

薬機発第1094号
令和5年2月13日

厚生労働大臣 加藤 勝信 殿

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
理事長 藤原 康弘
(公 印 省 略)

医薬品の安全性に係る調査結果報告書

メトホルミン塩酸塩（販売名：メトグルコ錠 250mg、同錠 500mg）及びメトグルコ錠の後発医薬品について、独立行政法人医薬品医療機器総合機構法第15条第1項第5号ハに基づき調査を実施した結果、別紙の調査結果のとおりとすることが妥当と判断したので通知します。

以上

調査結果報告書

2023年2月9日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

I. 品目の概要

[一般名]	メトホルミン塩酸塩
[販売名]	別添1のとおり
[承認取得者]	別添1のとおり
[効能・効果]	別添1のとおり
[用法・用量]	別添1のとおり
[備考]	特になし
[調査担当部]	医薬品安全対策第一部

II. 今回の調査の概略

- メトホルミン塩酸塩製剤であるメトグルコ錠（以下、「本剤」）の製造販売承認（以下、「承認」）時（2010年）は、医薬品リスク管理計画指針¹が公表される前であったが、行政指導により本剤の「リスクマネジメントプラン」が作成された。2014年、本剤の小児に対する用法・用量に係る製造販売承認事項一部変更承認（以下、「一変承認」）時に、医薬品リスク管理計画（以下、「RMP」）が策定・公開された。
- 通例、承認条件として付与されるRMPは、再審査結果を受けて承認条件が満たされた場合、策定及び公開を終了している。一方、メトグルコ錠は再審査期間中に禁忌患者への投与が散見されたこと等から、2015年12月の再審査終了後もRMPの公開を継続することとされ、現在まで実施されている。また、2015年2月以降に承認された本剤の後発医薬品も、現在までRMPが公開されている。RMPに基づく追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け及び患者向け資料の情報提供を行った上で、年1回、乳酸アシドーシスの副作用報告状況の評価が行われている。
- 本剤のRMPは策定されてから対応が長期間にわたっており、今般、医療情報データベースシステム（Medical Information Database Network、以下「MID-NET[®]」）を用いた調査の結果（別添2）が得られたこと等から、本剤の承認取得者から、RMPに基づく追加のリスク最小化活動を必ずしもRMPに基づいて実施する必要性はなく、RMPの終了を提案する意見書（別添3）が提出された。
- 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、本剤及び本剤の後発医薬品に対するRMP対応の継続の要否に関する調査を行った。

¹ <https://www.pmda.go.jp/files/000145482.pdf>（最終確認日：2023年1月25日）

III. 今回の調査の経緯

1. 本剤及び本剤の後発医薬品の添付文書及び RMP の現在までの経緯

① 承認申請時の対応

メトホルミン塩酸塩（以下、「メトホルミン」）はビグアニド系糖尿病用薬であり、本邦では1961年1月に「糖尿病」を効能・効果、最高用量を1日1,500mgとする販売名メルビン錠250mg²等のメトホルミン含有医薬品（以下、「メトホルミン製剤」）が承認された。

1977年以降、本邦のメトホルミン製剤においては、スルホニルウレア剤が効果不十分な場合又は副作用等により使用不適当な場合に限る旨の効能・効果及び用法・用量に制限され、また、最高用量も1日750mgに減量され、さらに高齢者や腎機能障害患者への投与が禁忌とされた。

その後、海外における承認状況等から、本邦における効能・効果及び用法・用量の見直しが行われ、2010年1月20日、1日最高用量を2,250mgとするメトグルコ錠250mgが本邦で承認された。2012年8月16日にはメトグルコ錠500mgが本邦で承認された。

既存のメトホルミン製剤では高齢者、軽度の腎機能障害患者、及び軽度から中等度の肝機能障害患者が禁忌とされていたが、本剤の承認審査時に、国内臨床試験成績等から当該患者を本剤の禁忌とはせず、使用可能と判断した。一方、当該患者に対して定期的に検査等がなされていることを承認取得者が把握できるよう、本剤の承認時において「リスクマネージメントプラン」が作成され、医療機関向けの依頼文書や患者指導せんが作成された。

2014年8月29日、本剤について10歳以上の小児に対する用法・用量に係る一変承認がなされた。当該一変承認に係る審査の際に、本剤の医薬品リスク管理計画指針¹に基づくRMP案が提出され、一変承認後に本剤のRMPが公表された。

2015年2月16日、本剤の後発医薬品が本邦で承認され、2015年8月12日には後発医薬品についても小児に対する用法・用量に係る一変承認がなされた。後発医薬品の承認審査時において本剤同様にRMP案が提出され、一変承認後にRMPが公表された。

② 再審査時の対応

2015年12月24日、本剤の再審査報告書³が公表された。本剤の再審査期間中における乳酸アシドーシスの懸念について、機構は以下のとおり考察した。

- 添付文書における注意喚起が遵守されず（中等度以上の腎機能障害患者、過度のアルコール摂取者等、禁忌に該当する症例への投与が散見されること）、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、引き続き禁忌を含めた適正使用に係る情報の周知が必要である。

² 「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（平成12年9月19日付 医薬発第935号）に基づき、販売名をメルビン錠250mgに変更するための代替新規申請がなされ、平成20年12月3日に承認された。

³ http://www.pmda.go.jp/drugs_reexam/2015/P20151222001/400093000_22200AMX00234_A100_1.pdf（最終確認日：2023年1月25日）

- 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、引き続き、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継続する必要がある。

本剤の再審査における状況を踏まえ、本剤の RMP は継続され、RMP に基づきリスク最小化活動が現在まで実施されている。本剤の後発医薬品についても同様に RMP が現在も継続され、同様のリスク最小化活動が実施されている。

③ 中等度の腎機能障害患者の禁忌解除に係る添付文書改訂

2019年6月18日、米国やEUの状況、国内外の複数の診療ガイドライン、薬物動態臨床試験の結果等を踏まえ、中等度の腎機能障害患者（eGFR 30–60 mL/min/1.73m²）をメトホルミン製剤の禁忌とはせず使用可能とし、当該患者への投与時の注意喚起が添付文書に追加された。その後、機構は、中等度の腎機能障害患者に係る添付文書改訂の実臨床における影響を評価することを目的に、MID-NET[®]を用いて、添付文書改訂前後でのメトホルミン製剤の処方実態や乳酸アシドーシスの発現状況を比較する調査を行った（当該結果は別添2参照）。

2. 現在の RMP の設定状況

現在の RMP における安全性検討事項、並びに RMP における医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動は表1及び表2のとおりである。

表1. RMP における安全性検討事項

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
<ul style="list-style-type: none"> ・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 	なし	なし

