

再審査報告書

平成 27 年 11 月 12 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① メトグルコ錠 250mg ② メトグルコ錠 500mg
有 効 成 分 名	メトホルミン塩酸塩
申 請 者 名	大日本住友製薬株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	<u>2型糖尿病</u> 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。 <u>(1) 食事療法・運動療法のみ</u> <u>(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</u>
承 認 の 用 法 ・ 用 量	1. <u>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。</u> 2. <u>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。</u>
承 認 年 月 日	1. <u>① 平成 22 年 1 月 20 日</u> <u>② 平成 24 年 8 月 16 日</u> 2. <u>①、② 平成 26 年 8 月 29 日</u>
再 審 査 期 間	1. <u>① 4 年</u> <u>② ①の再審査期間の残余期間</u> 2. <u>①、② なし</u>
備 考	

下線部：今回の再審査対象

1. 製造販売後調査全般について

特定使用成績調査①（長期使用に関する調査）として、使用実態下で、メトグルコ錠 250mg、同錠 500mg（以下「本剤」という。）を長期投与した場合の安全性及び有効性を検討することを目的に、目標症例数を 1,000 例、観察期間を 52 週とし、平成 22 年 10 月から平成 25 年 3 月までの 2 年 6 ヶ月間に中央登録方式にて実施され、国内 218 施設から 1,242 例の症例が収集された。

特定使用成績調査②（高齢者または軽度の腎機能障害を有する患者に対する調査）として、初回承認時の指示事項¹に基づき使用実態下で、本剤を高齢者又は軽度の腎機能障害を有する患者に投与した場合の安全性を検討することを目的に、目標症例数を 250 例、観察期間を 12 週とし、平成 22 年 5 月から平成 23 年 1 月までの期間に中央登録方式にて実施され、国内 93 施設から 321 例の症例が収集された。なお、使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない。

2. 特定使用成績調査の概要

2-1 特定使用成績調査①（長期使用に関する調査）

2-1-1 安全性

¹ 同一有効成分であるメトホルミンの既承認製剤（販売名：メルビン 250mg、平成 23 年 9 月販売中止）において高齢者及び腎機能障害患者（軽度腎機能障害も含む）が禁忌とされていることをふまえ、高齢者及び軽度の腎機能障害患者に対する特定使用成績調査を実施し、当該調査において腎機能検査値、肝機能検査値（高齢者のみ）を重点調査項目とすること、医療現場に高齢者及び軽度の腎機能障害患者における安全性データを 1 年以内に提供できるよう検討することとされた。

安全性については、収集された 1,242 例から、初診以降来院のない症例 23 例を除外した 1,219 例が解析対象とされた。副作用発現症例率（以下「副作用発現率」という。）は 5.4%（66/1,219 例）であった。投与期間、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、本調査における副作用発現率は承認時までの試験の副作用発現率 63.9%（409/640 例）と比べて高くなる傾向は認められなかった。器官別大分類別で副作用発現率が高かったのは、胃腸障害 2.3%（28/1,219 例）、臨床検査 1.3%（16/1,219 例）、代謝および栄養障害 0.8%（10/1,219 例）であり、主な副作用は、下痢 18 件、血中乳酸増加 9 件であり、いずれも非重篤であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子²として、安全性評価対象症例 1,219 例の患者背景要因別の副作用発現状況を検討した。副作用発現率に有意な差が認められた要因は、「性別」、「合併症の有無」、「本剤開始時に中止した血糖降下剤：メトホルミン、メトホルミン製剤の有無」及び「実投与日数」であった。これらの要因について、申請者は以下のように説明した（「本剤開始時に中止した血糖降下剤：メトホルミン製剤の有無」については、「2-1-2 重点調査事項」の項参照）。

性別：「女性」の副作用発現率 8.0%（42/525 例）は、「男性」の副作用発現率 3.5%（24/694 例）より高かった。副作用を発現した「女性」42 例における本剤の投与状況は、観察期間終了時点で 15 例が継続で、残り 27 例は中止であった。「女性」では 63 件の副作用が発現し、主な副作用は、下痢 14 件、血中乳酸増加 5 件であった。「男性」よりも「女性」に多く発現した副作用は下痢（「女性」14 件、「男性」4 件）であり、それ以外の副作用では男女の件数差は 4 件以下であった。「女性」で副作用発現率が高い理由は不明であるが、副作用の発現状況に臨床上の問題点は認められなかった。

合併症の有無：合併症「あり」の副作用発現率 6.1%（60/978 例）は、「なし」の副作用発現率 2.5%（6/241 例）よりも高かった。合併症「あり」に認められた主な副作用は、下痢（14 例）、血中乳酸増加（9 例）であり、いずれも高血圧症や脂質異常症を合併している症例が多かった。高血圧症及び脂質異常症の合併の有無別に副作用発現率を検討したところ、いずれの合併症においても「あり」と「なし」で副作用発現率に大きな差はなかった。

実投与日数：本剤の実投与日数が短いほど副作用発現率が高い傾向がみられた。安全性評価対象症例 1,219 例中 217 例が本剤を中止しており、中止理由が「有害事象発現」である症例は「副作用発現あり」で 36 例、「副作用発現なし」で 12 例であった。有害事象が発現したため本剤の投与を中止し、実投与日数が短くなった症例が調査結果に反映されたものと考えられた。

医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）は、申請者の説明を了承し、安全性について現時点では新たな対応が必要な問題は認められていないと判断した。

2-1-2 重点調査項目

重点調査項目として、乳酸アシドーシス、低血糖及び消化器症状について検討が行われた。また、その他の検討事項として、本剤高用量投与時の安全性及び他のメトホルミン製剤からの切替え時の安全性について検討が行われた。これらの項目について、申請者は以下のように説明した。

² 性別、年齢 1（10 歳毎）、年齢 2（小児、高齢者、それ以外）、罹病期間、受診区分、BMI、飲酒、喫煙、家族歴、既往歴、合併症、併用療法、本剤開始時に中止した血糖降下剤、併用薬、投与量（初回、最大）、実投与日数、eGFR、血清クレアチニン、AST、ALT

