

塩酸メトホルミン

1. 医薬品名、剤型、必要と考えられる対象年齢、効能・効果（対象疾患）、対象患者数	
a. 医薬品名 （一般名・商標名）	塩酸メトホルミン・メルビン錠
b. 剤型	素錠：1錠中250mg含有
c. 現在市販されている剤型で 対応可能か	はい・いいえ
d. 対象年齢	10歳以上の症例
e. 効能・効果、対象疾患	成人と同一か否か：はい・いいえ ただし、成人の用法用量に関しても、見直し検討が必要と考えられる。 他にも適応となる効能・効果、対象疾患があるか： はい・いいえ（はいの場合は以下に記載）
f. 年間症例数の予測 （5万例を超えるか？）	
2. 国内外での開発・販売企業と開発状況	
a. 国内での開発・販売企業	住友製薬株式会社
b. 国内での成人および小児の 開発状況	成人での承認 有 承認年月日：1961年12月1日 小児での承認 無 開発状況（製造追加の場合も含む）
c. 海外での開発・販売企業	MERCK SANTE s.a.s. Bristol-Myers Squibb Company (米国)
d. 海外での成人および小児の 開発・承認状況	成人での承認 有 承認年月日：(米国)1994年12月29日 主な外国での発売状況/発売年： フランス-1959年、イギリス-1960年、イタリア-1960年、ドイツ-1973年他、96カ国で発売[1999年12月調査] 小児での承認 有 米国 承認年月日：2000年12月15日
3. 日本の添付文書の記載内容	
a. 商標名	メルビン錠
b. 効能・効果、対象疾患	インスリン非依存型糖尿病（ただし、SU剤が効果不十分な場合あるいは副作用等により使用不適当な場合に 限る。）
c. 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、塩酸 メトホルミンとして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。
d. 使用上の注意、慎重投与、 禁忌等の記載内容	（一部抜粋） ■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) 肝機能障害【肝臓における乳酸の代謝能が低下する。】 4) 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。】 5) 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。】 6) 脱水症 7) 下痢、嘔吐等の胃腸障害 8) 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、インスリン依存型糖尿病の患者【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。】 （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 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 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。 （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) 本剤はSU剤(スルホニルアミド系及びスルホニルウレア系薬剤)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適用を考慮すること。

(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、薬剤の効果を確認、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。

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。併用する場合は本剤の投与を一時的に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と考えられている。
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。	
(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 サリチル酸製剤 アスピリン 等 β-遮断剤 プロプラノロール 等 モノアミン酸化酵素阻害剤	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、α-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 グアナチジンの経口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。 サリチル酸製剤の血糖降下作用が考えられている。 β-遮断作用によりエピネフ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) エピネフリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン 男性ホルモン 利尿剤 ピラシナミド イソニアジド ニコチン酸 フェノチアジン系薬剤	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。	エピネフリンによる末梢での糖新生抑制、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。 男性ホルモンには糖代謝を変化させ、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。 機序不明 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によるインスリン分泌抑制、副腎からのエピネフリン遊離が考えられている。

4. 副作用

本剤は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

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)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。

e. その他の問題点

1977年、ビグアナイド系薬剤のうちフェンブミンによる乳酸アシドーシス発現の危険性が問題となり、ビグアナイド系薬剤の使用制限が実施され、本剤についても用法・用量等に制限が行われることとなった。その結果、現在欧米各国の通常用量が1日500mg~3000mgであるのに対し、国内の1日用量は500mg~750mgと差がある。

f. 現在の記載でどういった現実的な問題があるのか

現在の記載は「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。」としており、米国においては小児2型糖尿病における薬物治療の第一選択薬とされている薬剤であるが、国内では小児への適応が認められていない。

4. 海外の添付文書の記載内容

承認状況(できれば数ヶ国について)

