

メトホルミン塩酸塩錠250mgMT「日医工」
メトホルミン塩酸塩錠500mgMT「日医工」
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日医工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。

日医工株式会社

メトホルミン塩酸塩錠250mgMT/500mgMT「日医工」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「日医工」 メトホルミン塩酸塩錠500mgMT「日医工」	有効成分	メトホルミン塩酸塩
製造販売業者	日医工株式会社	薬効分類	873962
提出年月		令和元年7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	6				
肝機能障害・黄疸	7				
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

↓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	4. リスク最小化計画の概要		頁
通常の医薬品安全性監視活動		9	通常のリスク最小化活動		11
追加の医薬品安全性監視活動			追加のリスク最小化活動		
なし			医療関係者向け資材の提供		11
			患者向け資材の提供		12
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁			
なし					

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

令和元年 7 月 18 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所 : 富山県富山市総曲輪 1 丁目 6 番 21

氏 名 : 日医工株式会社

代表取締役社長 田村 友一 印

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	①-④2015年2月16日 ①-⑧2015年8月12日 ②-④2015年8月17日 ②-⑧2015年11月4日	薬効分類	396
再審査期間	該当せず	承認番号	①22700AMX00574000 ②22700AMX00901000
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「日医工」 ②メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「日医工」		
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 を含有する白色の割線入りのフィルムコーティング錠 ②1錠中メトホルミン塩酸塩 500mg を含有する白色の割線入りの楕円形のフィルムコーティング錠		
用法及び用量	④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 750~1500mg 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 2250mg までとする。 ⑧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
承認条件	該当せず
備考	<ul style="list-style-type: none"> ・ 「先発医薬品メトグルコ錠 250mg」および「先発医薬品メトグルコ錠 500mg」に対する後発医薬品 ・ ①は2015年8月12日に、②は2015年11月4日に小児の用法・用量で承認事項一部変更承認を取得

変更の履歴

前回提出日

平成 28 年 7 月 27 日

変更内容の概要：

1. 「1. 1 安全性検討事項」の重要な特定されたリスク「乳酸アシドーシス」について、医薬品安全性監視活動として、中等度の腎機能障害を有する乳酸アシドーシスの自発報告例について定期的な評価を行う旨を追記。また、リスク最小化活動として、中等度の腎機能障害患者に関する注意事項を情報提供する旨を追記。
2. 「4. リスク最小化活動の概要」及び「5. 3 リスク最小化計画の一覧」について、節目となる予定の時期を追加。
3. 医療関係者向け資材及び患者向け資材の改訂。

変更理由：

1. 2019 年 6 月に中等度の腎機能障害患者の禁忌を解除し、添付文書に注意事項を追加したため。
2. 中等度の腎機能患者の禁忌解除後一定期間の乳酸アシドーシスの発現状況を早期に検討するため。
3. 添付文書改訂内容を各資材に反映させるため。

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「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、用法・用量に関連する使用上の注意、慎重投与、重要な基本的注意、相互作用、重大な副作用、その他の副作用、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。</p> <p>メトホルミンは肝臓のミトコンドリア膜に結合し、酸化的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れるため、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及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。</p> <p>製造販売後に致命的な転帰を辿る症例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">・通常の医薬品安全性監視活動・追加の医薬品安全性監視活動：なし <p>【選択理由】</p> <p>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。中等度の腎機能障害患者については、乳酸アシドーシスの自発報告症例における用量や乳酸アシドーシスの発現状況等の詳細情報を収集し、定期的な評価を行う。</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」「用法・用量に関連する使用上の注意」「慎重投与」「重要な基本的注意」「相互作用」「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。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療関係者向け資材(投薬チェックシートを含む)の作成、配布 2. 患者向け資材の作成、配布 <p>【選択理由】</p> <p>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。また、医療関係者に対し中等度の腎機能障害患者に投与する場合の注意事項を情報提供し、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>
<p>低血糖</p>	
	<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、重大な副作用」の項で注意喚起されている。先発医薬品では臨床試験では報告されていないが、特定使用成績調査において、重篤な低血糖が報告されており、メトホルミン塩酸塩製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。また、製造販売後においても重篤な低血糖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 ・追加の医薬品安全性監視活動：なし <p>【選択理由】</p> <p>通常 of 医薬品安全性監視活動において、収集された低血糖に関連する情報を評価する。</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「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。 ・ 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(投薬チェックシートを含む)の作成、配布 2. 患者向け資材の作成、配布 <p>【選択理由】</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>
<p>消化器症状</p>	
	<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。メトホルミンで最も頻度の高い副作用とされており、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、下痢等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。</p> <p>また、先発医薬品の臨床試験において、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おり、消化器症状により増量できない症例も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 ・ 追加の医薬品安全性監視活動：なし <p>【選択理由】</p> <p>通常 of 医薬品安全性監視活動において、収集された消化器症状に関連する情報を評価する。</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 of 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。 ・ 追加 of リスク最小化活動として、以下を実施する。 <p>医療関係者向け資材(投薬チェックシートを含む)の作成、配布</p> <p>【選択理由】</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の評価、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>

肝機能障害・黄疸	
	<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「重大な副作用」の項で注意喚起されている。製造販売後において重篤な症例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： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動：なし 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動において、収集された肝機能障害・黄疸に関連する情報を評価する。</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「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。</p>
横紋筋融解症	
	<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「重大な副作用」の項で注意喚起されている。製造販売後において重篤な症例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： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動：なし 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動において、収集された横紋筋融解症に関連する情報を評価する。</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 <p>【選択理由】</p> <p>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。</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 of 医薬品安全性監視活動
通常 of 医薬品安全性監視活動の概要： 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(投薬チェックシートを含む)の提供 (添付資料①)	
	<p>資材：「投与時チェックシート」 「メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT/500mgMT「日医工」の適正使用のために」</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】 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>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none">・ MR またはダイレクトメールによる提供、説明・ Web を通じた提供 <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">・ 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・ 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。また、中等度の腎機能障害患者の禁忌解除後一定期間の乳酸アシドーシスの発現状況を早期に検討し、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（保護者向けを含む）資材の提供（添付資料②）

資材：「メトホルミン塩酸塩錠 MT「日医工」を服用されている方へ」
「メトホルミン塩酸塩錠 MT「日医工」を服用されているお子様、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】

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。

【具体的な方法】

- ・ 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。
- ・ Web を通じた提供

【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】

- ・ 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。
- ・ 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。また、中等度の腎機能障害患者の禁忌解除後一定期間の乳酸アシドーシスの発現状況を早期に検討し、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 of 医薬品安全性監視活動				
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告の収集・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				
追加 of 医薬品安全性監視活動 of 名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
該当せず				

5. 2 有効性に関する調査・試験 of 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(投与 チェックシートを含む)の 作成、提供	<p>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。</p> <p>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)。</p> <p><u>中等度の腎機能障害患者の 禁忌解除一定期間の乳酸ア シドーシスの発現状況を早 期に検討し、医薬品医療機 器総合機構に報告する。(デ ータロック:2019年9月末、 提出:2019年12月末)。</u></p>	実施中

<p>患者向け資材・小児患者向け（保護者向けを含む）の作成、提供</p>	<p>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> <u>中等度の腎機能障害患者の禁忌解除一定期間の乳酸アシドーシスの発現状況を早期に検討し、医薬品医療機器総合機構に報告する。（データロック：2019年9月末、提出：2019年12月末）。</u></p>	<p>実施中</p>
--------------------------------------	---	------------