乳酸アシドーシス：安全性評価対象症例 1,219 例中、乳酸アシドーシスの発現は認められなかった。関連する副作用として、血中乳酸増加 9 例 9 件、高乳酸血症 2 例 2 件が認められたが、いずれも非重篤であった。本調査では投与前、12 週時、26 週時、39 週時、52 週時に血中の乳酸値が収集された。乳酸値は 39 週時を除き投与前よりも増加していたが、投与前からの変化量は大きくなく、特に問題は認められなかった。

低血糖：低血糖は 5 例 5 件認められ、重篤性の内訳は重篤 1 例 1 件、非重篤 4 例 4 件であった。重篤例 (77 歳女性) は、本剤 500mg/日から開始し 1000mg/日に増量後に低血糖を発現した症例で、ブドウ糖液の静注により速やかに回復したが、患者背景 (血糖コントロール、食事摂取量等) 等の要因の影響も考えられる症例であった。

消化器症状：器官別大分類の胃腸障害が 2.3% (28/1,219 例)、代謝および栄養障害に含まれる食欲減退が 0.08% (1/1,219 例) 認められた。主な副作用は下痢 18 件、胃腸障害及び悪心各 4 件であった。胃腸出血 1 件が重篤であったが、他の消化器症状は非重篤であった。胃腸出血の 1 件 (88 歳男性) は、自宅にて死亡が確認され、肛門より下血があったことから、消化管出血と報告されたが、発現時の詳細情報が不明であり、本剤との関連性は判定困難であった。

本剤の高用量 (750mg 超の投与) 投与時の安全性：本剤投与開始時の 1 日投与量 (以下、初回 1 日投与量) 別の副作用発現率は、「 $\leq 750\text{mg}$ 」5.0% (40/803 例)、「 $750\text{mg} < \leq 1500\text{mg}$ 」6.4% (26/405 例)、「 $1500\text{mg} <$ 」0% (0/11 例) であった。「最大 1 日投与量」別の副作用発現率は、「 $\leq 750\text{mg}$ 」5.2% (35/679 例)、「 $750\text{mg} < \leq 1500\text{mg}$ 」5.9% (30/508 例)、「 $1500\text{mg} <$ 」3.1% (1/32 例) であった。「初回 1 日投与量」及び「最大 1 日投与量」のいずれも、高用量となっても、副作用発現率に大きな差はなかった。高用量投与時に発現した副作用 43 件について、副作用発現時の投与量を検討したところ、「1000mg/日」18 件、「1000mg 超~1500mg/日」24 件、「1500mg 超~2250mg/日」1 件であった。また、高用量投与時の主な副作用は下痢 11 件及び低血糖症 4 件であり、特徴的な副作用はなかった。

他のメトホルミン製剤から本剤への切替え時の安全性：他のメトホルミン製剤からの切替え症例の副作用発現率は 3.4% (13/384 例) で、他のメトホルミン製剤使用なし症例の 6.3% (53/835 例) に比べ高くはなかった。他のメトホルミン製剤からの切替え症例で発現した副作用 18 件の内訳は、下痢 5 件、悪心 3 件、血中乳酸増加 2 件等であり、発現件数が 1 件のみである感覚鈍麻以外はいずれも「使用上の注意」に記載されている副作用であり、特徴的な副作用はなかった。

以上より、重点調査項目等について、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

2-1-3 有効性

有効性については、安全性評価対象症例から計 50 例 (適応外使用 1 例、有効性未評価 49 例) を除いた 1,169 例が解析対象とされた。有効性の評価は、HbA1c (NGSP³値)、空腹時血糖値を有効性指標として、投与開始前後の変化量 (平均値 \pm SD、以下同様) を評価した。

HbA1c について、投与開始前と比べて 12 週時には低下傾向が認められ、HbA1c の低下は 52 週

³ National Glycohemoglobin Standardization Program

時まで持続した。最終観察時における投与開始前からの HbA1c 変化量は $-0.64 \pm 1.29\%$ であり、最終観察時の HbA1c は $7.12 \pm 1.13\%$ であった。空腹時血糖値について、投与開始前と比べて 12 週時には低下傾向が認められ、空腹時血糖値の低下は 52 週時まで持続した。最終観察時における投与開始前からの空腹時血糖値変化量は $-23.7 \pm 62.7 \text{mg/dL}$ であり、最終観察時の空腹時血糖値は $138.7 \pm 46.8 \text{mg/dL}$ であった。

なお、日本糖尿病学会における血糖コントロールの指標（糖尿病診療ガイド 2010；日本糖尿病学会編）に基づく投与後の HbA1c（NGSP 値）について、「優（6.2%未満）」又は「良（6.2～6.9%未満）」に該当する症例の割合は、投与開始前は 33.0%（384/1,163 例）であったのに対し、12 週時では 49.5%（515/1,040 例）、52 週時では 51.5%（493/957 例）、最終観察時では 50.8%（588/1,157 例）に増加した。最終観察時点では投与開始時と比べて、「優（6.2%未満）、良（6.2～6.9%未満）、可（不十分）（6.9～7.4%未満）、可（不良）（7.4～8.4%未満）、不可（8.4%以上）」の区分が 1 段階以上改善した症例は 47.2%（546/1,157 例）で、1 段階以上悪化した症例は 14.0%（162/1,157 例）であった。

投与開始前及び最終観察時に HbA1c が測定された 1,157 例の背景要因²を検討した。統計学的に有意な差を示した要因は、「年齢（10 歳毎）」、「本剤開始時に中止した血糖降下剤：メトホルミン、メトホルミン製剤の有無」、「併用薬の有無」、「合併症の有無」、「合併症：高血圧症の有無」、「本剤開始時に中止した血糖降下剤の有無」、「本剤開始時に中止した血糖降下剤：チアゾリジン薬の有無」、「本剤開始時に中止した血糖降下剤：DPP-4 阻害薬の有無」、「併用薬：チアゾリジン薬の有無」、「最大 1 日投与量」、「投与開始前 eGFR⁴」、「投与開始前血清クレアチニン（男性）」、「投与開始前 AST」及び「投与開始前 ALT」であった。これら有意差を示した項目について、申請者は以下のように説明した。

年齢（10 歳毎区分）：年齢が低いほど最終観察時における投与開始時からの HbA1c 変化量が大きい傾向がみられたが、年齢が低いほど投与開始前の HbA1c が高い傾向があったためと考えられた。なお、HbA1c の変化量が小さい傾向が見られた高齢者（65 歳以上）においても最終観察時の HbA1c の平均値は 7.0%未満まで低下していた。

