

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

ビグアナイド系経口血糖降下剤

劇薬、処方箋医薬品

日本薬局方 メトホルミン塩酸塩錠

メトホルミン塩酸塩錠 250mg MT「DSEP」

メトホルミン塩酸塩錠 500mg MT「DSEP」

METFORMIN HYDROCHLORIDE TABLETS MT「DSEP」

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

本IFは2019年6月改訂（第5版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独) 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ

(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

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

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ① 規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。
ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

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

[IF の作成]

- ① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ① 「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	9. 製剤中の有効成分の確認試験法	9
1. 開発の経緯	1	10. 製剤中の有効成分の定量法	9
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	11. 力 価	10
II. 名称に関する項目	2	12. 混入する可能性のある夾雑物	10
1. 販売名	2	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	10
(1) 和 名	2	14. その他	10
(2) 洋 名	2	V. 治療に関する項目	11
(3) 名称の由来	2	1. 効能又は効果	11
2. 一般名	2	2. 用法及び用量	11
(1) 和 名 (命名法)	2	3. 臨床成績	11
(2) 洋 名 (命名法)	2	(1) 臨床データパッケージ	11
(3) ステム	2	(2) 臨床効果	11
3. 構造式又は示性式	2	(3) 臨床薬理試験	11
4. 分子式及び分子量	2	(4) 探索的試験	11
5. 化学名 (命名法)	2	(5) 検証的試験	12
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	1) 無作為化並行用量反応試験	12
7. CAS登録番号	2	2) 比較試験	12
III. 有効成分に関する項目	3	3) 安全性試験	12
1. 物理化学的性質	3	4) 患者・病態別試験	12
(1) 外観・性状	3	(6) 治療的使用	12
(2) 溶解性	3	1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・ 製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)	12
(3) 吸湿性	3	2) 承認条件として実施予定の内容 又は実施した試験の概要	12
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	3	VI. 薬効薬理に関する項目	13
(5) 酸塩基解離定数	3	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	13
(6) 分配係数	3	2. 薬理作用	13
(7) その他の主な示性値	3	(1) 作用部位・作用機序	13
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	13
3. 有効成分の確認試験法	3	(3) 作用発現時間・持続時間	13
4. 有効成分の定量法	3	VII. 薬物動態に関する項目	14
IV. 製剤に関する項目	4	1. 血中濃度の推移・測定法	14
1. 剤 形	4	(1) 治療上有効な血中濃度	14
(1) 剤形の区別、外観及び性状	4	(2) 最高血中濃度到達時間	14
(2) 製剤の物性	4	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	14
(3) 識別コード	4	(4) 中毒域	15
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び 安定なpH域等	4	(5) 食事・併用薬の影響	15
2. 製剤の組成	4	(6) 母集団(ポピュレーション)解析により 判明した薬物体内動態変動要因	15
(1) 有効成分(活性成分)の含量	4	2. 薬物速度論的パラメータ	15
(2) 添加物	4	(1) 解析方法	15
(3) その他	4	(2) 吸収速度定数	15
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4	(3) バイオアベイラビリティ	15
4. 製剤の各種条件下における安定性	4	(4) 消失速度定数	16
5. 調製法及び溶解後の安定性	5	(5) クリアランス	16
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	5		
7. 溶出性	5		
8. 生物学的試験法	9		

(6) 分布容積.....	16	16. その他.....	25
(7) 血漿蛋白結合率.....	16		
3. 吸 収.....	16	IX. 非臨床試験に関する項目	26
4. 分 布.....	16	1. 薬理試験.....	26
(1) 血液－脳関門通過性.....	16	(1) 薬効薬理試験.....	26
(2) 血液－胎盤関門通過性.....	16	(2) 副次的薬理試験.....	26
(3) 乳汁への移行性.....	16	(3) 安全性薬理試験.....	26
(4) 髄液への移行性.....	16	(4) その他の薬理試験.....	26
(5) その他の組織への移行性.....	16	2. 毒性試験.....	26
5. 代 謝.....	16	(1) 単回投与毒性試験.....	26
(1) 代謝部位及び代謝経路.....	16	(2) 反復投与毒性試験.....	26
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種.....	16	(3) 生殖発生毒性試験.....	26
(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	16	(4) その他の特殊毒性.....	26
(4) 代謝物の活性の有無及び比率.....	17	X. 管理的事項に関する項目	27
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ.....	17	1. 規制区分.....	27
6. 排 泄.....	17	2. 有効期間又は使用期限.....	27
(1) 排泄部位及び経路.....	17	3. 貯法・保存条件.....	27
(2) 排泄率.....	17	4. 薬剤取扱い上の注意点.....	27
(3) 排泄速度.....	17	(1) 薬局での取扱い上の留意点について.....	27
7. トランスポーターに関する情報.....	17	(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）.....	27
8. 透析等による除去率.....	17	(3) 調剤時の留意点について.....	27
VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	18	5. 承認条件等.....	27
1. 警告内容とその理由.....	18	6. 包 装.....	27
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）.....	18	7. 容器の材質.....	28
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由.....	18	8. 同一成分・同効薬.....	28
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由.....	18	9. 国際誕生年月日.....	28
5. 慎重投与内容とその理由.....	19	10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	28
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	19	11. 薬価基準収載年月日.....	28
7. 相互作用.....	20	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容.....	28
(1) 併用禁忌とその理由.....	20	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	28
(2) 併用注意とその理由.....	21	14. 再審査期間.....	28
8. 副作用.....	22	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	28
(1) 副作用の概要.....	22	16. 各種コード.....	29
(2) 重大な副作用と初期症状.....	23	17. 保険給付上の注意.....	29
(3) その他の副作用.....	23	XI. 文 献	30
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧.....	23	1. 引用文献.....	30
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度.....	23	2. その他の参考文献.....	30
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法.....	24	XII. 参考資料	31
9. 高齢者への投与.....	24	1. 主な外国での発売状況.....	31
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	24	2. 海外における臨床支援情報.....	31
11. 小児等への投与.....	24	XIII. 備 考	32
12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	24	その他の関連資料.....	32
13. 過量投与.....	25		
14. 適用上の注意.....	25		
15. その他の注意.....	25		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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