表2. RMP における医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動

医薬品安全性監視活動	リスク最小化活動
通常の医薬品安全性監視活動 ・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）	通常のリスク最小化活動 ・電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加の医薬品安全性監視活動 該当せず	追加のリスク最小化活動 ・医療関係者向け資材の提供 ・患者向け資材の提供 ・乳酸アシドーシスの発現状況及びリスク因子等の年1回の検討、並びに医薬品医療機器総合機構への検討結果の報告

なお、本邦では、表3のとおりメトホルミンと他の糖尿病用薬との配合剤が承認されており、ビルダグリブチン/メトホルミン塩酸塩及びアログリブチン安息香酸塩/メトホルミン塩酸塩については承認時に RMP が承認条件として付与されたが、再審査が終了し、承認条件が満たされたことから、2023年1月25日現在 RMP は公開されていない。

表3. メトホルミンを含有する配合剤の RMP 状況

成分名	販売名	承認日	RMP 公開状況
ピオグリタゾン塩酸塩/メトホルミン塩酸塩	メタクト配合錠 LD、同配合錠 HD	2010年4月16日	承認時から RMP は策定されていない。
ビルダグリブチン/メトホルミン塩酸塩	エクメット配合錠 LD、同配合錠 HD	2015年9月28日	再審査終了に伴い、承認条件が満たされたため公開終了。
アログリブチン安息香酸塩/メトホルミン塩酸塩	イニシンク配合錠	2016年9月28日	再審査終了に伴い、承認条件が満たされたため公開終了。
アナグリブチン/メトホルミン塩酸塩	メトアナ配合錠 LD、同配合錠 HD	2018年9月21日	2023年1月25日時点で公開中

3. 本剤の承認取得者からの意見書について

2022年12月15日、本剤の承認取得者である住友ファーマ株式会社より、MID-NET[®]調査の結果を踏まえた意見書（メトグルコ錠の医薬品リスク管理計画書の取り扱いについて）が厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課及び医薬品医療機器総合機構医薬品安全対策第一部宛てに提出された。承認取得者の主な見解は以下のとおりであった。

- ① MID-NET[®]を用いた調査の結果から、メトホルミンによる乳酸アシドーシスの発現は、2019年6月の禁忌に係る添付文書改訂後に著しく増加していない。
- ② 2019年6月の禁忌に係る添付文書改訂後も乳酸アシドーシスの発現例数は増加していない。
- ③ 禁忌を解除した中等度の腎機能障害患者及びその他の禁忌又は慎重投与に該当する患者における新たな安全性上の懸念は認められなかった。

以上の見解を踏まえ、本剤の承認取得者から、医療関係者向け資材及び患者向け資材の情報提供及び乳酸アシドーシスの発現状況の把握は継続し、必要に応じた安全対策の検討も行うものの、本剤の RMP として実施することについては終了することが提案された。

IV. 機構における調査内容

機構は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構法（平成14年法律第192号）第15条第1項第5号ハの規定に基づき、本剤の販売開始時から現在に至るまでの乳酸アシドーシスの発現状況、及び III 3.項に示す本剤の承認取得者の見解の妥当性を検討し、本剤及び本剤の後発医薬品の RMP 策定の継続要否に関する調査を行った。

1. 本剤及び本剤の後発医薬品による乳酸アシドーシスの集積状況

承認取得者の見解②の妥当性の判断にあたり、機構は、本剤及び本剤の後発医薬品の投与

後に発生した乳酸アシドーシスの報告状況⁴を調査した。

本邦での乳酸アシドーシスの年度毎（当局報告受付日に基づく）の報告状況（データロクク日：2022年11月30日）は図1のとおりであった。また、本邦における2011年度から2022年度まで⁵の本剤及び本剤の後発医薬品の推定出荷量の推移も図1にて示した。

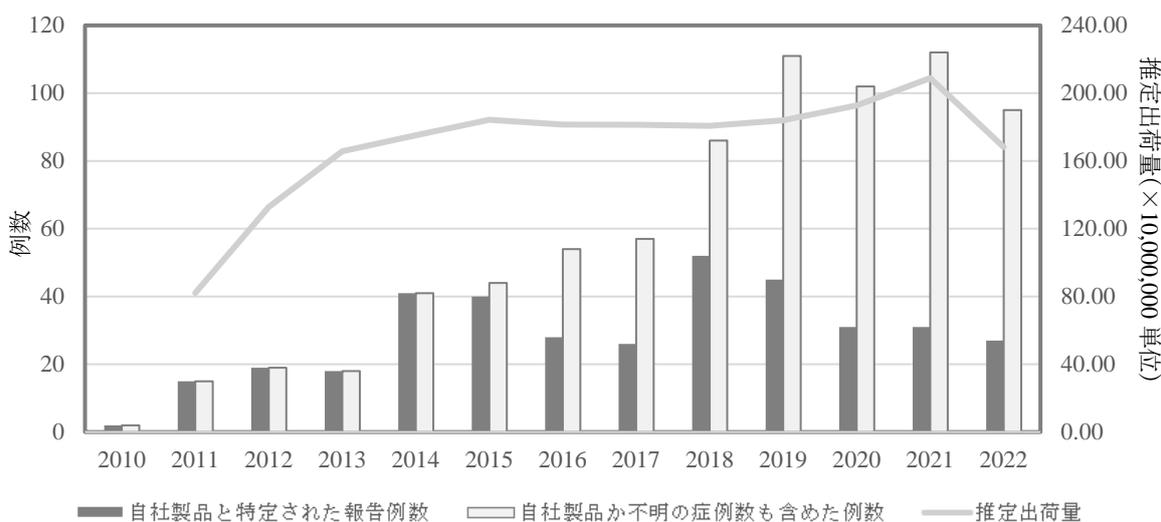


図1. 乳酸アシドーシスの報告数*及び推定出荷量**の推移

* 集計定義は脚注4を参照。

**Copyright© 2023 IQVIA., JPM 2011年5月-2022年12月をもとに自主分析/Calculated by PMDA based on May 2011-Dec 2022 JPM, 無断転載禁止/Reprinted with permission

本剤の販売開始以降、2015年にかけて推定出荷量は増加しており、その後も同程度の出荷量が維持されている。また、乳酸アシドーシス報告例のうち、各承認取得者により自社製品と特定された症例数は推定出荷量の増加に伴い2014年度まで増加する傾向が認められたが、その後は年間26～52例と概ね一定であり、特段の変動は認められなかった。

また、禁忌に係る添付文書改訂が行われた2019年以降、自社製品と特定された報告数、自社製品か不明の症例数も含めた例数ともに、大幅に報告数が増加する傾向は認められなかった。