本剤開始時に中止した血糖降下剤（メトホルミン製剤）の有無：他のメトホルミン製剤からの切替え症例について、最終観察時における投与開始前からの HbA1c 変化量は $-0.30 \pm 0.89\%$ であり、最終観察時の HbA1c は $7.19 \pm 1.06\%$ であった。

併用薬の有無：糖尿病治療薬の「併用なし」の最終観察時における投与開始前からの HbA1c 変化量は、「併用あり」と比べて大きかった。「併用なし」には血糖コントロールが容易な患者が多かったためと考えられた。

最大 1 日投与量：最大 1 日投与量が多い例ほど HbA1c が大きく低下している傾向が認められた。用量依存的に血糖降下作用が現れた結果であると考えられた。

合併症の有無、合併症（高血圧症）の有無、本剤開始時に中止した血糖降下剤（チアゾリジン薬）の有無、本剤開始時に中止した血糖降下剤（DPP-4 阻害薬）の有無及び併用薬（チアゾリジン薬）の有無：いずれの要因においても、有無別の最終観察時の HbA1c は同程度であった。

投与開始前 eGFR⁵、投与開始前血清クレアチニン（男性）⁶、投与開始前 AST⁷、投与開始前 ALT⁷：

⁴ estimated Glomerular Filtration Rate（推算糸球体濾過量）

⁵ 30 mL/min/1.73m² 未満、同 30 以上 60 未満、同 60 以上 90 未満、同 90 以上、不明の 5 区分

各区分で HbA1c 変化量に若干の差が見られたが、原因は不明であり、変化量が最も少なかった患者区分の最終観察時の HbA1c は、それぞれ「6.90±1.03%」、「7.04±1.10%」、「7.07±1.07%」、「7.05±1.05%」と、ほぼ同様の値であった。

以上を踏まえ、本剤の有効性について、臨床上の問題点は認められず、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと申請者は説明した。

機構は、申請者の説明を了承した。

2-1-4 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（妊産婦、高齢者（65 歳以上）、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）については、特定使用成績調査①として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。なお、本調査において小児症例（15 歳未満）は収集されなかった。

特別な背景を有する患者について、申請者は以下のように説明した。

高齢者（65 歳以上）：安全性評価対象症例 1,219 例のうち高齢者の割合は 37.7%（460/1,219 例）であり、そのうち 75 歳以上は 13.5%（165/1,219 例）であった。年齢別の最大 1 日投与量で最も多かったのは、64 歳以下では「1000mg < ≤1500mg」（25.3%（192/759 例））、65～74 歳及び 74 歳以上では「500mg < ≤750mg」（それぞれ 37.0%（109/295 例）及び 38.8%（64/165 例））であった。

高齢者の副作用発現率は 5.2%（24/460 例）であり、「15～64 歳」の 5.5%（42/759 例）と比べて高くはなかった。高齢者に認められた副作用 32 件（24 例）については、血中乳酸増加 5 件が最も多く、それ以外は 3 件以下であった。副作用発現症例 24 例中、重篤例は 2 例（低血糖、胃腸出血各 1 例）であり、いずれも 75 歳以上であった（「2-1-2 重点調査項目」の項参照）。なお、高齢者への注意喚起については、初回承認時より、既に本剤の「使用上の注意」の「高齢者への投与」の項に、「腎機能、肝機能等が低下していることが多く、乳酸アシドーシスを起こしやすい」旨を記載しており、平成 23 年 6 月には、「特に慎重な経過観察が必要な場合にはより頻回に腎機能や肝機能を確認するなど十分に観察しながら慎重に投与する」、「腎機能や脱水症状等患者の状態に十分注意して投与中止や減量を検討すること。特に 75 歳以上の高齢者では、より慎重に判断すること」及び「eGFR 等も考慮する」旨を追記し、平成 24 年 3 月には、「脱水症状を起こしやすい」旨を追記するとともに、「特に 75 歳以上の高齢者では、乳酸アシドーシスが多くの報告されており、予後も不良であることが多いため、本剤投与の適否をより慎重に判断すること」を追記している。

高齢者（65 歳以上）での最終観察時における投与開始前からの HbA1c 変化量は -0.54±1.20% であり、「15～64 歳」の -0.70±1.34% と比べて大きな差は認められなかった。また、最終観察時の HbA1c は 7.0% 未満まで低下しており、特に臨床上の問題点はないと考えられた。

妊産婦：妊産婦への投与として 1 例が収集された。35 歳女性で、本剤の投与を 167 日間、平均 583.8mg/日受けていたが、本剤投与中に妊娠が判明し、すぐに本剤の投与を中止した。当該患者は流産し、流産の時期は不明であるが本剤との関連性は否定されている。

⁶ 0.9 mg/dL 未満、同 0.9 以上 1.3 以下、同 1.3 超、不明の 4 区分

⁷ 50 IU/L 未満、同 50 以上 100 未満、同 100 以上、不明の 4 区分

腎機能障害を有する患者：安全性評価対象症例 1,219 例のうち、腎機能障害を有する患者は 52 例であり、疾患の内訳は糖尿病性腎症 31 例、慢性腎不全 8 例等であった。腎機能障害を有する患者の副作用発現率は 7.7% (4/52 例) であり、腎機能障害がない患者の副作用発現率 5.3% (62/1,167 例) に比べ大きな差は認められなかった。腎機能障害を有する患者に認められた副作用は、肝機能異常 2 件、高乳酸血症、下痢及び血中尿素増加各 1 件であった。腎機能障害に関連する副作用は、血中尿素増加 1 件であり、非重篤であった。

