※※2012年７月改訂（第９版）
※2012年３月改訂

日本標準商品分類番号
873962

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

劇薬
処方せん医薬品注）

メトリオン®錠250
Metrion®

貯法：室温保存
使用期限：外装に表示（３年）
注）注意－医師等の処方せんにより使用すること

承認番号	21700AMY00095000
薬価収載	2005年７月
販売開始	2005年８月
効能追加	2009年11月

※ **●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）
また、重篤な低血糖症を起こすことがある。
用法及び用量、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) 肝機能障害
［肝臓における乳酸の代謝能が低下する。］
(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。］
(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
(8) 高齢者（「5．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
［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（「6．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	メトリオン錠250		
有効成分（１錠中）	（日局）メトホルミン塩酸塩250mg		
添加物	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、タルク、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		
色・剤形	白色のフィルムコーティング錠		
外形	表面	裏面	側面
	ME		

販売名	メトリオン錠250		
規格	直径（mm）	厚さ（mm）	重量（mg）
	9.6	5.4	380
識別コード（PTP）	MTR－250		

●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

●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。

●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
※(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) 感染症
［乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。］
※(4)「3．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。］
※(5) 他の糖尿病用薬を投与中の患者（「3．相互作用」、「4．副作用（1）重大な副作用」の項参照）

2. 重要な基本的注意

※(1) まれに**重篤な乳酸アシドーシス**を起こすことがあるので、以下の内容を患者及びその家族に十分指導すること。
1) 過度のアルコール摂取を避けること。（「禁忌」の項参照）
2) 発熱、下痢、嘔吐、食事摂取不良等により脱水状態が懸念される場合には、いったん服用を中止し、医師に相談すること。（「禁忌」の項参照）
3) 乳酸アシドーシスの初期症状があらわれた場合には、直ちに受診すること。（「4．副作用（1）重大な副作用」の項参照）

(2) ヨード造影剤を用いて検査を行う患者においては、本剤の併用により乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、検査前は本剤の投与を一時的に中止すること（ただし、緊急に検査を行う必要がある場合を除く）。ヨード造影剤投与後48時間は本剤の投与を再開しないこと。
なお、投与再開時には、患者の状態に注意すること。（「3. 相互作用」の項参照）

※(3) 脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがある。脱水症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

※(4) 腎機能障害のある患者では腎臓における本剤の排泄が減少し、本剤の血中濃度が上昇する。投与開始前及び投与中は腎機能や患者の状態に十分注意して投与の適否を検討すること。腎機能は、eGFRや血清クレアチニン値等を参考に判断すること。

※(5) **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。

※(6) 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。

(7) 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。

(8) 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。

(9) 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

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。（「2. 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
※	(2) 血糖降下作用を増強する薬剤		
	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**	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、α-グルコシダーゼ阻害剤(アカルボース、ボグリボース、ミグリトール）との併用の場合には**ブドウ糖**を投与すること。	併用による血糖降下作用の増強
	たん白同化ホルモン剤		機序不明
	グアネチジン		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。
	β-遮断剤 プロプラノロール等		β遮断作用によりアドレナリンを介した低血糖からの回復を遅らせることが考えられている。
	モノアミン酸化酵素阻害剤		モノアミン酸化酵素阻害剤によるインスリン分泌促進、糖新生抑制が考えられている。
※	(3) 血糖降下作用を減弱する薬剤		
	アドレナリン	併用により血糖降下作用が減弱することがある。患者の状態を十分観察しながら投与すること。	アドレナリンによる末梢での糖利用抑制、肝での糖新生促進、インスリン分泌抑制が考えられている。
	副腎皮質ホルモン		副腎皮質ホルモンによる肝での糖新生促進等が考えられている。
	甲状腺ホルモン		甲状腺ホルモンは糖代謝全般に作用し血糖値を変動させると考えられている。
	卵胞ホルモン		卵胞ホルモンには耐糖能を変化させ、血糖を上昇させる作用が認められている。
	利尿剤		利尿剤によるカリウム喪失によりインスリン分泌の低下が考えられている。
	ピラジナミド		機序不明
	イソニアジド		イソニアジドによる炭水化物代謝阻害が考えられている。
	ニコチン酸		ニコチン酸による血糖上昇作用が考えられている。
	フェノチアジン系薬剤		フェノチアジン系薬剤によるインスリン分泌抑制、副腎からのアドレナリン遊離が考えられている。