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

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) メトホルミン塩酸塩は、主に肝臓における糖新生を抑制し、膵β細胞のインスリン分泌を介することなく血糖低下作用を示し、2型糖尿病の血糖値の改善、HbA1c値の増加を抑制する。
- (2) 錠剤に、製品名と有効成分の含量を両面印刷し、判別しやすくしている。(方向制御)
- (3) PTPシートはピッチコントロールを行い、製品名と有効成分の含量の表示を識別しやすくしている。また、薬剤の特徴や疾患の特性をイメージしたオリジナルシンボルを表示している。
- (4) 薬剤取り違い防止における負担軽減のため、PTPシート裏面に、1錠ごとにGS1データバーを表示している。
- (5) 重大な副作用として、乳酸アシドーシス、低血糖、肝機能障害、黄疸、横紋筋融解症が報告されている。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和 名

メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT 「DSEP」

メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT 「DSEP」

(2)洋 名

METFORMIN HYDROCHLORIDE TABLETS 250mgMT 「DSEP」

METFORMIN HYDROCHLORIDE TABLETS 500mgMT 「DSEP」

(3)名称の由来

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

2. 一般名

(1)和 名 (命名法)

メトホルミン塩酸塩 (JAN)

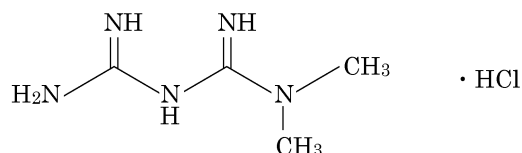
(2)洋 名 (命名法)

Metformin Hydrochloride (JAN)

(3)ステム

経口血糖降下剤 フェンホルミン誘導体：-formin

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₄H₁₁N₅·HCl

分子量：165.62

5. 化学名 (命名法)

1,1-Dimethylbiguanide monohydrochloride

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

別 名：塩酸メトホルミン

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

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

7. CAS 登録番号

1115-70-4

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

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

ジエチルエーテル、クロロホルム及び無水酢酸にはほとんど溶けない。

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

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

約 221℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数¹⁾

pKa : 12.4（第二アミノ基）

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

日本薬局方メトホルミン塩酸塩の確認試験法による。

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法（塩化カリウム錠剤法）

(3) 塩化物の定性反応

4. 有効成分の定量法



日本薬局方メトホルミン塩酸塩の定量法による。

電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

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

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

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

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

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「DSEP」 : 1錠中に日本薬局方メトホルミン塩酸塩 250mg を含有

メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「DSEP」 : 1錠中に日本薬局方メトホルミン塩酸塩 500mg を含有

(2) 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 6000、酸化チタン、タルク、カルナウバロウ

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性²⁾

(1) 加速条件下での安定性試験

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）の結果、メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「DSEP」、メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「DSEP」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

PTP 包装

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

バラ包装

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

※1：白色～帯黄白色の割線入りフィルムコーティング錠

※2：波数 3370cm⁻¹、3160cm⁻¹、1627cm⁻¹、1569cm⁻¹ 及び 1419cm⁻¹ 付近に吸収を認める。

※3：液体クロマトグラフィー：3Lot の平均値

(2)無包装状態の安定性

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

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

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

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

7. 溶出性³⁾

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに基づく溶出試験

1) メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「DSEP」

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

IV. 製剤に関する項目

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

標準製剤：メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「DSEP」

試験条件：

試験液量：900mL 温度：37±0.5℃

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

回転数：50rpm (pH1.2、pH5.0、pH6.8、水)

