塩化物水和物
124	スクラルファート	→	スクラルファート水和物
125	臭化水素酸スコポラミン	→	スコポラミン臭化水素酸塩水和物
126	硫酸ストレプトマイシン	→	ストレプトマイシン硫酸塩
127	アセチルスピラマイシン	→	スピラマイシン酢酸エステル
128	塩酸スペクチノマイシン	→	スペクチノマイシン塩酸塩水和物
129	トシル酸スルタミシリン	→	スルタミシリントシル酸塩
130	スルピリン	→	スルピリン水和物
131	スルファモノメトキシシン	→	スルファモノメトキシシン水和物
132	下垂体性性腺刺激ホルモン	→	ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン

133	胎盤性性腺刺激ホルモン	→	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン
134	塩酸セトラキサート	→	セトラキサート塩酸塩
135	塩酸セフェピム	→	セフェピム塩酸塩水和物
136	塩酸セフォゾプラン	→	セフォゾプラン塩酸塩
137	塩酸セフォチアム	→	セフォチアム塩酸塩
138	塩酸セフォチアムヘキセチル	→	セフォチアムヘキセチル塩酸塩
139	塩酸セフカペン ピボキシル	→	セフカペンピボキシル塩酸塩水和物
140	セフトタジジム	→	セフトタジジム水和物
141	セフチブテン	→	セフチブテン水和物
142	セフテラムピボキシル	→	セフテラムピボキシル
143	セフトリアキソンナトリウム	→	セフトリアキソンナトリウム水和物
144	硫酸セフピロム	→	セフピロム硫酸塩
145	セフポドキシムプロキセチル	→	セフポドキシムプロキセチル
146	セフミノクスナトリウム	→	セフミノクスナトリウム水和物
147	塩酸セフメノキシム	→	セフメノキシム塩酸塩
148	セフロキサジン	→	セフロキサジン水和物
149	セフロキシムアキセチル	→	セフロキシムアキセチル
150	酢酸フタル酸セルロース	→	セラセフェート
151	セスキオレイン酸ソルビタン	→	ソルビタンセスキオレイン酸エステル
152	塩酸ダウノルビシン	→	ダウノルビシン塩酸塩
153	塩酸タムスロシン	→	タムスロシン塩酸塩
154	塩酸タランピシリン	→	タランピシリン塩酸塩
155	炭酸ナトリウム	→	炭酸ナトリウム水和物
156	ダントロレンナトリウム	→	ダントロレンナトリウム水和物
157	塩酸チアミン	→	チアミン塩化物塩酸塩
158	硝酸チアミン	→	チアミン硝化物
159	塩酸チアラミド	→	チアラミド塩酸塩
160	塩酸チオリダジン	→	チオリダジン塩酸塩
161	チオ硫酸ナトリウム	→	チオ硫酸ナトリウム水和物
162	塩酸チクロピジン	→	チクロピジン塩酸塩
163	塩酸チザニジン	→	チザニジン塩酸塩
164	ヒベンズ酸チペピジン	→	チペピジンヒベンズ酸塩
165	臭化チメピジウム	→	チメピジウム臭化物水和物
166	マレイン酸チモロール	→	チモロールマレイン酸塩

167	塩化ツボクラリン	→	ツボクラリン塩化物塩酸塩水和物
168	塩酸ツロブテロール	→	ツロブテロール塩酸塩
169	臭化水素酸デキストルメトルファン	→	デキストルメトルファン臭化水素酸塩水和物
170	エナント酸テストステロン	→	テストステロンエナント酸エステル
171	プロピオン酸テストステロン	→	テストステロンプロピオン酸エステル
172	塩酸テトラカイン	→	テトラカイン塩酸塩
173	塩酸テトラサイクリン	→	テトラサイクリン塩酸塩
174	メシル酸デフェロキサミン	→	デフェロキサミンメシル酸塩
175	塩酸デメチルクロールテトラサイクリン	→	デメチルクロールテトラサイクリン塩酸塩
176	硫酸テルブタリン	→	テルブタリン硫酸塩
177	塩酸ドキサプラム	→	ドキサプラム塩酸塩水和物
178	塩酸ドキシサイクリン	→	ドキシサイクリン塩酸塩水和物
179	塩酸ドキシソルビシン	→	ドキシソルビシン塩酸塩
180	コハク酸トコフェロールカルシウム	→	トコフェロールコハク酸エステルカルシウム
181	酢酸トコフェロール	→	トコフェロール酢酸エステル
182	ニコチン酸トコフェロール	→	トコフェロールニコチン酸エステル
183	塩酸トドララジン	→	トドララジン塩酸塩水和物
184	塩酸ドパミン	→	ドパミン塩酸塩
185	塩酸ドブタミン	→	ドブタミン塩酸塩
186	塩酸トリヘキシフェニジル	→	トリヘキシフェニジル塩酸塩
187	塩酸トリメタジジン	→	トリメタジジン塩酸塩
188	塩酸トリメトキノール	→	トリメトキノール塩酸塩水和物
189	マレイン酸トリメブチン	→	トリメブチンマレイン酸塩
190	塩酸トルペリゾン	→	トルペリゾン塩酸塩
191	塩酸ナファゾリン	→	ナファゾリン塩酸塩
192	硝酸ナファゾリン	→	ナファゾリン硝酸塩
193	塩酸ナロキソン	→	ナロキソン塩酸塩
194	塩酸ニカルジピン	→	ニカルジピン塩酸塩
195	乳酸カルシウム	→	乳酸カルシウム水和物
196	乳糖	→	乳糖水和物
197	メチル硫酸ネオスチグミン	→	ネオスチグミンメチル硫酸塩
198	硫酸ネチルマイシン	→	ネチルマイシン硫酸塩

199	塩酸ノスカピン	→	ノスカピン塩酸塩水和物
200	ノルエピネフリン	→	ノルアドレナリン
201	塩酸ノルトリプチリン	→	ノルトリプチリン塩酸塩
202	塩酸バカンピシリン	→	バカンピシリン塩酸塩
203	塩酸パパベリン	→	パパベリン塩酸塩
204	硫酸バメタン	→	バメタン硫酸塩
205	パラアミノサリチル酸カルシウム	→	パラアミノサリチル酸カルシウム水和物
206	臭化パンクロニウム	→	パンクロニウム臭化物
207	塩酸バンコマイシン	→	バンコマイシン塩酸塩
208	ピコスルファートナトリウム	→	ピコスルファートナトリウム水和物
209	塩酸ヒドララジン	→	ヒドララジン塩酸塩
210	塩酸ヒドロキシジン	→	ヒドロキシジン塩酸塩
211	パモ酸ヒドロキシジン	→	ヒドロキシジンパモ酸塩
212	酢酸ヒドロキシコバラミン	→	ヒドロキシコバラミン酢酸塩
213	塩酸ヒドロコタルニン	→	ヒドロコタルニン塩酸塩水和物
214	コハク酸ヒドロコルチゾン	→	ヒドロコルチゾンコハク酸エステル
215	コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム	→	ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム
216	酢酸ヒドロコルチゾン	→	ヒドロコルチゾン酢酸エステル
217	酪酸ヒドロコルチゾン	→	ヒドロコルチゾン酪酸エステル
218	リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム	→	ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム
219	塩酸ピブメシリナム	→	ピブメシリナム塩酸塩
220	ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	→	ヒプロメロースフタル酸エステル
221	ピペミド酸三水和物	→	ピペミド酸水和物
222	アジピン酸ピペラジン	→	ピペラジンアジピン酸塩
223	リン酸ピペラジン	→	ピペラジンリン酸塩水和物
224	塩酸ビペリデン	→	ビペリデン塩酸塩
225	パモ酸ピランテル	→	ピランテルパモ酸塩
226	塩酸ピリドキシシ	→	ピリドキシシ塩酸塩
227	臭化ピリドスチグミン	→	ピリドスチグミン臭化物
228	塩酸ピレンゼピン水和物	→	ピレンゼピン塩酸塩水和物
229	塩酸ピロカルピン	→	ピロカルピン塩酸塩

230	硫酸ビンクリスチン	→	ビンクリスチン硫酸塩
231	硫酸ビンブラスチン	→	ビンブラスチン硫酸塩
232	ファロペネムナトリウム	→	ファロペネムナトリウム水和物
233	塩酸フェニレフリン	→	フェニレフリン塩酸塩
234	クエン酸フェンタニル	→	フェンタニルクエン酸塩
235	塩酸ブクモロール	→	ブクモロール塩酸塩
236	臭化ブチルスコポラミン	→	ブチルスコポラミン臭化物
237	臭化ブトロピウム	→	ブトロピウム臭化物
238	塩酸ブナゾシン	→	ブナゾシン塩酸塩
239	塩酸ブフェトロール	→	ブフェトロール塩酸塩
240	塩酸ブプラノロール	→	ブプラノロール塩酸塩
241	硫酸フラジオマイシン	→	フラジオマイシン硫酸塩
242	プラステロン硫酸ナトリウム	→	プラステロン硫酸エステルナトリウム 水和物
243	塩酸フラボキサート	→	フラボキサート塩酸塩
244	塩酸フルスチアミン	→	フルスチアミン塩酸塩
245	エナント酸フルフェナジン	→	フルフェナジンエナント酸エステル
246	塩酸フルラゼパム	→	フルラゼパム塩酸塩
247	塩酸ブレオマイシン	→	ブレオマイシン塩酸塩
248	硫酸ブレオマイシン	→	ブレオマイシン硫酸塩
249	コハク酸プレドニゾロン	→	プレドニゾロンコハク酸エステル
250	酢酸プレドニゾロン	→	プレドニゾロン酢酸エステル
251	塩酸プロカイン	→	プロカイン塩酸塩
252	塩酸プロカインアミド	→	プロカインアミド塩酸塩
253	塩酸プロカテロール	→	プロカテロール塩酸塩水和物
254	塩酸プロカルバジン	→	プロカルバジン塩酸塩
255	マレイン酸プロクロルペラジン	→	プロクロルペラジンマレイン酸塩
256	硫酸プロタミン	→	プロタミン硫酸塩
257	酒石酸プロチレリン	→	プロチレリン酒石酸塩水和物
258	臭化プロパンテリン	→	プロパンテリン臭化物
259	塩酸プロプラノロール	→	プロプラノロール塩酸塩
260	塩酸ブロムヘキシシン	→	ブロムヘキシシン塩酸塩
261	塩酸プロメタジン	→	プロメタジン塩酸塩
262	メシル酸ブロモクリプチン	→	ブロモクリプチンメシル酸塩
263	ブロムワレリル尿素	→	ブロモバレリル尿素

264	硫酸ベカナマイシン	→	ベカナマイシン硫酸塩
265	プロピオン酸ベクロメタゾン	→	ベクロメタゾンプロピオン酸エステル
266	塩化ベタネコール	→	ベタネコール塩化物
267	メシル酸ベタヒスチン	→	ベタヒスチンメシル酸塩
268	吉草酸ベタメタゾン	→	ベタメタゾン吉草酸エステル
269	ジプロピオン酸ベタメタゾン	→	ベタメタゾンジプロピオン酸エステル
270	リン酸ベタメタゾンナトリウム	→	ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム
271	塩酸ペチジン	→	ペチジン塩酸塩
272	塩酸ベニジピン	→	ベニジピン塩酸塩
273	硫酸ペプロマイシン	→	ペプロマイシン硫酸塩
274	塩酸ベラパミル	→	ベラパミル塩酸塩
275	マレイン酸ペルフェナジン	→	ペルフェナジンマレイン酸塩
276	塩化ベルベリン	→	ベルベリン塩化物水和物
277	塩化ベンザルコニウム	→	ベンザルコニウム塩化物
278	ベンジルペニシリンベンザチン	→	ベンジルペニシリンベンザチン水和物
279	塩化ベンゼトニウム	→	ベンゼトニウム塩化物
280	塩酸ベンセラジド	→	ベンセラジド塩酸塩
281	クエン酸ペントキシベリン	→	ペントキシベリンクエン酸塩
282	硫酸ペンブトロール	→	ペンブトロール硫酸塩
283	ホスホマイシンカルシウム	→	ホスホマイシンカルシウム水和物
284	臭化水素酸ホマトロピン	→	ホマトロピン臭化水素酸塩
285	塩酸ホモクロルシクリジン	→	ホモクロルシクリジン塩酸塩
286	硫酸ポリミキシン B	→	ポリミキシン B 硫酸塩
287	フマル酸ホルモテロール	→	ホルモテロールフマル酸塩水和物
288	塩酸マプロチリン	→	マプロチリン塩酸塩
289	マルトース	→	マルトース水和物
290	硫酸マイクロノマイシン	→	マイクロノマイシン硫酸塩
291	硝酸ミコナゾール	→	ミコナゾール硝酸塩
292	酢酸ミデカマイシン	→	ミデカマジン酢酸エステル
293	塩酸ミノサイクリン	→	ミノサイクリン塩酸塩
294	ムピロシンカルシウム 水和物	→	ムピロシンカルシウム水和物
295	塩酸メキシレチン	→	メキシレチン塩酸塩
296	塩酸メクロフェノキサート	→	メクロフェノキサート塩酸塩
297	塩酸メタンフェタミン	→	メタンフェタミン塩酸塩