投与開始前 eGFR (mL/min/1.73m²) 別の副作用発現率は、「<30」0% (0/4 例)、「30 ≤ <60」7.7% (13/168 例)、「60 ≤ <90」5.9% (32/547 例)、「90 ≤」5.5% (15/272 例) であった。また、投与開始前の血清クレアチニン (mg/dL) 別の副作用発現率は、男性では、「<0.9」4.0% (16/401 例)、「0.9 ≤ ≤1.3」4.6% (7/152 例)、「1.3<」0% (0/12 例)、女性では、「<0.7」8.8% (26/297 例)、「0.7 ≤ ≤1.2」8.6% (11/128 例)、「1.2<」0% (0/1 例) であった。軽度の腎機能障害患者 (eGFR : 60 ≤ <90、血清クレアチニン (男性) : 0.9 ≤ ≤1.3、血清クレアチニン (女性) : 0.7 ≤ ≤1.2) と他の区分の患者との間で副作用発現率に大きな差はなく、問題は認められなかった。

腎機能障害を有する患者での最終観察時における投与開始前からの HbA1c 変化量は -0.61 ± 1.14% であり、腎機能障害がない患者 (-0.65 ± 1.30%) と比べて大きな差はなく、最終観察時の HbA1c も両患者層で同程度であった。

肝機能障害を有する患者：安全性評価対象症例 1,219 例のうち、肝機能障害を有する患者は 119 例であり、疾患の内訳は脂肪肝 73 例、肝機能異常 18 例等であった。肝機能障害を有する患者の副作用発現率は 7.6% (9/119 例) であり、肝機能障害がない患者の副作用発現率 5.2% (57/1,100 例) に比べ大きな差は認められなかった。肝機能障害を有する患者に認められた副作用は、下痢 2 件、低血糖症、食欲減退、精神病性障害、浮動性めまい、上部腹痛、倦怠感、血中乳酸増加、肝機能異常及び γ-GTP 増加、各 1 件であった。肝機能障害に関連する副作用は肝機能異常、γ-GTP 増加、各 1 件であり、いずれも非重篤であった。

投与開始前肝機能別の副作用発現率は、AST (IU/L) では、「<50」5.8% (55/947 例)、「50 ≤ <100」6.8% (4/59 例)、「100 ≤」0% (0/4 例) であり、ALT (IU/L) では、「<50」6.4% (56/880 例)、「50 ≤ <100」3.0% (4/132 例)、「100 ≤」6.7% (1/15 例) であった。「重度を除く肝機能障害患者 (AST : 50 ≤ <100、ALT : 50 ≤ <100)」の副作用発現率は、他の区分と比べて大きな差はなかった。肝機能障害を有する患者 (肝疾患あり) での最終観察時における投与開始前からの HbA1c 変化量は -0.62 ± 1.11% であり、肝機能障害がない場合 (-0.65 ± 1.31%) と比べて大きな差はなかった。最終観察時の HbA1c も両患者層で同程度であった。

以上から、特別な背景を有する患者 (妊産婦、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者) について、安全性及び有効性において現時点で特段の問題はないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した (禁忌該当例への使用に関しては、「3.3 乳酸アシドーシス」及び「7.その他 (適正使用)」の項参照)。

2-2 特定使用成績調査② (高齢者又は軽度の腎機能障害を有する患者に対する調査)

2-2-1 安全性

安全性については、収集された 321 例（高齢者 286 例、軽度の腎機能障害患者⁸ 155 例、両者に該当する患者 120 例）から、初診以降来院のない症例 1 例を除外した 320 例が解析対象とされた。副作用発現率は 4.7%（15/320 例）であった。器官別大分類別で副作用発現率が高かったのは、胃腸障害 2.2%（7 例）、臨床検査 0.9%（3 例）、代謝および栄養障害 0.6%（2 例）であった。副作用は 15 例 18 件に認められ、主な副作用は、下痢 5 件、食欲減退、悪心及び血中尿素増加、各 2 件であった。認められた副作用は、重篤性は全て非重篤、転帰は ALT 増加（未回復 1 件）を除いて回復もしくは軽快であり、いずれも本剤の「使用上の注意」から予測できるものであった。

安全性に影響を及ぼす背景因子⁹として、安全性評価対象症例 320 例の患者背景要因別の副作用発現状況を検討した。副作用発現率に有意な差が認められた要因は、「合併症：糖尿病性合併症の有無」、「本剤開始時に中止した血糖降下剤：ブホルミンの有無」、「併用薬：チアゾリジン薬の有無」及び「実投与日数」であった。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。

合併症（糖尿病性合併症）の有無：糖尿病性合併症「あり」の副作用発現率 20.0%（5/25 例）は、「なし」3.4%（10/295 例）より高かった。糖尿病性合併症「あり」において認められた副作用 6 件（5 例）は、血中尿素増加 2 件、食欲減退、 γ -GTP 増加、悪心及び浮動性めまい、各 1 件であり、いずれも重篤性は非重篤で、転帰は回復であった。血中尿素増加 2 件は、糖尿病性腎症を合併した同一症例で認められた。食欲減退、 γ -GTP 増加、悪心及び浮動性めまい、各 1 件は、いずれも糖尿病性ニューロパチーを合併した症例で認められていた。糖尿病性合併症の有無による副作用発現に特定の傾向は認められなかった。

実投与日数：本剤の実投与日数が短いほど副作用発現率が高い傾向がみられた。有害事象により本剤の投与を中止した 9 例中 8 例で副作用が認められており、それらの実投与日数が短くなった症例が調査結果に反映されたものと考えられた。

本剤開始時に中止した血糖降下剤（ブホルミン）の有無、併用薬（チアゾリジン薬）の有無：ブホルミンを中止した症例が 1 例と少なかったこと、チアゾリジン薬併用ありの症例で副作用発現がなかったことから、詳細な検討はできなかった。

機構は、申請者の説明を了承し、安全性について現時点では新たな対応が必要な問題は認められていないと判断した。

2-2-2 重点調査項目

重点調査項目として、乳酸アシドーシス、腎機能検査値・肝機能検査値について検討が行われた。また、その他の検討項目として、本剤高用量投与時の安全性及び他のメトホルミン製剤からの切替え時の安全性について検討が行われた。これらの項目について、申請者は以下のように説明した。

乳酸アシドーシス：安全性評価対象症例 320 例中、乳酸アシドーシス（乳酸値の上昇を含む）の発現は認められなかった。

腎機能検査値・肝機能検査値：腎機能障害及び肝機能障害が乳酸アシドーシスのリスク要因で

⁸ 投与開始前（投与 4 週間～開始日）の血清クレアチニン値が男性 0.9～1.3mg/dL、女性 0.7～1.2mg/dL

⁹ 性別、年齢 1（10 歳毎）、年齢 2（小児、高齢者、それ以外）、罹病期間、受診区分、BMI、既往歴、合併症、併用療法、本剤開始時に中止した血糖降下剤、併用薬、投与量（初回、最大）、実投与日数、eGFR、AST、ALT