米国の状況	承認状況： Glucophage (500mg 錠, 850mg 錠, 1500mg 錠) 10歳以上の症例への使用が認められている。 添付文書の記載内容： 0 効能・効果、対象疾患 2 型糖尿病患者の血糖コントロール改善のため食事療法と運動療法とともに単剤で処方する。成人の血糖コントロール改善のためにスルホニル尿素剤やインスリンと併用してもよい。 0 用法・用量 ・成人 一般に1日1500mg未満の用量では有意な臨床効果は認められないが、消化器系症状を軽減するためには低用量から開始して徐々に増量することを推奨する。 通常の投与開始用量は、食事とともに、500mg、1日2回あるいは850mg、1日1回である。増量は週500mgずつ、あるいは2週ごとに850mgずつ増量し、1日2000mgまでの分割投与とする。また、500mg、1日2回から850mg、1日2回まで2週間かけて増量することもできる。さらに血糖のコントロールが必要な患者には、最大1日用量2550mgまで増量してもよい。2000mg以上の投与量の場合は、食事とともに1日3回投与した方が忍容性が高い。 ・小児 10歳以上の患者への使用が承認されている。 500mg、1日2回食事とともに投与から開始して、週500mgずつ増量し、最大1日2000mgまでの分割投与とする。 0 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容（一部抜粋） 【警告】 乳酸アシドーシス： 乳酸アシドーシスは稀ではあるが重篤な代謝性合併症であり、グルコファージ投与中におけるメトホルミン蓄積によって来しうる；乳酸アシドーシスをいったん発症すると、症例のほぼ50%は致死性である。乳酸アシドーシスは、真性糖尿病を含む多数の病態生理学的状況下、および組織灌流の有意な低下ならびに低酸素血症を認める場合にはいつでも来しうる。乳酸アシドーシスは、血液中乳酸濃度の上昇(>5mmol/l)、血液pHの低下、アニオンギャップ（酸-塩基平衡の化学的な乱れ）の増大を伴う電解質平衡の乱れ、および乳酸/ピルビン酸比率の増大によって特徴づけられる。乳酸アシドーシスの原因としてメトホルミンが考えられる場合には通常、メトホルミンの血漿中濃度は>5µg/mlである。 塩酸メトホルミン投与症例において報告されている乳酸アシドーシス発生率はきわめて低い（1000例年あたり約0.03例、致死例は1000例年あたり約0.015例）。報告されている例は主に、内因性腎疾患および腎灌流低下を含む有意な腎不全を伴う糖尿病症例に、複数の内科的/外科的問題を合併し、複数の医薬品を併用する状況下で生じている場合が多い。乳酸アシドーシスを来す危険性は、腎機能障害の程度と症例の年齢とによって増大する。したがって、乳酸アシドーシスを来す危険性は、グルコファージ投与症例の腎機能の規則的な監視と、グルコファージの最小有効量の投与とによって有意に減じることができる。このほか、低酸素血症または脱水症に関連する症状を少しでも認めれば、グルコファージ投与をすみやかに中止する必要がある。肝機能に障害があれば乳酸クリアランス能を有意に制約しうるので、臨床または実験室検査によって肝疾患を認める症例には通常、グルコファージ投与は避けるべきである。また症例には、グルコファージ服用中には急性であれ慢性であれアルコールが塩酸メトホルミンの乳酸代謝作用を増強することから、過剰なアルコール取り込みが生じることについて注意を促すこと。このほか、なんらかの外科処置のために放射線による血管造影試験を行う際には、前もってグルコファージの投与を一時的に中止する必要がある（使用上の注意の項も参照のこと）。 乳酸アシドーシスの発症はとらえがたい場合が多く、倦怠感、筋肉痛、呼吸窮迫、傾眠および非特異的腹部違和感のような非特異的症候を認めるにしかすぎない。アシドーシスがより顕著である場合には、低体温、低血圧、治療抵抗性の徐脈不整脈を認めることもある。症例および主治医はそのような症状を来す可能性について知識をもち、症例にはそのような症状が現れた場合にはすみやかに主治医に知らせよう指導する必要がある（使用上の注意の項も参照のこと）。グルコファージの投与は、上記の症状が消失するまで中止すること。血清中の電解質、ケトン、血糖、および適用できれば血液pH、乳酸濃度、また血液中のメトホルミン濃度も、上記の症状の監視に有効であると思われる。症例の症状がグルコファージのある用量レベルでいったん安定すれば、胃腸症状は治療開始期には一般的であるが、もはやこの時期には薬剤関連性は認められない場合が多い。したがって胃腸症状が後に認められる場合、乳酸アシドーシスまたは重篤な疾患によるものと考えてよいと思われる。 グルコファージ投与症例において、空腹時における静脈血漿中乳酸濃度が正常範囲の上限値以上であるが5mmol/l未満である場合、かならずしも切迫した乳酸アシドーシスを示すとはかぎらず、糖尿病または肥満コントロールの不備、活発な身体活動または試料処理における技術的問題のような機序によって説明されることがある（使用上の注意の項も参照のこと）。 乳酸アシドーシスは、ケトアシドーシスの証拠（ケトン尿およびケトン血）に欠ける代謝性アシドーシスを認める糖尿病症例においては常に疑う必要がある。 乳酸アシドーシスは入院治療を必要とする医療上の緊急疾患である。グルコファージ服用中の乳酸アシドーシス症例には、医薬品の投与をすみやかに中止し、総合的な支持療法を迅速に構築すること。塩酸メトホルミンは透析されうる（血流が良好であれば170ml/分までのクリアランスが得られる）ので、アシドーシスを改善して蓄積したメトホルミンを除去するためにすみやかに透析を行うことが推奨される。このような管理によって症状が迅速に寛解し、回復に至る場合が多い（禁忌および使用上の注意の項も参照のこと）。 【禁忌】 1. 腎疾患または腎機能障害（血清クレアチニン濃度≥ 1.5 mg/dL [男]、≥ 1.4 mg/dL [女]、またはクレアチニンクリアランスの異常等）の症例。心血管虚脱（ショック）、急性心筋梗塞、敗血症の結果とし
-------	--