298	<i>dl</i> -塩酸メチルエフェドリン	→	<i>dl</i> -メチルエフェドリン塩酸塩
299	マレイン酸メチルエルゴメトリン	→	メチルエルゴメトリンマレイン酸塩
300	メチルドパ	→	メチルドパ水和物
301	コハク酸メチルプレドニゾロン	→	メチルプレドニゾロンコハク酸エステル
302	臭化メチルベナクチジウム	→	メチルベナクチジウム臭化物
303	塩化メチルロザニリン	→	メチルロザニリン塩化物
304	エナント酸メテノロン	→	メテノロンエナント酸エステル
305	酢酸メテノロン	→	メテノロン酢酸エステル
306	酒石酸メトプロロール	→	メトプロロール酒石酸塩
307	塩酸メトホルミン	→	メトホルミン塩酸塩
308	塩酸メピバカイン	→	メピバカイン塩酸塩
309	塩酸メフロキン	→	メフロキン塩酸塩
310	臭化メペンゾラート	→	メペンゾラート臭化物
311	メルカプトプリン	→	メルカプトプリン水和物
312	メロペネム 三水和物	→	メロペネム水和物
313	塩酸モルヒネ	→	モルヒネ塩酸塩水和物
314	塩酸ラニチジン	→	ラニチジン塩酸塩
315	リシノプリル	→	リシノプリル水和物
316	塩酸L-リジン	→	L-リジン塩酸塩
317	塩化リゾチーム	→	リゾチーム塩酸塩
318	塩酸リトドリン	→	リトドリン塩酸塩
319	硫酸リボスタマイシン	→	リボスタマイシン硫酸塩
320	酪酸リボフラビン	→	リボフラビン酪酸エステル
321	リン酸リボフラビンナトリウム	→	リボフラビンリン酸エステルナトリウム
322	リマプロストアルファデクス	→	リマプロスト アルファデクス
323	硫酸亜鉛	→	硫酸亜鉛水和物
324	硫酸アルミニウムカリウム	→	硫酸アルミニウムカリウム水和物
325	硫酸鉄	→	硫酸鉄水和物
326	硫酸マグネシウム	→	硫酸マグネシウム水和物
327	塩酸リンコマイシン	→	リンコマイシン塩酸塩水和物
328	リン酸水素カルシウム	→	リン酸水素カルシウム水和物
329	リン酸水素ナトリウム	→	リン酸水素ナトリウム水和物

330	リン酸二水素カルシウム	→	リン酸二水素カルシウム水和物
331	酢酸レチノール	→	レチノール酢酸エステル
332	パルミチン酸レチノール	→	レチノールパルミチン酸エステル
333	塩酸レナンピシリン	→	レナンピシリン塩酸塩
334	酒石酸レバロルフアン	→	レバロルフアン酒石酸塩
335	レボチロキシナトリウム	→	レボチロキシナトリウム水和物
336	マレイン酸レボメプロマジン	→	レボメプロマジンマレイン酸塩
337	塩酸ロキサチジンアセタート	→	ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩
338	ロキソプロフェンナトリウム	→	ロキソプロフェンナトリウム水和物
339	ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2208		
340	ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2906	→	ヒプロメロース※
341	ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910		

※第十四改正日本薬局方収載の医薬品各条を包括し、日本名及び英名を変更し 15 局に新規に収載される品目。

別表2 15局に収載された医薬品のJAN英名新旧対照表

No	旧JAN英名(14局英名)		新JAN英名(15局英名)
1	Acrinol	→	Acrinol Hydrate
2	Aspoxicillin	→	Aspoxicillin Hydrate
3	Epinephrine	→	Adrenaline
4	Atropine Sulfate	→	Atropine Sulfate Hydrate
5	Aminophylline	→	Aminophylline Hydrate
6	Ampicillin	→	Ampicillin Hydrate
7	Ipratropium Bromide	→	Ipratropium Bromide Hydrate
8	Imipenem	→	Imipenem Hydrate
9	Ethylmorphine Hydrochloride	→	Ethylmorphine Hydrochloride Hydrate
10	Disodium Edetate	→	Disodium Edetate Hydrate
11	Enoxacin	→	Enoxacin Hydrate
12	Calcium Chloride	→	Calcium Chloride Hydrate
13	Oxycodone Hydrochloride	→	Oxycodone Hydrochloride Hydrate
14	Kainic Acid	→	Kainic Acid Hydrate
15	Caffeine	→	Caffeine Hydrate
16	Carbazochrome Sodium Sulfonate	→	Carbazochrome Sodium Sulfonate Hydrate
17	Carbidopa	→	Carbidopa Hydrate
18	Quinidine Sulfate	→	Quinidine Sulfate Hydrate
19	Quinine Hydrochloride	→	Quinine Hydrochloride Hydrate
20	Quinine Sulfate	→	Quinine Sulfate Hydrate
21	Citric Acid	→	Citric Acid Hydrate
22	Sodium Citrate	→	Sodium Citrate Hydrate
23	Calcium Gluconate	→	Calcium Gluconate Hydrate
24	Clocapramine Hydrochloride	→	Clocapramine Hydrochloride Hydrate
25	Cloxacillin Sodium	→	Cloxacillin Sodium Hydrate
26	Codeine Phosphate	→	Codeine Phosphate Hydrate
27	Sodium Acetate	→	Sodium Acetate Hydrate
28	Saccharin Sodium	→	Saccharin Sodium Hydrate
29	Dicloxacillin Sodium	→	Dicloxacillin Sodium Hydrate
30	Cyclophosphamide	→	Cyclophosphamide Hydrate
31	Cyproheptadine Hydrochloride	→	Cyproheptadine Hydrochloride Hydrate
32	Dilazep Hydrochloride	→	Dilazep Hydrochloride Hydrate
33	Suxamethonium Chloride	→	Suxamethonium Chloride Hydrate
34	Sucralfate	→	Sucralfate Hydrate
35	Scopolamine Hydrobromide	→	Scopolamine Hydrobromide Hydrate
36	Sultamicillin Tosilate	→	Sultamicillin Tosilate Hydrate
37	Sulpyrine	→	Sulpyrine Hydrate
38	Sulfamonomethoxine	→	Sulfamonomethoxine Hydrate
39	Chorionic Gonadotrophin	→	Human Chorionic Gonadotrophin
40	Cefepime Dihydrochloride	→	Cefepime Dihydrochloride Hydrate

別表2 15局に収載された医薬品のJAN英名新旧対照表

No	旧JAN英名(14局英名)		新JAN英名(15局英名)
41	Cefcapene Pivoxil Hydrochloride	→	Cefcapene Pivoxil Hydrochloride Hydrate
42	Ceftazidime	→	Ceftazidime Hydrate
43	Ceftibuten	→	Ceftibuten Hydrate
44	Ceftriaxone Sodium	→	Ceftriaxone Sodium Hydrate
45	Cefminox Sodium	→	Cefminox Sodium Hydrate
46	Cefroxadine	→	Cefroxadine Hydrate
47	Cellulose Acetate Phthalate	→	Cellacefate
48	Sodium Carbonate	→	Sodium Carbonate Hydrate
49	Dantrolene Sodium	→	Dantrolene Sodium Hydrate
50	Sodium Thiosulfate	→	Sodium Thiosulfate Hydrate
51	Timepidium Bromide	→	Timepidium Bromide Hydrate
52	Tubocurarine Chloride	→	Tubocurarine Chloride Hydrochloride Hydrate
53	Dextromethorphan Hydrobromide	→	Dextromethorphan Hydrobromide Hydrate
54	Doxapram Hydrochloride	→	Doxapram Hydrochloride Hydrate
55	Doxycycline Hydrochloride	→	Doxycycline Hydrochloride Hydrate
56	Todralazine Hydrochloride	→	Todralazine Hydrochloride Hydrate
57	Trimetoquinol Hydrochloride	→	Trimetoquinol Hydrochloride Hydrate
58	Calcium Lactate	→	Calcium Lactate Hydrate
59	Lactose	→	Lactose Hydrate
60	Noscapine Hydrochloride	→	Noscapine Hydrochloride Hydrate
61	Calcium Para-aminosalicylate	→	Calcium Para-aminosalicylate Hydrate
62	Sodium Picosulfate	→	Sodium Picosulfate Hydrate
63	Hydrocotarnine Hydrochloride	→	Hydrocotarnine Hydrochloride Hydrate
64	Hydroxypropylmethylcellulose Phthalate	→	Hypromellose Phthalate
65	Pipemidic Acid Trihydrate	→	Pipemidic Acid Hydrate
66	Piperazine Phosphate	→	Piperazine Phosphate Hydrate
67	Faropenem Sodium	→	Faropenem Sodium Hydrate
68	Procaterol Hydrochloride	→	Procaterol Hydrochloride Hydrate
69	Protirelin Tartrate	→	Protirelin Tartrate Hydrate
70	Berberine Chloride	→	Berberine Chloride Hydrate
71	Fosfomycin Calcium	→	Fosfomycin Calcium Hydrate
72	Formoterol Fumarate	→	Formoterol Fumarate Hydrate
73	Maltose	→	Maltose Hydrate
74	Methyldopa	→	Methyldopa Hydrate
75	Mercaptopurine	→	Mercaptopurine Hydrate
76	Meropenem Trihydrate	→	Meropenem Hydrate
77	Morphine Hydrochloride	→	Morphine Hydrochloride Hydrate
78	Zinc Sulfate	→	Zinc Sulfate Hydrate
79	Aluminum Potassium Sulfate	→	Aluminum Potassium Sulfate Hydrate
80	Ferrous Sulfate	→	Ferrous Sulfate Hydrate

別表2 15局に収載された医薬品のJAN英名新旧対照表

No	旧JAN英名(14局英名)		新JAN英名(15局英名)
81	Magnesium Sulfate	→	Magnesium Sulfate Hydrate
82	Lincomycin Hydrochloride	→	Lincomycin Hydrochloride Hydrate
83	Dibasic Calcium Phosphate	→	Dibasic Calcium Phosphate Hydrate
84	Dibasic Sodium Phosphate	→	Dibasic Sodium Phosphate Hydrate
85	Monobasic Calcium Phosphate	→	Monobasic Calcium Phosphate Hydrate
86	Levothyroxine Sodium	→	Levothyroxine Sodium Hydrate
87	Loxoprofen Sodium	→	Loxoprofen Sodium Hydrate
88	Hydroxypropylmethylcellulose2208	→	Hypromellose <sup>※</sup>
89	Hydroxypropylmethylcellulose2906		
90	Hydroxypropylmethylcellulose2910		

※第十四改正日本薬局方収載の医薬品各条を包括し、日本名及び英名を変更し15局に新規に収載される品目。

## International Non-Proprietary Names for Pharmaceutical Preparations

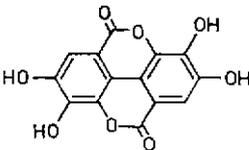
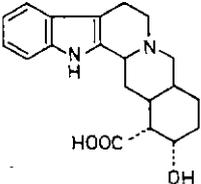
In accordance with article 3 of the Procedure for the Selection of Recommended International Non-Proprietary Names for Pharmaceutical Preparations,<sup>1</sup> notice is hereby given that the following names are under consideration by the World Health Organization as Proposed International Non-Proprietary Names.