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

【pH1.2、50rpm】、【水、50rpm】：

平均溶出率：標準製剤が15～30分に平均85%以上溶出する場合

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

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

【pH5.0、50rpm】：

平均溶出率：標準製剤が15～30分に平均85%以上溶出する場合

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

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

【pH6.8、50rpm】：

平均溶出率：標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合

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

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

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

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

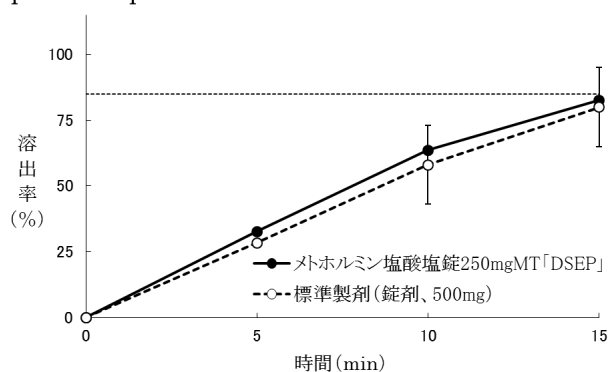
試験条件	溶出時間(分)	平均溶出率 (%)			判定	判定基準(メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「DSEP」の溶出条件)	
		メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「DSEP」	標準製剤 (錠剤、500mg)	差 (絶対値)			
50rpm	pH1.2	10	63.61	58.05	5.56	適 ±10%又はf2関数≥50	
		15	82.57	79.97	2.60		
	pH5.0	10	52.20	51.90	0.30		適
		30	95.46	99.11	3.65		
	pH6.8	15	98.13	91.68	6.45	適	≥85%又は±15%
		水	10	60.33	61.78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

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

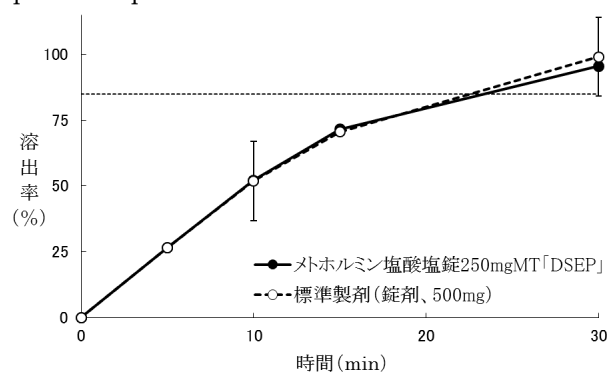
pH1.2/ 50rpm	最終比較時点：15分			平均溶出率：82.57%			上限：94.57%			下限：70.57%			判定 適
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
	86.6	84.0	82.2	85.8	73.0	95.0	84.9	83.5	70.9	81.8	76.9	86.2	
pH5.0/ 50rpm	最終比較時点：30分			平均溶出率：95.46%			上限：110.46%			下限：80.46%			判定 適
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
	89.0	94.8	99.3	100.1	99.8	94.5	99.3	93.4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

(溶出曲線)

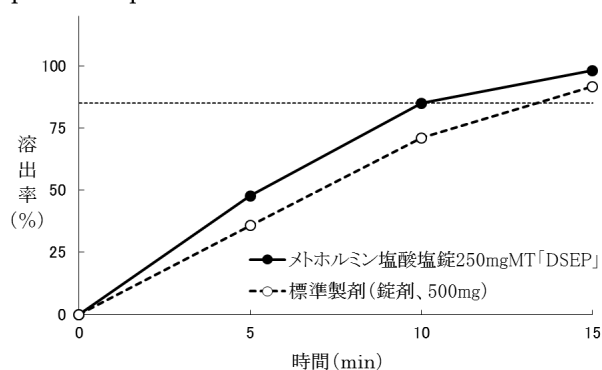
pH1.2/50rpm



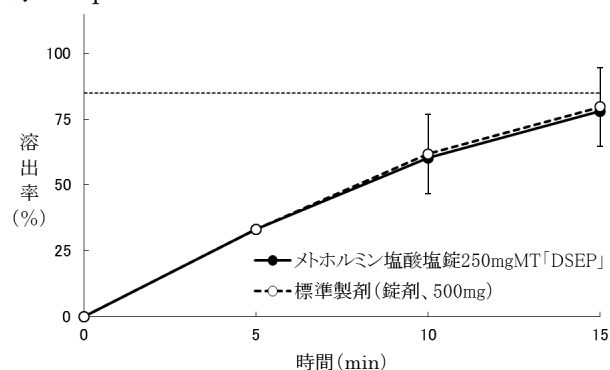
pH5.0/50rpm



pH6.8/50rpm



水/50rpm



2) メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「DSEP」

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

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

試験条件：

試験液量：900mL

温度：37±0.5℃

試験液：pH1.2

日本薬局方溶出試験第1液

pH3.0

薄めたMcIlvaineの緩衝液

pH6.8

日本薬局方溶出試験第2液

IV. 製剤に関する項目

水 日本薬局方精製水

回転数： 50rpm (pH1.2、pH3.0、pH6.8、水)、100rpm (pH3.0)

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

【pH1.2、50rpm】、【pH3.0、50rpm】：

標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合

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

【pH6.8、50rpm】、【水、50rpm】：

標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出する場合

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

【pH3.0、100rpm】：

標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合

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

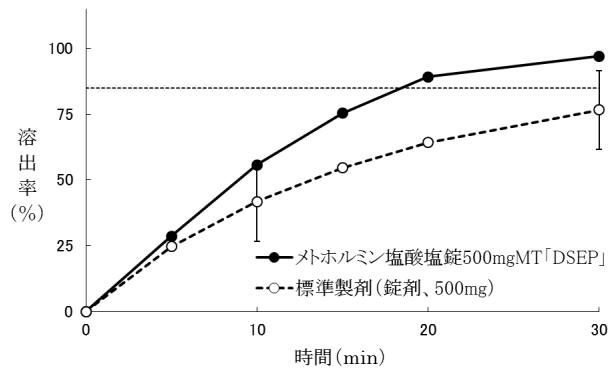
試験結果：すべての溶出試験条件の中で、1 種類の試験液 (pH1.2、50rpm) において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合せず、溶出挙動が類似しているとは判定できなかった。