2. 乳酸アシドーシス報告例における禁忌患者への投与状況

本剤の再審査において、禁忌に該当する患者への本剤投与により乳酸アシドーシスを発現した症例が散見されたこと、及び承認取得者の見解③の妥当性の判断にあたり、機構は、

⁴ 本剤又は本剤の後発医薬品の承認取得者が副作用名（MedDRA PT）「乳酸アシドーシス」として機構に報告した国内重篤副作用報告を対象とし、自社製品の使用例と特定された症例数、及び販売名情報を入手できず自社製品か不明の症例数を集計した。なお、2010年度のデータは本剤の販売開始日である2010年5月10日から2011年3月31日まで、2022年度のデータは2022年11月30日までとした。

⁵ 入手可能な情報から、2011年5月から2022年12月までのデータを対象とした。

本剤の発売開始以降における本剤及び本剤の後発医薬品投与後の乳酸アシドーシスの報告における禁忌患者⁶への投与状況を調査した。

再審査期間と直近における禁忌患者への投与状況を比較するため、主に、表4に示す3つの期間において、本剤及び本剤の後発医薬品の乳酸アシドーシスの報告例数、及び乳酸アシドーシスの報告例における禁忌患者への投与例数を調査した。

表4. 乳酸アシドーシスの発現状況の確認期間

	対象期間（当局報告受付日）		備考
(1)	2010年5月10日～2014年1月19日	（約3年7カ月）	本剤の販売開始以降、再審査期間中
(2)	2014年1月20日～2019年6月17日	（約4年6カ月）	本剤の再審査期間終了以降、禁忌事項に係る添付文書改訂まで
(3)	2019年6月18日～2022年11月30日	（約3年5カ月）	禁忌事項に係る添付文書改訂以降

年度毎（当局報告受付日に基づく）の乳酸アシドーシス報告例数（自社製品と特定された例数）、及び報告例のうち投与前に禁忌に該当する患者の報告数推移は図2のとおりであった。

<p>⁶ 項目</p> <p>重度の腎機能障害患者又は透析患者</p> <p>重度の肝機能障害患者</p> <p>心血管系、肺機能に高度の障害（ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓等）のある患者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態にある患者</p> <p>脱水症の患者又は脱水状態が懸念される患者（下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者、経口摂取が困難な患者等）</p> <p>重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者</p> <p>過度のアルコール摂取者</p>	<p>以下の項目のいずれかに該当する患者</p> <p>定義</p> <p>乳酸アシドーシス発現前に eGFR が 30 mL/min/1.73m² 未満の症例又は透析（腹膜透析を含む）を要する症例</p> <p>肝硬変（アルコール肝硬変を含む）を合併する症例</p> <p>以下のいずれかに該当する症例</p> <ul style="list-style-type: none"> ・心不全、慢性心不全、又はうっ血性心不全を合併する症例 ・乳酸アシドーシス発現以前に以下のいずれかを合併する症例：慢性閉塞性肺疾患、間質性肺炎、肺気腫合併肺線維症、慢性気管支炎、肺炎後遺症、睡眠時無呼吸症候群 <p>以下のいずれかに該当する症例</p> <ul style="list-style-type: none"> ・脱水により入院した症例 ・熱中症（炎天下/高温下の作業、ゴルフ）があった症例 ・下痢の持続が認められた症例 ・非経口摂取（胃ろう等）の症例 <p>以下のいずれかに該当する症例</p> <ul style="list-style-type: none"> ・敗血症及びショックを合併する症例 ・（緊急手術を除く）術前投与症例（手術前日に中止された症例を含む）、及び術後投与再開後に乳酸アシドーシスを発現した症例 ・乳酸アシドーシス発現前に重篤な外傷がある症例 <p>アルコール依存症又はアルコール中毒の症例</p>
---	---

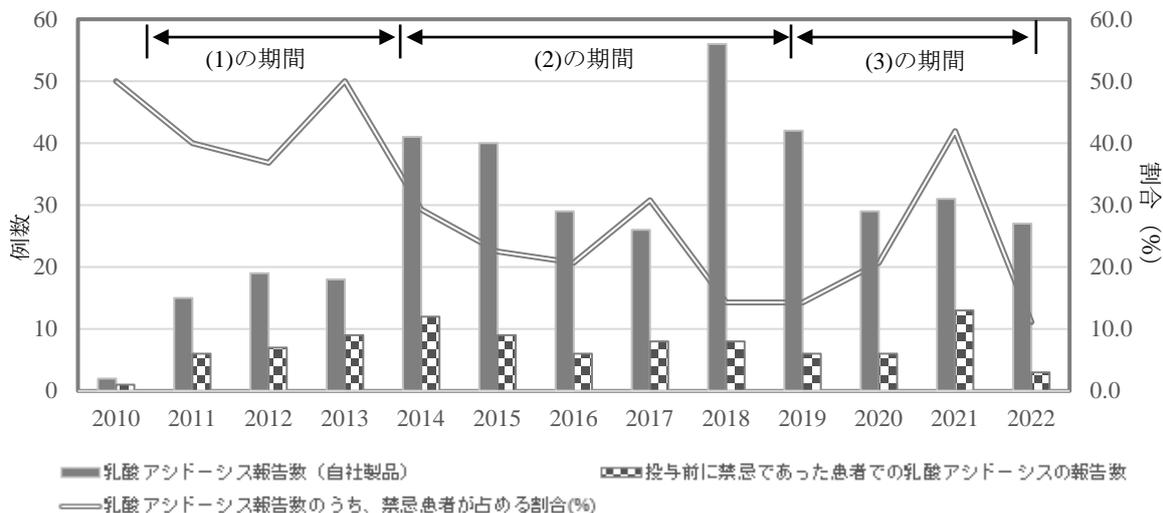


図 2. 乳酸アシドーシスの報告数及び禁忌患者への投与報告数

禁忌患者への投与により乳酸アシドーシスを発現した報告はいずれの年度においても 4～13 例であった。

各期間の乳酸アシドーシスの報告数、及び乳酸アシドーシスの報告例のうち、投与前に禁忌に該当した症例数は表 5 のとおりであり、再審査期間中は、乳酸アシドーシスの報告例数の 40%以上を占めていたが、再審査期間終了以降、その割合は減少した。

表 5. 各期間における乳酸アシドーシスの発現状況

	(1)	(2)	(3)
乳酸アシドーシスの報告数（自社製品）	53	194	128
投与前に禁忌に該当した症例数	23 (43.4%)	45 (23.2%)	29 (22.7%)