Comments on, or formal objections to, the

proposed names may be forwarded by any person to the Pharmaceuticals unit of the World Health Organization within four months of the date of their publication in the *WHO Chronicle*.

The inclusion of a name in the lists of proposed international non-proprietary names does not imply any recommendation for the use of the substance in medicine or pharmacy.

### PROPOSED INTERNATIONAL NON-PROPRIETARY NAMES (*Prop. I.N.N.*): LIST 21 <sup>2</sup>

Proposed International Non-Proprietary Name (Latin, English)	Chemical Name or Description, Molecular and Graphic Formulae
acidum ellagicum ellagic acid	2,3,7,8-tetrahydroxy[1]benzopyrano[5,4,3- <i>cde</i> ][1]benzopyran- 5,10-dione $C_{14}H_6O_8$ 
acidum yohimbicum yohimbic acid	17 $\alpha$ -hydroxyyohimban-16 $\alpha$ -carboxylic acid $C_{20}H_{24}N_2O_3$ 

<sup>1</sup> See Annex, p. 17.

<sup>2</sup> Other lists of proposed international non-proprietary names can be found in *Chron. Wld Hlth Org.*, 1953, 7, 299; 1954, 8, 216, 313; 1956, 10, 28; 1957, 11, 231; 1958, 12, 102; *WHO Chronicle*, 1959, 13, 105, 152; 1960, 14, 168, 244; 1961, 15, 314; 1962, 16, 385; 1963, 17, 389; 1964, 18, 433; 1965, 19, 446; 1966, 20, 216; 1967, 21, 70, 478; 1968, 22, 112, 407.

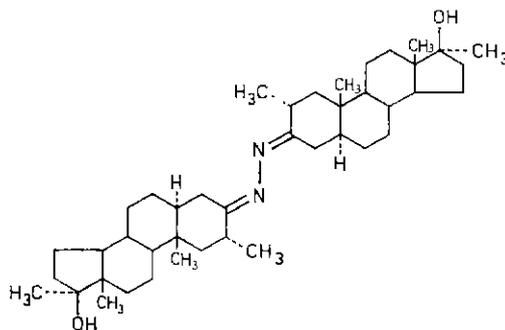
Lists of recommended international non-proprietary names were published in *Chron. Wld Hlth Org.*, 1955, 9, 185; *WHO Chronicle*, 1959, 13, 106, 463; 1962, 16, 101; 1965, 19, 165, 206, 249; 1966, 20, 421; 1967, 21, 538; 1968, 22, 463.

*Proposed International  
Non-Proprietary Name  
(Latin, English)*

*Chemical Name or Description,  
Molecular and Graphic Formulae*

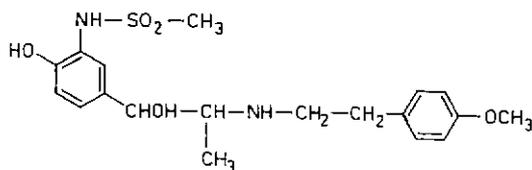
mebolazinum  
mebolazine

17 $\beta$ -hydroxy-2 $\alpha$ ,17-dimethyl-5 $\alpha$ -androstan-3-one azine  
C<sub>42</sub>H<sub>68</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>



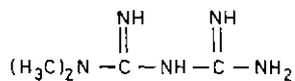
mesuprinum  
mesuprine

2'-hydroxy-5'-(1-hydroxy-2-[(p-methoxyphenethyl)amino]propyl)-  
methanesulfonanilide  
C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S



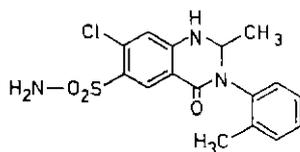
metforminum  
metformin

1,1-dimethylbiguanide  
C<sub>4</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>



metolazonum  
metolazone

7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-2-methyl-4-oxo-3-o-tolyl-  
6-quinazolinesulfonamide  
C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S



# International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

---

## RECOMMENDED International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 40

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Lists of Proposed (1-73) and Recommended (1-35) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 9, 1996*.

## Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

---

### Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES (DCI Rec): Liste 40

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.

On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1-73) et recommandées (1-35) dans la *Liste récapitulative No. 9, 1996*.

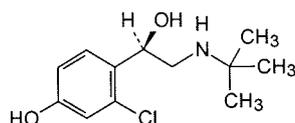
## Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

---

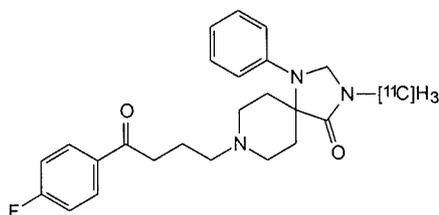
### Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS (DCI Rec.): Lista 40

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.

Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1-73) y Recomendadas (1-35) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 9, 1996*.

C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>2</sub>

**mespiperonum** (<sup>11</sup>C)  
mespiperone (<sup>11</sup>C)

8-[3-(*p*-fluorobenzoyl)propyl]-3-[<sup>11</sup>C]methyl-1-phenyl-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-4-onemespipérone (<sup>11</sup>C)8-[4-(4-fluorophényl)-4-oxobutyl]-3-[<sup>11</sup>C]méthyl-1-phényl-1,3,8-triazaspiro[4.5]décan-4-onemespiperona (<sup>11</sup>C)8-[3-(*p*-fluorobenzoyl)propil]-3-[<sup>11</sup>C]metil-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-4-ona  
C<sub>23</sub>[<sup>11</sup>C]H<sub>28</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>**metforminum**

metformin

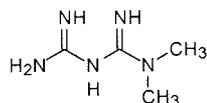
1,1-dimethylbiguanide

metformine

1,1-diméthylbiguanide

metformina

1,1-dimetilbiguanida

C<sub>4</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>**mianserinum**

mianserin

1,2,3,4,10,14*b*-hexahydro-2-methyldibenzo[*c*,*f*]pyrazino[1,2-*a*]azepine

miansérine

(14*bRS*)-2-méthyl-1,2,3,4,10,14*b*-hexahydrodibenzo[*c*,*f*]pyrazino[1,2-*a*]azépine

mianserina

1,2,3,4,10,14*b*-hexahidro-2-metildibenzo[*c*,*f*]pirazino[1,2-*a*]azepina

メトホルミン塩酸塩  
製造販売承認申請  
CTD 第 1 部

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

大日本住友製薬株式会社

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	メトホルミン塩酸塩 1,1-Dimethylbiguanide monohydrochloride		
構造式			
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500 mg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750～1500 mg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2250 mgまでとする。		
劇薬等の指定*	原体：劇薬 製剤：劇薬、処方せん医薬品		
市販名及び有効成分・分量	原体：メトホルミン塩酸塩 製剤：メトグルコ錠 250 mg (1錠中メトホルミン塩酸塩 250 mg 含有)		
毒性	【急性毒性】		
	動物種	投与経路	概略の致死量
	マウス♂♀	経口	1920 mg/kg
	ラット♂♀	経口	♂：1730 mg/kg、♀：1000 mg/kg
	ウサギ♂♀	経口	100 mg/kg
	イヌ(ビーグル)♂♀	経口	♂：889 mg/kg、♀：281 mg/kg
	イヌ(雑種犬)♂♀	経口	500 mg/kg
サル	経口	693.75 mg/kg	

\*：新薬承認情報提供時に追記

毒 性 (続き)	【亜急性毒性】					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	マウス	90 日	経口	500, 1000, 2000 →1500	-	2000→1500 mg/kg/日：体 重及び体重増加量低値、 グルコース高値、卵巣囊 胞
	ラット	90 日	経口	300, 600, 900	-	≥ 300 mg/kg/日：体重増加 量低値、摂餌量低値、グ ルコース高値  ≥ 600 mg/kg/日：腎重量高 値  900 mg/kg/日：肝重量高値
	【慢性毒性】					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	マウス	52 週	経口	150, 450, 1500	450	1500 mg/kg/日：体重増加 量低値、腎臓尿細管の囊 胞状拡張及び尿細管上皮 の空胞化
	ラット	52 週	経口	150, 300, 600, 900	150 未満	≥ 150 mg/kg/日：総蛋白及 びアルブミン低値  ≥ 600 mg/kg/日：痩せ、体 重及び体重増加量低値  900 mg/kg/日：A/G 比低値
		99 週	経口	150, 900	150 未満	≥ 150 mg/kg/日：卵巣囊胞 ≥ 900 mg/kg/日：痩せ、体 重低値、子宮囊胞、副腎 皮質斑点
		6 ヶ月	経口	120, 300, 600, 900	♂: 300、 ♀:120	≥ 300 mg/kg/日：体重増加 量低値  ≥ 600 mg/kg/日：円背位  900 mg/kg/日：腎臓尿細管 上皮の空胞化

毒 性 (続き)	ラット (続き)	78 週	経口	120, 300, 600, 900	120 未満	<p>≥120 mg/kg/日：円背位、グルコース高値、子宮壁の肥厚又は硬化、子宮内結節及び子宮膨満、肝臓重量の高値</p> <p>≥300 mg/kg/日：体重増加量低値、子宮内膜ポリープ</p> <p>≥600 mg/kg/日：甲状腺、心臓、脾臓、腎臓、睪臓、精巣、精囊及び子宮の重量高値、子宮内膜腺の扁平上皮化生、卵巣の顆粒膜細胞腫</p> <p>900 mg/kg/日：摂餌量低値、卵巣の管状腺腫、性周期消失</p>
	イヌ	6 ヶ月	経口	50, 100 (50→150→100), 150 (50→150)	50 未満	<p>≥50 mg/kg/日：流涎、脳の血管壁肥厚、腎臓の糸球体メサンギウム細胞肥厚、肝臓の類洞への浸潤多核白血球</p> <p>100 mg/kg/日：脳の神経細胞壊死及び血管細胞核の反応性変化</p> <p>≥100 mg/kg/日：死亡又は切迫殺、嘔吐、眼脂、軟便及び下痢等の一般状態悪化、脳の軟化巣及び水腫、心臓の心筋萎縮、胃の糜爛及び潰瘍、消化管における白血球浸潤及びうっ血</p>
		78 週	経口	50, 100 (50→100)	50 未満	<p>≥50 mg/kg/日：流涎、嘔吐、下痢及び軟便、間代性痙攣</p> <p>100 mg/kg/日：死亡又は切迫殺、一般状態悪化、体重減少、脳、腎臓及び骨格筋の血管病変、脳及び骨格筋の変性性病変</p>

毒性 (続き)	サル	2年	経口	60, 180, 360 (480→360)	60	≥180 mg/kg/日：流涎、異常便、嘔吐、食欲減退、行動の抑制等の一般状態悪化  360 mg/kg/日：死亡又は切迫殺、脱毛及び円背位、体重減少、肝臓の胆管増生及び肝細胞空胞化、腸間膜リンパ節のリンパ系 - 網内系組織の減少
副作用	副作用発現率（臨床検査値異常を含む） 29.0% (527/1815)					
	副作用の種類	例数	臨床検査値異常の種類	例数		
	下痢	281	乳酸上昇	45		
	悪心	117	CK（CPK）上昇	12		
	食欲不振	83	血中カリウム上昇	7		
	腹痛	77	白血球増加	5		
	低血糖	47	血中尿酸増加	4		
	肝機能異常	44 等	BUN 上昇	4 等		
会社	大日本住友製薬株式会社					

メトホルミン塩酸塩  
製造販売承認申請  
CTD 第 1 部

1.12 添付資料一覧

大日本住友製薬株式会社

## 目次

第3部（モジュール3）品質に関する文書.....	3
第4部（モジュール4）非臨床試験報告書.....	8
第5部（モジュール5）臨床試験報告書.....	26
提出すべき資料がない項目リスト（第3部～第5部） .....	36

