

薬事・食品衛生審議会
医薬品第一部会
議事次第

1. 開会

2. 審議事項

- 議題1 医薬品エンブレル皮下注用25mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題2 医薬品アズマネックスツイストヘラー100 μ g60吸入及び同200 μ g60吸入の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題3 医薬品グロウジェット注射用1.33mg、同注射用8mg及び同BC注射用8mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題4 医薬品カデュエット配合錠1番、同配合錠2番、同配合錠3番及び同配合錠4番の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題5 医薬品プログラフカプセル0.5mg、同カプセル1mg及び同カプセル5mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題6 医薬品アボルブカプセル0.5mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題7 レボドパ、カルビドパを希少疾病用医薬品として指定することの可否について

3. 報告事項

- 議題1 医薬品メルピン錠250mg及びグリコラン錠250mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題2 医療用医薬品の再審査結果について
- 議題3 優先審査指定品目の審査結果について

4. その他

5 閉会

平成 21 年 4 月 24 日医薬品第一部会審議品目・報告品目

販 売 名 名 (会 社 名)	製造・輸入 ・製販別	承認・ 一変別	成 分 名 (下線:新有効成分)	備 考	再審査 期間	毒・劇薬
<審議品目>						
1 エンブレル皮下注用25mg (ワイス(株))	製 販	一 変	エタネルセプト (遺伝子組換え)	多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎(既存治療で効果不十分な場合に限る)を効能・効果とする新効能・新用量医薬品	4年	原体:劇薬 製剤:劇薬
2 アズマネックスツイストヘラー 100μg 60吸入 アズマネックスツイストヘラー 200μg 60吸入 (シェリング・プラウ(株))	製 販 製 販	承 認 承 認	モメタゾンフランカルボン酸エステル	気管支喘息を効能・効果とする新投与経路医薬品	6年	原体:劇薬 製剤:毒薬、劇薬に該当しない。
3 グロウジェクト注射用1.33mg 同 注射用8mg 同 BC注射用8mg (日本ケミカルリサーチ(株))	製 販 製 販	一 変 一 変 一 変	ソマトロピン (遺伝子組換え)	成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	残 余 期 間 (2010年4月19日まで)	原体、製剤ともに毒薬、劇薬に該当しない。
4 カデュエット配合錠1番 同 配合錠2番 同 配合錠3番 同 配合錠4番 (ファイザー(株))	製 販 製 販 製 販	承 認 承 認 承 認	アムロジピンベシル酸塩/アトルバスタチンカルシウム水和物	高血圧症又は狭心症と高コレステロール血症又は家族性高コレステロール血症の併発を効能・効果とする新医療用配合剤	4年	原体:毒薬 製剤:劇薬
5 プログラフカプセル0.5mg 同 カプセル1mg 同 カプセル5mg (アステラス製薬(株))	製 販 製 販 製 販	一 変 一 変 一 変	タクロリムス水和物	難治性(ステロイド抵抗性、ステロイド依存性)の活動期潰瘍性大腸炎の治療(重症度は中等症~重症に限る)の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	4年	原体:劇薬 製剤:劇薬
6 アボルブカプセル0.5mg (グラクソ・スミスクライン(株))	製 販	承 認	デュタステリド	前立腺肥大症の治療及び進行抑制(前立腺容積の減少、症状の軽減、尿流の改善、急性尿閉のリスク減少及び外科的治療の必要性減少)を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	8年	原体:劇薬 製剤:劇薬
<報告品目>						
7 メルビン錠250mg (大日本住友製薬(株)) グリコラン錠250mg (日本新薬(株))	製 販 製 販	一 変 一 変	メトホルミン塩酸塩	(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のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合の2型糖尿病を効能・効果とする新効能・新用量医薬品	-	原体、製剤ともに毒薬、劇薬に該当しない。

(新聞発表用)