※ () は乳酸アシドーシスの発現例数に対する割合

なお、本剤の再審査時において、乳酸アシドーシスの発現状況の検討対象とされた 80 例⁷のうち、投与前に禁忌であった主な事例は、「心血管系、肺機能に高度の障害（ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓等）のある患者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態にある患者」（17 例（21.2%）、「中等度以上の腎機能障害」（12 例（15.0%））であった。また、慎重投与に該当する主な事例は、「高齢者（65 歳以上）」（52 例（65.0%）、「利尿作用を有する薬剤との併用」（30 例（37.5%）、「軽度の腎機能障害患者」（14 例（17.5%））であった。

これらの事例について、各対象期間における例数を集計した結果は、表 6 のとおりであった。なお、「中等度以上の腎機能障害」は「重度の腎機能障害」及び「中等度の腎機能障害」への投与として区別して集計した。

⁷ 本剤の再審査においては、2015 年 3 月 31 日までに当局副作用報告が完了した 80 例を検討対象とした。

表 6. 投与前に禁忌又は慎重投与であった患者における乳酸アシドーシスの発現状況

	(1)	(2)	(3)
乳酸アシドーシスの発現例数	53	194	128
心血管系、肺機能に高度の障害（ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓等）のある患者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態にある患者 ⁸	11 (20.8%)	16 (8.2%)	10 (7.8%)
投与前に重度の腎機能障害 ⁹ を合併した患者	4 (7.5%)	16 (8.2%)	5 (3.9%)
投与前に中等度の腎機能障害 ¹⁰ を合併した患者	15 (28.3%)	43 (22.2%)	6 (4.7%)
投与前に軽度の腎機能障害 ¹¹ を合併した患者	8 (15.1%)	24 (12.4%)	7 (5.5%)
高齢者（65歳以上） ¹²	34 (64.2%)	96 (49.5%)	57 (44.5%)
利尿作用を有する薬剤 ¹³ との併用	24 (45.3%)	50 (25.8%)	26 (20.3%)

※ () は乳酸アシドーシスの発現例数に対する割合

3. MID-NET[®]を用いた乳酸アシドーシスの発現調査について

MID-NET[®]調査の結果は別添2のとおりであり、主な結果は以下のとおりである。機構は、禁忌に係る添付文書改訂以降にメトホルミン製剤による乳酸アシドーシスの発現が著しく増加していないことを確認した。

- メトホルミン製剤が新規処方された中等度の腎機能障害患者における、初回処方時の1日処方量が通常を開始量（500mg以下）である患者の割合は、添付文書改訂後に高い傾向が認められた。
- 添付文書改訂後にメトホルミンが新規処方された中等度の腎機能障害患者において、乳酸アシドーシス及び高乳酸血症の発現は認められなかった。
- 添付文書改訂後にメトホルミンが新規処方された患者（腎機能障害の程度を問わない）において、改訂前よりも乳酸アシドーシス及び高乳酸血症の発現リスクは高い傾向が認められたものの、その発現数は限られていた。

4. 糖尿病治療におけるメトホルミン製剤の位置付けについて

機構は、乳酸アシドーシス等のメトホルミン製剤によるリスクの周知状況や、糖尿病用薬の使用状況の変遷に関する調査を行った。

ビッグアナイド系糖尿病用薬の投与による乳酸アシドーシスの発現を避けるために、適切な患者選択及び患者指導を行うよう、2012年に日本糖尿病学会は「ビッグアナイド薬の適正使用に関する Recommendation」を発出し、注意喚起を行った。当該 Recommendation は2016年に「メトホルミンの適正使用に関する Recommendation」として改訂された。

当該 Recommendation には、メトホルミン製剤投与時における乳酸アシドーシスのリスク

⁸ 脚注6の「心血管系、肺機能に高度の障害（ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓等）のある患者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態にある患者」と定義は同じ。

⁹ 乳酸アシドーシス発現前に eGFR が 30 mL/min/1.73m² 未満の症例又は透析を要する症例。

¹⁰ 乳酸アシドーシス発現前に eGFR が 30 mL/min/1.73m² 以上 60 mL/min/1.73m² 未満の症例。

¹¹ 乳酸アシドーシス発現前に eGFR が 60 mL/min/1.73m² 以上 90 mL/min/1.73m² 未満の症例。

¹² 乳酸アシドーシスの発現時の年齢が 65 歳以上の症例。

¹³ 利尿剤又は SGLT2 阻害剤を併用している症例。

因子（腎機能障害、脱水、シックデイ、過度のアルコール摂取等）、患者への指導内容等に関して注意喚起がなされている。

また、国内の標準的な教科書である内科学第 11 版（朝倉書店、2019）において、乳酸アシドーシスについてはビグアナイド系糖尿病用薬の副作用として知られている旨、メトホルミン製剤に関連した乳酸アシドーシスの大半が投与禁忌や慎重投与症例に対して投与された場合である旨が記載されている。

一方、糖尿病に対する薬物治療に関して、糖尿病診療ガイドライン 2019（日本糖尿病学会 編）において、本邦では第一選択薬を特に指定せず、病態に応じた薬剤選択が推奨されているが、糖尿病治療ガイド 2022-2023（日本糖尿病学会 編・著）においては、ビグアナイド系糖尿病用薬は血糖コントロール改善に際して体重が増加しにくいいため、過体重又は肥満を合併する 2 型糖尿病患者では第一選択となり、非肥満例にも有効である旨が記載されている。また、糖尿病標準診療マニュアル第 8 版（2013 年、日本糖尿病・生活習慣病ヒューマンデータ学会作成）では、糖尿病の薬物療法の第一選択としてビグアナイド系糖尿病用薬又はグリクラジド・グリメピドが推奨されていたが、同マニュアルの 2022 年版においては、第一選択としてビグアナイド系糖尿病用薬が推奨されている。

V. 調査の結果を踏まえた機構の判断

IV 項の調査により、機構は、以下の点を踏まえ、再審査がすでに終了した本剤に、今後とも RMP の運用を要求する必要性は低く、承認条件としての RMP の策定解除¹⁴に準じ、RMP を終了したいとする承認取得者の見解は受け入れ可能であると考え。したがって、本剤及び本剤の後発医薬品の RMP に基づく追加のリスク最小化活動を不要として差し支えないと考える。

- 再審査期間中に認められた懸念である「禁忌患者への投与による乳酸アシドーシスの報告」は現在も散見されるものの、再審査期間終了以降に、乳酸アシドーシスの報告数が増加している傾向や、禁忌患者への投与時の乳酸アシドーシスの報告数が大幅に増加している傾向は認められず、新たな安全性の懸念を認める状況とは言えないこと（図 1 及び図 2、並びに表 5 及び表 6 参照）。
- MID-NET[®]調査において、禁忌に係る添付文書改訂後、メトホルミン製剤が新規処方された中等度の腎機能障害患者への初回投与量の遵守傾向が認められ、また、中等度の腎機能患者において乳酸アシドーシスの発現は認められなかったことから、現在ではメトホルミン製剤が適切に投与されていることが示唆されること。
- メトホルミン製剤による乳酸アシドーシスは、本邦の標準的な教科書にも記載されており、医学薬学上公知の情報と考えられること。また、日本糖尿病学会が監修する「ビ