あるため、腎機能及び肝機能の検査の実施状況及び検査値の変化を検討した。検査の実施状況について、観察期間（最長 12 週）中に検査を 1 回以上実施した症例は 320 例中 297 例（92.8%）であった。このうち約 80%においては、概ね 8 週間以下の間隔で腎機能検査及び肝機能検査が実施されていた。年齢別、投与開始前 eGFR 別の検査実施間隔は、年齢別では特に差はなかったが、投与開始前 eGFR 別では eGFR が低いほど実施間隔が最短区分（29 日未満）の割合が高かった。腎機能検査値、肝機能検査値の推移について、観察期間を通して臨床上問題となるような差ではなく、問題となる変化は認められなかった。腎機能に関する有害事象は 3 件（2 例）あり、その内訳は、血中尿素増加 2 件、血中クレアチニン増加 1 件であった。いずれも非重篤であった。肝機能に関する有害事象は 5 件（4 例）あり、その内訳は、ALT 増加 2 件、AST 増加、肝機能異常、 γ -GTP 増加、各 1 件で、いずれも非重篤であった。

本剤高用量（750mg/日超）投与時の安全性：初回 1 日投与量別の副作用発現率は、「 $\leq 750\text{mg}$ 」3.6%（8/222 例）、「 $750\text{mg} < \leq 1500\text{mg}$ 」7.1%（7/98 例）であった。「最大 1 日投与量」別の副作用発現率は、「 $\leq 750\text{mg}$ 」3.6%（7/195 例）、「 $750\text{mg} < \leq 1500\text{mg}$ 」6.4%（8/125 例）であった。「初回 1 日投与量」及び「最大 1 日投与量」のいずれも、高用量となっても臨床的に問題は認められなかった。副作用発現時の投与量を検討したところ、「750mg/日以下」では 9 件、「750mg/日超」では 9 件であった。「1500mg/日」では 5 件で、食欲減退 2 件、低血糖症、下痢及び悪心、各 1 件であった。いずれも重篤性は非重篤で、転帰は回復もしくは軽快であった。

他のメトホルミン製剤から本剤への切替え時の安全性：他のメトホルミン製剤からの切替え症例の副作用発現率は 4.4%（6/135 例）で、他のメトホルミン製剤使用なし症例の 4.9%（9/185 例）に比べ大きな差はなかった。他のメトホルミン製剤からの切替え症例で発現した副作用 8 件は、重篤性はいずれも非重篤であり、転帰は未回復 1 件を除き回復であった。

以上より、高齢者又は軽度の腎機能障害を有する患者に対する調査における重点調査項目等について問題点は認められなかった。

機構は、申請者の説明を了承した。

2-2-3 有効性

本調査では有効性の検討は行われていない。

2-2-4 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者として、高齢者（65 歳以上）、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者が、収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。

特別な背景を有する患者について、申請者は以下のように説明した。

高齢者（65 歳以上）：安全性評価対象症例 320 例のうち、高齢者（65 歳以上）の割合は 89.1%（285/320 例）であり、そのうち 75 歳以上は 39.1%（125/320 例）であった。高齢者 285 例の平均年齢は 74.26 ± 6.2 歳（平均値 \pm 標準偏差、以下同様）であった。年齢別の最大 1 日投与量で最も多かったのは、64 歳以下では「1500mg」（37.1%（13/35 例））、65～74 歳では「750mg」（31.9%（51/160 例））、74 歳以上では「500mg」（44.0%（55/125 例））であった。

高齢者の副作用発現率は5.3% (15/285例) であり、特定使用成績調査①の高齢者の副作用発現率と同程度であった。高齢者に認められた副作用 18 件 (15 例) は、いずれも非重篤であり、下痢 5 件が最も多く、それ以外は 2 件以下であった。

腎機能障害を有する患者：腎機能障害を有する患者は 19 例であり、疾患の内訳は糖尿病性腎症 13 例の他は 2 例以下であった。腎機能障害を有する患者の副作用発現率は 5.3% (1 例/19 例) であり、腎機能障害がない患者の副作用発現率 4.7% (14 例/301 例) に比べ大きな差は認められなかった。腎機能障害を有する患者に認められた副作用は、血中尿素増加 1 例 2 件で、いずれも重篤性は非重篤、転帰は回復であった。

投与開始前 eGFR (mL/min/1.73m²) 別の副作用発現率は、「<30」0% (0/1 例)、「30 ≤ <60」4.1% (5/122 例)、「60 ≤ <90」5.5% (9/165 例)、「90 ≤」3.1% (1/32 例) であった。軽度の腎機能障害患者 (eGFR:60 ≤ <90) と他の区分の患者との間で副作用発現率に大きな差はなかった。

肝機能障害を有する患者：肝機能障害を有する患者は 22 例であり、疾患の内訳は脂肪肝 16 例で、その他は 2 例以下であった。肝機能障害を有する患者の副作用発現率は 9.1% (2/22 例) であり、肝機能障害がない患者の副作用発現率 4.4% (13/298 例) に比べ大きな差は認められなかった。肝機能障害を有する患者に認められた副作用 2 件 (2 例) は、下痢、浮動性めまいで、いずれも重篤性は非重篤、転帰は回復・軽快であった。

投与開始前肝機能別の副作用発現率は、AST (IU/L) では、「<50」4.9% (15/309 例)、「50 ≤ <100」0% (0/8 例)、「100 ≤」0% (0/3 例) であり、ALT (IU/L) では、「<50」5.0% (15/300 例)、「50 ≤ <100」0% (0/16 例)、「100 ≤」0% (0/4 例) であった。「重度を除く肝機能障害患者 (AST : 50 ≤ <100、ALT : 50 ≤ <100)」で副作用が発現しておらず、問題点は認められなかった。

以上から、特別な背景を有する患者 (高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者) について、安全性において現時点で特段の問題はないと判断した。