## 第3部（モジュール3）品質に関する文書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	備考
3.2.S.1.1	Nomenclature	■■■■ et al.	—	Merck Santé 社	海外	—	評価資料	
3.2.S.1.2	Structure	■■■■ et al.	—	Merck Santé 社	海外	—	評価資料	
3.2.S.2.1	Manufacturer	■■■■ et al.	—	Merck Santé 社	海外	—	評価資料	
3.2.S.4.4	Batch Analyses	■■■■ et al.	—	Merck Santé 社	海外	—	評価資料	
3.2.S.6	Container Closure System	■■■■ et al.	—	Merck Santé 社	海外	—	評価資料	
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product	■■■■■■■■■■	—	Merck Santé 社	海外	—	評価資料	
3.2.P.2	Pharmaceutical Development	■■■■■■■■■■	—	Merck Santé 社	海外	—	評価資料	
3.2.P.2.2	製剤開発の経緯	大日本住友製薬 (株) ■■■■ 他	—	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.P.2.4	容器及び施栓系	大日本住友製薬 (株) ■■■■ 他	—	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	備考
3.2.P.3.1	Manufacturer of the drug product	██████████	—	Merck Santé 社	海外	—	評価資料	
	製造者	大日本住友製薬 (株) ██████████ 他	—	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.P.3.2	Batch formula	██████████	—	Merck Santé 社	海外	—	評価資料	
3.2.P.3.3	Description of manufacturing process and process controls	██████████	—	Merck Santé 社	海外	—	評価資料	
	製造工程及びプロセスコント ロール	大日本住友製薬 (株) ██████████ 他	—	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	██████████	—	Merck Santé 社	海外	—	評価資料	
3.2.P.3.5	Process Validation and/or Evaluation	██████████	—	Merck Santé 社	海外	—	評価資料	
3.2.P.4.1	Specifications	██████████	—	Merck Santé 社	海外	—	評価資料	
3.2.P.4.2	Specifications	██████████	—	Merck Santé 社	海外	—	評価資料	3.2.P.4.1 に添付
3.2.P.4.3	Specifications	██████████	—	Merck Santé 社	海外	—	評価資料	3.2.P.4.1 に添付

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	備考
3.2.P.4.4	Specifications	██████████	—	Merck Santé 社	海外	—	評価資料	3.2.P.4.1 に添付
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin	██████████	—	Merck Santé 社	海外	—	評価資料	
3.2.P.4.6	新規添加剤	大日本住友製薬 (株) ██████████ 他	—	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.P.5.1	規格及び試験方法	大日本住友製薬 (株) ██████████ 他	—	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）	大日本住友製薬 (株) ██████████ 他	—	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.P.5.3.1	試験方法（分析方法）のバリデ ーション	大日本住友製薬 (株) ██████████ 他	20██████～ 20██████	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.P.5.3.2	SMP-862 錠の確認試験法の分 析法バリデーション	大日本住友製薬 (株) ██████████ 他	20██████～ 20██████	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.P.5.3.3	SMP-862 錠の確認試験法（非抽 出法）の分析法バリデーション	大日本住友製薬 (株) ██████████ 他	20██████～ 20██████	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.P.5.3.4	SMP-862 錠の溶出試験法の分 析法バリデーション	大日本住友製薬 (株) ██████████ 他	20██████～ 20██████	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.P.5.3.5	SMP-862 錠の定量法の分析法 バリデーション	大日本住友製薬 (株) ██████████ 他	20██████～ 20██████	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	備考
3.2.P.5.3.6	SMP-862 錠の類縁物質試験法の 分析法バリデーション	大日本住友製薬 (株) 他	20[ ]～ 20[ ]	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.P.5.4	ロット分析	大日本住友製薬 (株) 他	20[ ]～ 20[ ]	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.P.5.5	不純物の特性	大日本住友製薬 (株) 他	20[ ]～ 20[ ]	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	大日本住友製薬 (株) 他	20[ ]～ 20[ ]	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.P.6	標準品又は標準物質	大日本住友製薬 (株) 他	—	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.P.7	容器及び施栓系	大日本住友製薬 (株) 他	—	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論	大日本住友製薬 (株) 他	20[ ]～ 20[ ]	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作 成及び実施	大日本住友製薬 (株) 他	—	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.P.8.3.1	安定性データ	大日本住友製薬 (株) 他	20[ ]～ 20[ ]	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
3.2.P.8.3.2	SMP-862 錠 F250 mg の長期保 存試験	[ ] 他	20[ ]～ 20[ ]	[ ]	国内	—	評価資料	

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	備考
3.2.P.8.3.3	SMP-862 錠 F250 mg の加速試験	██████████ ██████████ 他	20██████ ~ 20██████	██████████	国内	—	評価資料	
3.2.P.8.3.4	SMP-862 錠 F250 mg の苛酷試験	██████████ ██████████ 他	20██████ ~ 20██████	██████████	国内	—	評価資料	
3.2.P.8.3.5	SMP-862 錠 F250 mg の光安定性試験	██████████ ██████████ 他	20██████ ~ 20██████	██████████	国内	—	評価資料	
3.2.P.8.3.6	SMP-862 錠 F250 mg の長期保存試験 (24 箇月)	██████████ ██████████ 他	20██████ ~ 20██████	██████████	国内	—	評価資料	

## 第4部（モジュール4）非臨床試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	備考
4.2.1.1.1	メトホルミン塩酸塩の抗糖尿病効果の評価	大日本住友製薬 (株) [REDACTED]	20[REDACTED]～ 20[REDACTED]	住友製薬(株)	国内	—	評価資料	
4.2.1.1.2	db/db マウスにおけるメトホルミンの体内動態検討	大日本住友製薬 (株) [REDACTED]	20[REDACTED]～ 20[REDACTED]	大日本住友製薬 (株)	国内	—	評価資料	
4.2.1.1.3	Metformin ameliorates diabetes but does not normalize the decreased GLUT 4 content in skeletal muscle of obese (fa/fa) Zucker rats.	Handberg A, et al.	—	University of Copenhagen	海外	Diabetologia. 1993; 36: 481-6.	参考資料	
4.2.1.1.4	A new rat model of type 2 diabetes: the fat-fed, streptozotocin-treated rat.	Reed MJ, et al.	—	Shaman Pharmaceuticals	海外	Metabolism. 2000; 49: 1390-4.	参考資料	
4.2.1.1.5	Metformin delays the manifestation of diabetes and vascular dysfunction in Goto-Kakizaki rats by reduction of mitochondrial oxidative stress.	Rösen P, et al.	—	German Diabetes Center	海外	Diabetes Metab Res Rev. 2006; 22: 323-30.	参考資料	
4.2.1.1.6	Metformin improves lipid metabolism and attenuates lipid peroxidation in high fructose-fed rats.	Anurag P, et al.	—	Annamalai University	海外	Diabetes Obes Metab. 2002; 4: 36-42.	参考資料	

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	備考
4.2.1.1.7	Low-dose dexamethasone in the rat: a model to study insulin resistance.	Severino C, et al.	—	University of Sassari	海外	Am J Physiol Endocrinol Metab. 2002; 283: E367-73.	参考資料	
4.2.1.1.8	Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptin-deficient mice.	Lin HZ, et al.	—	The Johns Hopkins University	海外	Nat Med. 2000; 6: 998-1003.	参考資料	
4.2.1.1.9	Metformin prevents alcohol-induced liver injury in the mouse: Critical role of plasminogen activator inhibitor-1.	Bergheim I, et al.	—	University of Louisville Health Sciences Center	海外	Gastroenterology. 2006; 130: 2099-112.	参考資料	
4.2.1.1.10	Mechanism of fat-induced hepatic gluconeogenesis: effect of metformin.	Song S, et al.	—	University of Melbourne	海外	Am J Physiol Endocrinol Metab. 2001; 281: E275-82.	参考資料	
4.2.1.1.11	Metformin potentiates the antigluconeogenic action of insulin.	Wollen N, et al.	—	Aston University	海外	Diabetes Metab. 1988; 14: 88-91.	参考資料	
4.2.1.1.12	db/db マウスにおけるメトホルミン塩酸塩の作用メカニズム解析	大日本住友製薬(株) [REDACTED]	20[REDACTED]~ 20[REDACTED]	大日本住友製薬(株)	国内	—	評価資料	

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	備考
4.2.1.1.13	Global gene expression analysis in liver of obese diabetic <i>db/db</i> mice treated with metformin.	Heishi M, et al.	2003	大日本住友製薬(株)	国内	Diabetologia. 2006; 49: 1647-55.	参考資料	
4.2.1.1.14	ラット肝癌由来細胞株を用いたメトホルミン塩酸塩の作用メカニズム解析	大日本住友製薬(株) [REDACTED]	20[REDACTED]～ 20[REDACTED]	大日本住友製薬(株)	国内	—	評価資料	
4.2.1.1.15	Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action.	Zhou G, et al.	—	Merck Research Laboratories	海外	J Clin Invest. 2001; 108: 1167-74.	参考資料	
4.2.1.1.16	Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain.	Owen MR, et al.	—	University of Bristol	海外	Biochem J. 2000; 348: 607-14.	参考資料	
4.2.1.1.17	ラット肝癌由来細胞株におけるメトホルミン塩酸塩のグルコース-6-フォスファターゼ(G6pc)遺伝子発現抑制作用	大日本住友製薬(株) 太田 真一	20[REDACTED]～ 20[REDACTED]	大日本住友製薬(株)	国内	社内報告書	参考資料	
4.2.1.1.18	The kinase LKB1 mediates glucose homeostasis in liver and therapeutic effects of metformin.	Shaw RJ, et al.	—	Harvard Medical School	海外	Science. 2005; 310: 1642-6.	参考資料	
4.2.1.1.19	AMP-activated protein kinase is required for the lipid-lowering effect of metformin in insulin-resistant human HepG2 cells.	Zang M, et al.	—	Boston University School of Medicine	海外	J Biol Chem. 2004; 279: 47898-905.	参考資料	

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	備考
4.2.1.1.20	Comparison of gene expression changes induced by biguanides in the liver of <i>db/db</i> mice.	Heishi M, et al.	2005	大日本住友製薬(株)	国内	J Toxicol Sci. 2008; (in press)	参考資料	
4.2.1.1.21	Cellular mechanism of metformin action involves glucose transporter translocation from an intracellular pool to the plasma membrane in L6 muscle cells.	Hundal HS, et al.	—	Hospital for Sick Children	海外	Endocrinology. 1992; 131: 1165-73.	参考資料	
4.2.1.1.22	Glucose transport in human skeletal muscle cells in culture. Stimulation by insulin and metformin.	Sarabia V, et al.	—	Hospital for Sick Children	海外	J Clin Invest. 1992; 90: 1386-95.	参考資料	
4.2.1.1.23	Metformin increases AMP-activated protein kinase activity in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes.	Musi N, et al.	—	Joslin Diabetes Center	海外	Diabetes. 2002; 51: 2074-81.	参考資料	
4.2.1.1.24	Association of Metformin's effect to increase insulin-stimulated glucose transport with potentiation of insulin-induced translocation of glucose transporters from intracellular pool to plasma membrane in rat adipocytes.	Matthaei S, et al.	—	University-Hospital of Hamburg	海外	Diabetes. 1991; 40: 850-7.	参考資料	

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	備考
4.2.1.1.25	Metformin blocks downregulation of cell surface GLUT4 caused by chronic insulin treatment of rat adipocytes.	Kozka IJ, et al.	—	University of Bath	海外	Diabetes. 1993; 42: 1159-65.	参考資料	
4.2.1.1.26	Inhibitory effect of metformin on intestinal glucose absorption in the perfused rat intestine.	Ikeda T, et al.	—	Tottori University	国内	Biochem Pharmacol . 2000; 59: 887-90.	参考資料	
4.2.1.1.27	Effect of metformin on glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and leptin levels in obese nondiabetic subjects.	Mannucci E, et al.	—	University of Florence	海外	Diabetes Care. 2001; 24: 489-94.	参考資料	
4.2.1.1.28	Metformin restores insulin secretion altered by chronic exposure to free fatty acids or high glucose: a direct metformin effect on pancreatic $\beta$ -cells.	Patanè G, et al.	—	University of Catania	海外	Diabetes. 2000; 49: 735-40.	参考資料	
4.2.1.1.29	The biguanide compound metformin prevents desensitization of human pancreatic islets induced by high glucose.	Lupi R, et al.	—	University of Pisa	海外	Eur J Pharmacol . 1999; 364: 205-9.	参考資料	
4.2.1.1.30	Pancreatic islets from type 2 diabetic patients have functional defects and increased apoptosis that are ameliorated by metformin.	Marchetti P, et al.	—	University of Pisa	海外	J Clin Endocrino l Metab. 2004; 89: 5535-41.	参考資料	