¹⁴ 本邦において、一般的に承認条件として RMP の策定が付与されている医薬品については、RMP 上のリスクやリスク最小化の資材の情報が医療現場に十分浸透しているか、新たな安全性の懸念がないか、既存のリスクの発現状況に大幅な変化がないか等を評価したうえで、問題がないことが確認された場合、RMP の策定が解除される
<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0003.html>（最終確認日：2023 年 1 月 25 日）

グアナイド薬の適正使用に関する Recommendation」が、再審査期間終了後に「メトホルミンの適正使用に関する Recommendation」に改訂される等、再審査期間終了以降、最新の知見を踏まえたメトホルミン製剤の安全性の周知がなされ、医療現場で認識されていること。

- 本剤及び本剤の後発医薬品の乳酸アシドーシスに関する安全性の懸念は、これまでも承認取得者による情報提供が実施されており、今後も承認取得者による情報提供が継続されること。

なお、本剤及び本剤の後発医薬品の承認取得者においては、RMP を終了した場合であっても引き続き情報提供の実施と報告状況に留意し、発現状況の変化等、新たな安全性の懸念が生じた場合には、速やかに安全対策措置の検討、実施を行う必要があると考える。

以上

別添 1.調査対象医薬品

販売名	承認取得者
メトグルコ錠 250mg、同錠 500mg	住友ファーマ株式会社
メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT 「DSEP」、同錠 500mgMT 「DSEP」	第一三共エスファ株式会社
メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT 「DSPB」、同錠 500mgMT 「DSPB」	住友ファーマプロモ株式会社
メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT 「JG」、同錠 500mgMT 「JG」	日本ジェネリック株式会社
メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT 「TE」、同錠 500mgMT 「TE」	トーアエイヨー株式会社
メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT 「VTRS」、同錠 500mgMT 「VTRS」	マイラン EPD 合同会社
メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT 「トーワ」、同錠 500mgMT 「トーワ」	東和薬品株式会社
メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT 「ニプロ」、同錠 500mgMT 「ニプロ」	ニプロ株式会社
メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT 「三和」、同錠 500mgMT 「三和」	株式会社三和化学研究所
メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT 「日医工」、同錠 500mgMT 「日医工」	日医工株式会社
メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT 「明治」、同錠 500mgMT 「明治」	MeijiSeika ファルマ株式会社
メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT 「TCK」、同錠 500mgMT 「TCK」	辰巳化学株式会社

[効能・効果]	[用法・用量]
<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>	<p>〈2 型糖尿病〉</p> <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 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。</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</p>

[効能・効果]	[用法・用量]
<p>○多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、多嚢胞性卵巣症候群の生殖補助医療における調節卵巣刺激</p> <p>ただし、肥満、耐糖能異常、又はインスリン抵抗性のいずれかを呈する患者に限る。</p>	<p>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。</p> <p>〈多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発〉</p> <p>他の排卵誘発薬との併用で、通常、メトホルミン塩酸塩として500mgの1日1回経口投与より開始する。患者の忍容性を確認しながら増量し、1日投与量として1,500mgを超えない範囲で、1日2～3回に分割して経口投与する。なお、本剤は排卵までに中止する。</p> <p>〈多嚢胞性卵巣症候群の生殖補助医療における調節卵巣刺激〉</p> <p>他の卵巣刺激薬との併用で、通常、メトホルミン塩酸塩として500mgの1日1回経口投与より開始する。患者の忍容性を確認しながら増量し、1日投与量として1,500mgを超えない範囲で、1日2～3回に分割して経口投与する。なお、本剤は採卵までに中止する。</p>

MID-NET®を用いた調査結果の概要

2022年12月9日

調査・研究の名称	MID-NET®を用いたメトホルミンの添付文書改訂の影響に関するデータベース調査
調査対象品目	<ul style="list-style-type: none"> ■ メトホルミン塩酸塩を有効成分とする単剤及び配合剤（以下、「メトホルミン」）
調査背景	<ul style="list-style-type: none"> ■ 1970年代にフェンホルミン塩酸塩で乳酸アシドーシスによる死亡例が報告されてから、乳酸アシドーシスのリスクを最小化する目的で、国内外のメトホルミンの添付文書（以下、「注意事項等情報」）には、対象患者、投与量等を制限する注意喚起がなされてきた。 ■ 2016年4月に米国食品医薬品局、同年10月に欧州医薬品庁は、腎機能障害患者におけるメトホルミンの投与制限を見直し、軽度から中等度の腎機能障害患者でメトホルミンの投与を可能とし、禁忌を推算糸球体濾過量（eGFR[mL/min/1.73 m²]）が30未満の患者に限定するとともに、軽度から中等度の腎機能障害患者に投与する際の注意をメトホルミンの注意事項等情報に追加した。 ■ 本邦では、2019年6月18日にメトホルミンの注意事項等情報において、主に以下の点が改訂された。 <ul style="list-style-type: none"> • 禁忌の対象が中等度以上の腎機能障害患者（eGFR < 60）から重度の腎機能障害患者（eGFR < 30）に限定され、中等度の腎機能障害患者（30 ≤ eGFR < 60）に対してもメトホルミンの投与が可能となった。 • 用法・用量に関連する使用上の注意が新設され、中等度の腎機能障害患者（30 ≤ eGFR < 60）に対し、下記の内容が注意喚起された。 <ul style="list-style-type: none"> ➤ 投与は少量より開始すること。 ➤ 投与中はより頻回に腎機能（eGFR等）を確認する等、慎重に経過を観察し、投与の適否及び投与量の調節を検討すること。 ➤ 1日最高投与量は、45 ≤ eGFR < 60の患者では1,500 mg、30 ≤ eGFR < 45の患者では750 mgを目安とすること。 ■ 注意事項等情報改訂後の実臨床におけるメトホルミンの適正使用状況は、定量的に評価されていない。
調査目的	メトホルミンが処方された患者、主に中等度の腎機能障害患者（30 ≤ eGFR < 60）を対象に、メトホルミンの注意事項等情報改訂前後で処方実態や乳酸アシドーシスの発現状況を比較することにより、注意事項等情報の改訂の影響を評価する。
MID-NET®の選定理由とデータ期間	<p>選定理由：臨床検査値を指標とした評価を実施するために選択。</p> <p>データ期間：2009年1月1日～2020年3月31日。 データ期間に利用可能であったMID-NET®協力医療機関（10拠点22病院）のデータを利用</p>
調査方法の概略	<ul style="list-style-type: none"> ■ 調査デザイン：コホートデザイン ■ 調査対象集団： <p>2016年5月12日[†]から2020年3月31日までの期間（組入れ期間）において、メトホルミンが新規処方された患者を対象とし、注意事項等情報が改訂された2019年6月18日より前（以下、「改訂前」）又は後（以下、「改訂後」）の期間で患者を分類した。また、評価の参考とするため、改訂後の期間にジペプチジルペプチダーゼ</p>