機構は、申請者の説明を了承した (禁忌該当例への使用に関しては、「3.3 乳酸アシドーシス」及び「7.その他 (適正使用)」の項参照)。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された重篤な副作用は 163 例 219 件 (自発報告 139 例 188 件、文献・学会報告 13 例 17 件、医薬品等安全性情報報告 4 例 6 件、特定使用成績調査 4 例 5 件、その他 (関連会社からの連絡等) 3 例 3 件) であった。3 件以上報告された副作用は、乳酸アシドーシス 54 件、低血糖症 19 件、肝機能異常 11 件、横紋筋融解症 10 件、代謝性アシドーシス 8 件、下痢 7 件、食欲減退及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加、各 5 件、肝障害及び嘔吐、各 4 件、腎障害、腎不全、急性腎不全¹⁰、発疹及び意識消失、各 3 件であった。再審査申請時に「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用 (既知・重篤な副作用) は 134 例 158 件、「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用 (未知・重篤な副作用) は 49 例 61 件であった。

3-1. 使用上の注意から予測できる重篤な副作用

¹⁰ 再審査期間終了後 1 件を取下げ

使用上の注意から予測できる重篤な副作用（以下、既知・重篤な副作用）について、申請者は以下のように説明した。

主な既知・重篤な副作用は、乳酸アシドーシス 54 件、低血糖 19 件、肝機能異常 11 件、横紋筋融解症 10 件であった。乳酸アシドーシスについては、「3-3. 乳酸アシドーシス」の項で後述する。「低血糖」及び「肝機能障害、黄疸」は承認時より、「横紋筋融解症」については 2012 年 7 月に改訂を行い、いずれも「重大な副作用」の項に記載し注意喚起しており、現時点では特に対応をとる必要はないと考えるが、今後とも発現状況に留意していくこととする。

機構は、申請者の説明を了承した。

3-2. 使用上の注意から予測できない重篤な副作用

使用上の注意から予測できない重篤な副作用（以下、未知・重篤な副作用）について、申請者は以下のように説明した。

未知・重篤な副作用について、3 件以上認められた副作用は、アシドーシス関連副作用（乳酸アシドーシスを除く）10 件、腎不全関連副作用 7 件、腸閉塞関連副作用 4 件、意識消失関連副作用 3 件であった。

アシドーシス関連副作用（乳酸アシドーシスを除く）について、重篤な副作用として代謝性アシドーシス 8 件及びアシドーシス 2 件を報告した。また、非重篤なアシドーシス 1 件を収集した。これら 11 件の転帰は、回復又は軽快 8 件、不明 2 件、死亡 1 件であった。死亡例は、胸水、肺うっ血を伴う心不全及び腎不全を合併した 87 歳女性で、本剤投与翌日にアシドーシスを発症し、腎不全が悪化し死亡（死因：心不全）した症例であった。重篤な副作用が認められた症例はいずれも、乳酸アシドーシスのリスク要因（高齢、脱水、腎機能障害、造影剤併用等）があり、本剤以外の要因も考えられた。

腎不全関連副作用について、重篤な副作用として腎不全 3 件、急性腎不全 2 件及び腎前性腎不全 1 件を報告した。転帰は、回復・軽快 4 件、死亡 2 件であった。死亡例 2 例のうち 1 例（89 歳女性）は、本剤が投与され胸水貯留後に急性腎不全となり死亡した症例であるが、詳細情報が不明である。他の 1 例は、アシドーシスの死亡例と同一症例である。詳細情報不明の 1 件を除く 5 件は、いずれも本剤と腎不全関連副作用との関連性は否定できないが、4 件は乳酸アシドーシスあるいはアシドーシスを併発しており、1 件は造影剤腎症の可能性が考えられた。

腸閉塞関連副作用について、腸閉塞 2 件、イレウス及び麻痺性イレウス、各 1 件を報告した。いずれも重篤で、転帰は回復 2 件、死亡及び不明、各 1 件であった。死亡例は、胃瘻からの強制栄養を行っていた 87 歳女性で、本剤投与後乳酸アシドーシス・腸閉塞を発現した症例であった。腸閉塞は経管栄養に伴う偶発症であった可能性も考えられる。転帰死亡以外の 3 件は、他の要因（原疾患、入院による安静等の患者の状態、併用薬等）が考えられた。

意識消失関連副作用について、重篤な副作用として意識消失 2 件及び意識レベルの低下 1 件を報告した。また、非重篤な副作用として、意識レベルの低下 3 件及び意識消失 1 件を収集した。これら 7 件の転帰は回復 5 件、不明 2 件であった。いずれも低血糖に伴う事象ではなかった又は原因が不明であったため、未知の副作用と考えた。いずれも他の要因も考えられる、又は詳細情報が不明であった。

発現件数が3件以上の未知・重篤な副作用、致命的転帰に至ることが予測できない副作用については、いずれも本剤以外の要因も考えられる、詳細情報が不足している等の理由から、本剤との因果関係が明確でないため、現時点で特に対応をとる必要はないと考えるが、今後とも同種の情報の収集に努めたい。また、その他の発現件数が3件未満の未知・重篤な副作用（死亡、呼吸困難、血圧低下、低血糖性脳症等）についても、本剤以外の要因も考えられる、詳細情報が不足している、集積数が少ない等の理由から、現時点では特に対応をとる必要はないと考える。

未知・非重篤な副作用について、274例299件収集した。5件以上認められた副作用は、脱毛症18件、筋痙縮16件、感覚鈍麻15件、尿臭異常11件、口渇10件、頻尿・夜間頻尿7件、光線過敏性反応、皮膚臭異常、筋骨格硬直・筋緊張及び着色尿各6件、関節痛、振戦及び口の感覚鈍麻各5件であった。いずれも本剤以外の要因も考えられる、詳細情報が不足している、集積数が少ない等の理由から、現時点では特に対応をとる必要はないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

3-3. 乳酸アシドーシス

既知・重篤な副作用である乳酸アシドーシスの発現状況について、申請者は以下のように説明した。

再審査期間中に乳酸アシドーシス54件（54例）を報告した。転帰は、回復28例、軽快8例、未回復2例、死亡12例、不明4例であった。また、平成27年3月末までに97例（うち転帰死亡例は16例）が報告されており、このうち平成27年3月末までに報告が完了した81例（うち死亡例15例）について、発生傾向を検討した。

