

**メトホルミン塩酸塩錠250mg MT 「VTRS」**  
**メトホルミン塩酸塩錠500mg MT 「VTRS」**  
**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マイランEPD合同会社にあります。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。

**マイラン EPD 合同会社**

(別紙様式 2)

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

販売名	①メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「VTRS」 ②メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「VTRS」	有効成分	メトホルミン塩酸塩
製造販売業者	マイラン EPD 合同会社	薬効分類	873962
提出年月日		令和4年6月23日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<a href="#">乳酸アシドーシス</a>	<a href="#">該当なし</a>	<a href="#">該当なし</a>
<a href="#">低血糖</a>		
<a href="#">消化器症状</a>		
<a href="#">肝機能障害・黄疸</a>		
<a href="#">横紋筋融解症</a>		
1.2. 有効性に関する検討事項		
<a href="#">該当なし</a>		

↓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
通常の医薬品安全性監視活動
<a href="#">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）</a>
追加の医薬品安全性監視活動
<a href="#">該当なし</a>
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
<a href="#">該当なし</a>

↓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
通常のリスク最小化活動
<a href="#">添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供</a>
追加のリスク最小化活動
<a href="#">医療関係者向け資料の提供</a>
<a href="#">患者向け資料・小児患者向け（保護者向け）資料の提供</a>

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 4 年 6 月 23 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都港区虎ノ門五丁目 11 番 2 号オランダヒルズ森タワー氏名：マイラン EPD 合同会社社長 ソナ・キム

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	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 「VTRS」 ② メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT 「VTRS」		
有効成分	メトホルミン塩酸塩		
含量及び剤型	① 1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 ② 1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 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。 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。		
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	なし
備考	<ul style="list-style-type: none"> <li>・「メトグルコ錠 250mg, 同錠 500mg」に対する後発医薬品</li> <li>・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。</li> <li>・<u>2022年6月1日付でファイザー株式会社からマイラン EPD 合同会社へ医薬品製造販売承認を承継した。</u></li> </ul>

変更の履歴
<p>前回提出日： <u>令和2年9月1日</u></p>
<p>変更内容の概要：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <u>販売名、製造販売会社名の変更、「備考」欄の追記および変更</u></li> <li>2. <u>医療従事者向け資材および患者向け資材の資材名、製造販売元名および販売元名の変更</u></li> <li>3. <u>薬効分類の変更</u></li> </ol>
<p>変更理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1, 2. <u>医薬品製造販売承認承継に伴う改訂のため。</u></li> <li>3. <u>軽微変更</u></li> </ol>

## 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、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。</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」、「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」、「併用禁忌」、「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>
	<ul style="list-style-type: none"><li>・ 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</li></ul> <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、乳酸アシドーシスの副作用発現状況を把握する。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「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」、「併用禁忌」、「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。</li><li>・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する</li></ul> <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・小児患者向け（保護者向け）資材の作成、配布</li></ol> <p><b>【選択理由】</b></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。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。</p>

低血糖	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤を含むメトホルミン製剤の製造販売後において、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)。</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「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：</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、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」、「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。</li> <li>・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</li> </ul> <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・小児患者向け（保護者向け）資材の作成，配布</li> </ol> <p><b>【選択理由】</b></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、低血糖の発現リスクに関する理解を促すため。</p>

<b>消化器症状</b>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤を含むメトホルミン製剤の製造販売後において、消化器症状が報告されている。</p> <p>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。</p> <p>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。</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「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：</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、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><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。</li> </ul> <p>1. 医療関係者向け資材の作成、配布</p> <p><b>【選択理由】</b></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>
<b>肝機能障害・黄疸</b>	
	<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、本剤を含むメトホルミン製剤の製造販売後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><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、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><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「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。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></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： 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，メトホルミン製剤の製造販売後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： 【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，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： 【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」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 【選択理由】 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
------





### 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

<b>通常のリスク最小化活動</b>	
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。	
<b>追加のリスク最小化活動</b>	
<b>医療関係者向け資料の提供</b>	
	<p>資料：「<u>メトホルミン塩酸塩錠 250mg/500mgMT「VTRS」</u> 投与時のチェックシート」 「<u>メトホルミン塩酸塩錠 250mg/500mgMT「VTRS」</u> 適正使用のお願い」</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> 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><b>【具体的な方法】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 納入時に医療従事者向け資料を配布し，情報提供を行う。</li> <li>・ 企業ホームページに掲載する。</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>・ 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，資料の改訂，追加の資料作成，配布方法等の実施方法の変更等を行う。</li> </ul> <p>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。</p>
<b>患者向け資料・小児患者向け（保護者向け）資料の提供</b>	
	<p>資料：「<u>メトホルミン塩酸塩錠 250mg/500mgMT「VTRS」</u>をお飲みになる患者さんにご家族の方へ」 「<u>メトホルミン塩酸塩錠 250mg/500mgMT「VTRS」</u>をお飲みになるこどもの患者さんと保護者の方へ」</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> 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。</p> <p><b>【具体的な方法】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 納入時に患者向け資料を提供し，当該資料の活用を依頼する。</li> <li>・ 企業ホームページに掲載する。</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>・ 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，資料の改訂，追加の資料作成，配布方法等の実施方法の変更等を行う。</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，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。</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 of 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 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・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験 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. 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 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）。 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（データロック：2019年9月末、提出：2019年12月末）	実施中
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 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）。 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（データロック：2019年9月末、提出：2019年12月末）。	実施中