-4 阻害薬を有効成分とする単剤及び配合剤（以下、「DPP-4 阻害薬」）が新規処方された中等度の腎機能障害患者も対象とした。なお、メトホルミンと DPP-4 阻害薬の併用及びその配合剤が新規処方された患者は対象から除外し、医薬品の新規処方については初回処方前 180 日間に対象とする医薬品の処方がないことと定義した。

なお、メトホルミンの適正使用に関する Recommendation の改訂（2016 年 5 月 12 日）に伴い、注意事項等情報の改訂前からメトホルミンの処方実態が変化していたかを確認する目的で、副次的に 2013 年 5 月 1 日から 2020 年 3 月 31 日の期間における全てのメトホルミンの処方（新規処方か否かを問わない）を対象とした解析も実施した。

†：2016 年 5 月 12 日に日本糖尿病学会がメトホルミンの適正使用に関する Recommendation を改訂し、腎機能に関するメトホルミンの投与禁忌の対象を eGFR が 30 未満の患者とする旨を公表していることを踏まえ、当該日を組入れ期間の開始日とした。

■ 腎機能障害の定義：

腎機能は eGFR にて定義し、中等度の腎機能障害を eGFR が 30 以上 60 未満と設定した。患者ごとの腎機能は、初回処方前 180 日間のうち最も初回処方日に近い検査日（初回処方日を含む）の検査値を用いた。

■ アウトカム：

乳酸アシドーシスについては、臨床検査値を用いて、血中乳酸濃度が 45 mg/dl 以上かつ pH が 7.35 未満と定義し、この定義を同日に満たした検査日を乳酸アシドーシスの発現日とした。また、高乳酸血症についても、臨床検査値を用いて、血中乳酸濃度が 36 mg/dl 以上と定義し、この定義を満たした日を高乳酸血症の発現日とした。

■ 追跡期間：

メトホルミン又は DPP-4 阻害薬が新規処方された日の翌日を起点として、①処方継続期間[‡]の終了日に医薬品の飲み残し等を考慮して 30 日を加えた日、②データ期間における最終の診療記録日、③アウトカムの発現日、④2019 年 6 月 17 日（改訂前のみに適用）又は⑤メトホルミンが新規処方された患者においては DPP-4 阻害薬の処方日（DPP-4 阻害薬が新規処方された患者においてはメトホルミンの処方日）のうち、最も早い日までの期間とした。

‡：先行する処方期間の終了日と後続の処方期間の開始日が 30 日未満の場合に、処方が継続しているとみなして連結した期間

■ 解析項目及び方法：

<2016 年 5 月 12 日から 2020 年 3 月 31 日までの期間にメトホルミンが新規処方された患者を対象とした解析>

- メトホルミンが新規処方された患者数及びそれに占める中等度の腎機能障害患者の割合を月ごとに算出した。
- メトホルミンが新規処方された中等度の腎機能障害患者において、メトホルミンの初回処方時の 1 日処方量（mg）を集計した。
- メトホルミンが新規処方された中等度の腎機能障害患者を対象に、乳酸アシドーシス及び高乳酸血症について、改訂前後の発現数等を集計した。また、改訂後に DPP-4 阻害薬が新規処方された中等度の腎機能障害患者を対象に、同様の集計を実施した。

<2013年5月1日から2020年3月31日の期間における全てのメトホルミンの処方（新規処方か否かを問わない）※を対象とした解析>

- 全てのメトホルミンの処方件数（新規処方か否かを問わない）に占める中等度の腎機能障害患者（ $30 \leq \text{eGFR} < 60$ ）に対する処方[§]件数の割合を月ごとに算出した。
- 2016年5月12日から2020年3月31日の期間における中等度の腎機能障害患者（ $30 \leq \text{eGFR} < 60$ ）に対する処方[§]（新規処方か否かを問わない）を対象として、1日最高投与量の目安量（ $45 \leq \text{eGFR} < 60$ の場合：1,500 mg、 $30 \leq \text{eGFR} < 45$ の場合：750 mg）を超えた処方件数の割合を中等度の腎機能障害の程度別に、注意事項等情報改訂前後で算出した。

※：DPP-4阻害薬と同日の処方は除外した。

§：中等度の腎機能障害患者に対する処方は、当該処方前180日間のうち最も処方日に近い検査日（処方日を含む）の検査値を用いて特定した。

調査結果の概略

<処方状況について>

- 2016年5月12日から2020年3月31日にメトホルミンが新規処方された患者（腎機能障害の程度を問わない）は5,874人（改訂前：4,702人、改訂後：1,172人）であり、そのうち中等度の腎機能障害患者は1,145人（改訂前：914人、改訂後：231人）であった。月ごとのメトホルミンが新規処方された患者数（腎機能障害の程度を問わない）は、いずれの月においても約100-150人程度で推移しており、中等度の腎機能障害患者の割合は10-30%程度であった（図1）。
- 2013年5月1日から2020年3月31日におけるメトホルミンの処方件数（新規処方か否か及び腎機能障害の程度を問わない）に占める中等度の腎機能障害患者に対する処方の割合は、いずれの月においても20-30%程度であった。なお、DPP-4阻害薬と同日の処方を含めた集計においても、当該処方割合は20-30%程度と同様であった。