性別は、男性44例、女性36例、不明1例であった。発現時年齢の分布は、35～44歳3例、45～54歳9例、55～64歳16例、65～74歳26例、75～84歳17例、85歳以上9例、不明1例であった。乳酸アシドーシス発現時の1日投与量は、250mg4例、500mg22例、750mg16例、1000mg10例、1500mg19例、2000mg4例、2250mg4例、不明2例であった。81例のうち詳細不明の1例を除いた80例における、乳酸アシドーシスに関連する禁忌及び慎重投与に該当する症例は表1のとおりである。また、投与開始以降に患者の状態が急変して、禁忌又は慎重投与に該当する状態となったと考えられる症例は表2のとおりである。

表1：乳酸アシドーシスに係る禁忌・慎重投与該当例への投与状況（重複あり）

添付文書記載箇所	添付文書の記載内容	症例数（80例中の割合（%））
禁忌	中等度以上の腎機能障害	12（15%）
	透析患者（腹膜透析を含む）	3（4%）
	重度の肝機能障害	2（3%）
	ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓等心血管系、肺機能に高度の障害のある患者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態	17（21%）
	過度のアルコール摂取者	3（4%）
慎重投与	軽度の腎機能障害	14（18%）
	軽度～中等度の肝機能障害	8（10%）
	高齢者（65歳以上）	52（65%）
	高齢者（75歳以上）	26（33%）
	ヨード造影剤との併用	5（6%）
	利尿作用を有する薬剤との併用	30（38%）

透析3例を含む腎不全12例及び肝硬変2例は禁忌に該当する症例として抽出したが、その他の腎機能障害患者及び肝機能障害患者は、報告内容から重症度が不明のため、慎重投与に該当する症例として抽出した。

表2：投与開始後に乳酸アシドーシスに係る禁忌・慎重投与に該当する状態となった症例への投与状況（重複あり）

症例の状態	添付文書の記載内容	症例数（80例中の割合（%））
脱水	禁忌：脱水症、脱水症状が懸念される下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者	60例（75%）
急性の腎機能悪化	禁忌：中等度以上の腎機能障害、慎重投与：軽度の腎機能障害	41例（51%）
急性の肝機能障害	禁忌：重度の肝機能障害、慎重投与：軽度～中等度の肝機能障害	19例（24%）
感染症、敗血症、ショック	禁忌：重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者、ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓等心血管系、肺機能に高度の障害のある患者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態、慎重投与：感染症	19例（24%）
手術	禁忌：重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者	3例（4%）

症例の状態は、申請者の分類に基づく。

機構は、副作用自発報告、特定使用成績調査等において、禁忌に該当すると考えられる患者への本剤投与が散見されることも踏まえ、適正使用徹底のための情報提供活動を含めた乳酸アシドーシスのリスク最小化活動について、再審査期間中の実施状況及び今後の実施計画を説明するよう求めた。

申請者は以下のように説明した。

乳酸アシドーシスのリスク最小化活動として、添付文書に注意喚起されている事項の周知徹底を目的として、初回承認時より、医療従事者又は患者向け資材の配布、販売開始後1年間の情報提供の強化、関連学会での講演等を通して、適正使用の浸透を図ってきた。また、乳酸アシドーシスのリスク要因に関しては、平成23年6月には、重要な基本的注意に「脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがある」旨を、平成24年3月には警告に「特に75歳以上の高齢者では、本剤投与の適否を慎重に判断すること」等を追記し、注意を喚起している。さらに、脱水等の季節的な要因について夏季に注意喚起の周知を強化する等の対応を行ってきた。また、患者への処方時に、禁忌や慎重投与を確認するツールとして投与時チェックシートを作成し、販売開始時から医師に配布・活用依頼を行っている。

乳酸アシドーシスは0～8例/月のペースで継続的に報告されており、販売開始（平成22年5月）から平成27年3月末までの乳酸アシドーシス発現頻度は0.7～3.3人/10万人・年であり、海外における報告頻度3.3～9人/10万人・年と比べても高くはない。

高齢者、腎機能障害患者及び肝機能障害患者における定期的な肝機能・腎機能の検査の実施状況を把握するため、医師に対するWebアンケート調査（実施時期1回目：平成23年8月、2回目：平成24年2月、3回目：平成24年8月）及びレセプトデータベース調査（実施時期平成22年5月～平成24年10月）を実施した。Webアンケート調査について、回答者数は1回目346名、2回目311名、3回目282名であり、3回のアンケートで回答者の重複はなく、施設種類、診療科などに特に偏りはなかった。結果は、高齢者、腎障害患者に対する定期的な腎、肝臓機能の検査は、おおむね3ヶ月に一度以上の頻度で実施されていた。レセプトデータベース調査について、3ヶ月毎の腎機能・肝機能検査の未実施率と各時期の患者数の推移を検討した。本剤販売開始当初は定期的な検査の未実施率は約20%であったが、販売開始2年目頃の未実施率は7～12%まで低下し、高齢者では12%、腎機能障害合併患者では7%、肝機能障害合併患者8%であった。定期的な臨床検査の未実施率は低下しており、情報提供活動による効果が確認できたものとする。

以上より、乳酸アシドーシスに関しては、既に必要な注意喚起を行っており、新たな対応が必要なリスク要因は認められないと考える。しかしながら、食事摂取量、アルコール摂取、脱水状態、感染症等の患者の状態を観察しながら、常に本剤投与の適否を慎重に判断することが重要で

あり、適正使用に関する情報については、認識の低下を防ぎ、更なる浸透を図るために、今後も情報提供活動を継続して実施する必要があると考える。

機構は、以下のように考える。乳酸アシドーシスについて、新たな対応が必要なリスク要因は認められていないという申請者の説明は理解するが、現行の添付文書における注意喚起が遵守されず乳酸アシドーシスを発現している症例が散見されることから、禁忌を含めた適正使用に係る情報の周知が引き続き必要である。また、本剤投与開始後に禁忌、慎重投与に該当する状態になった症例も認められていることから、本剤投与開始後も腎機能や脱水状態等の患者の状態に注意が必要である旨、乳酸アシドーシスの初期症状が認められた場合は直ちに受診するよう患者に指導することが重要である旨の情報提供活動を引き続き継続する必要がある。