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	備考
4.2.1.3.1	Acute oral LD50 study of metformin in CD-1 mice	■■■■■ et al.	19■■■■ ~ 19■■■■	■■■■■	海外	—	参考資料	4.2.3.1.1 に添付
4.2.1.3.2	Acute oral LD50 study of metformin in Sprague-Dawley rats	■■■■■ et al.	19■■■■ ~ 19■■■■	■■■■■	海外	—	参考資料	4.2.3.1.2 に添付
4.2.1.3.3	Acute oral LD50 study of metformin in New Zealand White rabbits	■■■■■ et al.	19■■■■ ~ 19■■■■	■■■■■	海外	—	参考資料	4.2.3.1.3 に添付
4.2.1.3.4	14-day oral administration - Dogs. Dimethyldiguanide	■■■■■ et al.	~19■■■■	■■■■■	海外	—	参考資料	4.2.3.1.5 に添付
4.2.1.3.5	Oral dose range - Monkeys. Dimethyldiguanide	■■■■■ et al.	~19■■■■	■■■■■	海外	—	参考資料	4.2.3.1.6 に添付
4.2.1.3.6	Metformin decreases plasma insulin levels and systolic blood pressure in spontaneously hypertensive rats.	Verma S, et al.	—	University of British Columbia	海外	Am J Physiol. 1994; 267: H1250-3.	参考資料	
4.2.1.3.7	Metformin attenuates salt-induced hypertension in spontaneously hypertensive rats.	Muntzel MS, et al.	—	Lehman College	海外	Hypertension. 1999; 33: 1135-40.	参考資料	
4.2.1.3.8	Opposing adrenergic actions of intravenous metformin on arterial pressure in female spontaneously hypertensive rats.	Peuler JD.	—	Midwestern University	海外	Cardiovas Res. 1999; 43: 237-47.	参考資料	

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	備考
4.2.1.3.9	Effects of adrenergic, cholinergic and ganglionic blockade on acute depressor responses to metformin in spontaneously hypertensive rats.	Muntzel MS, et al.	—	Lehman College	海外	J Pharmacol Exp Ther. 1997; 281: 618-23.	参考資料	
4.2.1.3.10	High dietary salt enhances acute depressor responses to metformin.	Muntzel MS, et al.	—	Lehman College	海外	Am J Hypertens . 1999; 12: 1256-9.	参考資料	
4.2.1.3.11	Acute sympathoinhibitory actions of metformin in spontaneously hypertensive rats.	Petersen JS, et al.	—	University of Copenhagen	海外	Hypertension. 1996; 27: 619-25.	参考資料	
4.2.1.3.12	Acute vasorelaxant effects of metformin and attenuation by stimulation of sympathetic agonist release.	Lee JM, et al.	—	Midwestern University	海外	Life Sci. 1999; 64: PL57-63.	参考資料	
4.2.1.3.13	Metformin relaxes rat tail artery by repolarization and resultant decreases in Ca <sup>2+</sup> influx and intracellular [Ca <sup>2+</sup> ].	Chen XL, et al.	—	University of Virginia Health Sciences Center	海外	J Hypertens . 1997; 15: 269-74.	参考資料	
4.2.1.3.14	Metformin attenuates agonist-stimulated calcium transients in vascular smooth muscle cells.	Sharma RV, et al.	—	University of Iowa College of Medicine	海外	Clin Exp Hypertens . 1995; 17: 913-29.	参考資料	
4.2.1.3.15	Differential effects of metformin on contractility of the rat intestine.	Peuler JD, et al.	—	Midwestern University	海外	Recent Res Devel Life Sci 2004; 2: 129-41.	参考資料	

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	備考
4.2.2.1.1	ラット血漿中メトホルミンの 濃度測定バリデーション試験	██████████ ██████████ ██████████	20███ ~ 20███	██████████	国内	—	評価資料	
4.2.2.1.2	ラット血漿中メトホルミンの 濃度測定バリデーション試験 (長期保存安定性)	██████████ ██████████ ██████████	20███ ~ 20███	██████████	国内	—	評価資料	
4.2.2.2.1	Studies with [ <sup>14</sup> C]-metformin in mice	██████ et al.	19███ ~ 19███	██████████	海外	—	評価資料	
4.2.2.2.2	Studies with [ <sup>14</sup> C]-metformin in rats	██████ et al.	19███ ~ 19███	██████████	海外	—	評価資料	
4.2.2.2.3	Studies with [ <sup>14</sup> C]-metformin in rabbits	██████ et al.	19███ ~ 19███	██████████	海外	—	評価資料	
4.2.2.2.4	Studies with [ <sup>14</sup> C]-metformin in dogs	██████ et al.	19███ ~ 19███	██████████	海外	—	評価資料	
4.2.2.2.5	Studies with [ <sup>14</sup> C]-metformin in rhesus monkeys	██████ et al.	19███ ~ 19███	██████████	海外	—	評価資料	
4.2.2.2.6	[ <sup>14</sup> C]SMP-862 のラット、ウサ ギ、イヌおよびサルにおける 薬物動態パラメータの解析	住友化学工業 (株) ██████████	20███ ~ 20███	住友化学工業 (株)	国内	—	評価資料	

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	備考
4.2.2.2.7	塩酸メトホルミンのラットにおける単回経口投与による乳酸値への影響検討試験	██████████ ██████████	20███ ~ 20███	██████████	国内	—	評価資料	4.2.3.7.7.1 に添付
4.2.2.3.1	Studies with [ <sup>14</sup> C]-metformin in rats	██████████ et al.	19███ ~ 19███	██████████	海外	—	評価資料	4.2.2.2.2 に添付
4.2.2.3.2	<sup>14</sup> C-メトホルミン塩酸塩のラットにおける7日間反復経口投与組織分布	██████████ ██████████	20███ ~ 20███	██████████	国内	—	評価資料	
4.2.2.3.3	<sup>14</sup> C-メトホルミン塩酸塩の <i>in vitro</i> 血漿蛋白結合及び血球への分配	██████████ ██████████	20███ ~ 20███	██████████	国内	—	評価資料	
4.2.2.3.4	Studies with [ <sup>14</sup> C]-metformin in rabbits	██████████ et al.	19███ ~ 19███	██████████	海外	—	評価資料	4.2.2.2.3 に添付
4.2.2.4.1	Metabolite profiling studies in samples from rats, dogs, mice, rabbits and cynomolgus monkeys following oral or intravenous administration of [ <sup>14</sup> C]-metformin	██████████ et al.	19███ ~ 19███	██████████	海外	—	評価資料	
4.2.2.4.2	The identification of the major unknown radioactive component in rabbits following single oral administration of [ <sup>14</sup> C]-metformin	██████████ et al.	19███ ~ 19███	██████████	海外	—	評価資料	

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	備考
4.2.2.4.3	SMP-862 の <i>in vitro</i> ヒト肝 CYP 阻害能評価試験	住友化学工業 (株) [redacted]	20[redacted]～ 20[redacted]	住友化学工業 (株)	国内	—	評価資料	
4.2.2.5.1	Studies with [ <sup>14</sup> C]-metformin in mice	[redacted] et al.	19[redacted]～ 19[redacted]	[redacted]	海外	—	評価資料	4.2.2.2.1 に添付
4.2.2.5.2	Studies with [ <sup>14</sup> C]-metformin in rats	[redacted] et al.	19[redacted]～ 19[redacted]	[redacted]	海外	—	評価資料	4.2.2.2.2 に添付
4.2.2.5.3	Studies with [ <sup>14</sup> C]-metformin in rabbits	[redacted] et al.	19[redacted]～ 19[redacted]	[redacted]	海外	—	評価資料	4.2.2.2.3 に添付
4.2.2.5.4	Studies with [ <sup>14</sup> C]-metformin in dogs	[redacted] et al.	19[redacted]～ 19[redacted]	[redacted]	海外	—	評価資料	4.2.2.2.4 に添付
4.2.2.5.5	Studies with [ <sup>14</sup> C]-metformin in rhesus monkeys	[redacted] et al.	19[redacted]～ 19[redacted]	[redacted]	海外	—	評価資料	4.2.2.2.5 に添付
4.2.2.6.1	Metformin の transporter に関す る検討 (Metformin の阻害試験 および <sup>14</sup> C-標識体の輸送試験)	[redacted] [redacted] [redacted]	20[redacted]～ 20[redacted]	[redacted]	国内	—	評価資料	

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	備考
4.2.3.1.1	Acute oral LD50 study of metformin in CD-1 mice	██████ et al.	19███ ~ 19███	██████	海外	—	参考資料	
4.2.3.1.2	Acute oral LD50 study of metformin in Sprague-Dawley rats	██████ et al.	19███ ~ 19███	██████	海外	—	参考資料	
4.2.3.1.3	Acute oral LD50 study of metformin in New Zealand White rabbits	██████ et al.	19███ ~ 19███	██████	海外	—	参考資料	
4.2.3.1.4	Acute oral toxicity study of metformin in Beagle dogs	██████ et al.	19███ ~ 19███	██████	海外	—	参考資料	
4.2.3.1.5	14-day oral administration - Dogs. Dimethyldiguanide	██████ et al.	~19███	██████	海外	—	参考資料	
4.2.3.1.6	Oral dose range - Monkeys. Dimethyldiguanide	██████, et al.	~19███	██████	海外	—	参考資料	
4.2.3.2.1	Metformin hydrochloride: 90 day oral (dietary administration) dose range- finding study in the mouse	██████ et al.	19███ ~ 19███	██████	海外	—	参考資料	
4.2.3.2.2	Chronic toxicity study of metformin hydrochloride in mice	██████ et al.	19███ ~ 19███	██████	海外	—	参考資料	

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	備考
4.2.3.2.3	Metformin hydrochloride: 90 day oral (dietary administration) dose range- finding study in the rat	■■■■ et al.	19■■■■ ~ 19■■■■	■■■■	海外	—	参考資料	
4.2.3.2.4	Chronic toxicity, hormone and oncogenicity study with metformin hydrochloride in rats	■■■■ et al.	19■■■■ ~ 19■■■■	■■■■	海外	—	参考資料	
4.2.3.2.5	Chronic toxicity, hormone and oncogenicity study with metformin hydrochloride in rats	■■■■ et al.	19■■■■ ~ 19■■■■	■■■■	海外	—	参考資料	
4.2.3.2.6	Six-month oral administration – Rats. Dimethyldiguanide	■■■■ et al.	~19■■■■	■■■■	海外	—	参考資料	
4.2.3.2.7	78-week feeding study-Albino rats. Dimethyldiguanide	■■■■ et al.	~19■■■■	■■■■	海外	—	参考資料	
4.2.3.2.8	Six- month oral administration – Dogs. Dimethyldiguanide	■■■■ et al.	~19■■■■	■■■■	海外	—	参考資料	
4.2.3.2.9	78-week oral administration – Dogs. Dimethyldiguanide	■■■■ et al.	~19■■■■	■■■■	海外	—	参考資料	
4.2.3.2.10	Two-year oral toxicity study – Rhesus monkeys. Dimethyldiguanide	■■■■ et al.	~19■■■■	■■■■	海外	—	参考資料	
4.2.3.3.1.1	Metformin hydrochloride: Bacterial mutation assay	■■■■ et al.	19■■■■ ~ 19■■■■	■■■■	海外	—	参考資料	