1	販 売 名	メルピン錠 250mg グリコラン錠 250mg
2	一 般 名	メトホルミン塩酸塩
3	申 請 者 名	大日本住友製薬株式会社 (メルピン錠 250mg) 日本新薬株式会社 (グリコラン錠 250mg)
4	成 分 ・ 分 量	メルピン錠 250mg (1錠中 メトホルミン塩酸塩 250mg 含有) グリコラン錠 250mg (1錠中 メトホルミン塩酸塩 250mg 含有)
5	用 法 ・ 用 量	本剤はSU 剤が効果不十分な場合あるいは副作用等により使用不適 当な場合にのみ使用すること。 通常、 <u>成人</u> にはメトホルミン塩酸塩として1日量 500 mg より開始 し、1日 2~3 回食後に分割経口投与する。維持量は効果を観察し ながら決めるが、1日最高投与量は 750 mg とする。 (取消線：削除箇所、下線部：変更箇所)
6	効 能 ・ 効 果	<u>2 型糖尿病</u> ただし、 <u>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。</u> (1) <u>食事療法・運動療法のみ</u> (2) <u>食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用</u> (下線部：変更箇所)



**2009年 月改訂 (第15版、__ : 改訂箇所)
 **2008年 12月改訂

日本標準品番号
873962

製薬
指定医薬品
処方せん医薬品

ビッ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

メルビン錠 250mg

Melbin®

承認番号	22000AMX02423
薬価収載	2009年3月
販売開始	1961年2月
再評価結果	1993年3月
効能追加	2009年 月

貯法：室温保存
 使用期限：外箱等に記載

① 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。

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) 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。]

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) ヨード造影剤(イオパミドール(イオパミロン)、イオヘキソール(オムニパーク)、イオメブローール(イオメロン)等)を用いて検査を行う患者
 [「相互作用」の項参照]

5) 肝機能障害

[肝臓における乳酸の代謝能が低下する。]

6) 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。]

7) 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。]

8) 脱水症

9) 下痢、嘔吐等の胃腸障害

10) 高齢者[「高齢者への投与」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

[経口糖尿病薬では効果が期待できない。]

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。]

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、授乳中等への投与」の項参照]

⑥本剤の成分又はビッ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	メルビン錠 250mg		
有効成分(1錠中)	メトホルミン塩酸塩 250mg		
添加物	デキストリン、トウモロコシデンプン、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、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、カルナウパウ		
色・形状	白色～帯黄白色の溝線入りのフィルムコート錠		
外形			
大きさ	直径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)
	9.2	4.3	280
識別コード	◆ 277		

****■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日量 500 mg より開始し、1日 2～3 回食後に分割経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、1日最高投与量は 750 mg とする。

■使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

次に掲げる状態の患者(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

⑫激しい筋肉運動

⑬感染症

** (4)「相互作用」(2)併用注意の1)、2)に示す薬剤との併用

** 2. 重要な基本的注意

(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。

(2)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。

(3)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。

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

(5)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

** (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
ヨード造影剤 イオパミドール (イオパミロン) イオヘキソール (イオニパーク) イオスブローール (イオメロン)等	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は、本剤の投与を一時的に中止すること。	腎機能が低下し、本剤の排泄が低下することが考えられている。

** (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) 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

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 たん白同化ステロイド グアナチジン	併用により低血糖状態が起るおそれがある。患者の状態を十分観察しながら投与する。低血糖状態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。	併用による血糖降下作用の増強。 機序不明。 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、術新生抑制が考えられている。
3) 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。	アドレナリンによる末梢での糖利用抑制、肝での術新生促進、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術新生促進等が考えられている。
甲状腺ホルモン		甲状腺ホルモンは術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. 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。

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、 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(頻度不明)

AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、 γ -GTP、ビリルビンの著しい上昇等を行う肝機能障害、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

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
消化器 ^{*1)}	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 ^{*2)}	発疹	痒疹	
肝臓	肝機能異常		
代謝異常		CK(CPK)上昇	ケトosis
その他	全身倦怠感 ^{*1)} 、眠気、めまい、ふらつき	味覚異常、頭痛、浮腫	頭痛、筋肉痛 ^{*1)}

*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。

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ことがあるので、高齢者には投与しないこと。

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。)

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

(1) ビグアナイド系薬剤(フェンホルミン1日100ug)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。)

