高齢糖尿病患者に対するメトホルミン使用に関する 薬物動態学および薬力学的評価

本郷文教¹, 戸田貴大^{*2}, 高田寛奈², 洞田克己³,
佐藤誠二¹, 黒澤菜穂子², 大和田榮治², 田中繁道⁴

手稲溪仁会病院薬剤部¹
北海道薬科大学薬学部医療薬学科²
手稲溪仁会病院内科³
手稲溪仁会病院循環器科⁴

Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Evaluation of Metformin Treatment in Elderly Patients with Diabetes Mellitus

Fuminori Hongo¹, Takaki Toda^{*2}, Kanna Takada², Katsumi Horada³, Seiji Sato¹,
Nahoko Kurosawa², Eiji Owada² and Shigemichi Tanaka⁴

Department of Pharmacy, Teine Keijinkai Hospital¹
Hokkaido Pharmaceutical University School of Pharmacy²
Department of Internal Medicine, Teine Keijinkai Hospital³
Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Teine Keijinkai Hospital⁴

[Received June 28, 2006
Accepted November 13, 2006]

Since the biguanide metformin lowers blood sugar levels in the absence of insulin secretion it should be useful for elderly patients with type 2 diabetes mellitus.

In this study, the authors examined the pharmacokinetics, efficacy and safety of metformin in the elderly. All analyses were conducted on 86 outpatients given metformin hydrochloride tablets continuously. They were divided into two groups according to age: elderly group (age ≥ 65 , $n = 35$) and non-elderly group (age < 65 , $n = 51$).

Creatinine clearance (CCr) was significantly lower in the elderly group than the non-elderly group ($p < 0.001$). In 43 patients from whom plasma samples were collected 2-6 hours after taking metformin, the metformin concentration per dose (Cp/D) increased in pace with the decrease in CCr ($Cp/D = 3.00 \cdot CCr^{-0.595}$, $r = 0.413$, $p < 0.001$). On the other hand, in the same CCr group, there was no difference in Cp/D between the elderly and non-elderly patients. In 69 patients to whom metformin was newly prescribed, there was no correlation between patient age and decrease in Hemoglobin A1c (HbA_{1c}). In patients with no hepatic dysfunction, the incidence of side effects in the elderly group was the same as that in non-elderly group (23.3% and 24.4%, respectively).

In conclusion, since no difference in metformin pharmacokinetics, efficacy or safety was observed between the two patient groups, we consider that metformin is a useful drug for the elderly with normal renal and hepatic function.

Key words metformin, elderly, pharmacokinetics, efficacy, safety

緒 言

ビグアナイド薬の一つであるメトホルミンは、スルホニルウレア(SU)剤が効果不十分あるいは副作用等により使用不適当な2型糖尿病患者に用いられている。一般的用量は塩酸メトホルミンとして500mg/day、最高投与

量は750mg/dayであるが、現在、有効性および安全性を考慮した上で1,500mg/day程度まで増量される場合がある¹⁾。

ビグアナイド薬の使用頻度は、1970年代にフェンホルミンによる重篤な乳酸アシドーシスが問題となり激減した。しかし、メトホルミンは乳酸アシドーシスの発症頻度が10万人に対し2~9人と著しく少ないこと²⁻⁶⁾、

* 北海道小樽市桂岡町7-1-1, Katsuraoka-cho, Otaru-shi, Hokkaido, 047-0264 Japan

1998年に報告された UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) で肥満を有する 2 型糖尿病に対するメトホルミンの有用性が示されたことから⁷⁾, 再び臨床の場で頻用されるようになってきた。

メトホルミンの主な作用機序は肝臓での糖新生の抑制であり, インスリン分泌を介することなく血糖降下作用を現わす⁸⁾。そのため, SU 剤による血糖コントロールが困難な高齢糖尿病患者においても効果が期待でき, 実際に臨床現場で用いている施設は少なくない。しかしながら, 塩酸メトホルミン製剤の添付文書においては, 一般に高齢者では「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」という理由のため投与禁忌となっている。