でも生じうる（警告および使用上の注意の項を参照のこと）

2. 治療の必要なく血性心不全

3. ヨード造影剤の投与を伴うX線検査を行う場合は、上記薬剤によって腎機能が急性悪化することがあるので、グルコファージの投与を一時的に中止すること（使用上の注意の項も参照のこと）。

4. 塩酸メトホルミンに対する過敏症の既往を認める症例。

5. 昏睡の有無にかかわらず糖尿病性ケトアシドーシスを含む急性または慢性代謝性アシドーシスを認める症例。糖尿病性ケトアシドーシスにはインスリンを投与すること。

【一般的注意】

＜腎機能の監視＞グルコファージは相当量が腎性に排泄されることが知られており、腎機能障害の程度によってはメトホルミン蓄積および乳酸アシドーシスの危険性が増大する。したがって、血清クレアチニン濃度が症例の年齢の正常範囲上限を超えている場合にはグルコファージを投与しないこと。加齢によって腎機能低下を来することから、年齢の進行した症例にはグルコファージ投与は少量ずつ慎重に増量して十分な血糖管理を得られる最小用量を決定すること。高齢症例には腎機能を定期的に監視する必要がある。一般的にグルコファージを最大用量まで増量してはならない（用法・用量の項を参照のこと）。

グルコファージ投与開始前および少なくともその後は毎年、腎機能の評価を行い正常であることを確認すること。腎機能障害の発生が予想される症例には、腎機能評価を頻繁に行い、腎機能障害の証拠を認める場合にはグルコファージ投与を中止すること。

＜腎機能またはメトホルミンの分布に影響しうる併用投薬＞腎尿細管分泌によって排泄される陽イオン剤のように、腎機能に影響を及ぼすか、または血流を有意に変更またはグルコファージの分布を妨害しうる医薬品の併用は慎重に行うこと。

＜ヨード造影剤を使用する放射線学的試験（たとえば、静脈性尿路造影、静脈性胆管造影、血管造影、造影剤を使用するスキャン）＞ヨード剤を用いる非経口の造影試験は急性腎不全を誘発することがあり、グルコファージ服用中の症例においては乳酸アシドーシスとの関連が知られている（禁忌の項を参照のこと）。したがって、上記試験のいずれかを予定している症例には、試験前後にそれぞれ少なくとも48時間以上はグルコファージの投与を中止し、その後腎機能の再検査を行い、正常であることを確認した後に再開すること。