4. 相互作用

再審査期間中に、「使用上の注意」から予測できない、ヨード造影剤との相互作用が疑われる症例が1件報告されている。当該情報について、申請者は以下のように説明した。

当該症例は、下肢動脈閉塞の診断のためのCT造影検査終了当日にメトホルミン製剤投与を再開し、急性腎不全、低炭酸症を伴った重篤な代謝性アシドーシスを発現した症例である。詳細情報が入手不能であることから、本剤との関連性は判定困難であった。

機構は、本剤のヨード造影剤との相互作用については既に添付文書に記載されていることから、現時点で新たな対応が必要な問題は認められていないと判断した。

5. 重大な措置、海外からの情報

本剤は平成25年3月時点において100ヶ国以上で承認、販売されている。再審査期間中に、安全性に関する措置として、他社のメトホルミン製剤の海外措置が15件（添付文書改訂1件及びCLASSII回収14件）報告された。当該措置について、申請者は以下のように説明した。

添付文書改訂については、米国で、「使用上の注意」に発癌性、変異原性、生殖への障害に関する情報、授乳婦への投与情報の記載が指示されたものであるが、本剤の初回承認時に申請資料として提出済みであり、対応済みである。CLASSII回収についても、本剤との関連性はないため対応は不要である。

機構は、本剤の措置について現時点で新たな対応が必要な問題は認められていないと判断した。

6. 研究報告

再審査期間中に、本剤の安全性に関する研究報告5報が厚生労働省又は機構に報告された。これらについて申請者は以下のように説明した。

研究報告5報について検討を行った結果、現時点で特に対処をとる必要はないと考える。

1) インスリン抵抗性多嚢胞性卵巣症候群での合併症発症及び急遂分娩率上昇

メトホルミン療法を受けたインスリン抵抗性多嚢胞性卵巣症候群の妊娠症例で、合併症発症及び急遂分娩率が上昇したとの報告である。少数例での検討であり、詳細情報も不明である。

2) 長期メトホルミン使用男性患者での結腸直腸癌リスク上昇

英国の一般診療情報のデータベース（General Practice Research Database：GPRD）を用いた糖尿病患者のコホート内症例対照研究で、男性では、メトホルミンの長期使用は結腸直腸癌リスク上昇と関連する可能性があるとの報告である。リスクファクター等の調整が十分ではないこと、他の糖尿病治療薬を使用していたこと、併用薬について評価されていないこと、適応による交絡が存在した可能性も考えられる。

3) 2型糖尿病患者における心血管系疾患等へのメトホルミンの効果

2型糖尿病患者における心血管系疾患等へのメトホルミンの効果を検討するために、無作為化比較試験のメタアナリシスを行った結果、主要評価項目（全死因による死亡率及び心血管疾患による死亡）はメトホルミン投与により有意な影響は認められないが、メトホルミンとスルホニルウレア（SU）剤併用によりSU剤単剤と比べて死亡リスクが有意に上昇したとの報告である。解析対象とした試験数が限られていること、追跡期間が4ヶ月～10年間の試験が併合されていること、死亡や心血管系疾患に至った症例が少ないこと等、対象とした試験の質が十分でない等の課題がある。

4) 前立腺癌のリスク上昇

米国退役軍人省のデータベースを用いた研究で、スタチン系薬剤非併用下では、メトホルミン投与例ではSU剤投与例と比べて前立腺癌の発症リスクが上昇したとの報告である。本研究は、薬剤間の共変量の調整が適切に調整されていたかどうか不明であり、平均年齢がSU剤投与例より約5歳若いメトホルミン投与例では、PSAスクリーニング対象症例が多く含まれるため、前立腺癌の診断が多く行われた可能性がある。

5) 急性膵炎のリスク増加

南カリフォルニアの統合医療システムのデータを用いた後ろ向きコホート研究で、メトホルミンを含む5つの薬剤で急性膵炎のリスクの増加が認められたとの報告である。本研究では、手法等の詳細が不明であり、急性膵炎の発現に関する交絡因子の検討も十分ではない等の課題がある。

機構は、申請者の説明を了承した。

7. その他（適正使用）

機構は、本剤は妊婦又は妊娠している可能性のある婦人が禁忌に設定されているにもかかわらず、妊産婦への投与による新生児の副作用が報告されていることから、妊婦への投与について詳細な説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

再審査期間中に妊婦への投与として合計18例（特定使用成績調査①1例、自発報告14例、文献・学会報告2例、他剤の臨床試験1例）を収集した。本剤の使用理由は、2型糖尿病2例、糖尿病6例、妊娠性糖尿病1例、不妊治療1例、糖尿病及び不妊治療1例、多嚢胞性卵巣症候群1例、不明6例であった。

副作用が認められた症例は4例であり、うち2例（使用理由：2型糖尿病、糖尿病及び不妊治療各1例）は妊娠前に発現した非重篤な副作用（低血糖、下痢）が認められた症例であった。残り2例（使用理由：多嚢胞性卵巣症候群、糖尿病）は新生児に副作用（先天性心臓疾患、動脈管

開存症・聴覚障害)が認められた症例であったが、詳細不明な症例又は新生児の異常が報告されている併用薬の影響や偶発的な新生児障害の可能性も考えられた症例であり、本剤との関連は不明であった。

妊娠発覚後の本剤の投与状況は、すぐに中止 9 例、継続 3 例、不明 6 例であった。継続例 3 例のうち 2 例（使用理由：不妊治療及び不明各 1 例）はその後の投与状況は不明であった。残りの 1 例（使用理由：妊娠性糖尿病）は妊娠期間を通して本剤が使用されていたが、出生児の異常がなかったことが確認されている。

以上のことから、現時点で新たな対応をとる必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。妊婦への投与に関して、現時点で添付文書の改訂等の新たな対応が必要な問題は認められていないが、妊娠発覚後も本剤が継続して投与されている症例が認められる等、現行の本剤の適正使用に係る情報の周知が十分とは言えない。また、特定使用成績調査において、禁忌に該当すると考えられる腎機能障害患者及び肝機能障害患者等への投与が一定割合認められていることも踏まえると（「2. 特定使用成績調査の概要」の項参照）、禁忌を含めた本剤の適正使用に係る情報の周知徹底が必要と考える。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上