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

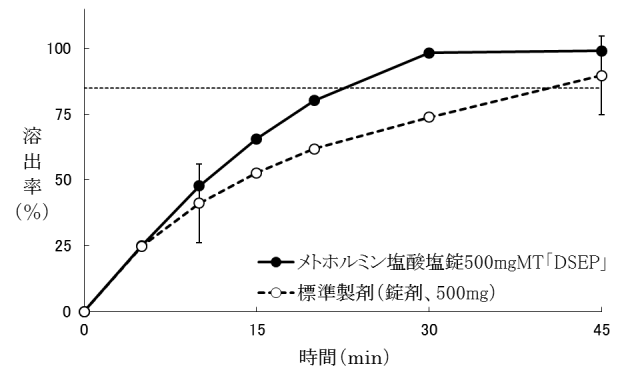
試験条件	溶出時間 (分)	平均溶出率 (%)				判定	判定基準(メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT 「DSEP」 の溶出条件)
		メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT 「DSEP」	標準製剤 (錠剤、500mg)	差 (絶対値)	f2 関数		
50rpm	pH1.2	10	55.70	41.74	13.96	34.5	±15%又は f2 関数 ≥ 42
		30	96.99	76.57	20.42		
	pH3.0	10	47.73	41.13	6.60	/	
		45	99.11	89.73	9.38		
	pH6.8	10	71.04	58.39	12.65	/	
		15	91.68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

(溶出曲線)

pH1.2/50rpm

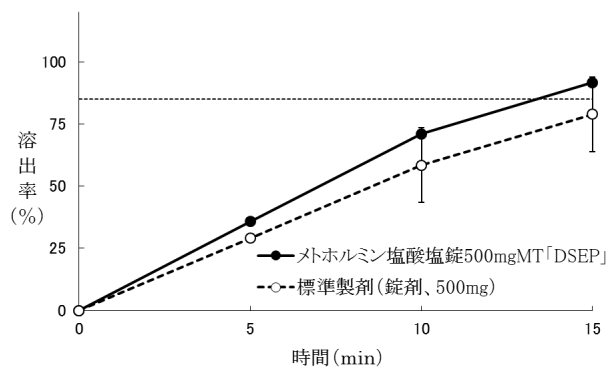


pH3.0/50rpm

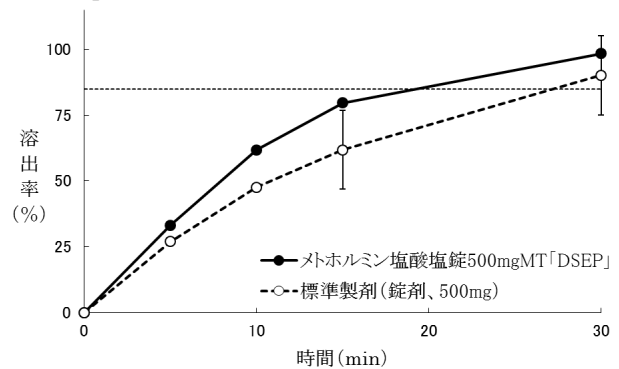


f2 関数 < 42

pH6.8/50rpm

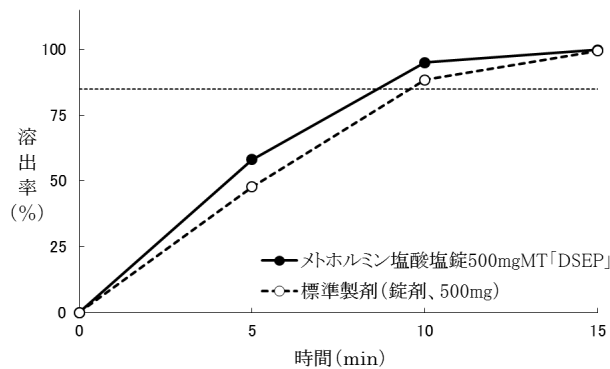


水 /50rpm



f2 関数 ≥ 42

pH3.0/100rpm



8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日本薬局方メトホルミン塩酸塩錠の確認試験法による。
赤外吸収スペクトル測定法 (塩化カリウム錠剤法)

10. 製剤中の有効成分の定量法

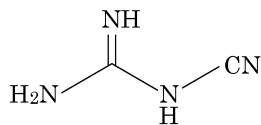
日本薬局方メトホルミン塩酸塩錠の定量法による。
液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

11.力 価

該当しない

12.混入する可能性のある夾雑物⁴⁾



1-シアノグアニジン

13.注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14.その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

2型糖尿病

ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。

- (1)食事療法・運動療法のみ
- (2)食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用

2. 用法及び用量

通常、成人にはメトホルミン塩酸塩として1日500mgより開始し、1日2～3回に分割して食直前又は食後に経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、通常1日750～1,500mgとする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日最高投与量は2,250mgまでとする。

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

<用法・用量に関連する使用上の注意>

中等度の腎機能障害のある患者（eGFR 30mL/min/1.73m²以上60mL/min/1.73m²未満）では、メトホルミンの血中濃度が上昇し、乳酸アシドーシスの発現リスクが高くなる可能性があるため、以下の点に注意すること。特に、eGFRが30mL/min/1.73m²以上45mL/min/1.73m²未満の患者には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」、「薬物動態」の項参照）