＜低酸素状態＞理由にかかわらず心血管系虚脱（ショック）、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は乳酸アシドーシスと関連することが知られており、腎前性窒素過剰血症を誘発することがある。グルコファージ投与中にこのような状態を来した場合、本剤の投与をすみやかに中止すること。

＜外科処置＞いずれの外科処置の場合においてもグルコファージ投与は差し控え（食品および水分の摂取に制約がない軽微な処置を除く）、症例が経口摂取を再開し、腎機能が正常であることを確認するまでは投与を再開しないこと。

＜アルコールの摂取＞アルコールは、乳酸代謝に及ぼすメトホルミンの作用を増大することが知られている。したがって、グルコファージ服用中の症例には、急性にであれ慢性的にであれ、過度にアルコールを摂取することの危険性について注意を促すこと。

＜肝機能障害＞肝機能障害がある場合には乳酸アシドーシスを来す可能性があることが知られているので、臨床または実験室検査によって肝疾患の証拠を認める場合には通常グルコファージを投与しないこと。

＜ビタミンB12濃度＞グルコファージ投与症例においては、症例の約7%に、臨床上の症状は伴わないがビタミンB12濃度が投与以前の正常値以下の濃度に低下することが29週間の比較臨床試験において観察されている。このような低下は、B12内因子複合によってB12の吸収が阻害されることによると推測されるが、貧血を来すことはきわめて稀であり、グルコファージ投与を中止またはビタミンB12を補充することで急速に回復すると思われる。グルコファージ投与症例においては年間の基底値に基づく血液学的指標を測定することが推奨され、明らかな異常については適切な検査を実施し、管理する必要がある。ある種の症例（ビタミンB12不足またはカルシウム摂取または吸収不足症例）ではビタミンB12濃度低下を来しやすいと思われる。このような症例の場合、2～3年の間隔でルーチン的に血清中ビタミンB12濃度を測定することが有効であろう。

＜コントロールされていた糖尿病臨床状態の変化＞グルコファージ投与によって充分コントロールされていた投与症例が検査値異常または臨床上の疾患（特に症状があいまいで確認しがたい疾患）を来した場合、ケトアシドーシスまたは乳酸アシドーシスの証拠についてすみやかに検証すること。検査項目には血清中電解質およびケトン、血糖および必要であれば血液pH、乳酸、ビルビン酸、メトホルミン濃度を含めること。いずれかの型のアシドーシスを認める場合、グルコファージ投与はすみやかに中止し、適切な治療を開始すること（警告の項も参照のこと）。

＜低血糖症＞通常の条件によるグルコファージ単独投与下においては低血糖は生じないが、カロリー摂取が不足する場合、激しい運動のためにカロリー補充によっても代償されない場合、または他の血糖降下薬（スルホニル尿素系薬等）またはエタノールを併用している場合には低血糖を来しうる。

高齢で、衰弱した症例または低栄養の症例、およびアドレナリン不足または下垂体機能不全またはアルコール中毒を伴う症例は、低血糖作用に特に感受性である。低血糖症は、高齢症例およびβアドレナリン遮断薬服用中の症例においては認識が難しいことがある。

＜血糖コントロール消失＞糖尿病治療によって安定している症例が、発熱、外傷、感染、または手術等のストレスに曝露した場合、血糖コントロールが一時的に消失することがある。このような場合、グルコファージ投与を中止し、一時的にインスリンを投与する必要があると思われる。グルコファージ投与は、急性症状が回復した後に再開してよい。

血糖を目標値まで降下する際の経口血糖降下薬の有効性は、一定期間後には低下する症例が多い。この状況は、基礎疾患の進行または薬剤に対する応答低下によるものと推測されるが、治療初期から薬剤が無効である一次無効と区別して、二次無効として知られている。グルコファージまたはスルホニル尿素系薬単独投与によって二次無効を来した場合、グルコファージとスルホニル尿素系薬との併用によって応答を得ることがある。グルコファージ/スルホニル尿素系薬併用投与によって二次無効を来した場合、インス