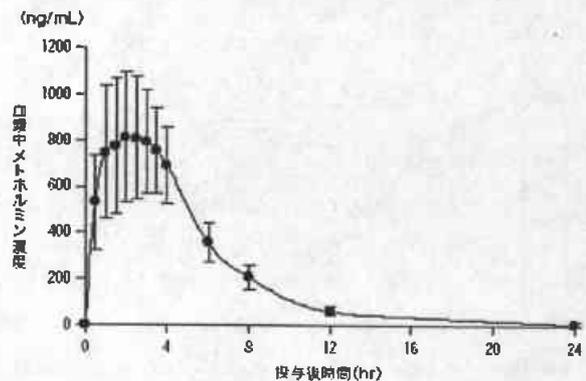
(2) 長期投与によりビタミンB₁₂の吸収不良があらわれることがある。

(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。

■薬物動態

1. 血中濃度

健康成人24例に本剤1錠(メトホルミン塩酸塩250mg)を絶食時に単回経口投与した場合、血漿中メトホルミン濃度は投与後2.4時間後に最高値(912.7ng/mL)に達し、半減期は3.0時間であった。



薬物動態パラメータ

投与量	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
250mg	2.4 ± 0.9	912.7 ± 267.1	5342.4 ± 1383.3	3.0 ± 0.7

(mean ± S.D.)

2. 吸収・排泄

(参考)

14C-メトホルミンをラットに100mg/kg経口投与した実験で、投与後2時間で約50%、6時間で95%が腸管より吸収された。また投与後48時間で71.5%が尿中に排泄された。²⁾

■薬効薬理

1. 血糖降下作用

ラットに200mg/kgを静注し空腹時血糖値を測定した結果、投与30分後に22%の血糖値の低下が認められている。²⁾

2. 作用機序

膵β細胞のインスリン分泌を介することなく血糖降下作用を示す。以下のものが血糖降下作用の主要な作用として提明されている。⁴⁾

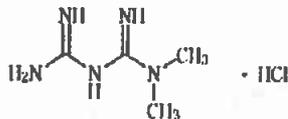
- ・肝での糖新生抑制
- ・末梢での糖利用促進
- ・腸管からのグルコース吸収抑制

■有効成分に関する理化学的知見

・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：C₄H₁₁N₅・HCl：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複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

バラ100錠

PTP100錠(10錠×10)

PTP1000錠(10錠×100)

■主要文献

① UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group : The Lancet, 352 : 854, 1998.

② 兼子俊男 : 日本内科学会雑誌, 52 : 1054, 1963.

③ Balasse, E. : Compt. rend. Soc. de Biol., 153 : 1892, 1950.

④ 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

くすり情報センター

0120-03-4389

総経銷元

大日本住友製薬株式会社

大阪市中央区道徳町2-6-8

※※2009年 月改訂 (第11版)
 ※2008年9月改訂

貯 法：室温保存
 使用期限：外箱に表示

劇薬
 指定医薬品
 処方せん医薬品*

経口糖尿病用剤
 日本薬局方

メトホルミン塩酸塩錠

グリコラン錠250mg

Glycoran Tablets 250mg

日本標準商品分類番号
 873062

承認番号	21800AMX10384000
薬価取扱い	2006年12月
販売開始	1961年3月
再評価結果	1993年3月
効能追加	2009年 月

※※

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。

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 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。〕
- 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)ヨード造影剤 (イオパミドール (イオパミロン)、イオヘキゾール (オムニパーク)、イオメプロール (イオメロン) 等) を用いて検査を行う患者 (「相互作用」の項参照)

(5) 肝機能障害

〔肝臓における乳酸の代謝能が低下する。〕

(6) ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓など心血管系、腎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。〕

(7) 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。〕

(8) 脱水症

(9) 下痢、嘔吐等の胃腸障害

(10) 高齢者 (「高齢者への投与」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

〔経口糖尿病薬では効果が期待できない。〕

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。〕

4. 栄養不良状態、貧血状態、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

2 製剤の性状

本剤は両面に割線を施した白色の円形のフィルムコーティング錠である。

表	裏	断面	識別コード	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
			302	9.1	4.5	278

※※ 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日量 500 mg より開始し、1日2~3回食後に分割経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、1日最高投与量は750 mg とする。

使用上の注意

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- 次に掲げる状態の患者
 〔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」(2)併用注意の1)、2)に示す薬剤との併用

※※ 2. 重要な基本的注意

- (1) まれに重篤な乳酸アシドーシス、重篤かつ遅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。
- (2) 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。

組成・性状

1. 組成

本剤は日本薬局方にメトホルミン塩酸塩錠の名称で収載されており、1錠中日本薬局方メトホルミン塩酸塩250mgを含有する。添加物としてD-マンニトール、トウモロコシ澱粉、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、プロピレングリコール、酸化チタン、カルナウバロウを含有する。