すでに林らは, 高齢者におけるメトホルミン投与後のヘモグロビン A_{1c} (HbA_{1c}) の推移, 副作用発現状況から, メトホルミンは肝・腎機能や心疾患等に十分な注意を払えば高齢者においても使用可能な薬剤であり, 高齢者というだけで禁忌としているメトホルミンの添付文書は再考の必要があることを指摘している⁹⁾。しかしながら, 彼らはメトホルミンの血中濃度を測定しておらず, 薬物動態学的な観点からの検討を行っていない。

そこでわれわれは, 高齢糖尿病患者におけるメトホルミン使用について薬物動態学および薬力学的観点から評価することを目的に, 高齢者群および非高齢者群におけるメトホルミンの体内動態, 有効性および安全性について比較検討した。なお本研究は, 手稲溪仁会病院の倫理委員会の承認を得て実施した。

対象および方法

1. 対象

2004年10～12月に手稲溪仁会病院内科に入院した患者のうち, 塩酸メトホルミン錠(メデット[®]錠250mg, トーアエイヨー(株))を連続服用し, 文書により研究に対する同意の得られた患者86名(男35, 女51)を研究対象とした。対象患者を日本製薬工業協会医薬品評価委員会の基準に従い, 65歳以上を高齢者群および65歳未満を非高齢者群に分類した^{9, 10)}。クレアチニンクリアランス(CCr)には, Cockcroft-Gault 式¹¹⁾により推定した値を用いた。対象患者の情報を表 1 に示す。有意差検定は, unpaired t-test または正規近似による比率の差の検定により行った。

2. メトホルミン血清中濃度測定

1) 薬物および試薬

塩酸メトホルミンおよび内標準物質の塩酸フェンホルミンは, シグマアルドリッチジャパンから購入した。標準血清には L スイトロール 「ニッスイ」(日水製薬(株))

表 1. 対象患者のプロフィール

	高齢者 (33 名)	非高齢者 (53 名)	有意差
男:女	11:22	24:29	NS
年齢(歳)	71.7±4.4	54.4±9.0	p<0.001
身長(cm)	155.0±10.4	160.0±8.8	p=0.02
体重(kg)	61.3±9.9	65.7±11.5	NS
BMI(kg/m ²)	25.5±3.5	25.9±4.5	NS
クレアチニンクリアランス (mL/min)	67.2±20.1	93.5±19.3*	p<0.001
メトホルミン投与量(mg/day)	632±267	610±265	NS

Mean±SD, NS:Not Significant

BMI=体重(kg)/身長(m)²

(*292mL/min となった 1 名を除く)

を使用し, その他の試薬には高速液体クロマトグラフィー用または特級品を用いた。

2) サンプル調製および HPLC 条件

メトホルミン血中濃度測定には, 臨床検査値測定用血清の残りをを用いた。血清は定量に供するまで -20℃ で冷凍保存した。解析に用いるメトホルミン血清中濃度は, Najib らの UV 検出器による HPLC 定量法¹²⁾を参考に測定した。すなわち, 血清200μL を1.5mL のマイクロチューブに入れ, 内標準物質として塩酸フェンホルミン溶液(塩酸塩として16mg/mL)を50μL 加え30秒混和した。さらに, アセトニトリル300μL を加え1分間混和の後, TDX 遠心分離器(アボットジャパン(株))により3分間遠心分離した。上清100μL を別のマイクロチューブに移し, 移動相500μL を加え30秒混和後, 再度, TDX 遠心分離器により5分間遠心分離した。最後に上清50μL を HPLC に注入した。移動相の組成はアセトニトリル:0.01M リン酸二水素カリウム(酢酸で pH3.5 に調整)=80:20(v/v)とした。HPLC カラムには ZORBAX CN(250×4.6mm, 5μm, Agilent Technologies)を用い, カラム温度は30℃, 流速は1mL/min, 検出波長は234nm とした。各試料の保持時間はメトホルミン約8.5分, 内標準物質約9.3分であった。本定量法によるメトホルミンの定量限界は, S/N 比=5 としたとき約0.02μg/mL となった。

3. メトホルミン体内動態に関する検討

妨害ピークのためメトホルミン血清中濃度を測定できなかった2名, 調査のための情報が不十分な2名を除く82名(152点)(1点/日, 1～2点/名)について, メトホルミン服用後時間に対する血清中濃度をプロットした。メトホルミンはほとんどが腎から排泄されることから¹³⁾, メトホルミン体内動態に及ぼす腎機能の影響は,