	リン投与を開始する必要があると思われる。
イギリスの状況	承認状況: Glucophage (500mg 錠, 850mg 錠) 添付文書の記載内容: 0 効能・効果、対象疾患 成人の2型糖尿病患者、特に肥満患者において、食事療法と運動療法により適切な血糖コントロールが得られない場合の治療。 グルコファージは単剤、他の経口糖尿病薬との併用、インスリンとの併用で投与することができる。 食事療法でコントロールできない場合の第一選択薬としてメトホルミンを投与した肥満を伴う2型糖尿病患者において、糖尿病性合併症リスクの軽減が認められている。 0 用法・用量 ・単剤投与及び他の経口糖尿病薬との併用投与 通常の投与開始用量は、1日2または3回、各1錠を食事中または食後投与である。10-15日後に血糖測定結果に基づいて投与量を調整する。投与量を徐々に増量することで消化器系症状での忍容性を改善することができる。メトホルミンの推奨最大用量は1日3gである。 他の経口糖尿病薬から投薬変更する場合、他剤を中止し上記用量でメトホルミン投与を開始する。 ・インスリンとの併用 メトホルミンとインスリンはより良い血糖コントロールのために併用投与することもできる。メトホルミンは通常の開始用量である1日2,3回1錠投与され、インスリンは血糖測定結果により調整する。 0 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容（一部抜粋） 【禁忌】 ・塩酸メトホルミン及び他の賦形剤に対して過敏症の患者 ・糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病前昏睡 ・腎不全あるいは腎機能障害（血清クレアチニン>135μmol/L男性、>110μmol/L女性等） ・腎機能を変化させる可能性のある急性の状態＝脱水状態、重篤な感染症、ショック、ヨード造影剤静脈内投与 ・組織を低酸素状態にする急性および慢性的疾患＝心不全または呼吸不全、最近の心筋梗塞、ショック ・肝不全、急性アルコール中毒、アルコール依存症 ・授乳 【警告と使用上の注意】 ・乳酸アシドーシス 乳酸アシドーシスは稀ではあるが重篤な（迅速な処置を行わない場合に死亡率が高い）代謝性合併症であり、メトホルミン蓄積により発現することがある。メトホルミン服用中患者における乳酸アシドーシス発現報告例は、多くが腎不全合併糖尿病患者で発現したものである。コントロール不良の糖尿病、ケトシス、長期間の絶食状態、過度のアルコール摂取、肝不全および他の低酸素状態に関連する病態のような他の危険因子に関しても評価することによって、乳酸アシドーシスの発現を減少させることが可能であり、またそうすべきである。 診断：乳酸アシドーシスはアシドーシス性呼吸困難、腹痛及び低体温とその後の昏睡が特徴である。臨床検査結果では、血液pHの低下、血症乳酸値>5mmol/L、アニオンギャップの増大及び乳酸/ピルビン酸比の増加により診断する。代謝性アシドーシスが疑われる場合には、メトホルミン投与を中止し、直ちに患者を入院させるべきである。 ・腎不全 メトホルミンは腎臓で排泄されるので、治療開始前に血清クレアチニン濃度を検査し、その後通常以下の検査を行うべきである。 正常な腎機能の患者では少なくとも年1回 血清クレアチニン濃度が正常範囲上限の患者と高齢患者では少なくとも年2~4回 高齢患者での腎機能低下はよくあり無症候性である。腎機能が障害をうける状況下では特別な注意が必要である。例えば、降圧薬や利尿薬治療を開始する時、NSAID治療を開始する時。
5. エビデンスのレベル（別に添付資料としても可、レファレンスはコピーを必ず保存）	
Cochran Review の評価 （全文は資料として別添）	【乳酸アシドーシスの危険性について】 Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus 前向き比較試験や観察的コホート研究において、禁忌症例を考慮した所定の試験条件下で、他の経口糖尿病薬と比較し、メトホルミンに関連した乳酸アシドーシスの危険性の増加や乳酸値の上昇を示すエビデンスはない。
Cochran Review の採用文献	本文中に記載
5-1. 国内外の代表的な教科書、一流雑誌の総説、ガイドラインにおける記載	
教科書（雑誌）名、ページ、版、発行年など	記載内容のサマリー
American Diabetes Association: Diabetes Care 23: 381-389, 2000	《小児》 Type2 diabetes in children and adolescents —Consensus Statement— 薬物療法（一部抜粋） 食事・運動療法で治療目標の効果が得られなかった場合、薬物療法を開始する。第一選択薬はメトホルミン。 メトホルミン単剤治療を適切な期間（例 3-6 ヶ月）継続しても十分な効果が得られなかった場合、他剤追加等考慮する。