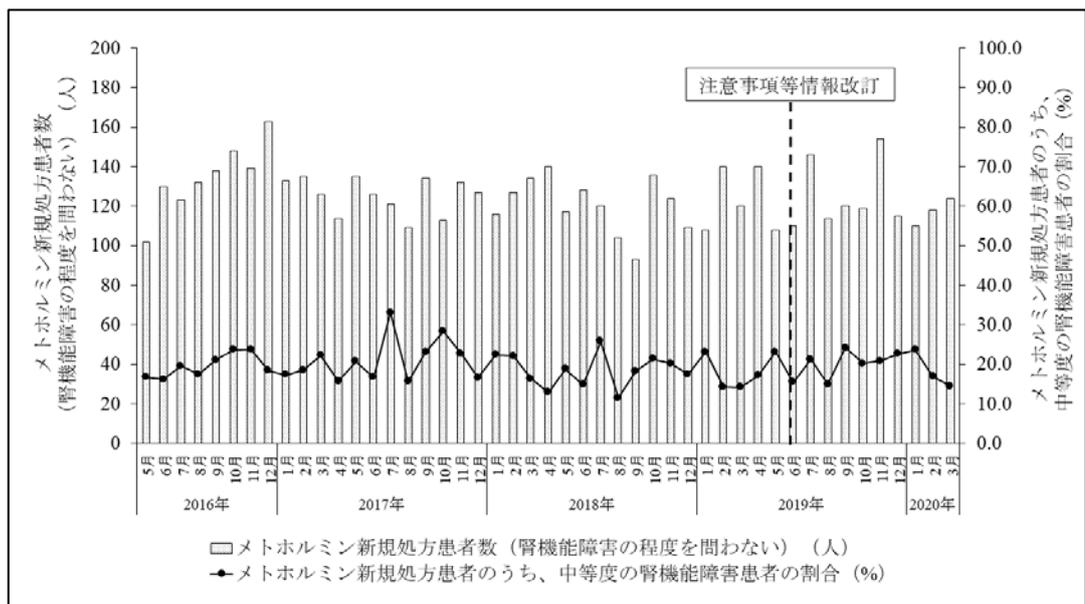


図1. メトホルミン新規処方患者数（腎機能障害の程度を問わない）及びそれに占める中等度の腎機能障害患者の割合

- メトホルミンが新規処方された中等度の腎機能障害患者において、注意事項等情報の改訂前後で、男性の割合はそれぞれ 58.0%及び 66.7%、65 歳以上の患者の割合は、それぞれ 73.7%及び 73.2%であった。また、改訂後に DPP-4 阻害薬が新規処方された中等度の腎機能障害患者において、男性の割合が 63.9%、65 歳以上の患者の割合は 89.5%であった。
- メトホルミンが新規処方された中等度の腎機能障害患者 ($45 \leq \text{eGFR} < 60$) において、500 mg 以下で初回処方された患者の割合は、改訂前後で、それぞれ 63.8% 及び 68.7%であった (表 1 (A))。また、メトホルミンが新規処方された中等度の腎機能障害患者 ($30 \leq \text{eGFR} < 45$) において、500 mg 以下で初回処方された患者の割合は、改訂前後で、それぞれ 65.2%及び 75.5%であった (表 1 (B))。

表 1. メトホルミンが新規処方された中等度の腎機能障害患者の初回処方時の 1 日処方量

1 日処方量	改訂前		改訂後	
	患者数 (人)	割合 (%)	患者数 (人)	割合 (%)
(A) $45 \leq \text{eGFR} < 60$	716	100.0	182	100.0
0 mg < 処方量 \leq 500 mg	457	63.8	125	68.7
500 mg < 処方量	259	36.2	57	31.3
(B) $30 \leq \text{eGFR} < 45$	198	100.0	49	100.0
0 mg < 処方量 \leq 500 mg	129	65.2	37	75.5
500 mg < 処方量	69	34.8	12	24.5

- 2016 年 5 月 12 日から 2020 年 3 月 31 日の期間における中等度の腎機能障害患者に対するメトホルミンの処方 (新規処方か否かを問わない) に基づく集計で、中等度の腎機能障害患者 ($45 \leq \text{eGFR} < 60$) で、1 日の最高投与量の目安量 (1,500 mg) を超えた処方の割合は改訂前後でそれぞれ 5.1%及び 6.4%、投与上限量 (2,250 mg) を超えた処方の割合は改訂前後でともに 0.2%未満[¶]であった。同様に中等度の腎機能障害患者 ($30 \leq \text{eGFR} < 45$) で、1 日の最高投与量の目安量 (750 mg) を超えた処方の割合は、改訂前後でそれぞれ 32.5%及び 33.7%、750 mg を超え 1,500 mg までの処方の割合は、改訂前後でそれぞれ 30.1%及び 31.3%、投与上限量 (2,250 mg) を超えた処方の割合は、改訂前後でそれぞれ 0.2%未満[¶] 及び 0.6%未満[¶]であった。なお、DPP-4 阻害薬と同日の処方を含めた集計においても、1 日の最高投与量に関する処方傾向は上記の結果と同様であった。
[¶] : MID-NET[®]の公表基準に基づき 10 例未満の集計値が特定できないようマスクしている。

< 乳酸アシドーシス及び高乳酸血症の発現状況について >

- メトホルミンが新規処方された中等度の腎機能障害患者 ($30 \leq \text{eGFR} < 60$) において、改訂前後を問わず、乳酸アシドーシスの発現は認められなかった。なお、高乳酸血症については、改訂前に 10 人未満で認められたものの、改訂後では認められなかった (表 2 (A))。
- メトホルミンが新規処方された患者 (腎機能障害の程度を問わない) において、乳酸アシドーシス又は高乳酸血症は改訂前後で、いずれも 10 人未満で認められた (表 2 (B))。当該患者における改訂前に対する改訂後の乳酸アシドーシス及び高乳酸血症の性・年齢調整済み発現率比は、いずれも 1 より高いものの、

95%信頼区間の下限は0.5未満であった。

- 改訂後にDPP-4阻害薬が新規処方された中等度の腎機能障害患者 ($30 \leq \text{eGFR} < 60$) において、乳酸アシドーシス又は高乳酸血症は、いずれも10人未満で認められた(表2(C))。

表2. 調査対象集団における乳酸アシドーシス及び高乳酸血症の発現状況

	患者数 (人)	総人年 (人年)	アウトカム 発現数(人)
(A) メトホルミンが新規処方された中等度の腎機能障害患者 ($30 \leq \text{eGFR} < 60$)			
乳酸アシドーシス			
改訂前	914	539.52	0
改訂後	231	55.17	0
高乳酸血症			
改訂前	914	539.41	<10
改訂後	231	55.17	0
(B) メトホルミンが新規処方された患者 (腎機能障害の程度を問わない)			
乳酸アシドーシス			
改訂前	4,702	2,981.48	<10
改訂後	1,172	299.52	<10
高乳酸血症			
改訂前	4,702	2,980.62	<10
改訂後	1,172	299.52	<10
(C) 改訂後にDPP-4阻害薬が新規処方された中等度の腎機能障害患者 ($30 \leq \text{eGFR} < 60$)			
乳酸アシドーシス			
	1,268	259.69	<10
高乳酸血症			
	1,268	259.50	<10

MID-NET®の公表基準に基づき10例未満の集計値が特定できないようマスクしている。また、同様の理由からアウトカムの発現率についても記載を省略している。

各検査(eGFR、HbA1c及び血中乳酸濃度)に関して、(B)の患者集団における追跡期間中の実施頻度は注意事項等情報の改訂前後で大きな差異はなかった(各検査の実施患者の割合(%)は改訂前で82.24%、65.99%及び1.66%、改訂後で77.56%、58.28%及び1.54%であった。また、90人日あたりの各検査実施回数は改訂前で2.18、1.47及び0.01、改訂後で2.85、1.43及び0.02であった)。