CCrと理想体重で補正した投与量あたりの血清中濃度 (Cp/D) ($\mu\text{g/mL}$) (mg/kg) との関係より評価した。対象は、メトホルミン血清中濃度が最高血清中濃度の50%以上と考えられる(メデット[®]錠添付文書)服用2~6時間後に採血した患者48名(77点)のうち、不完全な吸収あるいはノンコンプライアンスが疑われる値(Cp/D 0.065あるいは0.650)を除く、43名(67点)とした。さらに、この43名を年齢(高齢者群、非高齢者群)およびCCr (91mL/min 以上, $61\sim 90\text{mL/min}$, 60mL/min 以下)⁴⁾で5グループに分け、Cp/Dについて有意差検定を行った。有意差検定にはt検定またはTukeyの分散分析を用いた。理想体重は次式により求めた。

$$\text{男性} = 50 + \{ 2.3 \times (\text{身長} - 150) / 2.5 \}$$

$$\text{女性} = 45 + \{ 2.3 \times (\text{身長} - 150) / 2.5 \}$$

4. メトホルミンの有効性及び安全性に関する検討

1) メトホルミンの血糖値改善効果

メトホルミン投与による血糖値改善効果を評価するため、HbA_{1c}推移について調査した。対象患者は、メトホルミンが新たに投与された患者69名とし、他の血糖降下薬からメトホルミンへ変更になった患者17名は除外した。69名中、糖尿病治療薬がメトホルミン単独の患者は11名であり、58名については、SU剤、ナテグリニド、グルコシダーゼ阻害剤、インスリン製剤などとの併用であった。調査期間はメトホルミンを新たに投与開始してから6カ月間とし、途中で糖尿病治療薬の処方追加・変更があった場合は、その時点までを調査対象とした。ただし、塩酸メトホルミン錠投与開始後1カ月以内に塩酸メトホルミン錠が増量された場合は、その間におけるメトホルミンのHbA_{1c}に対する影響は軽微と判断し増量後も継続して調査対象とした。

2) メトホルミンの血糖値改善効果に影響を与える因子

メトホルミンの血糖値改善効果に影響を及ぼす因子について明らかにするため、服用前HbA_{1c}値、年齢、BMI (Body Mass Index) とHbA_{1c}減少度との関係について検討した。HbA_{1c}減少度は次式により求めた。

HbA_{1c}減少度 = メトホルミン服用前HbA_{1c}値 - 調査期間中最も低下した時のHbA_{1c}値

3) メトホルミンによる副作用発現頻度

メトホルミンの安全性に対する影響因子について明らかにするため、メトホルミンの副作用発現頻度について調査した。調査する副作用は、乳酸アシドーシスおよびその初期症状として現れることがある下痢、軟便、胃腸障害などの消化器症状とした。対象患者は86名すべてとした。

一方、乳酸アシドーシスは肝機能障害や腎機能低下による血流量低下により発現頻度が高くなることから^{6,15,16)}、これらの要因と副作用発現頻度との関係につ

いて検討した。ここで肝機能障害の判断基準は、AST(アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ)またはALT(アラニンアミノトランスフェラーゼ)が当院正常上限値の3倍以上に上昇あるいは2倍以上が6カ月以上持続、脂肪肝または肝炎と診断、および肝機能改善薬の投与とした。腎機能低下に関しては、副作用発現患者における発現時のCCrと非発現患者における1回目採血時のCCrを比較した。さらに、副作用発現時に採血できた患者4名におけるメトホルミン血清中濃度およびCCrについて調査した。有意差検定は、unpaired t-testまたは正規近似による比率の差の検定により行った。

結 果

1. 対象に関する比較

高齢者群で女性が多い傾向にあったが、男女の比率に有意差はなかった。メトホルミン投与量は $618 \pm 264\text{mg/day}$ ($195 \sim 1169\text{mg/day}$, メデット[®]錠として1~6錠/day)であり、両群間に有意差は認められなかった。身長は高齢者群で有意に低値を示したが($p=0.02$)、体重やBMIには有意差は認められなかった。一方、CCrは高齢者群で有意に低下していた(高齢者群: $67.2 \pm 20.1\text{mL/min}$, 非高齢者群: $93.5 \pm 19.3\text{mL/min}$, $p < 0.001$) (表1)。