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	備考
4.2.3.3.1.2	Metformin hydrochloride: Mouse lymphoma TK locus assay	■■■■ et al.	19■■■■ ~ 19■■■■	■■■■	海外	—	参考資料	
4.2.3.3.1.3	Metformin hydrochloride: Metaphase chromosome analysis of human lymphocytes cultured in vitro	■■■■ et al.	19■■■■ ~ 19■■■■	■■■■	海外	—	参考資料	
4.2.3.3.2.1	Metformin hydrochloride: Mouse micronucleus test	■■■■ et al.	19■■■■ ~ 19■■■■	■■■■	海外	—	参考資料	
4.2.3.4.1.1	Metformin hydrochloride: 91 week (dietary administration) carcinogenicity study in the mouse	■■■■ et al.	19■■■■ ~ 19■■■■	■■■■	海外	—	参考資料	
4.2.3.4.1.2	Metformin hydrochloride: 104 week oral (dietary administration) carcinogenicity study in the rat	■■■■ et al.	19■■■■ ~ 19■■■■	■■■■	海外	—	参考資料	
4.2.3.5.1.1	Segment I study of fertility in rats (oral)	■■■■ et al.	19■■■■ ~ 19■■■■	■■■■	海外	—	参考資料	
4.2.3.5.2.1	Segment II teratology study with metformin in rats	■■■■ et al.	19■■■■ ~ 19■■■■	■■■■	海外	—	参考資料	

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	備考
4.2.3.5.2.2	Developmental toxicity (embryo-fetal toxicity and teratogenic potential). study of metformin hydrochloride administered orally via stomach tube to New Zealand White rabbits	██████████ et al.	19██████ ~ 19██████	██████████	海外	—	参考資料	
4.2.3.5.3.1	Segment III perinatal and postnatal toxicity study in rats (oral)	██████████ et al.	19██████ ~ 19██████	██████████	海外	—	参考資料	
4.2.3.7.7.1	塩酸メトホルミンのラットにおける単回経口投与による乳酸値への影響検討試験	██████████ ██████████	20██████ ~ 20██████	██████████	国内	—	評価資料	
4.2.3.7.7.2	メトホルミン塩酸塩のF344ラットにおける単回経口投与による乳酸値への影響検討試験	██████████ ██████████	20██████ ~ 20██████	██████████	国内	—	評価資料	
4.2.3.7.7.3	塩酸メトホルミンおよび塩酸フェンホルミンのラットにおける単回および1週間反復経口投与による乳酸値への影響検討試験	大日本住友製薬 (株) ██████████	20██████ ~ 20██████	大日本住友製薬 (株)	国内	—	参考資料	
4.2.3.7.7.4	メトホルミン塩酸塩のF344ラットにおける1ヵ月間反復経口投与による乳酸値への影響検討試験	██████████ ██████████	20██████ ~ 20██████	██████████	国内	—	評価資料	

添付資料 番号	著者名・文献タイトル・書誌事項
4.3.1	Brown JB, Pedula K, Barzilay J, Herson MK, Latare P. Lactic acidosis rates in type 2 diabetes. <i>Diabetes Care</i> . 1998; 21: 1659-63.
4.3.2	DeFronzo RA, Goodman AM, the Multicenter Metformin Study Group. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. <i>N Engl J Med</i> . 1995; 333: 541-9.
4.3.3	Bailey CJ, Path MRC, Turner RC. Metformin. <i>N Engl J Med</i> . 1996; 334: 574-9.
4.3.4	Berger W. Incidence of severe sideeffects during therapy with sulfonylureas and biguanides. <i>Horm Metab Res Suppl</i> . 1985; 15: 111-5.
4.3.5	Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus (Review). <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2006; (1): CD002967.
4.3.6	Howlett HCS, Bailey CJ. A risk-benefit assessment of metformin in type 2 diabetes mellitus. <i>Drug Saf</i> . 1999; 20: 489-503.
4.3.7	Misbin RI, Green L, Stadel BV, Gueriguian JL, Gubbi A, Fleming GA. Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin. <i>N Engl J Med</i> . 1998; 338: 265-6.
4.3.8	Lee AJ. Metformin in noninsulin-dependent diabetes mellitus. <i>Pharmacotherapy</i> . 1996; 16: 327-51.
4.3.9	Najeed SA, Khan IA, Molnar J, Somberg JC. Differential effect of glyburide (glibenclamide) and metformin on QT dispersion: a potential adenosine triphosphate sensitive K <sup>+</sup> channel effect. <i>Am J Cardiol</i> . 2002; 90: 1103-6.
4.3.10	Scarpello JHB, Hodgson E, Howlett HCS. Effect of metformin on bile salt circulation and intestinal motility in type 2 diabetes mellitus. <i>Diabet Med</i> . 1998; 15: 651-6.
4.3.11	Vidon N, Chaussade S, Noel M, Franchisseur C, Huchet B, Bernier JJ. Metformin in the digestive tract. <i>Diabetes Res Clin Pract</i> . 1988; 4: 223-9.
4.3.12	Molloy AM, Ardill J, Tomkin GH. The effect of metformin treatment on gastric acid secretion and gastrointestinal hormone levels in normal subjects. <i>Diabetologia</i> . 1980; 19: 93-6.
4.3.13	UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). <i>Lancet</i> . 1998; 352: 854-65.
4.3.14	IDF Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for Type 2 diabetes. Brussels: International Diabetes Federation; 2005.
4.3.15	Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. <i>Diabetes Care</i> . 2006; 29: 1963-72.
4.3.16	Schäfer G. Guanidines and biguanides. <i>Pharmacol Ther</i> . 1980; 8: 275-95.
4.3.17	Owen MR, Doran E, Halestrap AP. Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain. <i>Biochem J</i> . 2000; 348: 607-14.

添付資料 番号	著者名・文献タイトル・書誌事項
4.3.18	Schäfer G. Biguanides. A review of history, pharmacodynamics and therapy. <i>Diabete Metab.</i> 1983; 9: 148-63.
4.3.19	Bailey CJ, Puhah JA. Effect of metformin on glucose metabolism in mouse soleus muscle. <i>Diabete Metab.</i> 1986; 12: 212-8.
4.3.20	Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, Dailey G, Gerich JE. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. <i>N Engl J Med.</i> 1995; 333: 550-4.
4.3.21	Oates NS, Shah RR, Idle JR, Smith RL. Influence of oxidation polymorphism on phenformin kinetics and dynamics. <i>Clin Pharmacol Ther.</i> 1983; 34: 827-34.
4.3.22	Ohnhaus EE, Berger W, Duckert F, Oesch F. The influence of dimethylbiguanide on phenprocoumon elimination and its mode of action. A drug interaction study. <i>Klin Wochenschr.</i> 1983; 61: 851-8.
4.3.23	Pentikäinen PJ, Neuvonen PJ, Penttilä A. Pharmacokinetics of metformin after intravenous and oral administration to man. <i>Eur J Clin Pharmacol.</i> 1979; 16: 195-202.
4.3.24	Lee SM, Bressler R. Prevention of diabetic nephropathy by diet control in the <i>db/db</i> mouse. <i>Diabetes.</i> 1981; 30: 106-11.
4.3.25	Wiernsperger NF, Bailey CJ. The antihyperglycaemic effect of metformin: therapeutic and cellular mechanisms. <i>Drugs.</i> 1999; 58 Suppl 1: 31-9.
4.3.26	Wiernsperger NF. Chapter 12 Preclinical pharmacology of biguanides. In: Kuhlmann J, Puls W, editors. <i>Handbook of Experimental Pharmacology. Volume 119 Oral Antidiabetics.</i> Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 1996. p.305-58.
4.3.27	Hundal RS, Krssak M, Dufour S, Laurent D, Lebon V, Chandramouli V, et al. Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes. <i>Diabetes.</i> 2000; 49: 2063-9.
4.3.28	Inzucchi SE, Maggs DG, Spollett GR, Page SL, Rife FS, Walton V, et al. Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II diabetes mellitus. <i>N Engl J Med.</i> 1998; 338: 867-72.
4.3.29	Lochhead PA, Salt IP, Walker KS, Hardie DG, Sutherland C. 5-aminoimidazole-4-carboxamide riboside mimics the effects of insulin on the expression of the 2 key gluconeogenic genes PEPCK and glucose-6-phosphatase. <i>Diabetes.</i> 2000; 49: 896-903.
4.3.30	Pryor HJ, Smyth JE, Quinlan PT, Halestrap AP. Evidence that the flux control coefficient of the respiratory chain is high during gluconeogenesis from lactate in hepatocytes from starved rats. Implications for the hormonal control of gluconeogenesis and action of hypoglycaemic agents. <i>Biochem J.</i> 1987; 247: 449-57.
4.3.31	Seo BB, Kitajima-Ihara T, Chan EKL, Scheffler IE, Matsuno-Yagi A, Yagi T. Molecular remedy of complex I defects: rotenone-insensitive internal NADH-quinone oxidoreductase of <i>Saccharomyces cerevisiae</i> mitochondria restores the NADH oxidase activity of complex I-deficient mammalian cells. <i>Proc Natl Acad Sci U S A.</i> 1998; 95: 9167-71.
4.3.32	石川 弘典、左海 順、市原 準二、泰地 睦夫、木村 徹. 蛍光標識二次元ディファレンスゲル電気泳動法のメトホルミン作用機序研究への応用. <i>細胞.</i> 2006; 38: 458-62.

添付資料 番号	著者名・文献タイトル・書誌事項
4.3.33	Hinke SA, Kühn-Wache K, Hoffmann T, Pederson RA, McIntosh CHS, Demuth HU. Metformin effects on dipeptidylpeptidase IV degradation of glucagon-like peptide-1. <i>Biochem Biophys Res Commun.</i> 2002; 291: 1302-8.
4.3.34	Yasuda N, Inoue T, Nagakura T, Yamazaki K, Kira K, Saeki T, et al. Enhanced secretion of glucagon-like peptide 1 by biguanide compounds. <i>Biochem Biophys Res Commun.</i> 2002; 298: 779-84.
4.3.35	Lindsay JR, Duffy NA, McKillop AM, Ardill J, O'Harte FPM, Flatt PR, et al. Inhibition of dipeptidyl peptidase IV activity by oral metformin in type 2 diabetes. <i>Diabet Med.</i> 2005; 22: 654-7.
4.3.36	Green BD, Irwin N, Duffy NA, Gault VA, O'Harte FPM, Flatt PR. Inhibition of dipeptidyl peptidase-IV activity by metformin enhances the antidiabetic effects of glucagon-like peptide-1. <i>Eur J Pharmacol.</i> 2006; 547: 192-9.
4.3.37	加藤 隆一. 臨床薬物動態学－臨床薬理学・薬物療法の基礎として－. 改訂第3版. 東京: 南江堂; 2003. p.73-75.
4.3.38	加藤 隆一, 鎌滝 哲也. 薬物代謝学. 第2版. 東京: 東京化学同人; 2000. p.21-23.
4.3.39	Barendt WM, Wright SH. The human organic cation transporter (hOCT2) recognizes the degree of substrate ionization. <i>J Biol Chem.</i> 2002; 277: 22491-6.
4.3.40	Urakami Y, Okuda M, Masuda S, Saito H, Inui K. Functional characteristics and membrane localization of rat multispecific organic cation transporters, OCT1 and OCT2, mediating tubular secretion of cationic drugs. <i>J Pharmacol Exp Ther.</i> 1998; 287: 800-5.
4.3.41	
4.3.42	Maita K, Hirano M, Harada T, Mitsumori K, Yoshida A, Takahashi K, et al. Mortality, major cause of moribundity, and spontaneous tumors in CD-1 mice. <i>Toxicol Pathol.</i> 1988; 16: 340-9.
4.3.43	Giknis MLA, Clifford CB. Spontaneous neoplastic lesions in the Crl:CD-1(ICR) mouse in control groups from 18 month to 2 year studies. Charles River Laboratories, March, 2005.
4.3.44	Baldrick P, Reeve L. Carcinogenicity evaluation: comparison of tumor data from dual control groups in the CD-1 mouse. <i>Toxicol Pathol.</i> 2007; 35: 562-9.
4.3.45	Lebinger TG. Metformin and polycystic ovary syndrome. <i>Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.</i> 2007; 14: 132-40.
4.3.46	Creanga AA, Bradley HM, McCormick C, Witkop CT. Use of metformin in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. <i>Obstet Gynecol.</i> 2008; 111: 959-68.
4.3.47	Motta DAB. Metformin in the treatment of polycystic ovary syndrome. <i>Curr Pharm Des.</i> 2008; 14: 2121-5.
4.3.48	Attia GR, Rainey WE, Carr BR. Metformin directly inhibits androgen production in human thecal cells. <i>Fertil Steril.</i> 2001; 76: 517-24.
4.3.49	Mansfield R, Galea R, Brincat M, Hole D, Mason H. Metformin has direct effects on human ovarian steroidogenesis. <i>Fertil Steril.</i> 2003; 79: 956-62.