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

中等度の腎機能障害のある患者における1日最高投与量の目安

推算糸球体濾過量（eGFR） （mL/min/1.73m ² ）	1日最高投与量の目安
45 ≤ eGFR < 60	1,500mg
30 ≤ eGFR < 45	750mg

3. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

該当資料なし

(2)臨床効果

該当資料なし

(3)臨床薬理試験

該当資料なし

(4)探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ビグアナイド系化合物（ブホルミン）

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

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

(2)薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1)治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2)最高血中濃度到達時間⁵⁾

健康成人男子 1錠投与時

メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「DSEP」：該当資料なし

メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「DSEP」：2.55時間 (n=20)

(3)臨床試験で確認された血中濃度

1) 生物学的同等性試験

i) メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「DSEP」³⁾

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

「IV. 7. (1)溶出挙動における類似性 1)」の項を参照

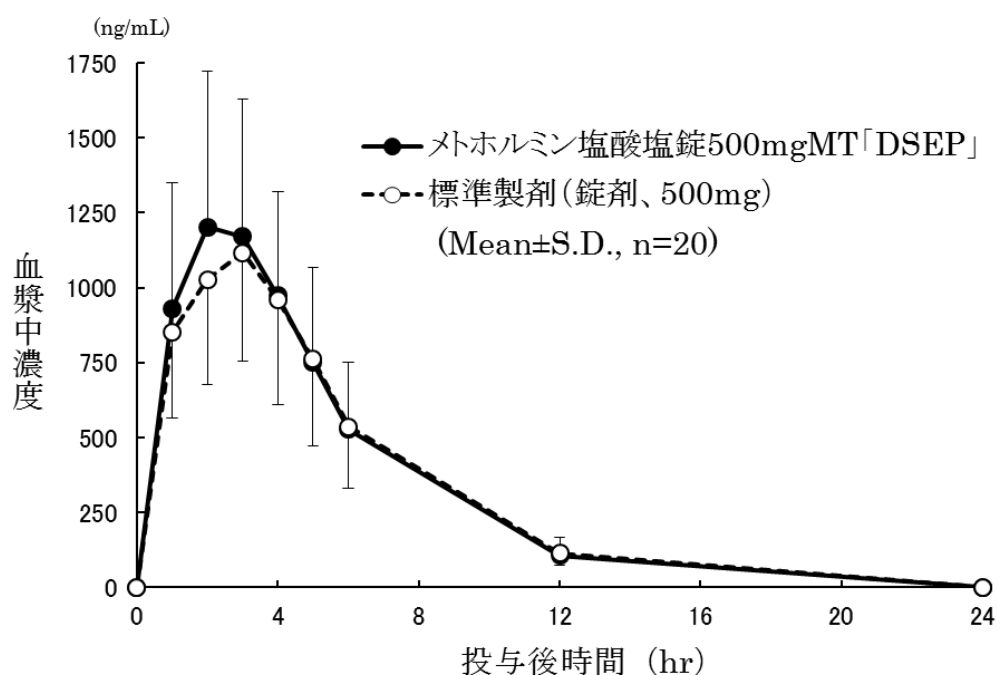
ii) メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「DSEP」⁵⁾

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

薬物動態パラメータ

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

(Mean±S.D., n=20)



血漿中未変化体濃度推移

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

2) 腎機能障害患者（外国人データ）⁶⁾

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

	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	$t_{1/2}$ (hr)	CL_R (mL/min)
腎機能正常者（3例）	1.64 ± 0.50	11.22 ± 3.19	11.52 ± 5.2	394.7 ± 83.8
軽度腎機能障害者（5例）	1.86 ± 0.52	13.22 ± 2.00	17.3 ± 21.2	383.6 ± 122.3
中等度腎機能障害者（4例）	4.12 ± 1.83	58.30 ± 36.58	16.2 ± 7.6	108.3 ± 57.2

平均値±標準偏差

CL_R ：腎クリアランス

(4)中毒域

該当資料なし

(5)食事・併用薬の影響

「VIII.7.相互作用」の項を参照

(6)母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

該当資料なし

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4)消失速度定数⁵⁾

健康成人男子単回投与（1錠）

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

(Mean±S.D.)

(5)クリアランス

該当資料なし

(6)分布容積¹⁾

健康成人単回経口投与

250mg : 195.6±23.2L

500mg : 305.4±113.7L

(7)血漿蛋白結合率¹⁾

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

3. 吸 収¹⁾

吸収部位：主に小腸から吸収される。

4. 分 布

(1)血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2)血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：動物>

「VIII.10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与(1)」の項を参照

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：動物>

「VIII.10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与(2)」の項を参照

(4)髄液への移行性

該当資料なし

(5)その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代 謝

(1)代謝部位及び代謝経路¹⁾

代謝されずに未変化体のまま尿中に排泄される。

(2)代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種

該当資料なし

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4)代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5)活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄¹⁾

(1)排泄部位及び経路

尿中

(2)排泄率

健康成人 3 例にメトホルミン塩酸塩 500mg を単回経口投与した場合、投与 48 時間後までの尿中排泄率は投与量の 51.6%であった（外国人データ）。

(3)排泄速度

「VII.6.(2)排泄率」の項を参照

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率¹⁾

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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

