◎メトグルコ錠・▼メトホルミン錠　［内］

【重要度】★★★【透析患者に投与禁忌】　【一般製剤名】メトホルミン塩酸塩（U）　Metformin Hydrochloride　【分類】経口血糖降下剤［ビグアナイド系］
【単位】◎250mg・▼500mg/錠
【常用量】500mg/日より開始，維持量750～1500mg/日［最大2250mg/日］
【用法】1日2～3回食直前又は食後
【透析患者への投与方法】禁忌（1,17）
250mg/日と250～500mgHD後で平均薬物濃度5mg/Lを超えない（Sinnappah KA, et al: Br J Clin Pharmacol 2020 PMID: 32060931）
【PD】500～1000mg/日でAPD患者に投与して乳酸値をモニターした報告（Al-Hwiesh AK, et al: Perit Dial Int 2014 PMID: 24584596）
【保存期CKD患者への投与方法】少量より開始し，腎機能を評価しつつCKD G3a：最大1500mg/日，CKDG3b：慎重に適用を判断し最大750mg/日，CKD G4以上は禁忌（1）
【その他の報告】GFR＞60mL/min：500～1000mgを1日2回，GFR 41～60mL/min：250～750mgを1日2回，GFR 40mL/min以下：避ける（17）
ビグアナイド薬投与時の乳酸アシドーシス発症症例において多く認められた特徴には，腎機能障害患者，脱水，シックデイ，過度のアルコール摂取，心血管・肺機能障害，手術前後，肝機能障害，高齢者などが報告されている（日本糖尿病学会）
CKD G3a：850mg×2/日，CKD G3b：850mg×1/日もしくは禁忌か議論がある，CKD G4以降は禁忌（Lalau JD, et al: Kidney Int 87: 308-22, 2015）
CKD G3a：1500mg/日（500-1000），CKD G3b：1000mg/日（500-500），CKD G4：500mg/日の設定で血中濃度は問題なく高乳酸血症認めず（Lalau JD, et al: Diabetes Care 2018 PMID: 29305402）
安全な適用には減量とシックデイ教育が重要（MacCallum L, et al: Can J Diabetes 2019 PMID: 30061044）
eGFR 30～60mL/min/1.73m^2のCKD患者で死亡，主要心血管イベントリスクを低下させた［Systematic Review］（Crowley MJ, et al: Ann Intern Med 2017 PMID: 28055049）
尿細管分泌を受けるがGFRに応じて用量設定してよい（Pradhan S, et al: Br J Clin Pharmacol 2021 PMID: 34004027）
【特徴】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．末梢での糖利用促進，肝での糖新生抑制，腸管からのグルコース吸収抑制などが主要な作用として提唱されている（1）インスリンとの併用は承認されていない．シックデイには脱水（腎機能障害でメトホルミンの血中濃度上昇＋酸素不足による嫌気的解糖で乳酸が産生されやすい）になりやすいので休薬する．
【主な副作用・毒性】乳酸アシドーシス，低血糖，肝障害，下痢，悪心，食欲不振，血球減少，横紋筋融解症など．
用量依存的にビタミンB12濃度が低下（Kim J, et al: Medicine (Baltimore) 2019 PMID: 31725641）
■脱水による乳酸アシドーシス発現に注意（過度の飲酒は避ける）
【乳酸アシドーシスの発現機序】ビグアナイド薬が肝細胞のミトコンドリア細胞膜に結合して酸化的リン酸化を阻害することでNADHが上昇しTCAサイクルの活性やピルビン酸脱水素酵素（PDH）複合体の低下が起こり乳酸産生の亢進が起こる．さらに肝細胞での糖新生の抑制によりピルビン酸が蓄積することも関与するとされている（清野 弘明: 日本内科学会雑誌 93:1519-24,2004）乳酸アシドーシスの予防には中等度以上の腎障害患者への投与を避けることに加え，脱水に注意すること（SGLT2阻害剤併用時は特に注意），アルコール多飲を避けることなどがある（1）