2. メトホルミン体内動態に関する検討

図1にメトホルミン血清中濃度測定結果を示す。また、メトホルミン服用2~6時間後に採血した患者43名(67点)におけるCCrとCp/Dとの関係について、図2に示す。CCrの低下にともないメトホルミンのCp/Dは有意に上昇することが明らかとなった($p < 0.001$)。さらにこの43名を、年齢およびCCrで5グループに分け、Cp/Dを比較した結果を図3に示す。同じCCrグループでは高齢者群と非高齢者群に有意差は認められなかった。

図1. メトホルミン服用後の血清中濃度

図2. クレアチンクリアランスと投与量あたりのメトホルミン血清中濃度との関係
(服用2～6時間後に採血した患者43名)

図3. 腎機能低下および年齢と投与量あたりのメトホルミン血清中濃度との関係
(服用2～6時間後に採血した患者43名)

が、高齢者群では91mL/min以上群に対し、61～90mL/min群および60mL/min以下群で有意なCp/Dの上昇が認められた($p < 0.05$)。

3. メトホルミンの有効性および安全性に関する検討

メトホルミン投与開始後、HbA_{1c}値は高齢者群・非高齢者群ともに投与開始4カ月目で最も低値を示した(高齢者群: 8.9%・7.5%, 非高齢者群: 8.5%・7.2%) (図4)。

HbA_{1c}減少度に対するメトホルミン投与開始前HbA_{1c}、年齢、BMIの影響を見たところ、HbA_{1c}値は投与前HbA_{1c}が高い患者ほど大きく減少することが明らかとなった($p < 0.001$) (図5)。これに対し、年齢およびBMIとHbA_{1c}減少度との間に相関は認められなかった

図4. メトホルミン投与開始6カ月間のHbA_{1c}推移

図5. メトホルミン投与開始前HbA_{1c}とHbA_{1c}減少度との関係
(HbA_{1c}減少度 = 投与前HbA_{1c} - 投与後HbA_{1c})

(図6, 7)。

今回の対象患者86名中、乳酸アシドーシスを発現した患者はいなかった。軽度なものを含めた下痢、軟便、胃腸障害などの副作用発現頻度は、高齢者群と非高齢者群で同程度であった。電子カルテから肝機能障害と判断された患者は15名で、そのすべてが非高齢者群であった。非高齢者群56名における副作用発現頻度は、肝機能障害の有無に関わらず同程度であった(図8)。また、副作用発現患者における発現時のCCrと非発現患者におけるCCrに有意差は認められなかった(高齢者群: 副作用有 54.8 ± 12.0 vs. 副作用無 70.0 ± 20.7 , 非高齢者群: 副作用有 96.0 ± 23.4 vs. 副作用無 94.4 ± 18.0 , mL/min)。

副作用発現時に採血できた患者4名におけるメトホルミン血清中濃度は、患者No.4において、服用後約15時間にも関わらず $1.19 \mu\text{g/mL}$ と高値を示した。一方、CCrが腎機能低下を示す患者はいなかった(表2)。

考 察

今回の測定で得られたメトホルミン血清中濃度は $0.04 \sim 2.06 \mu\text{g/mL}$ の範囲にあり、高齢者群と非高齢者群との間に分布の偏りは認められなかった(図1)。また、服用1～6時間後の採血が多数を占めた要因は、多くの患者がメデット®錠を朝服用後に来院しているためと考

図6．年齢とHbA_{1c}減少度との関係 図7．BMIとHbA_{1c}減少度との関係

図8．メトホルミンによる副作用発現頻度
(肝機能障害: AST または ALT が当院正常上限値の3倍以上に上昇あるいは2倍以上が6カ月以上持続, 脂肪肝や肝炎と診断, および肝機能改善薬の投与)