③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。

(4)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。

(5)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

※※ (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
ヨード造影剤 イオパミドール (イオパミロン) イオヘキソール (オムニパーク) イオメブロール (イオメロン)等	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は、本剤の投与を一時的に中止すること。	腎機能が低下し、本剤の排泄が低下することが考えられている。

※※ (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) 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。
2) インスリン製剤 経口血糖降下剤 たん白同化ステロイド グアナチジン	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、 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 機序不明 グアナチジンの継続投与によるノルアドレナリン結晶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。	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。
卵巣ホルモン		卵巣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. 副作用

総症例2,455例中、副作用の報告されたものは525例(21.38%)であり、その主なものは下痢170例(6.92%)、食欲不振80例(3.26%)、腹痛52例(2.12%)、悪心41例(1.67%)等の消化器症状である。

(母体評価結果時)

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)

ピ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、 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。

9)肝機能障害、黄疸（頻度不明）

AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、 γ -GTP、ビリルビンの著しい上昇等を行う肝機能障害、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。

12)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。

種類	頻度	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
消化器*	下痢		食欲不振、腹痛、悪心、嘔吐、腹膨満感、便秘	消化不良等	
血液					貧血、白血球減少、血小板減少
過敏症**			発疹等		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*、頭痛、頭重	眠気	筋肉痛*、めまいふらつき、味覚異常、浮腫

* 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。

** 投与を中止すること。

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ことがあるので、高齢者には投与しないこと。

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。

[動物実験で胎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。]

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

(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、メトホルミン塩酸塩を肥満を伴う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¹⁾。

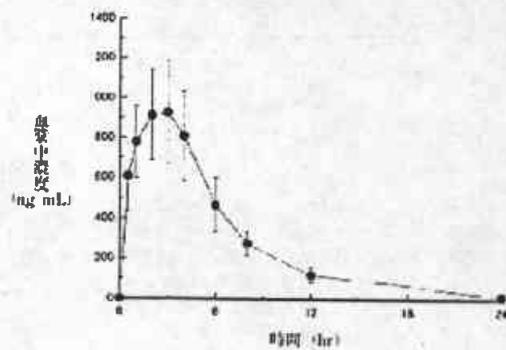
(2) 長期投与によりビタミンB₁₂の吸収不良があらわれることがある。

(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。

薬物動態²⁾

血漿中濃度

健康成人21例に本剤1錠（メトホルミン塩酸塩250mg）を空腹時に経口投与した場合、血漿中未変化体濃度は投与後約2.4時間で最高値に達し、その後約3.6時間の半減期で消失した。



健康成人に空腹時にグリコロン錠250mgを経口投与した後の血漿中未変化体濃度（平均値±標準偏差、n=21）

薬物動態パラメータ

Dose (mg/body)	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
250	2.36 ± 0.96	997 ± 255	6680 ± 1410	3.61 ± 0.54

平均値±標準偏差、n = 21

薬効薬理

1.血糖低下作用

メトホルミン塩酸塩は各種動物（マウス³⁾、ラット^{4),5)}、ウサギ⁶⁾等）において血糖低下作用を示す。この血糖低下作用はエタノール（ウサギ⁶⁾）、クロルプロマジン、クロルプロキセン（ラット⁴⁾）により抑制され、水素化炭角アルカロイド（ウサギ⁷⁾）により増強される。

※※ 2.作用機序

膵β細胞のインスリン分泌を介することなく血糖降下作用を示す。以下のものが血糖降下作用の主要な作用として提唱されている。⁸⁾

(1)肝での糖新生抑制

(2)末梢での糖利用促進

(3)腸管からのグルコース吸収抑制

有効成分に関する理化学的知見

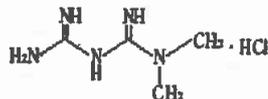
一般名：メトホルミン塩酸塩 (Metformin Hydrochloride) (JAN)

化学名：1,1-Dimethylbiguanide monohydrochloride

分子式：C₄H₁₁N₅・HCl

分子量：165.62

化学構造式：



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

融点：約221℃（分解）

※取扱い上の注意

本剤とオルメサルタン、メドキシミル製剤等との併用は避けること。
〔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