【安全性に関する情報】eGFR 30mL/min/1.73m2未満で乳酸アシドーシスに関連する可能性［CKDによるアシドーシスが交絡］（Lazarus B, et al: JAMA Intern Med 2018 PMID: 29868840）
GFR低下のためメトホルミンを中止した例では2～3週間後に血清乳酸レベルが低下（Sipahi S, et al: Int Urol Nephrol 2016 PMID: 27102431）
乳酸アシドーシス発現頻度は3～10例/10万患者・年と少ないが，腎機能低下患者には用量を減らして適用し，その後の腎機能を評価していく必要がある（Inzucchi SE, et al: JAMA 2014 PMID: 25536258）
死亡には乳酸アシドーシスそのものよりも合併症の影響が大きい［乳酸値やpHは死亡の予測因子ではなかった］（Blumenberg A, et al: J Med Toxicol 2020 PMID: 31907741）
乳酸アシドーシスにはAKI，消化器症状が強く関連（Corchia A, et al: Clin Toxicol (Phila) 2019 PMID: 31387415）
乳酸値にはeGFRよりもAKIの重症度が強く関連（Posma RA, et al: Crit Care 2020 PMID: 32993746）
メトホルミン血中濃度上昇と乳酸アシドーシス関連評価（Vecchio S, et al: Clin Toxicol (Phila) 2014 PMID: 24283301）
乳酸アシドーシス例はほとんどがAKIで一部は禁忌例への適用（Kim S, et al: Hemodial Int 2024 PMID: 37776126）
乳酸アシドーシス防止にはAKI予防策が必要と考えられた症例（Ariga M, et al: J Med Case Rep 2023 PMID: 37715272）
ICUでの乳酸アシドーシス血中濃度では，血中乳酸値を規定するのはAKIの関与が大きい［AKI＋メトホルミン使用で上昇しやすい］（Posma RA, et al: Crit Care 2020 PMID: 32993746）
消化器症状にはトランスポーターの遺伝的多型やその阻害剤併用などが影響しているかも知れない（Dawed AY, et al: Diabetes Care 2019 PMID: 30885951）
CKDG3への使用が拡大しても乳酸アシドーシスは増加していない（Waki T, et al: Front Med (Lausanne) 2024 PMID: 38327270）
腎機能正常者の乳酸アシドーシス発現には消化器症状が存在（Bruijstens LA, et al: Neth J Med 2008 PMID: 18490795）
【モニターすべき項目】腎機能，血糖，造影剤使用後の休薬
【吸収】食事でCmaxが40%，AUCが25%低下する（U）小腸から吸収（1）消化管からの球種にはモノアミントランスポーターとOCT-1が関与（Han TK, et al: J

Pharmacol Exp Ther 2015 PMID: 25563903）

【F】50～60%［空腹時］（1,U）

【tmax】2.5～3hr（1）

【代謝】代謝を受けず，CYP に影響を与えない（1）代謝されない（U,11）

【排泄】はほとんど代謝されずに未変化体のまま尿中に排泄され，尿中回収率 51.6%［48hr まで］（1）主に OCT-2 を介して尿中に排泄される（1）糸球体濾過+尿細管分泌され，尿中未変化体排泄率 80～100%（U,11）90～100%（12）便中排泄 30%以下（U）消化管吸収，肝取り込み，腎排泄は OCT が介在（Graham GG, et al: Clin Pharmacokinet 50: 81-98, 2011）OCT-1 の多型と PK の関連がある（Tzvetkov MV, et al: Clin Pharmacol Ther 86: 299-306, 2009）【CL/F】40～50L/hr（1）1140±330mL/min（Graham GG, et al: Clin Pharmacokinet 50: 81-98, 2011）

【腎 CL】450～513 mL/min（U）腎不全患者では健常者に比し CL が 74～78%低下する（Sambol NC, et al: J Clin Pharmacol 35: 1094-102, 1995）510±130 mL/min と Ccr の 4～10 倍高い（Graham GG, et al: Clin Pharmacokinet 50: 81-98, 2011）

OCT2 をコードする SLC22A2 多型は腎 CL を低下させ AUC を増大させる（Song IS, et al: Clin Pharmacol Ther 84: 559-62, 2008）

【t1/2】1.5～3hr（1）

【蛋白結合率】ほとんど結合しない（1,U,11）　赤血球にゆっくりと結合する（11）1.1～2.8%（1）

【Vd】Vd/F : 654±358L/body（U）63～276L/man（11）1～4L/kg（12）Vd/F=200～300L/body（1）

【MW】165.62

【透析性】QB 300mL/min での透析 CL170ml/min（1,11）乳酸アシドーシスの治療に HD は有用（血液透析患者の糖尿病治療ガイド 2012）

