

**メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT 「トーワ」
メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT 「トーワ」
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東和薬品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。

東和薬品株式会社

メトホルミン塩酸塩錠250mg/500mgMT「トーワ」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「トーワ」 メトホルミン塩酸塩錠500mgMT「トーワ」	一般名	メトホルミン塩酸塩
承認取得者名	東和薬品株式会社	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	4	なし		なし	
低血糖	5				
消化器症状	6				
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	頁
通常の医薬品安全性監視活動	9
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	
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	頁
通常のリスク最小化活動	10
追加のリスク最小化活動	
医療関係者向け資材の提供	10
患者向け資材の提供	10

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 7 月 28 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所 : 大阪府門真市新橋町 2-11

氏 名 : 東和薬品株式会社

代表取締役社長 吉田 逸郎 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	2015 年 2 月 16 日	薬効分類	873962
再審査期間	該当せず	承認番号	①22700AMX00352000 ②22700AMX00793000
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 「トーワ」 ②メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT 「トーワ」		
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	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。 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 500~1500mg 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 2000mg までとする。		

<p>効能又は効果</p>	<p>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</p>
<p>承認条件</p>	<p>なし</p>
<p>備考</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・「先発医薬品：メトグルコ錠 250mg/500mg」に対する後発医薬品 ・メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「トーワ」は 2015 年 8 月 17 日に承認事項一部変更承認を取得 ・メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「トーワ」は 2015 年 8 月 12 日、メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「トーワ」は 2015 年 11 月 4 日に小児の用法・用量に関する承認事項一部変更承認を取得

変更の履歴

前回提出日

2015年12月9日

変更内容の概要：

1. 先発医薬品の再審査結果を踏まえ、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
2. 先発医薬品の再審査結果を踏まえ、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
3. 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

変更理由：

先発医薬品の医薬品リスク管理計画書の改訂に伴い改訂

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」「慎重投与」「重要な基本的注意」「相互作用」「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。<u>本剤においても製造販売後に乳酸アシドーシスに関連する副作用が報告されており、予後不良であることが多く、死亡に至った例も報告されているため。</u>また、先発医薬品において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>【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、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：</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」「相互作用」「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。</p>

低血糖

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」「その他の注意」の項で注意喚起されている。また、製造販売後に低血糖に関連する副作用が報告されており、重篤な症例も報告されているため。

成人での先発医薬品の臨床試験において、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。

また、先発医薬品において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、引き続き低血糖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「禁忌」「慎重投与」「重要な基本的注意」「相互作用」「重大な副作用」「その他の注意」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。

<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。また、製造販売後に消化器症状に関連する副作用が報告されており、重篤な症例も報告されているため。</p> <p>先発医薬品の臨床試験では、最も発現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>成人で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での発現割合が高い傾向が認められている。また、消化器症状により本剤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>【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、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>
	<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。 <p>1.医療関係者向け資材の作成、配布</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し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。</p>
<p>肝機能障害・黄疸</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「重大な副作用」の項で注意喚起されている。また、<u>本剤においても製造販売後に肝機能障害・黄疸</u>に関連する副作用が報告されているため。</p> <p>また、先発医薬品において肝機能障害・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>【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、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。</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。 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者及び患者に対し肝機能障害・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。</p>
<p>横紋筋融解症</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「重大な副作用」の項で注意喚起されている。また、製造販売後に横紋筋融解症に関連する副作用が報告されており、重篤な症例も報告されているため。</p> <p>また、先発医薬品において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>【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、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。</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。 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者及び患者に対し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。</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・学会情報及び外国措置報告等の収集・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の提供	
	<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】 副作用の発現又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"> ・初回の納入時及び脱水が懸念される時期の前に MR 又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"> ・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又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。
患者向け資材の提供	
	<p>【安全性検討事項】 乳酸アシドーシス、低血糖</p> <p>【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。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ MR 又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 <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又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		
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
医療従事者向け資材の作成と 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又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>
患者向け資材の作成と提供	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又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>