Kaufman F.R. J. Pediatric Endocrinology & Metabolism, 15: 737-744, 2002	《小児》 Type 2 Diabetes Mellitus in Children and Youth : A New Epidemic 治療（一部抜粋） 現時点で症状、糖毒性がない場合、生活習慣の改善を始める。2-3 ヶ月後血糖目標に達しない場合単剤療法を 考えるべきである。現在、小児科患者での第一選択薬はメトホルミン(1日500mgから開始し、増量は1日2000-2500mg まで)である。現時点で症状があり、血糖値が250mg/dLを超え、ケトシスがない場合は、インスリンあるいはメトホル ミンの単剤治療を考慮すべきである。現時点でケトシスや糖尿病性外アジトシスの徴候がある場合、インスリン投与を開始し て糖毒性を治療しなければならない。インスリン投与を開始した患者ではメトホルミンを投与し血糖コントロールが得られたら インスリンを離脱することができる。血糖コントロールが得られない場合、併用療法を考えるべきである。 現時点で1型か2型かが明らかでない場合、自己抗体とCペプチド値の検査結果が得る間、インスリンによる治療を 開始すべきである。高血圧症や高脂血症などの合併症も治療が必要である。
厚生労働省：糖尿病 45(SI) :25-30, 2002.	《成人》 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン -経口薬療法- ヒグアナイド薬（一部抜粋） 肝臓からのグルコース放出を抑制する作用が強く、筋肉を中心とした末梢組織でのインスリンの感受性を高める作用も 有している。肥満のある場合に特に第一選択となりうる。体重増加があまりおこらず、中性脂肪やLDLコレステ ロールを下げる働きがある。副作用として胃腸障害がしばしばみられる。また、稀に重篤な乳酸アシトシスが起こる 危険があるため、肝・腎機能の低下している症例やミトコンドリア異常症の患者には用いるべきではない。 スルホニル尿素薬とメトホルミンについては、血糖コントロールの改善効果だけでなく、細小血管障害の発症が抑制できること も示されている。
5-2. エビデンスとして重要な論文名と記載内容（カテゴリーについては適宜変えて可）	
対象とする年齢の小児のPKデータ	
公表文献なし	
著者、雑誌名、ページ、 発行年など	記載内容のサマリー
2重盲検等の対照薬を用いた比較試験	
著者、雑誌名、ページ、 発行年など	記載内容のサマリー
Jones K.L. et al.: Diabetes Care 25:89-94, 2002	《小児》 【対象】10~16歳、2型糖尿病、82例。アメリカ合衆国、ロシアなどにおける44施設 【デザイン】メトホルミン投与群（1000mg/日から開始して最大2000mg/日）とプラセボ群の二重盲検比較試験 観察期間16週 【結果】試験終了時の空腹時血糖はメトホルミン投与群で開始時より有意に低下したが、プラセボ群では増加 (-42.9mg/dL vs +21.4mg/dL; $P < 0.001$)。 メトホルミン投与により体重の増加、脂質代謝の増悪はなかった。また報告された有害事象は成人と同様のもの であり、低血糖、乳酸アシトシスの発現はなかった。