グリコロン錠250mg：PTP 100錠、210錠、1000錠
バラ500錠

主要文献

- 1) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Lancet, 352, 854(1998)
- 2) 佐中希代子ほか：GLY錠を軽1日投与した後の血漿中濃度の測定及び解析（日本新薬社内資料）
- 3) Proake, G. et al.: Arzneimittel-Forsch., 12(3), 314(1962)
- 4) Opitz, K., et al.: Deut. Med. Wochenschr., 87(2), 105(1962)
- 5) Sterne, J.: Thérapie, 13, 650(1958)
- 6) 小澤 光ほか：日薬理誌, 67, 12P(1971)
- 7) Kroneberg, G., et al.: Arzneimittel-Forsch., 8(7a), 470(1958)

※※ 8) Lee, A. J.: Pharmacotherapy, 16, 327(1996)

文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましては下記にご請求ください。
日本新薬株式会社 学術部 医薬情報課 くすり相談室
〒601-8530 京都市南区古澤院西ノ庄門1町14
フリーダイヤル 0120-321-372
TEL 075-321-9054
FAX 075-321-9051

製造販売元
 **日本新薬株式会社**
京都市南区古澤院西ノ庄門1町14

希少疾病用医薬品の指定について

【医薬品第一部会】

No.	医薬品の名称	予定される効能又は効果	申請者の名称
1	レボドパ・カルビドパ	<p>・通常の経口薬物療法で十分な効果が得られない重度の運動合併症 (wearing-off, no on/delayed on現象, on-off現象, ジスキネジア) を有する後期パーキンソン病 (Hoehn & Yahrの重症度ステージⅣ・Ⅴ)</p> <p>・後期以外のパーキンソン病 (Hoehn & Yahrの重症度ステージⅠ～Ⅲ)。ただし、重度の嚥下障害又はその他の理由により経口薬物療法が困難であり、既に胃瘻造設が行われている場合に限る</p> <p>※ レボドパ単剤及びレボドパ・カルビドパ配合剤は承認済。本剤は、レボドパ及びカルビドパをカルボキシメチルセルロースナトリウム溶液に懸濁させ、ゲル状にし、ディスポーザブルカセットに充填した製剤で、通常、インフュージョンポンプ、留置型カテーテル及びアクセスポートからなる医療機器と組み合わせたシステムとして使用する。本システムの適用可能患者数は約35,000人と推定。世界35ヶ国で承認。</p>	ソルベイ製薬(株)

平成21年4月24日 医薬品第一部会 報告品目(再審査結果)

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	再審査期間	承認年月日
1	ドボネックス軟膏	帝國製薬(株)	カルシポトリオール	尋常性乾癬	6年	平成12年1月18日
2	ロカルトロール注0.5	中外製薬(株)	カルシトリオール	維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症	6年	平成13年4月4日
	ロカルトロール注1					
3	ファルネゾンゲル1.4%	大鵬薬品工業(株)	ファルネシル酸プレドニゾン	慢性関節リウマチによる指, 手, 肘関節の腫脹・疼痛の緩解	6年	平成10年4月10日
	ファルネラートゲル	大日本住友製薬(株)				
	ファルネラート	(株)クラレ		医薬品の製造原料として用いる。		
4	ルーラン錠4mg	大日本住友製薬(株)	ペロスピロン塩酸塩水和物	統合失調症	6年	平成12年12月22日
	ルーラン錠8mg					
5	ユービット顆粒分包100mg	大塚製薬(株)	尿素(¹³ C)	ヘリコバクター・ピロリの感染診断	6年	平成11年6月16日
	ユービット錠100mg				残余(平成17年6月15日まで)	平成14年10月3日
6	ピロニック錠100mg	大日本住友製薬(株)	尿素(¹³ C)	ヘリコバクター・ピロリの感染診断	残余(平成17年6月15日まで)	平成13年8月29日
7	オムニスキャンシリンジ	第一三共(株)	ガドジアミド水和物	磁気共鳴コンピュータ断層撮影における下記造影 脳・脊髄造影 躯幹部・四肢造影	6年	平成8年4月16日
	オムニスキャン					
8	エストラダーム貼付0.72mg	キッセイ薬品工業(株)	エストラジオール	閉経後骨粗鬆症	残余(平成18年4月10日まで)	平成14年4月11日
	エストラーナテープ0.72mg	久光製薬(株)				
9	グラケーカプセル15mg	エーザイ(株)	メナテトレノン	骨粗鬆症における骨量・疼痛の改善	10年	平成7年6月30日