表2．副作用発現時のメトホルミン血清中濃度とクレアチニンクリアランス

患者No.	性別	年齢(歳)	投与量(錠)	服用後時間(hr)	血清中濃度(μ g/mL)	CCr (mL/min)	副作用
68	女	64	2	2.0	0.78	72.2	軟便
26	男	63	3	1.8	0.67	70.7	下痢
4	男	34	4	15.1	1.19	292	胃部不快感 下痢
50	男	34	3	12.5	0.33	134	軟便

えられる。

メトホルミンは肝臓での代謝を受けることなく、ほとんどが未変化体のまま腎から排泄される。したがって、腎機能低下はメトホルミンクリアランスに大きく影響を及ぼすと考えられる。一方、メトホルミンの腎クリアランスは20.1~36.9L/h¹³⁾であることから、腎排泄における尿細管分泌の寄与が非常に大きい薬物と考えられる。最近になって、その排泄には有機カチオントランスポーターのhOCT2を介した尿細管分泌が関わっていることが明らかになった¹⁷⁾。しかしながら、メトホルミンクリアランスとCCrに相関関係が認められるとの報告は多い^{13,14)}。したがって本研究では、尿細管分泌機能が糸球体ろ過機能と対応して変動すると見なし、腎機能低下の指標としてCCrを採用した。また、今回のデータからはメトホルミンクリアランスを求めることができないため、代わりの指標として、メトホルミン血清中濃度が最高血清中濃度の50%以上と考えられる服用2~6時間後の血清中濃度を体重あたりの投与量で除した値(Cp/D)を用いた。ここで体重には、メトホルミンの脂溶性はそれほど高くないことから¹⁸⁾理想体重を用いた。

服用2~6時間後に採血した患者43名におけるCp/Dは、CCrの低下にともない有意に上昇することが明らかとなった($Cp/D = 3.00 \cdot CCr^{-0.595}$, $r = -0.413$, $p < 0.001$, 図2)。図には示さなかったが、この関係は高齢者群と非高齢者群でほとんど同じであった。また、メトホルミン半減期は平均2~3時間¹³⁾と短いことから、データを最高血清中濃度到達時間(4時間, メドット錠添付文書)までの56点(服用2~4時間後)とそれ以降の11点(服用4~6時間後)に分け、それぞれにおけるCp/DとCCrとの関係をみたが、服用4~6時間後で有意差はなかったものの両者は同様の傾向を示し、採血時間による違いは認められなかった(服用2~4時間後: $Cp/D = 3.01 \cdot CCr^{-0.597}$, $r = -0.396$, $p < 0.005$, 服用4~6時間後: $Cp/D = 2.54 \cdot CCr^{-0.544}$, $r = -0.499$)。

Sambolら¹⁴⁾は、メトホルミンクリアランスが年齢とCCrにより変動することを報告している。そこで、この

43名を年齢およびCCrで5グループに分けCp/Dを比較した(図3)。その結果、高齢者群ではCCr 91mL/min以上のグループに対し、CCrが低下しているグループで有意なCp/Dの上昇が認められた($p < 0.05$)。しかしながら、同じCCrのグループでは高齢者群と非高齢者群に有意差は認められず、Cp/Dは年齢による影響を受けない結果が得られた。両者の結果が異なる原因として、採血時間の違い、人種差などが挙げられるが、メトホルミンクリアランスに対する年齢の寄与は、CCrの寄与に比べるとそれほど大きなものではないと考えられる。

以上の結果より、メトホルミン体内動態は、高齢者であってもCCr低下が認められなければ非高齢者と大きな差はないことが示唆された。

メトホルミンを新たに投与開始した患者69名において、メトホルミン投与後のHbA_{1c}推移について調査した。HbA_{1c}は赤血球中のヘモグロビンにグルコースが結合したものであり、血糖コントロールが不良であるほど高値を示す。また赤血球寿命から、過去1~3カ月の平均血糖値を反映する。今回対象とした患者におけるHbA_{1c}値は、メトホルミン投与前の8.6%から服用後4カ月の7.4%まで減少した(図4)。糖尿病患者における血糖コントロールでは、HbA_{1c}を6.5%未満にコントロールすることを目標にしている¹⁹⁾。したがって、目標には到達していないものの、今回の対象患者に対するメトホルミンの有効性が確認できた。また、高齢者群と非高齢者群に分けてHbA_{1c}推移をみたとき、両者のHbA_{1c}推移はほとんど変わらなかった(高齢者群: 8.9% → 7.5%, 非高齢者群: 8.5% → 7.2%)。

