

メトホルミン塩酸塩錠250mgMT「DSEP」  
メトホルミン塩酸塩錠500mgMT「DSEP」  
に係る医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は第一三共エスファ株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

第一三共エスファ株式会社

メトホルミン塩酸塩錠250mgMT「DSEP」  
メトホルミン塩酸塩錠500mgMT「DSEP」に係る  
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「DSEP」 メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「DSEP」	一般名	メトホルミン塩酸塩
製造販売業者	第一三共エスファ株式会社	薬効分類	873962
提出年月		平成28年8月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
乳酸アシドーシス	3	なし		なし	
低血糖	4				
消化器症状	5				
肝機能障害・黄疸	6				
横紋筋融解症	7				
1.2. 有効性に関する検討事項					
なし					

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要		頁
通常の医薬品安全性監視活動		8
追加の医薬品安全性監視活動		
なし		—
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁
なし		—

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要		頁
通常のリスク最小化活動		9
追加のリスク最小化活動		
医療関係者向け資材の提供		9
患者向け資材の提供		9

各項目の内容はRMPの本文でご確認下さい。

# 医薬品リスク管理計画書

平成28年 8月 9日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所：東京都中央区日本橋三丁目5番1号  
氏 名：第一三共エスファ株式会社  
代表取締役社長 義若 博人

標記について次のとおり提出します。

品 目 の 概 要			
承認年月日	2015 年 2 月 16 日	薬効分類	873962
再審査期間	該当せず	承認番号	① 22700AMX00518000 ② 22700AMX00519000
国際誕生日	1959 年 3 月 19 日		
販売名	①メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT 「DSEP」 ②メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT 「DSEP」		
有効成分	メトホルミン塩酸塩		
含量及び剤型	①1 錠中メトホルミン塩酸塩 250mg を含有する割線入りフィルムコーティング錠 ②1 錠中メトホルミン塩酸塩 500mg を含有する割線入りフィルムコーティング錠		
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 500mgより開始し、1 日 2～3 回に分割して食直前又は食後に経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、通常 1 日 750～1,500mg とする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日最高投与量は 2,250mg までとする。 通常、10 歳以上の小児にはメトホルミン塩酸塩として 1 日 500mg より開始し、1 日 2～3 回に分割して食直前又は食後に経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、通常 1 日 500～1,500mg とする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日最高投与量は 2,000mg までとする。		
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		

品目の概要	
承認条件	なし
備考	<ul style="list-style-type: none"> <li>・「先発医薬品メトグルコ錠250mg、錠500mg」に対する後発医薬品</li> <li>・<u>2015年11月4日に小児の用法・用量に関する承認を取得した。</u></li> </ul>

変更の履歴
前回提出日： <u>平成27年11月12日</u>
変更内容の概要： <u>1. 乳酸アシドーシスに対する追加のリスク最小化活動として、乳酸アシドーシスの発現状況およびリスク要因等について年1回検討し、医薬品医療機器総合機構に報告する旨を追記</u> <u>2. 重要な不足情報としていた「高齢者への投与時の安全性」「腎機能障害患者への投与時の安全性」「肝機能障害患者への投与時の安全性」を削除</u> <u>3. 有効性に関する検討事項としていた「使用実態下における長期投与時の有効性」を削除</u> <u>4. メトホルミン製剤の製造販売後の副作用報告を追記</u>
変更理由： <u>1. 乳酸アシドーシスの発現状況およびリスク要因の定期的な検討・報告を RMPに明記することとした。</u> <u>2. 先発医薬品において、再審査で、高齢者（65歳以上）、軽度の腎機能障害患者及び重度を除く肝機能障害患者への投与時の安全性に問題点は認められなかったため。</u> <u>3. 先発医薬品において、再審査で、長期使用における有効性が確認されたため。</u> <u>4. メトホルミン製剤の製造販売後の副作用が集積されたため。</u>