【警告】

重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあり、死亡に至った例も報告されている。乳酸アシドーシスを起こしやすい患者には投与しないこと。（「禁忌」の項参照）

腎機能障害又は肝機能障害のある患者、高齢者に投与する場合には、定期的に腎機能や肝機能を確認するなど慎重に投与すること。特に75歳以上の高齢者では、本剤投与の適否を慎重に判断すること。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「高齢者への投与」の項参照）

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

1. 次に示す患者〔乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）

(1) 乳酸アシドーシスの既往のある患者

(2) 重度の腎機能障害（eGFR 30mL/min/1.73m²未満）のある患者又は透析患者（腹膜透析を含む）〔腎臓における本剤の排泄が減少し、本剤の血中濃度が上昇する。〕

(3) 重度の肝機能障害のある患者〔肝臓における乳酸の代謝能が低下する。〕

(4) 心血管系、肺機能に高度の障害（ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓等）のある患者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態にある患者〔嫌氣的解糖の亢進により乳酸産生が増加する。〕

(5) 脱水症の患者又は脱水状態が懸念される患者（下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者、経口摂取が困難な患者等）

(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。また、脱水状態を来すことがある。〕（「併用禁忌」の項参照）

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

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

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

5. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

6. 本剤の成分又はビグアナイド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

中等度の腎機能障害のある患者（eGFR 30mL/min/1.73m²以上 60mL/min/1.73m²未満）では、メトホルミンの血中濃度が上昇し、乳酸アシドーシスの発現リスクが高くなる可能性があるため、以下の点に注意する

こと。特に、eGFRが30mL/min/1.73m²以上45mL/min/1.73m²未満の患者には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」、「薬物動態」の項参照）

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

中等度の腎機能障害のある患者における1日最高投与量の目安

推算糸球体濾過量（eGFR） （mL/min/1.73m ² ）	1日最高投与量の目安
45 ≤ eGFR < 60	1,500mg
30 ≤ eGFR < 45	750mg

5. 慎重投与内容とその理由

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

- (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～中等度の腎機能障害 [乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。]（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「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) 「併用注意」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（「併用注意」、「重大な副作用」の項参照）

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

2. 重要な基本的注意

- (1) まれに重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがある。リスク因子としては、腎機能障害、肝機能障害、低酸素症を伴いやすい状態、脱水（利尿作用を有する薬剤との併用を含む）、過度のアルコール摂取、感染症、高齢者等が知られている。特に、脱水、過度のアルコール摂取等により患者の状態が急変することもあるので、以下の点に注意すること。（「重大な副作用」の項参照）
 - 1) 本剤の投与開始前及びその後も投与中は定期的に、腎機能（eGFR等）及び肝機能を確認するとともに、患者の状態に十分注意して投与の適否及び投与量の調節を検討すること。なお、高齢者等、特に慎重な経過観察が必要な場合には、より頻回に確認すること。（「禁忌」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「高齢者への投与」の項参照）
 - 2) 脱水症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。利尿作用を有する薬剤（利尿剤、SGLT2阻害剤等）との併用時には、特に脱水に注意すること。（「併用注意」の項参照）

- 3) 本剤の投与開始時及びその後も投与中は適切に、以下の内容を患者及びその家族に十分指導すること。
 - ・ 過度のアルコール摂取を避けること。（「禁忌」、「併用禁忌」の項参照）
 - ・ 発熱、下痢、嘔吐、食事摂取不良等の体調不良（シックデイ）の時は脱水状態が懸念されるため、いったん服用を中止し、医師に相談すること。（「禁忌」の項参照）
 - ・ 乳酸アシドーシスの症状（胃腸障害、倦怠感、筋肉痛、過呼吸等）があらわれた場合には、直ちに受診すること。（「重大な副作用」の項参照）
- 4) ヨード造影剤を用いて検査を行う患者においては、本剤の併用により乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、検査前は本剤の投与を一時的に中止すること（ただし、緊急に検査を行う必要がある場合を除く）。ヨード造影剤投与後 48 時間は本剤の投与を再開しないこと。なお、投与再開時には、患者の状態に注意すること。（「併用注意」の項参照）
- (2) 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。また、低血糖症状に関する注意について、患者及びその家族に十分指導すること。
- (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、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。
- (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。
- (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、本剤を 3～4 ヶ月投与しても効果が不十分な場合には、速やかに他の治療法への切り替えを行うこと。
- (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。