HbA_{1c}減少度に対する影響因子については、投与前HbA_{1c}値が高い患者ほど大きく減少することが明らかとなった(図5)。高齢者と非高齢者で分けて考えた場合、高齢者群で直線の傾きが大きかった(全体: 0.308, 高齢者群: 0.457, 非高齢者群: 0.257)。したがって、高齢者群は非高齢者群に対しメトホルミン投与によりHbA_{1c}が減少しやすい傾向が示された。しかしながら、HbA_{1c}減少度と年齢との関係には相関性が認められなかった(図6)。林らもまた、年齢とHbA_{1c}減少度との間には相関性がないことを報告している⁹⁾。これらの結果より、高齢者では非高齢者に対しメトホルミンの血糖降下作用が強く現れる可能性はあるもののその程度は小さく、臨床問題にはならないと考えられる。したがって、今回の検討から、メトホルミンの有効性に関しては高齢者群と非高齢者群で差は認められなかった。なお、BMIについては全体でみるとHbA_{1c}減少度に影響を及ぼさなかったが(図7)、非高齢者群のみでみると有意な負の相関が認められた($p < 0.001$)。この理由については明らかでない。

メトホルミン投与により乳酸アシドーシスを生じた患

者はいなかった。これは今回の対象が86名であり、乳酸アシドーシスの発生頻度と比べ少人数だったためと思われる。軽度なものも含めたメトホルミンによる副作用発現頻度は、高齢者群、非高齢者群ともに約25%で差はなかった(図8)。対象86名のうちカルテ調査から肝機能障害と判断されたのは15名であり、すべて非高齢者群の患者であった。高齢者群で肝機能障害が認められなかったのは、医師がメトホルミン処方を決定するにあたり、特に高齢者において肝機能障害に注意していたためと考えられる。肝機能障害がなかった患者におけるメトホルミンによる副作用発現頻度は、高齢者群で23.3%および非高齢者群で24.4%であった。さらに、非高齢者群56名における副作用発現頻度は、肝機能障害の有無にかかわらず約25%となった。したがって、メトホルミンによる消化器症状等の副作用発現は、肝機能障害が認められない患者においては、高齢者群と非高齢者群で差のないことが明らかとなった。また、メトホルミン服用患者においては、肝機能障害の有無に関係なく副作用発現に注意する必要があることが示唆された。

また、メトホルミンによる副作用は、腎機能低下によるメトホルミン血清中濃度上昇により発現しやすくなる可能性も考えられる。そこで、副作用発現患者における発現時のCCrと非発現患者におけるCCrを比較したところ、高齢者群における副作用発現患者で若干の低下傾向を示したが有意差は認められなかった。副作用発現時におけるメトホルミン血清中濃度は、患者No.4で高値(服用後約15時間で1.19 μ g/mL)を示し、このときのCCrは292mL/min(血清クレアチニン値は0.28mg/dL)と一般的な正常範囲(70~130mL/min)を大きく超えていた(表2)。しかしながら、この患者は身体的な理由により運動が制限されていたことから、筋肉量が落ち、腎機能が低下しているにもかかわらず血清クレアチニン値が低値となっていた可能性がある。また、この患者では肝機能障害も認められていたことから、全身状態の悪化によりメトホルミンクリアランスが減少し蓄積を生じている可能性も考えられる。さらに、この患者の全身状態の悪化そのものが胃部不快感、軟便などに関係している可能性も否定できない。

以上、HbA_{1c}減少度および副作用発現頻度に関する検討結果より、有効性および安全性の観点からも高齢者という理由で投与禁忌となる根拠は得られなかった。また、メトホルミンによる消化器症状の副作用は年齢に関係なく現れ、また、腎機能検査値が正常範囲以内であり、メトホルミン血清中濃度が特に高値を示さない患者においても生じていた。したがって、メトホルミン服用患者においては、肝・腎機能の状態に関係なく継続した副作用モニタリングが必要である。