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1. 1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
乳酸アシドーシス	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 先発医薬品において「重要な特定されたリスク」とされており、添付文書の「警告」「禁忌」「慎重投与」「重要な基本的注意」「重大な副作用」「高齢者への投与」の項で注意喚起されている。乳酸アシドーシスの発生機序については、次の通りと考えられる。メトホルミンは肝臓のミトコンドリア膜に結合し、酸化的リン酸化反応を軽度にも阻害することにより、乳酸からの糖新生を抑制する。メトホルミンにより乳酸からグルコースへの変換が減少し、乳酸が増加する傾向にあるが、通常は糖新生に利用されない乳酸は代謝されるため、乳酸値のバランスは保たれていると考えられている。しかしながら、嫌氣的解糖が亢進し乳酸産生が増加した場合、肝臓での乳酸の代謝が低下した場合又はメトホルミンが蓄積した場合には、乳酸値のバランスが崩れ血液が酸性に傾くため、乳酸アシドーシスを引き起こすと考えられている。</p> <p>メトホルミン製剤の製造販売後に乳酸アシドーシスが報告されている。</p> <p>なお、国内外でこれまでに乳酸アシドーシスが小児で成人よりも多く発現することを示唆する情報は入手しておらず、先発医薬品で実施された国内小児患者を対象とした臨床試験でも乳酸アシドーシスは発現していないことから、小児の用法・用量追加による乳酸アシドーシスのリスク増加は想定されていない。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動として、引き続き乳酸アシドーシスの副作用発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「警告」「禁忌」「慎重投与」「重要な基本的注意」「重大な副作用」「高齢者への投与」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療関係者向け資材の作成、配布 2. 患者向け資材の作成、配布 【選択理由】 医療関係者及び患者に対し確実に乳酸アシドーシスについて情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。新たな情報を入手した場合は、新たな特記すべき注意喚起事項の有無を評価し、必要に応じて、添付文書の改訂、適正使用のお知らせの配布等を行う。</p>

低血糖	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：  先発医薬品において「重要な特定されたリスク」とされており、添付文書の「禁忌」「慎重投与」「重要な基本的注意」「相互作用/併用注意」「重大な副作用」の項で注意喚起されている。</p> <p>メトホルミン製剤の製造販売後に重篤な低血糖が報告されている。先発医薬品では成人の臨床試験で、本剤単剤と比べてスルホニルウレア剤との併用時に低血糖の副作用の発現割合が多い傾向が認められている。</p> <p>なお、国内外でこれまでに低血糖が小児で成人よりも多く発現することを示唆する情報は入手しておらず、先発医薬品で実施された国内小児患者を対象とした臨床試験でも低血糖は発現していないことから、小児の用法・用量追加による低血糖のリスク増加は想定されていない。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>通常の医薬品安全性監視活動として、引き続き低血糖の副作用発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌」「慎重投与」「重要な基本的注意」「相互作用/併用注意」「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> <li>・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医療関係者向け資材の作成、配布</li> <li>2. 患者向け資材の作成、配布</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療関係者及び患者に対し確実に低血糖について情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。新たな情報を入手した場合は、詳細を評価、検討し、必要に応じて、添付文書の改訂、適正使用のお知らせの配布等を行う。</p>

<div data-bbox="209 226 1356 275" style="text-align: left;">           消化器症状         </div>	
	<div data-bbox="304 282 1356 790"> <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>先発医薬品において「重要な特定されたリスク」とされており、添付文書の「その他の副作用」の項で注意喚起されている。</p> <p>本剤投与初期や増量時に消化器症状が認められるため、本剤を低用量から開始し、個々の症状に応じて増減することで対処が可能であると考えられるが、下痢等の症状により脱水に至る可能性もあるため注意が必要である。</p> <p>先発医薬品における成人の臨床試験では、投与量別の消化器症状の発現割合において高用量での発現割合が高い傾向が認められている。また、先発医薬品において消化器症状により本剤を増量できない症例も報告されている。</p> <p>なお、先発医薬品で実施された国内小児患者を対象とした臨床試験での消化器症状の発現頻度、発現状況は成人と比較して大きな違いはなく、国内外でこれまでに消化器症状が小児で成人よりも多く発現することを示唆する情報は入手しておらず、小児の用法・用量追加による消化器症状のリスク増加は想定されていない。</p> </div>
	<div data-bbox="304 797 1356 1126"> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>通常の医薬品安全性監視活動として、引き続き消化器症状の副作用発現状況を把握するため。</p> </div>
	<div data-bbox="304 1133 1356 1597"> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。</li> <li>・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 医療関係者向け資材の作成、配布</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療関係者に対し確実に消化器症状について情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。消化器症状の発現状況を評価、検討し、必要に応じて、添付文書の改訂、適正使用のお知らせの配布等を行う。</p> </div>

肝機能障害・黄疸

重要な特定されたリスクとした理由：

先発医薬品において「重要な特定されたリスク」とされており、添付文書の「重大な副作用」の項で注意喚起されている。メトホルミン製剤の製造販売後に重篤な肝機能障害・黄疸が報告されている。欧州の添付文書でも、日本と同様に肝機能異常についての注意が記載されている。

なお、国内外でこれまでに肝機能障害・黄疸が小児で成人よりも多く発現することを示唆する情報は入手しておらず、先発医薬品で実施された国内小児患者を対象とした臨床試験でも重篤な肝機能障害・黄疸は発現していないことから、小児の用法・用量追加による肝機能障害・黄疸のリスク増加は想定されていない。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