6hr の HD により 888mg が除去された（Harding SA, et al: J Med Toxicol 2021 PMID: 32789583）

乳酸アシドーシスには HD 治療をした方が予後が良い（Thammavaranucupt K, et al: PLoS One 2022 PMID: 36040976）

中毒治療には CRRT よりも HD 推奨（Roberts DM, et al: Clin Toxicol (Phila) 2023 PMID: 37129225）

【O/W 係数】資料なし（1）

【薬物動態】副作用を防止するために平均血中濃度を 2.5μg/mL 未満に保つことを提案（Graham GG, et al: Clin Pharmacokinet 50: 81-98, 2011）

メトホルミン血中濃度 9.9mg/L 以上は乳酸アシドーシス発現と関連していたが，予後については別の因子が強い（Bennis Y, et al: Crit Care Med 2020 PMID: 33003077）

【相互作用】VB12 の吸収を障害する（U）SGLT2 阻害剤による脱水が乳酸アシドーシスを誘発するおそれ（1）腎機能障害を誘発する薬剤で二次的な乳酸アシドーシスのおそれ(1)ベラパミル併用で血糖降下作用が減弱する可能性[作用部位である肝細胞内への OCT-1 による取り込みを競合阻害]（Cho SK, et al: Br J Clin Pharmacol 2014 PMID: 25060604）シメチジン，ドルテグラビル，パンデタニブが OCT2 を阻害してメトホルミンの排泄が阻害（1）OCT2 阻害剤により排泄遅延（1）ジピリダモールとの PK の相互作用を認めない（El Messaoudi S, et al: Eur J Clin Pharmacol 2016 PMID: 26979520）ニザチジンは MATE2K を阻害するがメトホルミンの腎 CL に影響するほどではない（Morrissey KM, et al: Clin Pharmacokinet 2016 PMID: 26507723）OCT で尿細管細胞に取り込まれ，MATE で尿中に排泄（Pakkir Maideen NM, et al: Adv Pharm Bull 2017 PMID: 29399540）

リファンピシンは OCT1 の発現を誘導し，肝細胞内へのメトホルミン取り込みを促進させて，血糖降下作用を強める可能性（Cho SK, et al: Clin Pharmacol Ther 2011 PMID: 21270793）OCT2，MATE1，MATE2-K の阻害剤はメトホルミンの腎排泄を阻害（1）

【主な臨床報告】DM 患者の結核治療中の死亡率を低下［AMP 活性化プロテインキナーゼを活性化させてオートファジーを誘導］（Degner NR, et al: Clin Infect Dis 66: 198-205, 2018 PMID: 29325084）

1 型 DM 患者に使用してもインスリン必要量は低下せず，心血管系への効果も限定的で消化器症状による中止もあり，使用を推奨するものではない（Petrie JR, et al: Lancet Diabetes Endocrinol 2017 PMID: 28615149）

腸管に作用して血中から便中へのグルコース排泄を促進している可能性（Morita Y, et al: Diabetes Care 2020 PMID: 32493754）

心血管イベント，全死亡の抑制効果あり（Holman RR, et al: N Engl J Med 2008 PMID: 18784090）

CAG 期間に継続しても乳酸値上昇なし（Chiarito M, et al: Cardiovasc Diabetol 2023 PMID: 36747244）

ADPKD において腎保護的に作用しているかもしれない（Yao F, et al:　Eur Rev Med Pharmacol Sci 2023 PMID: 38164854）

CKD 治療薬としてのメトホルミンの可能性（Corremans R, et al: Int J Mol Sci 2018 PMID: 30583483）

【備考】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（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．投与再開時には患者の状態に注意．ヨード造影剤の使用前後は（通常，前後 48hr と考える）一時中止（CKD 診療ガイド 2012）

【更新日】20240715

※正確な情報を掲載するように努力していますが、その正確性、完全性、適切性についていかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。本サイトは自己の責任で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当院ではいかなる責任も負わないものとします。最新の情報については各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認ください。

※本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護されています。