結論として、本研究では、高齢者であってもCCr低

下が認められなければメトホルミン体内動態は非高齢者と大きな差はないこと、高齢者と非高齢者との間に血糖値改善効果、副作用発現頻度に違いのないことが判明した。したがって、高齢者であっても CCr 低下や肝機能障害が認められない患者であれば、メトホルミンは有用な糖尿病治療薬であると考えられる。

引用文献

- 1) 西藤亮子, 石井英博, 盛岡佳代, 松本雅裕, 2型糖尿病患者に対する高用量メトホルミンの臨床効果の検討, *糖尿病*, **46**, 399-402 (2003).
- 2) S.R. Salpeter, E. Greyber, G.A. Pasternak, E.E. Salpeter, Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis, *Arch. Intern. Med.*, **163**, 2594-2602 (2003).
- 3) M. Stang, D.K. Wysowski, D. Butler-Jones, Incidence of lactic acidosis in metformin users, *Diabetes Care*, **22**, 925-927 (1999).
- 4) I.W. Campbell, Metformin and the sulphonylureas: the comparative risk, *Horm. Metab. Res. Suppl.*, **15**, 105-111 (1985).
- 5) B.E. Wiholm, M. Myrhed, Metformin-associated lactic acidosis in Sweden 1977-1991, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **44**, 589-591 (1993).
- 6) R.I. Misbin, L. Green, B.V. Stadel, J.L. Gueriguian, A. Gubbi, G.A. Fleming, Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin, *N. Engl. J. Med.*, **338**, 265-266 (1998).
- 7) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34), *Lancet*, **352**, 854-865 (1998).
- 8) C.J. Dunn, D.H. Peters, Metformin. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in non-insulin-dependent diabetes mellitus, *Drugs*, **49**, 721-749 (1995).
- 9) 林誠, 山谷明正, 能村涼子, 金谷圭子, 森行雄, 宮河哲夫, 能登裕, 鈴木達男, 高齢者に対する塩酸メトホルミン処方の有効性と安全性に関する調査, *日本病院薬剤師会雑誌*, **39**, 851-854 (2003).
- 10) 日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PMS 部会第一分科会編, “医療用医薬品添付文書の用語と解説”, じほう, 東京, 1995, p.61.
- 11) D.W. Cockcroft, M.H. Gault, Prediction of creatinine clearance from serum creatinine, *Nephron*, **16**, 31-41 (1976).
- 12) N. Najib, N. Idkaidek, M. Beshtawi, M. Bader, I. Admour, S.M. Alam, Q. Zaman, R. Dham, Bioequivalence evaluation of two brands of metformin 500 mg tablets (Dialon & Glucophage) - in healthy human volunteers, *Biopharm. Drug Dispos.*, **23**, 301-306 (2002).
- 13) A.J. Scheen, Clinical pharmacokinetics of metformin, *Clin. Pharmacokinet.*, **30**, 359-371 (1996).
- 14) N.C. Sambol, J. Chiang, E.T. Lin, A.M. Goodman, C. Y. Liu, L.Z. Benet, M.G. Cogan, Kidney function and age are both predictors of pharmacokinetics of metformin, *J. Clin. Pharmacol.*, **35**, 1094-1102 (1995).
- 15) H.C. Howlett, C.J. Bailey, A risk-benefit assessment of metformin in type 2 diabetes mellitus, *Drug Saf.*, **20**, 489-503 (1999).
- 16) J.D. Lalau, C. Lacroix, P. Compagnon, B. de Cagny, J.P. Rigaud, G. Bleichner, P. Chauveau, P. Dulbecco, C. Guerin, J.M. Haegy et al., Role of metformin accumulation in metformin-associated lactic acidosis, *Diabetes Care*, **18**, 779-784 (1995).
- 17) N. Kimura, M. Okuda, K. Inui, Metformin transport by renal basolateral organic cation transporter hOCT2, *Pharm. Res.*, **22**, 255-259 (2005).
- 18) G. Schafer G, Biguanides. A review of history, pharmacodynamics and therapy, *Diabete. Metab.*, **9**, 148-163 (1983).
- 19) 日本糖尿病学会編, “糖尿病治療ガイド2004-2005”, 文光堂, 東京, 2004, p.22.