通常の医薬品安全性監視活動として、引き続き肝機能障害・黄疸の副作用発現状況を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。
- ・追加のリスク最小化活動：なし

【選択理由】

医療関係者及び患者に対し確実に肝機能障害・黄疸について情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。新たな情報を入手した場合は、詳細を評価、検討し、必要に応じて、添付文書の改訂、適正使用のお知らせの配布等を行う。



横紋筋融解症

重要な特定されたリスクとした理由：  
先発医薬品において「重要な特定されたリスク」とされており、添付文書の「重大な副作用」の項で注意喚起されている。メトホルミン製剤の製造販売後に重篤例を含む因果関係が否定できない横紋筋融解症が集積されている。  
なお、国内外でこれまでに横紋筋融解症が小児で成人よりも多く発現することを示唆する情報は入手しておらず、先発医薬品で実施された国内小児患者を対象とした臨床試験でも横紋筋融解症は発現していないことから、小児の用法・用量追加による横紋筋融解症のリスク増加は想定されていない。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

通常の医薬品安全性監視活動として、引き続き横紋筋融解症の副作用発現状況を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。
- ・追加のリスク最小化活動：なし

【選択理由】

医療関係者及び患者に対し確実に横紋筋融解症について情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。新たな情報を入手した場合は、詳細を評価、検討し、必要に応じて、添付文書の改訂、適正使用のお知らせの配布等を行う。

重要な潜在的リスク

該当せず

重要な不足情報

該当せず

1. 2 有効性に関する検討事項

該当せず
------

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動
------------------

通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要：
-------------------------

副作用、文献・学会情報及び海外措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行
--

追加 of 医薬品安全性監視活動
------------------

該当せず
------

3. 有効性に関する調査・試験 of 計画 of 概要

該当せず
------

#### 4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供。	
追加のリスク最小化活動	
医療関係者向け資材の提供	
	<p><u>資材：メトホルミン塩酸塩錠MT「DSEP」を適正にご使用いただくために メトホルミン塩酸塩錠MT「DSEP」投与時チェックシート</u></p> <p><b>【安全性検討事項】</b> 乳酸アシドーシス、低血糖、消化器症状</p> <p><b>【目的】</b> 副作用の発現または重篤化回避のために、適正使用のための情報を提供する</p> <p><b>【具体的な方法】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・MR またはダイレクトメールによる提供、説明</li> <li>・Web を通じた提供</li> </ul> <p><b>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・副作用の報告件数割合、重篤性の傾向変化が認められた場合。新たな特記すべき注意喚起事項の有無を評価し、必要に応じて、添付文書の改訂、適正使用のお知らせの配布等を行う。</li> <li>・乳酸アシドーシスについては、発現状況およびリスク要因等を年1回検討し、<u>医薬品医療機器総合機構に報告する。</u></li> </ul>
患者向け資材の提供	
	<p><u>資材：メトホルミン塩酸塩錠MT「DSEP」を服用される方へ メトホルミン塩酸塩錠MT「DSEP」をのむときに注意すること（小児患者さん 向け指導箋）</u></p> <p><b>【安全性検討事項】</b> 乳酸アシドーシス、低血糖</p> <p><b>【目的】</b> 副作用を未然に防ぐ又は早期発見につなげるために、リスク因子、初期の自覚症状について、患者の確実な理解を促すため。</p> <p><b>【具体的な方法】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・MR またはダイレクトメールにより、医療関係者に提供し、患者への説明用に資材の活用を依頼する。</li> <li>・Web を通じた提供</li> </ul> <p><b>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・副作用の報告件数割合、重篤性の傾向変化が認められた場合。新たな特記すべき注意喚起事項の有無を評価し、必要に応じて、添付文書の改訂、適正使用のお知らせの配布等を行う。</li> <li>・乳酸アシドーシスについては、発現状況およびリスク要因等を年1回検討し、<u>医薬品医療機器総合機構に報告する。</u></li> </ul>

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5. 1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会報告、外国措置報告、臨床試験より報告される有害事象症例の評価。				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の作成 予定日
該当せず				

5. 2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

該当せず
------

5. 3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書による情報提供 患者向医薬品ガイド		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
医療関係者向け資材の作成、提供	乳酸アシドーシス、低血糖、消化器症状の報告件数割合、重篤性の傾向変化が認められた場合。 <u>乳酸アシドーシスについては年1回検討し、医薬品医療機器総合機構に報告する(データロック:3月末、提出:6月末)。</u>	実施中
患者向け資材の作成、提供	乳酸アシドーシス、低血糖の報告件数割合、重篤性の傾向変化が認められた場合。 <u>乳酸アシドーシスについては年1回検討し、医薬品医療機器総合機構に報告する(データロック:3月末、提出:6月末)。</u>	実施中