	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。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) **重大な副作用**（頻度不明）

※**1) 乳酸アシドーシス**：乳酸アシドーシス（血中乳酸値の上昇、乳酸/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、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）、Al-P、γ-GTP、ビリルビンの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

※※**4) 横紋筋融解症**：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) **その他の副作用**

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

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

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）投与を中止すること。

※注3）長期使用によりビタミンB_{12}の吸収不良があらわれることがある。

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

※(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たとの報告がある。]

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。（「4. 副作用」の乳酸アシドーシスの項参照）

処置：アシドーシスの補正（炭酸水素ナトリウム静注等）、輸液（強制利尿）、血液透析等の適切な処置を行う。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。

[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

※**10. その他の注意**

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

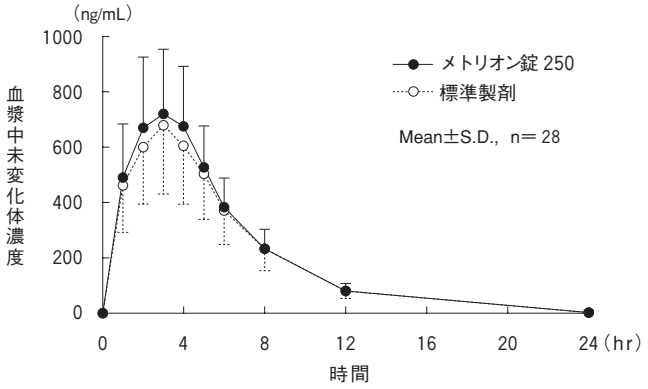
●薬物動態

1. 生物学的同等性試験[1)]

メトリオン錠250と標準製剤を、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250mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）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）の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
メトリオン錠250	5018.8 ±1351.1	776.6 ±229.5	3.0 ±0.8	2.8 ±0.8
標準製剤 (錠剤、250mg)	4745.3 ±1329.7	718.9 ±225.8	2.9 ±0.8	2.9 ±0.9

(Mean±S.D., n=28)



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

2. 溶出挙動[2]

メトリオン錠250は、日本薬局方外医薬品規格第3部に定められた塩酸メトホルミン錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

※●薬効薬理[3]

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

●有効成分に関する理化学的知見

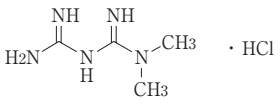
一般名：メトホルミン塩酸塩（Metformin Hydrochloride）

化学名：1,1-Dimethylbiguanide monohydrochloride

分子式：$C_4H_{11}N_5$・HCl

分子量：165.62

構造式：



性　状：メトホルミン塩酸塩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

※1. 安定性試験[4]

PTP包装（ポリプロピレンフィルムピロー入り）したものを用いた長期保存試験（5.0～26.0℃、相対湿度19.0～91.0%、3年間）の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、メトリオン錠250は通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。

2. 本剤とオルメサルタン　メドキソ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

メトリオン錠250：100錠（10錠×10）、1,000錠（10錠×100）

●主要文献

1）シオノケミカル(株)：生物学的同等性に関する資料（社内資料）

2）シオノケミカル(株)：溶出に関する資料（社内資料）

※3）第十六改正日本薬局方解説書　C-4906, 廣川書店, 東京, 2011

4）シオノケミカル(株)：安定性に関する資料（社内資料）

●文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

日本ケミファ株式会社　安全管理部

〒101-0032　東京都千代田区岩本町2丁目2番3号

TEL　03-3863-1225

FAX　03-3861-9567

販売元

日本ケミファ株式会社

東京都千代田区岩本町2丁目2-3

製造販売元

SHIONO シオノケミカル株式会社

東京都中央区八重洲2丁目10番8号