

メトホルミン塩酸塩錠 250 mg MT「ファイザー」/メトホルミン塩酸塩錠 500 mg
MT「ファイザー」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ファイザー株式会社にあります。
当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

ファイザー株式会社

メトホルミン塩酸塩錠 250 mg MT「ファイザー」
 メトホルミン塩酸塩錠 500 mg MT「ファイザー」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 250 mg MT「ファイザー」 メトホルミン塩酸塩錠 500 mg MT「ファイザー」	有効成分	メトホルミン塩酸塩
製造販売業者	ファイザー株式会社	薬効分類	87396
	提出年月		平成 28 年 9 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	4	なし	-	なし	-
低血糖	5				
消化器症状	5				
肝機能障害・黄疸	6				
横紋筋融解症	6				
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

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

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	-

4. リスク最小化計画の概要	頁
通常のリスク最小化活動	8
追加のリスク最小化活動	
医療関係者向け資材の提供	8
患者向け資材・小児患者向け（保護者向け） 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 9 月 1 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 近藤 達也 殿

住 所：東京都渋谷区代々木三丁目 22 番 7 号

氏 名：ファイザー株式会社

代表取締役社長 梅田 一郎

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	87396
再審査期間	該当せず	承認番号	①22700AMX00408000 ②22700AMX00409000
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「ファイザー」 ②メトホルミン塩酸塩錠500mgMT「ファイザー」		
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	<p>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750mg～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。</p> <p>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500mg～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。</p>		
効能又は効果	<p>2型糖尿病</p> <p>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。</p> <p>(1)食事療法・運動療法のみ</p> <p>(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</p>		
承認条件	なし		
備考	<ul style="list-style-type: none"> ・「メトグルコ錠 250mg，同錠 500mg」に対する後発医薬品 ・2015年8月12日に小児の用法・用量に関する承認を追加取得した。 		

変更の履歴

前回提出日：

平成 27 年 9 月 9 日

変更内容の概要：

1. 安全性検討事項（乳酸アシドーシス，低血糖，消化器症状，肝機能障害・黄疸，横紋筋融解症）の設定期間における副作用情報源に関する記載を修正
2. 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
3. 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
4. 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

変更理由：

1. 先発医薬品に限らず，メトホルミン製剤として製造販売後に副作用症例が報告されているため
2. 先発医薬品において，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・報告が明記されたため
3. 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およ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ことを受け，重要な不足情報から削除されたため
4. 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ことを受け，有効性に関する検討事項から削除されたため

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：</p> <p>先発医薬品において、まれに重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあり、予後不良のことが多く、死亡に至った例も報告されている。</p> <p>メトホルミンは肝臓のミトコンドリア膜に結合し、酸化リン酸化反応を軽度に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えるため、乳酸値のバランスは保たれていると考えられる。しかし、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およびメトホルミンが蓄積した場合、そのバランスが崩れ、血液が酸性に傾き乳酸アシドーシスを引き起こすとされている。なお、<u>本剤を含むメトホルミン製剤の製造販売後において致命的な転帰に至る症例が報告されている</u>。</p> <p>また、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」、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」、「過量投与」の項で注意喚起されているため。</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>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">• 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動として、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：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">• 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」、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」、「過量投与」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。• 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1. 医療関係者向け資材の作成、配布2. 患者向け資材・小児患者向け（保護者向け）資材の作成、配布 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者および患者に対し確実に情報提供を行い、乳酸アシドーシスの発現リスクに関する理解を促すため。</p>