■ 結果を踏まえた考察:

- メトホルミンが新規処方された中等度の腎機能障害患者 ($30 \leq \text{eGFR} < 60$) の割合は改訂前後で同程度であり(図1)、改訂後に中等度の腎機能障害患者 ($30 \leq \text{eGFR} < 60$) に対してメトホルミンの新規処方された患者の割合が増加している傾向は認められなかった。また、メトホルミンの処方件数(新規処方か否か及び腎機能障害の程度を問わない)に占める中等度の腎機能障害患者に対する処方の割合についても、メトホルミンの適正使用に関するRecommendation及び注意事項等情報の改訂前後で同程度であった。したがって、中等度の腎機能障害患者 ($30 \leq \text{eGFR} < 60$) へのメトホルミンの処方割合に対する注意事項等情報の改訂の影響は大きくないと考えられた。
- メトホルミンが新規処方された中等度の腎機能障害患者 ($30 \leq \text{eGFR} < 60$) における初回処方時の1日処方量が通常を開始量(500mg)以下である患者の割合は、改訂後に高い傾向が認められ(表1)、投与は少量より開始する旨を新たに注意喚起したことが、処方行動に一定程度影響した可能性が示唆された。
- 中等度の腎機能障害患者 ($45 \leq \text{eGFR} < 60$) に対するメトホルミンの処方(新規処方か否かを問わない)の多くは、注意事項等情報に記載された1日最高投与量の目安量(1,500mg)以下であり、当該処方の割合は改訂前後で変化がなか

った。一方、中等度の腎機能障害患者 ($30 < \text{eGFR} < 45$) に対する処方において、1日最高投与量の目安量 (750 mg) を超えた処方が改訂前後でいずれも 30% 程度認められたものの、750 mg を超えた処方の多くは中等度の腎機能障害患者 ($45 \leq \text{eGFR} < 60$) における目安量である 1,500 mg 以下の処方であった。中等度の腎機能障害患者 ($30 < \text{eGFR} < 45$) に対して、患者の状態も考慮しながら、750 mg を超えるものの、主に中等度の腎機能障害患者 ($45 \leq \text{eGFR} < 60$) に対する目安量を超えない範囲で処方量が調節される場合があると考えられた。

- 以下の点から、注意事項等情報の改訂後にメトホルミンによる乳酸アシドーシスの発現は、著しく増加していないと考えられる。ただし、本調査は改訂後の早期の段階における影響を確認する目的で実施した調査であり、改訂後のデータ期間が9カ月で患者数が少なく、患者の追跡期間も短かった（メトホルミンが新規処方された患者（腎機能障害の程度を問わない）において、改訂前：約7.6カ月（中等度の腎機能障害患者 ($30 \leq \text{eGFR} < 60$) では約7.1カ月）、改訂後：約3.1カ月（中等度の腎機能障害患者 ($30 \leq \text{eGFR} < 60$) では約2.9カ月））点に留意する必要がある。
 - 改訂後にメトホルミンが新規処方された中等度の腎機能障害患者 ($30 \leq \text{eGFR} < 60$) において、乳酸アシドーシス及び高乳酸血症の発現は認められなかったこと。
 - 改訂後にメトホルミンが新規処方された患者（腎機能障害の程度を問わない）において、改訂前よりも乳酸アシドーシス及び高乳酸血症の発現リスクは高い傾向が認められたものの、その発現数が限られており、性・年齢調整済み発現率比の信頼区間の下限は0.5未満であったこと。
- なお、本調査で認められた結果については、データベース上で特定された処方量と実際の服用量とは一致していない可能性があること、他の潜在的な交絡因子（例：脱水等の併存疾患、他の併用薬等）が結果に影響を与えている可能性が否定できないこと等の一定の限界があることにも留意が必要である。

意 見 書

2022 年 12 月 9 日

厚生労働省 医薬・生活衛生局 医薬安全対策課 御中
医薬品医療機器総合機構 医薬品安全対策第一部 御中

住友ファーマ株式会社
安全管理責任者 黒田 倫江

メトグルコ錠の医薬品リスク管理計画書の取り扱いについて

メトグルコ錠（以下、本剤）では、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成 24 年 4 月 11 日付、薬食安発 0411 第 1 号、薬食審査発 0411 第 2 号）の発出により、医薬品リスク管理計画書（以下、RMP）の制度が運用開始される以前の 2010 年 5 月の販売開始時から、リスクマネジメントプランを策定し、その後は上記通知に基づき RMP を策定、公表して参りました。本剤では RMP の策定は承認条件となっておらず、また、2014 年 1 月の再審査期間終了後も RMP を継続し、主として乳酸アシドーシスの発現状況について定期報告書を作成して年 1 回提出しております。

本剤を含むメトホルミン製剤では、2019 年 6 月に中等度腎機能障害患者の禁忌を解除する添付文書改訂を実施しましたが、今般、医薬品医療機器総合機構にて「MID-NET を用いたメトホルミンの添付文書改訂の影響に関するデータベース調査」が実施され、当該添付文書改訂前後 2020 年 3 月末までのデータでの乳酸アシドーシスの発現状況の比較により添付文書改訂の影響が評価されました。その結果から、メトホルミンによる乳酸アシドーシスの発現は、添付文書改訂後に著しく増加していないと考えられました。

また、2022 年 7 月、医薬品医療機器総合機構医薬品安全対策第一部より、乳酸アシドーシスの発現状況に係る照会事項を受領し、本剤発売開始から 2022 年 3 月末までに当社が入手した国内副作用情報を用いて本剤の再審査期間前後及び 2019 年の添付文書改訂前後での乳酸アシドーシスの発現状況を評価した結果、2019 年 6 月の添付文書改訂後も乳酸アシドーシスの発現例数は増加しておらず、禁忌を解除した中等度の腎機能障害患者及びその他の禁忌又は慎重投与に該当する患者における新たな安全性上の懸念は認められなかったことを報告しました。

以上より、添付文書改訂後も本剤投与患者での乳酸アシドーシスの発現の増加はみられず、安全性上の新たな懸念も認められないことから、RMP に基づく医療従事者向け及び患者向け資材の情報提供を行った上での年 1 回の乳酸アシドーシスの副作用報告状況の評価は不要と考え、本剤の RMP を終了することを提案いたします。なお、RMP 終了後も、本剤の適正使用のため、医療関係者向け資材及び患者向け資材の提供を継続すると共に、通常の医薬品安全性監視活動の中で乳酸アシドーシスの発現状況を把握し、必要に応じて安全対策を検討して参ります。

以上