Multicenter Metformin Study Group: NEJM 333: 541-549, 1995.	《成人》 【対象】プロトコル1（289例）：8週間の食事療法で良好な血糖値コントロールができなかった中等度の肥満を伴う 2型糖尿病患者。 プロトコル2（632例）：4週間以上の食事療法とglyburide（20mg/日）で良好な血糖値コントロールができなかった 中等度の肥満を伴う2型糖尿病患者。 【デザイン】無作為、対照、バラン、二重盲検、ITT解析 【方法】プロトコル1：食事療法8週間後、メトホルミン群（143例）とプラセボ群（146例）に割付け。メトホルミンは850mg/ 日から始め目標FPG値（140mg/dL）に達するまで副作用が出ない限り2週間ごとに850mg/日ずつ増量（最 大2550mg）。5週以降はそれまでの最大量を維持。 プロトコル2：5週間の食事療法とglyburide 10mg投与後、glyburide群（209例）、メトホルミン群（210例）、2剤 併用群（213例）の3群に割付け。メトホルミンは500mg/日から始め目標FPG値に達するまで1週間ごとに500mg/ 日ずつ増量（最大2500mg）。glyburideは20mg/日を維持。 いずれも29週まで治療を継続、定期的に血糖値などを測定。 【結果】プロトコル1：メトホルミン群はプラセボ群よりも、FPG値（189 ± 5 vs. 244 ± 6mg/dL, $p < 0.001$）とグリコヘモ グロビン値（7.1 ± 0.1 vs. $8.6 \pm 0.2\%$, $p < 0.001$）が低かった。 プロトコル2：併用群はglyburide群よりも、FPG値（187 ± 4 vs. 261 ± 4mg/dL, $p < 0.001$）とグリコヘモグロ ビン値（7.1 ± 0.1 vs. $8.7 \pm 0.1\%$, $p < 0.001$）が低かった。 プロトコル1のメトホルミン群とプロトコル2のメトホルミン群、2剤併用群では総コレステロール、LDL-C、トリグリセリドが有意に低下 した。プロトコル間での値の差はなかった。空腹時血漿乳酸値は変化しなかった。 【結論】食事療法やSU薬のみで良好なコントロールができなかった2型糖尿病患者では、メトホルミン単独療法および SUとの併用は忍容性がよく、血糖および脂質値を改善する。
UK Prospective Diabetes Study Group: Lancet 352: 854-865, 1998.	《成人》 【対象】1704例：新たに2型糖尿病と診断された肥満（理想体重の120%）患者。25~65歳（平均年齢 53歳） 【デザイン】無作為、多施設、ITT解析 【方法】食事療法主体の従来療法群（411例）と、空腹時血糖6.0mmol/L未満を目標とする厳格な血糖コント ロール群[メトホルミン（342例）群、スルホニル尿素（SU）（542例）あるいはインスリン（409例）による他剤群]とに無作為 に割付けた。従来療法群では基本的に食事療法のみとし、空腹時血糖が15mmol/Lを超えてしまう場合と高 血糖症状がみられる場合には、症状を回避し空腹時血糖15mmol/L未満を維持するために、上記の4剤を使 い非強化薬物療法とした。 【結果】10年の追跡調査期間中、HbA1cの中央値はメトホルミン群で7.4%、従来療法群で8.0%であった。他剤 による厳格な血糖コントロール群のHbA1cはメトホルミン群と同様であった。 従来療法群と比較しメトホルミン群では、糖尿病に関連したエンドポイントが32%（$p < 0.0023$）、糖尿病関連死が42%