低血糖	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： <u>本剤を含むメトホルミン製剤の製造販売後</u>において、低血糖が報告されている。 成人での先発医薬品の臨床試験では、先発医薬品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。[スルホニルウレア剤併用 13.7%(44例/322例)、先発医薬品単独 0% (0例/318例)。 また、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ため。</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】 <ul style="list-style-type: none"> • 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、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： 【内容】 <ul style="list-style-type: none"> • 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」、「重大な副作用」、「相互作用/併用注意」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療関係者向け資材の作成、配布 2. 患者向け資材・小児患者向け（保護者向け）資材の作成、配布 【選択理由】 医療従事者および患者に対し確実に情報提供を行い、低血糖の発現リスクに関する理解を促すため。</p>
消化器症状	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： <u>本剤を含むメトホルミン製剤の製造販売後</u>において、消化器症状が報告されている。 先発医薬品の臨床試験等において最も頻度の高い副作用であり、投与初期や増量時に認められる。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、下痢などの症状により脱水に至る可能性もあり注意が必要である。 成人の先発医薬品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の発現割合が高い傾向が認められている。また、消化器症状により先発医薬品を増量できない症例も報告されている。 また、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ため。</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】 <ul style="list-style-type: none"> • 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、消化器症状の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>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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。 <ul style="list-style-type: none"> 1. 医療関係者向け資材の作成，配布 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対し確実に情報提供を行い，消化器症状の発現リスクに関する理解を促すため。</p>
肝機能障害・黄疸	
	<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「重大な副作用」の項で注意喚起されている。また，<u>本剤を含むメトホルミン製剤の製造販売後</u>において肝機能障害・黄疸が報告されているため。</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>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常 of 医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常 of 医薬品安全性監視活動として，肝機能障害・黄疸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>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対し確実に情報提供を行い，肝機能障害・黄疸の発現リスクに関する理解を促すため。</p>
横紋筋融解症	
	<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「重大な副作用」の項で注意喚起されている。また，<u>メトホルミン製剤の製造販売後</u>において横紋筋融解症が報告されているため。</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>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常 of 医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常 of 医薬品安全性監視活動として，横紋筋融解症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>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対し確実に情報提供を行い、横紋筋融解症の発現リスクに関する理解を促すため。</p>
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

通常の医薬品安全性監視活動
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献・学会情報および外国措置情報等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（および実行）
追加の医薬品安全性監視活動
該当せず

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

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： 添付文書およ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：「投与時のチェックシート」</u> <u>「メトホルミン塩酸塩錠 250mg/500mgMT「ファイザー」 適正使用のお願い」</u></p> <p>【安全性検討事項】 乳酸アシドーシス，低血糖，消化器症状</p> <p>【目的】 本剤の副作用である乳酸アシドーシス，低血糖，消化器症状について，副作用の発現または重篤化回避のための情報を医療従事者に提供し，適正使用を推進するため。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none">• 納入時に医療従事者向け資材を配布し，情報提供を行う。• 企業ホームページに掲載する。 <p>【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】</p> <ul style="list-style-type: none">• 適正使用の遵守状況，副作用の発現状況等から，リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断された場合または新たな安全性検討事項が認められた場合は，資材の改訂，追加の資材作成，配布方法等の実施方法の変更等を行う。• <u>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，医薬品医療機器総合機構に報告する。</u>

患者向け資材・小児患者向け（保護者向け）資材の提供

資材：「メトホルミン塩酸塩錠 250mg/500mgMT「ファイザー」を服用される患者さんとご家族の方へ」

「メトホルミン塩酸塩錠 250mg/500mgMT「ファイザー」を服用されるこどもの患者さんと保護者の方へ」

【安全性検討事項】

乳酸アシドーシス，低血糖

【目的】

本剤による乳酸アシドーシス，低血糖の自覚症状や注意すべき点について，患者の確実な理解を促すため。

【具体的な方法】

- ・ 納入時に患者向け資材を提供し，当該資材の活用を依頼する。
- ・ 企業ホームページに掲載する。

【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】

- ・ 適正使用の遵守状況，副作用の発現状況等から，リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断された場合または新たな安全性検討事項が認められた場合は，資材の改訂，追加の資材作成，配布方法等の実施方法の変更等を行う。
- ・ 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，医薬品医療機器総合機構に報告する。

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				
副作用，文献・学会情報および外国措置情報等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（および実行）				
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

有効性に関する調査・試験の名称	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				

5.3. リスク最小化計画の一覧

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： 添付文書およ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		
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, 情報提供	リスク最小化活動の更なる強化 が必要と判断された場合または 新たな安全性検討事項が認めら 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>	<u>実施中</u>
患者向け資材・小児患者向け（保 護者向け）資材の作成、情報提供	リスク最小化活動の更なる強化 が必要と判断された場合または 新たな安全性検討事項が認めら 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>	<u>実施中</u>