添付資料 番号	著者名・文献タイトル・書誌事項
4.3.50	Takemura Y, Osuga Y, Yoshino O, Hasegawa A, Hirata T, Hirota Y, et al. Metformin suppresses Interleukin(IL)-1 $\beta$ -induced IL-8 production, aromatase activation, and proliferation of endometriotic stromal cells. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92: 3213-8.
4.3.51	Palomba S, Russo T, Orio F Jr, Falbo A, Manguso F, Cascella T, et al. Uterine effects of metformin administration in anovulatory women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 2006; 21: 457-65.

## 第5部（モジュール5）臨床試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	備考
5.3.1.2.1	SMP-862 の生物学的同等性試験－FC強化錠－	大日本住友製薬 (株) [redacted]	20[redacted]～ 20[redacted]	[redacted]	国内	－	評価資料	
5.3.1.3.1	生物学的同等性試験（溶出試験）	大日本住友製薬 (株) [redacted]他	20[redacted]～ 20[redacted]	大日本住友製薬 (株)	国内	－	評価資料	
5.3.1.4.1	ヒト血漿中メトホルミンの濃度測定バリデーション試験	[redacted]	20[redacted]～ 20[redacted]	[redacted]	国内	－	評価資料	
5.3.1.4.2	ヒト血漿中のメトホルミンの濃度測定及び追加バリデーション試験	[redacted]	20[redacted]～ 20[redacted]	[redacted]	国内	－	評価資料	
5.3.1.4.3	ヒト尿中メトホルミンの濃度測定バリデーション試験及び保存安定性試験	[redacted]	20[redacted]～ 20[redacted]	[redacted]	国内	－	評価資料	
5.3.2.1.1	<sup>14</sup> C-メトホルミン塩酸塩の <i>in vitro</i> 血漿蛋白結合及び血球への分配	[redacted]	20[redacted]～ 20[redacted]	[redacted]	国内	－	評価資料	4.2.2.3.3 に添付
5.3.2.2.1	SMP-862 の <i>in vitro</i> ヒト肝 CYP 阻害能評価試験	住友化学工業 (株) [redacted]	20[redacted]～ 20[redacted]	住友化学工業 (株)	国内	－	評価資料	4.2.2.4.3 に添付
5.3.2.2.2	Metformin の transporter に関する検討（Metformin の阻害試験および <sup>14</sup> C-標識体の輸送試験）	[redacted]	20[redacted]～ 20[redacted]	[redacted]	国内	－	評価資料	4.2.2.6.1 に添付
5.3.3.1.1	SMP-862 の健康成人に対する臨床薬理試験－単回投与試験－＜第1相段階＞	住友製薬(株) [redacted]	20[redacted]～ 20[redacted]	[redacted]	国内	－	評価資料	

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	備考
5.3.3.1.2	SMP-862 の健康成人に対する 臨床薬理試験－反復投与試験 －＜第 1 相段階＞	住友製薬(株) [REDACTED]	20[REDACTED]～ 20[REDACTED]	[REDACTED]	国内	－	評価資料	
5.3.3.1.3	Bioequivalence and Food/Fasting Study of Metformin Formulations in 24 Healthy Male Subjects	[REDACTED]	19[REDACTED]～ 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	－	参考資料	
5.3.3.1.4	Single and Multiple Dose Study of Metformin in Healthy Subjects and in Subjects with Non-Insulin Dependent Diabetes mellitus (NIDDM)	[REDACTED]	19[REDACTED]～ 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	－	参考資料	
5.3.3.2.1	Single and Multiple Dose Study of Metformin in Healthy Subjects and in Subjects with Non-Insulin Dependent Diabetes mellitus (NIDDM)	[REDACTED]	19[REDACTED]～ 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	－	参考資料	5.3.3.1.4 に添付
5.3.3.3.1	SMP-862 の健康高齢者及び健 康非高齢者に対する臨床薬理 試験	大日本住友製薬 (株) [REDACTED]	20[REDACTED]～ 20[REDACTED]	[REDACTED]	国内	－	評価資料	
5.3.3.3.2	Single Dose Study of Metformin in Patients with Renal Impairment and in Healthy Elderly and Young Individuals	Drug Studies Unit Martin G. Cogan	19[REDACTED]～ 19[REDACTED]	Drug Studies Unit	海外	－	参考資料	

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	備考
5.3.3.3.3	Single-Dose Drug Interaction Study of Metformin (Glucophage <sup>TM</sup> ) and Ibuprofen (Motrin <sup>®</sup> ) in Normal Healthy Volunteers	[REDACTED]	19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	—	参考資料	5.3.3.4.8 に添付
5.3.3.4.1	SMP-862 の健康成人に対する臨床薬理試験—単回投与試験—<第1相段階>	住友製薬(株) [REDACTED]	20[REDACTED]~ 20[REDACTED]	[REDACTED]	国内	—	評価資料	5.3.3.1.1 に添付
5.3.3.4.2	SMP-862 の健康成人に対する臨床薬理試験—食直前投与と食後投与の薬物動態比較検討試験—	大日本住友製薬 (株) [REDACTED]	20[REDACTED]~ 20[REDACTED]	[REDACTED]	国内	—	評価資料	
5.3.3.4.3	Bioequivalence and Food/Fasting Study of Metformin Formulations in 24 Healthy Male Subjects	[REDACTED]	19[REDACTED]~ 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	—	参考資料	5.3.3.1.3 に添付
5.3.3.4.4	A Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study of the Oral Biguanide, Glucophage <sup>TM</sup> (Metformin), and the Oral Sulfonylurea MICRONASE <sup>®</sup> (Glyburide), in Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM) Subjects	[REDACTED] et al.	19[REDACTED]~ 19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	—	参考資料	
5.3.3.4.5	Single-Dose Drug Interaction Study of Metformin (Glucophage <sup>TM</sup> ) and Cimetidine (Tagamet <sup>®</sup> ) in Normal Healthy Volunteers	[REDACTED]	~19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	—	参考資料	

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	備考
5.3.3.4.6	Single-Dose Drug Interaction Study of Metformin (Glucophage <sup>TM</sup> ) and Nifedipine (Procardia <sup>®</sup> ) in Normal Healthy Volunteers	[REDACTED]	~19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	—	参考資料	
5.3.3.4.7	Single-Dose Drug Interaction Study of Metformin (Glucophage <sup>TM</sup> ) and Furosemide (Lasix <sup>®</sup> ) in Normal Healthy Volunteers	[REDACTED]	19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	—	参考資料	
5.3.3.4.8	Single-Dose Drug Interaction Study of Metformin (Glucophage <sup>TM</sup> ) and Ibuprofen (Motrin <sup>®</sup> ) in Normal Healthy Volunteers	[REDACTED]	19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	—	参考資料	
5.3.3.4.9	Single-Dose Drug Interaction Study of Metformin (Glucophage <sup>TM</sup> ) and Propranolol (Inderal <sup>®</sup> ) in Normal Healthy Volunteers	[REDACTED]	~19[REDACTED]	[REDACTED]	海外	—	参考資料	
5.3.5.1.1	SMP-862の単剤による2型糖尿病患者を対象とした検証的試験<第2相段階>	大日本住友製薬(株) [REDACTED]	20[REDACTED]~ 20[REDACTED]	[REDACTED] 他	国内	—	評価資料	

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	備考
5.3.5.1.2	SMP-862 のSU 剤服用中の2型糖尿病患者を対象とした検証的試験<第2相段階>	大日本住友製薬(株) [redacted]	20[redacted]～ 20[redacted]	[redacted] 他	国内	—	評価資料	
5.3.5.2.1	SMP-862 のメトホルミン(既承認用量)で血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者を対象としたパイロット試験<第2相段階>	大日本住友製薬(株) [redacted]	20[redacted]～ 20[redacted]	[redacted] 他	国内	—	評価資料	
5.3.5.2.2	SMP-862 の2型糖尿病患者を対象とした長期投与試験	大日本住友製薬(株) [redacted]	20[redacted]～ 20[redacted]	[redacted] 他	国内	—	評価資料	
5.3.5.4.1	SMP-862 の臨床薬理試験—SMP-413 とのPK比較—	大日本住友製薬(株) [redacted]	20[redacted]～ 20[redacted]	[redacted] [redacted]	国内	—	評価資料	
5.3.6.1	Periodic Safety Update Report No.1 (1996/1/1 - 1999/1/31)	Merck Santé 社	—	—	海外	—	参考資料	
5.3.6.2	Periodic Safety Update Report No.2 (1999/2/1 - 1999/12/31)	Merck Santé 社	—	—	海外	—	参考資料	
5.3.6.3	Periodic Safety Update Report No.3 (2000/1/1 - 2001/3/31)	Merck Santé 社	—	—	海外	—	参考資料	
5.3.6.4	Periodic Safety Update Report No.4 (2001/4/1 - 2002/3/31)	Merck Santé 社	—	—	海外	—	参考資料	
5.3.6.5	Periodic Safety Update Report No.5 (2002/4/1 - 2003/3/31)	Merck Santé 社	—	—	海外	—	参考資料	

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	備考
5.3.6.6	Periodic Safety Update Report No.6 (2003/4/1 - 2004/3/31)	Merck Santé 社	—	—	海外	—	参考資料	
5.3.6.7	Periodic Safety Update Report No.7 (2004/4/1 - 2005/3/31)	Merck Santé 社	—	—	海外	—	参考資料	
5.3.6.8	Periodic Safety Update Report No.8 (2005/4/1 - 2006/3/31)	Merck Santé 社	—	—	海外	—	参考資料	
5.3.6.9	Periodic Safety Update Report No.9 (2006/4/1 - 2007/3/31)	Merck Santé 社	—	—	海外	—	参考資料	
5.3.6.10	メルビン <sup>®</sup> 錠における市販後の 使用経験	大日本住友製薬 (株)	—	—	国内	—	参考資料	
5.3.6.11	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)	川崎医科大学 加来 浩平	2002/01～ 2004/03	—	国内	糖尿病. 2006; 49: 325-31.	参考資料	
5.3.7.1	患者データ一覧表 (1) 用量設定の根拠となった主要な 試験及び主要な有効性の 検証試験の症例一覧表	大日本住友製薬 (株)	—	—	国内	—	評価資料	
5.3.7.2	患者データ一覧表 (2) 実施されたすべての臨床試験 において有害事象が観察された 症例の一覧表	大日本住友製薬 (株)	—	—	国内	—	評価資料	
5.3.7.3	患者データ一覧表 (3) 実施されたすべての臨床試験 において重篤な有害事象が 観察された症例の一覧表	大日本住友製薬 (株)	—	—	国内	—	評価資料	

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	備考
5.3.7.4	患者データ一覧表 (4) 実施されたすべての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	大日本住友製薬 (株)	—	—	国内	—	評価資料	
5.3.7.5	患者データ一覧表 (5) 実施されたすべての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図	大日本住友製薬 (株)	—	—	国内	—	評価資料	

添付資料 番号	著者名・文献タイトル・書誌事項
5.4.1	日本糖尿病学会編. 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]. 東京: 南江堂; 2007.
5.4.2	清原 裕. 地域住民中の糖尿病患者における循環器疾患発症とその危険因子の関連—久山町研究—. 糖尿病合併症. 2000; 14: 80-4.
5.4.3	厚生労働省健康局. 平成14年度糖尿病実態調査報告. 2004 (平成16) 年6月.
5.4.4	厚生労働省大臣官房統計情報部. 平成18年人口動態統計月報年計(概数)の概況. 2007 (平成19) 年6月.
5.4.5	DeFronzo RA, Goodman AM, the Multicenter Metformin Study Group. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1995; 333: 541-9.
5.4.6	Howlett HCS, Bailey CJ. A risk-benefit assessment of metformin in type 2 diabetes mellitus. Drug Saf. 1999; 20: 489-503.
5.4.7	UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet. 1998; 352: 854-65.
5.4.8	Johansen K. Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM: meta-analysis. Diabetes Care. 1999; 22: 33-7.
5.4.9	Bolen S, Feldman L, Vassy J, Wilson L, Yeh HC, Marinopoulos S, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med. 2007; 147: 386-99.
5.4.10	Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med. 2006; 355: 2427-43.