(p<0.017), 全死亡が 36% (p<0.011) 低下した。また、他剤による厳格な血糖コントロール群との比較では、メトホルミン群では糖尿病に関連したエンドポイント (p<0.0034), 全死亡 (p<0.021), 脳血管障害 (p<0.032) においてより大きい効果を示した。 【結論】肥満のある 2 型糖尿病患者において、メトホルミンを使って厳格な血糖コントロールをめざした場合、SU 薬など他剤による厳格な血糖コントロールに比して、より合併症のリスクが減少した。		
その他の試験（国内における公的研究費による委託研究などがある場合は、どのような委託研究によって行われたかも必ず記入）		
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー	
Diabetes Prevention Program Research Group: NEJM 346: 393-403, 2002.	《成人》 【対象】3234 例：2 型糖尿病発症高リスクで糖尿病未発症の症例。平均 51 歳, 平均 BMI 34.0kg/m², 女性 68%, 少数民族 45%。 登録基準: ≥ 25 歳, BMI ≥ 24kg/m² (7'7"人では ≥ 22 kg/m²), 空腹時血漿ブドウ糖 (FPG) 値 95 ~ 125mg/dL (7'7"人では ≤ 125mg/dL), なお 1997 年 6 月以前は FPG 値 100 ~ 139mg/dL (7'7"人では ≤ 139mg/dL), 75g OGTT 2 時間値 140 ~ 199mg/dL。 【デザイン】無作為, プラセボ対照, 二重盲検, 多施設, ITT 解析 【方法】患者をライフスタイル介入群 (1079 例), メトホルミン (850mg$\times$2 回/日) 群 (1073 例), プラセボ群 (1082 例) に割り付け。 ・ライフスタイル群では, ライフスタイル改善の強化プログラム (治療目標: 低カロリー, 低脂肪の食事療法による 7%以上の体重減少とその維持, 150 分以上/週の中程度の運動) を実施。 ・メトホルミン群では, 850mg$\times$1 回/日とプラセボ 1 回/日から投与を開始し, 1 ヶ月後に消化器症状を認めなければ 850mg $\times$ 2 回/日に増量。 ・メトホルミン群とプラセボ群では, 標準的なライフスタイル教育 (食品指導と「ラミット」および米国コレステロール教育プログラム [NCEP] Step1 を推奨) を実施。 OGTT を毎年, FPG 測定を半年ごとおよび糖尿病様症状発現時に実施し, 糖尿病の発症を評価。 【結果】100 人・年あたりの糖尿病の発症は, プラセボ群 11.0 例, メトホルミン群 7.8 例, ライフスタイル群 4.8 例であった。プラセボ群と比較すると, 発症率はライフスタイル群で 58% (95%CI [以下同] 48-66%), metformin 群で 31% (17-43%) 低下し, 両群とプラセボ群で有意差が認められた。ライフスタイル群ではメトホルミン群に比して発症率が 39% (24-51%) 低下し, 両群間に有意差が認められた。 【結論】ライフスタイル介入プログラムとメトホルミン投与はいずれも, 高リスク例における 2 型糖尿病発症を有意に抑制した。ライフスタイル介入プログラムはメトホルミン投与に比べ有効性が高かった。	
6. 臨床現場での必要性と、なぜ開発が行われていないのか		
臨床現場の必要性	国内では、経口糖尿病薬で小児 2 型糖尿病に適用可能な薬剤がない。 小児 2 型糖尿病の病態は、肥満、高インスリン血症が主な特徴であり、近年患者数も増加してきており、社会的にも問題になっている。食事・運動療法で効果が得られない症例に対して、米国で第一選択薬とされているメトホルミンによる薬物療法が、体重を増やすことなく血糖をコントロールする治療方法として临床上必要である。	
開発が行われなかった理由	国内におけるメトホルミンの用法用量は海外と大きく異なる。また、1961 年の承認当時の非臨床・臨床情報は、近年開発されている薬物に関する情報と比べて少ないことから、現在の基準で開発を行うための準備が必要であった。国内の成人における検討が現在始められたところであり、メトホルミンの有効性・安全性情報が集積されているところである。今後の検討課題として、成人に対する用法用量の見直しが考えられる。 また、メトホルミンが承認された 1961 年当時、小児 2 型糖尿病は認知されておらず、近年になって生活様式の変化や学校検尿の導入等により、小児 2 型糖尿病として診断され、治療が必要となる症例が増加してきたところである。成人での検討結果も踏まえて小児における検討が必要である。	
7. どのような開発が適切であると考えられるか		
開発へのアプローチ法	その根拠	
医師主導の治験	古い薬で、製薬会社が開発の予算が組めない。	
8. 現在までの働きかけとそれに対する反応		
誰（どこ）が	誰（どこ）に	どのような働きかけをしたかと、それに対する相手の反応、進行状況
日本小児内分泌学会 2 型糖尿病委員会	住友製薬	会社主導で治験を行う予算が組めない。