7. 相互作用

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。

(1)併用禁忌とその理由

3. 相互作用

(1)併用禁忌（併用しないこと）

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

(2)併用注意とその理由

3. 相互作用			
(2)併用注意（併用に注意すること）			
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
1)	ヨード造影剤	併用により乳酸アシドーシスを起こすことがある。 ヨード造影剤を用いて検査を行う場合には、本剤の投与を一時的に中止すること。（「重要な基本的注意」の項参照）	腎機能が低下し、本剤の排泄が低下することが考えられている。
	腎毒性の強い抗生物質 ゲンタマイシン等	併用により乳酸アシドーシスを起こすことがある。併用する場合は本剤の投与を一時的に減量・中止するなど適切な処置を行うこと。	
	利尿作用を有する薬剤 利尿剤、 SGLT2 阻害剤等	脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがある。脱水症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）	
2) 血糖降下作用を増強する薬剤			
	糖尿病用薬 インスリン製剤、 スルホニルウレア剤、 速効型インスリン分泌促進薬、 α -グルコシダーゼ阻害剤、 チアゾリジン系薬剤、 DPP-4 阻害剤、 GLP-1 受容体作動薬、 SGLT2 阻害剤	併用により低血糖が起こることがある。 スルホニルウレア剤併用時に低血糖のリスクが増加するおそれがある。 患者の状態を十分観察しながら投与する。低血糖症状が認められた場合には、通常はショ糖を投与し、 α -グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボグリボース、ミグリトール）との併用の場合には ブドウ糖 を投与すること。	併用による血糖降下作用の増強。
	たん白同化ホルモン剤	併用により低血糖が起こることがある。 スルホニルウレア剤併用時に低血糖のリスクが増加するおそれがある。 患者の状態を十分観察しながら投与する。低血糖症状が認められた場合には、通常はショ糖を投与し、 α -グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボグリボース、ミグリトール）との併用の場合には ブドウ糖 を投与すること。	機序不明。
	サリチル酸剤 アスピリン等	併用により低血糖が起こることがある。 スルホニルウレア剤併用時に低血糖のリスクが増加するおそれがある。 患者の状態を十分観察しながら投与する。低血糖症状が認められた場合には、通常はショ糖を投与し、 α -グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボグリボース、ミグリトール）との併用の場合には ブドウ糖 を投与すること。	サリチル酸剤の血糖降下作用が考えられている。
	β 遮断剤 プロプラノロール等		β 遮断作用によりアドレナリンを介した低血糖からの回復を遅らせることが考えられている。
	モノアミン酸化酵素阻害剤		モノアミン酸化酵素阻害剤によるインスリン分泌促進、糖新生抑制が考えられている。
3) 血糖降下作用を減弱する薬剤			
	アドレナリン	併用により血糖降下作用が減弱することがある。 患者の状態を十分観察しながら投与すること。	アドレナリンによる末梢での糖利用抑制、肝での糖新生促進、インスリン分泌抑制が考えられている。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	副腎皮質ホルモン	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。	副腎皮質ホルモンによる肝での糖新生促進等が考えられている。
	甲状腺ホルモン		甲状腺ホルモンは糖代謝全般に作用し血糖値を変動させると考えられている。
	卵胞ホルモン		卵胞ホルモンには耐糖能を変化させ、血糖を上昇させる作用が認められている。
	利尿剤		利尿剤によるカリウム喪失によりインスリン分泌の低下が考えられている。
	ピラジナミド		機序不明。
	イソニアジド		イソニアジドによる炭水化物代謝阻害が考えられている。
	ニコチン酸		ニコチン酸による血糖上昇作用が考えられている。
	フェノチアジン系薬剤		フェノチアジン系薬剤によるインスリン分泌抑制、副腎からのアドレナリン遊離が考えられている。
4)	シメチジン ドルテグラビル ビクテグラビル バンデタニブ	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。観察を十分に行い、必要に応じて本剤を減量するなど慎重に投与すること。	これらの薬剤の腎臓での有機カチオン輸送系阻害作用により、本剤の排泄が阻害されると考えられている。

8. 副作用

(1)副作用の概要

4. 副作用	本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。
--------	-------------------------------------

(2)重大な副作用と初期症状

4. 副作用

(1)重大な副作用（頻度不明）

- 1) **乳酸アシドーシス**：乳酸アシドーシス（血中乳酸値の上昇、乳酸/ピルビン酸比の上昇、血液 pH の低下等を示す）は予後不良のことが多い。一般的に発現する臨床症状は様々であるが、胃腸症状、倦怠感、筋肉痛、過呼吸等の症状がみられることが多く、これらの症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、必要な検査を行うこと。なお、乳酸アシドーシスの疑いが大きい場合には、乳酸の測定結果等を待つことなく適切な処置を行うこと。
- 2) **低血糖**：低血糖があらわれることがあるので、患者の状態を十分観察しながら投与する。低血糖症状（初期症状：脱力感、高度の空腹感、発汗等）が認められた場合には通常はショ糖を投与し、 α -グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボグリボース、ミグリトール）との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。
- 3) **肝機能障害、黄疸**：AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、 γ -GTP、ビリルビンの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) **横紋筋融解症**：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3)その他の副作用

4. 副作用

(2)その他の副作用

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

	頻 度 不 明
消 化 器 ^{注1)}	下痢、悪心、食欲不振、腹痛、消化不良、嘔吐、腹部膨満感、便秘、胃炎、胃腸障害、放屁増加
血 液	貧血、白血球増加、好酸球増加、白血球減少、血小板減少
過 敏 症 ^{注2)}	発疹、そう痒
肝 臓	肝機能異常
腎 臓	BUN 上昇、クレアチニン上昇
代謝異常	乳酸上昇、CK（CPK）上昇、血中カリウム上昇、血中尿酸増加、ケトosis
そ の 他	めまい・ふらつき、全身倦怠感 ^{注1)} 、空腹感、眠気、動悸、脱力感、発汗、味覚異常、頭重、頭痛、浮腫、ビタミン B ₁₂ 減少 ^{注3)} 、筋肉痛 ^{注1)}