添付資料 番号	著者名・文献タイトル・書誌事項
5.4.11	Golay A. Metformin and body weight. <i>Int J Obes</i> . 2007; 1-12.
5.4.12	Stacpoole PW. Lactic acidosis. <i>Endocrinol Metab Clin North Am</i> . 1993; 22: 221-45.
5.4.13	Kreisberg RA. Lactate homeostasis and lactic acidosis. <i>Ann Intern Med</i> . 1980; 92(Pt 1): 227-37.
5.4.14	Arieff AI. Pathogenesis of lactic acidosis. <i>Diabetes Metab Rev</i> . 1989; 5: 637-49.
5.4.15	Schäfer G. Guanidines and biguanides. <i>Pharmacol Ther</i> . 1980; 8: 275-95.
5.4.16	Owen MR, Doran E, Halestrap AP. Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain. <i>Biochem J</i> . 2000; 348: 607-14.
5.4.17	Lee AJ. Metformin in noninsulin-dependent diabetes mellitus. <i>Pharmacotherapy</i> . 1996; 16: 327-51.
5.4.18	Schäfer G. Biguanides. A review of history, pharmacodynamics and therapy. <i>Diabete Metab</i> . 1983; 9: 148-63.
5.4.19	Bailey CJ, Pua JA. Effect of metformin on glucose metabolism in mouse soleus muscle. <i>Diabete Metab</i> . 1986; 12: 212-8.
5.4.20	Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, Dailey G, Gerich JE. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. <i>N Engl J Med</i> . 1995; 333: 550-4.
5.4.21	Oates NS, Shah RR, Idle JR, Smith RL. Influence of oxidation polymorphism on phenformin kinetics and dynamics. <i>Clin Pharmacol Ther</i> . 1983; 34: 827-34.
5.4.22	Stang M, Wysowski DK, Butler-Jones D. Incidence of lactic acidosis in metformin users. <i>Diabetes Care</i> . 1999; 22: 925-7.
5.4.23	Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus (Review). <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2006; (1): CD002967.
5.4.24	Bailey CJ, Path MRC, Turner RC. Metformin. <i>N Engl J Med</i> . 1996; 334: 574-9.
5.4.25	Berger W. Incidence of severe sideeffects during therapy with sulfonylureas and biguanides. <i>Horm Metab Res Suppl</i> . 1985; 15: 111-5.
5.4.26	Bailey CJ. Biguanides and NIDDM. <i>Diabetes Care</i> . 1992; 15: 755-72.
5.4.27	Brown JB, Pedula K, Barzilay J, Herson MK, Latare P. Lactic acidosis rates in type 2 diabetes. <i>Diabetes Care</i> . 1998; 21: 1659-63.
5.4.28	Misbin RI, Green L, Stadel BV, Gueriguian JL, Gubbi A, Fleming GA. Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin. <i>N Engl J Med</i> . 1998; 338: 265-6.
5.4.29	Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, Ausejo M, Roque M, Moher D. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus (Review). <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2005; (3): CD002966.
5.4.30	Yki-Järvinen H, Ryysy L, Nikkilä K, Tulokas T, Vanamo R, Heikkilä M. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Ann Intern Med</i> . 1999; 130: 389-96.

添付資料 番号	著者名・文献タイトル・書誌事項
5.4.31	Horton ES, Clinkingbeard C, Gatlin M, Foley J, Mallows S, Shen S. Nateglinide alone and in combination with metformin improves glycemic control by reducing mealtime glucose levels in type 2 diabetes. <i>Diabetes Care</i> . 2000; 23: 1660-5.
5.4.32	Inzucchi SE, Maggs DG, Spollett GR, Page SL, Rife FS, Walton V, et al. Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II diabetes mellitus. <i>N Engl J Med</i> . 1998; 338: 867-72.
5.4.33	IDF Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for Type 2 diabetes. Brussels: International Diabetes Federation; 2005.
5.4.34	Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. <i>Diabetes Care</i> . 2006; 29: 1963-72.
5.4.35	Pentikäinen PJ, Neuvonen PJ, Penttilä A. Pharmacokinetics of metformin after intravenous and oral administration to man. <i>Eur J Clin Pharmacol</i> . 1979; 16: 195-202.
5.4.36	Sambol NC, Chiang J, Lin ET, Goodman AM, Liu CY, Benet LZ, et al. Kidney function and age are both predictors of pharmacokinetics of metformin. <i>J Clin Pharmacol</i> . 1995; 35: 1094-102.
5.4.37	Sirtori CR, Franceschini G, Galli-Kienle M, Cighetti G, Galli G, Bondioli A, et al. Disposition of metformin (N,N-dimethylbiguanide) in man. <i>Clin Pharmacol Ther</i> . 1978; 24: 683-93.
5.4.38	Barendt WM, Wright SH. The human organic cation transporter (hOCT2) recognizes the degree of substrate ionization. <i>J Biol Chem</i> . 2002; 277: 22491-6.
5.4.39	加藤 隆一. 臨床薬物動態学－臨床薬理学・薬物療法の基礎として－. 改訂第3版. 東京: 南江堂; 2003. p.73-75.
5.4.40	加藤 隆一, 鎌滝 哲也. 薬物代謝学. 第2版. 東京: 東京化学同人; 2000. p.21-23.
5.4.41	日本糖尿病学会編. 糖尿病治療ガイド 2008-2009. 東京: 文光堂; 2008.
5.4.42	The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. <i>N Engl J Med</i> . 1993; 329: 977-86.
5.4.43	The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. <i>N Engl J Med</i> 2000; 342: 381-9.
5.4.44	Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. <i>BMJ</i> . 2000; 321: 405-12.
5.4.45	Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. <i>Diabetes Res Clin Pract</i> . 1995; 28: 103-17.

添付資料 番号	著者名・文献タイトル・書誌事項
5.4.46	門脇 孝. 糖尿病ナビゲーター. 第1版. 東京:メディカルレビュー社; 2002. p.244-5.
5.4.47	Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med. 2002; 346: 393-403.
5.4.48	Cusi K, DeFronzo RA. Metformin: a review of its metabolic effects. Diabetes Rev. 1998; 6: 89-131.
5.4.49	岩井 博司, 大野 恭裕, 伊藤 裕進, 遠藤 達治, 小牧 克守, 石井 秀司, 他. 自殺目的でメトホルミンの多量内服後に乳酸アシドーシスと急性腎不全を発症した2型糖尿病の1例. 糖尿病. 2004; 47: 439-45.
5.4.50	日本糖尿病学会編. 糖尿病治療ガイド 2006-2007. 東京: 文光堂; 2006. p.43.
5.4.51	豊田 隆謙, 深尾 彰, 兼子 俊男, 須田 俊宏, 丸浜 喜亮, 佐藤 譲. インスリン非依存型糖尿病に対するグリメピリド (HOE490) の臨床評価-食事療法を対照とした二重盲検比較試験/第III相試験 (追加試験) -. 臨床医薬. 1997; 13: 4457-78.
5.4.52	兼子 俊男, 馬場 茂明, 豊田 隆謙, 赤沼 安夫, 坂本 信夫, 繁田 幸男, 他. インスリン抵抗性改善薬 AD-4833 の食事療法のためのインスリン非依存型糖尿病に対する臨床評価-プラセボを対照薬とした二重盲検比較試験-. 臨床と研究. 1997; 74: 1491-514.
5.4.53	Ohnhaus EE, Berger W, Duckert F, Oesch F. The influence of dimethylbiguanide on phenprocoumon elimination and its mode of action. A drug interaction study. Klin Wochenschr. 1983; 61: 851-8.
5.4.54	伊藤 裕進, 大野 恭裕, 山内 孝哲, 川畑 由美子, 池上 博司. 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. 近畿大医誌. 2006; 31: 243-50.
5.4.55	Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM, Mills DJ, Rohlf JL. Efficacy of metformin in Type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. Am J Med. 1997; 103: 491-7.
5.4.56	社団法人日本腎臓学会編. CKD 診療ガイド 2009. 東京: 東京医学社; 2009.
5.4.57	Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B; Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2009; 32: 193-203.
5.4.58	Shaw JS, Wilmot RL, Kilpatrick ES.; Establishing pragmatic estimated GFR thresholds to guide metformin prescribing. Diabet Med. 2007; 24: 1160-3.

## 提出すべき資料がない項目リスト（第3部～第5部）

## 【第3部】品質に関する文書

- 3.2 データ又は報告書
  - 3.2.S 原薬（メトホルミン塩酸塩、Merck Santé）
    - 3.2.S.1 一般情報（メトホルミン塩酸塩、Merck Santé）
      - 3.2.S.1.3 一般特性（メトホルミン塩酸塩、Merck Santé）……………該当資料なし
      - 3.2.S.2 製造（メトホルミン塩酸塩、Merck Santé）
        - 3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール（メトホルミン塩酸塩、Merck Santé）  
……………該当資料なし
        - 3.2.S.2.3 原材料の管理（メトホルミン塩酸塩、Merck Santé）……………該当資料なし
        - 3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理（メトホルミン塩酸塩、Merck Santé）  
……………該当資料なし
        - 3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価（メトホルミン塩酸塩、Merck Santé）  
……………該当資料なし
        - 3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯（メトホルミン塩酸塩、Merck Santé）  
……………該当資料なし
      - 3.2.S.3 特性（メトホルミン塩酸塩、Merck Santé）……………該当資料なし
      - 3.2.S.4 原薬の管理（メトホルミン塩酸塩、Merck Santé）
        - 3.2.S.4.1 規格及び試験方法（メトホルミン塩酸塩、Merck Santé）…該当資料なし
        - 3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）（メトホルミン塩酸塩、Merck Santé）  
……………該当資料なし
        - 3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション（メトホルミン塩酸塩、Merck Santé）  
……………該当資料なし
        - 3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性（メトホルミン塩酸塩、Merck Santé）  
……………該当資料なし
      - 3.2.S.5 標準品又は標準物質（メトホルミン塩酸塩、Merck Santé）  
……………該当資料なし
      - 3.2.S.7 安定性（メトホルミン塩酸塩、Merck Santé）……………該当資料なし
    - 3.2.A その他……………該当資料なし
    - 3.2.R 各極の要求資料……………該当資料なし
  - 3.3 参考文献……………該当資料なし

**【第4部】非臨床試験報告書**

## 4.2 試験報告書

## 4.2.1 薬理試験

4.2.1.2 副次的薬理試験 ..... 該当資料なし

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験 ..... 該当資料なし

## 4.2.3 毒性試験

## 4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験 ..... 該当資料なし

4.2.3.4.3 その他の試験 ..... 該当資料なし

## 4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験 ..... 該当資料なし

4.2.3.6 局所刺激性試験 ..... 該当資料なし

## 4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験 ..... 該当資料なし

4.2.3.7.2 免疫毒性試験 ..... 該当資料なし

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験 ..... 該当資料なし

4.2.3.7.4 依存性試験 ..... 該当資料なし

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験 ..... 該当資料なし

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験 ..... 該当資料なし

**【第5部】臨床試験報告書**

## 5.3 試験報告書及び関連情報

## 5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書 ..... 該当資料なし

## 5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書 ..... 該当資料なし

## 5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書

5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書 ..... 該当資料なし

5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書 ..... 該当資料なし

## 5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書 ..... 該当資料なし