注 1) 乳酸アシドーシスの初期症状であることもあるので注意すること。

注 2) 発現した場合は投与を中止すること。

注 3) 長期使用によりビタミン B₁₂ の吸収不良があらわれることがある。

(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5)基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

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

4. 副作用

(2) その他の副作用

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

	頻度不明
過敏症 ^{注2)}	発疹、そう痒

注2) 発現した場合は投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

5. 高齢者への投与

高齢者では、腎機能、肝機能等が低下していることが多く、また脱水症状を起こしやすい。これらの状態では乳酸アシドーシスを起こしやすいので、以下の点に注意すること。

- (1) 本剤の投与開始前、投与中は定期的に、特に慎重な経過観察が必要な場合にはより頻回に腎機能や肝機能を確認するなど十分に観察しながら慎重に投与すること。〔本剤はほとんど代謝されず、未変化体のまま尿中に排泄される。また、肝機能の低下により乳酸の代謝能が低下する。〕
- (2) 腎機能や脱水症状等患者の状態に十分注意して投与の中止や減量を検討すること。特に75歳以上の高齢者では、乳酸アシドーシスが多くの報告されており、予後も不良であることが多いため、本剤投与の適否をより慎重に判断すること。〔他社が実施した国内におけるメトホルミン塩酸塩製剤の承認時までの臨床試験において、75歳以上の高齢者への1日1,500mgを超える用量の使用経験は限られている。〕
- (3) 血清クレアチニン値が正常範囲内であっても、年齢によっては実際の腎機能が低下していることがあるので、eGFR等も考慮して、慎重に患者の状態を観察すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験（ラット、ウサギ）で胎児への移行が認められており、一部の動物実験（ラット）で催奇形作用が報告されている。また、妊婦は乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕
- (2) 授乳中の婦人への投与を避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が認められている。〕

11. 小児等への投与

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は10歳未満の小児に対する安全性は確立していない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

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。

14. 適用上の注意

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。〕

15. その他の注意

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。

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1)薬効薬理試験（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）

(2)副次的薬理試験

該当資料なし

(3)安全性薬理試験

該当資料なし

(4)その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1)単回投与毒性試験

該当資料なし

(2)反復投与毒性試験

該当資料なし

(3)生殖発生毒性試験

該当資料なし

<参考>

「VIII.10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与(1)」の項を参照

(4)その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

1) 錠剤を取り出すときに特異なおいがすることがある。（本剤の原料に由来する成分による。）

2) 本剤とオメルサルタン 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。）

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

患者向医薬品ガイド：あり、くすりのしおり：あり

「Ⅷ.6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法」、「Ⅷ.14.適用上の注意」及び「X.4.薬剤取扱い上の注意点 1)」の項を参照

(3) 調剤時の留意点について

「X.4.(1)薬剤取扱い上の注意点 2)」の項を参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包 装

メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「DSEP」：(PTP)	100錠
	1000錠
	(バラ) 500錠
メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「DSEP」：(PTP)	100錠
	1000錠
	(バラ) 500錠

X. 管理的事項に関する項目

7. 容器の材質

- P T P包装 : ポリプロピレンフィルム、アルミニウム箔
ピロー包装 : アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム
バラ包装 : ポリエチレン (ボトル) 、ポリプロピレン (キャップ)
化粧箱 : 紙

8. 同一成分・同効薬

- 同一成分薬 : メトグルコ錠 250mg、メトグルコ錠 500mg (大日本住友製薬株式会社) 、
グリコラン錠 250mg (日本新薬株式会社)
同効薬 : ブホルミン塩酸塩

9. 国際誕生年月日¹⁾

1959年3月

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製品名	製造販売承認年月日	承認番号
メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「DSEP」	2015年2月16日	22700AMX00518000
メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「DSEP」	2015年2月16日	22700AMX00519000

11. 薬価基準収載年月日

2015年6月19日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

「用法及び用量」の一部変更承認年月日 : 2015年11月4日

追加・変更内容 :

【用法・用量】

通常、成人にはメトホルミン塩酸塩として1日 500mg より開始し、1日 2~3回に分割して食直前又は食後に経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、通常1日 750~1,500mg とする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日最高投与量は 2,250mg までとする。

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

(_____ : 追加部分)

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

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

16.各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「DSEP」	124272001	3962002F2035	622427201
メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「DSEP」	124273701	3962002F3031	622427301

17.保険給付上の注意

メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「DSEP」：

平成 28 年 3 月 4 日 保医発 0304 第 13 号により、平成 28 年 4 月 1 日以降は、診療報酬において加算等の算定対象となる後発医薬品から除外された。(診療報酬における加算等の算定対象とならない後発医薬品として取り扱う)

メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「DSEP」：

保険診療上の後発品である。

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 日本薬局方医薬品情報 2011;1998, じほう
- 2) 社内資料 (安定性)
- 3) 社内資料 (溶出性)
- 4) 第十七改正日本薬局方解説書 廣川書店 2016:C5480-5483
- 5) 社内資料 (生物学的同等性)
- 6) Sambol N C, et al. : J.Clin.Pharmacol.1995;35:1094-1102

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備 考

その他の関連資料

該当資料なし

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕
第一三共エスファ株式会社 お客様相談室
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1
TEL:0120-100-601