

メトアナ配合錠LD/HD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株式会社三和化学研究所にあります。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。

株式会社三和化学研究所

メトアナ配合錠LD/HDに係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	メトアナ配合錠 LD メトアナ配合錠 HD	有効成分	アナグリプチン/ メトホルミン塩酸塩
製造販売業者	株式会社三和化学研究所	薬効分類	87396
	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	3	重篤な皮膚障害	8	腎機能障害患者への投与時の安全性	11
低血糖	3	類天疱瘡	8		
腸閉塞	4	感染症	9		
急性膵炎	5	悪性腫瘍	9		
肝機能障害・黄疸	5				
横紋筋融解症	6				
消化器症状	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の概要	頁
通常の医薬品安全性監視活動	12
追加の医薬品安全性監視活動	
一般使用成績調査	12
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
なし	

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要	頁
通常のリスク最小化活動	13
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（投与時チェックシート）の作成及び提供	13
患者向け資材（メトアナ配合錠 LD・HDを服用される患者さんへ）の作成及び提供	13

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17日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所 : 愛知県名古屋市東区東外堀町 35 番地

氏名 : 株式会社三和化学研究所

代表取締役社長 秦 克美 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	2018年9月21日	薬効分類	87396
再審査期間	4年	承認番号	①23000AMX00819000 ②23000AMX00820000
国際誕生日	2012年9月28日		
販売名	①メトアナ配合錠 LD ②メトアナ配合錠 HD		
有効成分	アナグリプチン/メトホルミン塩酸塩		
含量及び剤型	①1錠中アナグリプチン 100mg 及びメトホルミン塩酸塩 250mg を含有するフィルムコーティング錠 ②1錠中アナグリプチン 100mg 及びメトホルミン塩酸塩 500mg を含有するフィルムコーティング錠		
用法及び用量	通常、成人には 1 回 1 錠（アナグリプチン/メトホルミン塩酸塩として 100mg/250mg 又は 100mg/500mg）を 1 日 2 回朝夕に経口投与する。		
効能又は効果	2 型糖尿病 ただし、アナグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限る		
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。		
備考			

変更の履歴

前回提出日：

平成 30 年 10 月 10 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. リスク最小化計画の概要」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. 一般使用成績調査の実施時期及び実施状況を更新。

4. 追加のリスク最小化活動の実施状況を更新。

5. 医療従事者向け資材の改訂

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するため。

3. 2019 年 2 月 1 日より一般使用成績調査を開始したため。

4. 2018 年 11 月 21 日より販売を開始したため。

5. 添付文書改訂内容を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>本配合剤の有効成分であるメトホルミン塩酸塩の重要な特定されたリスクであることから設定した。</p> <p>メトホルミン塩酸塩の市販後において多くの報告がある。また、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>本配合剤の承認申請に係る国内臨床試験（AM1001、AM1002）において乳酸アシドーシスは認められなかったが、乳酸アシドーシスに関連する副作用*として、軽度な血中乳酸増加が0.7%（2/267例）に認められた。</p> <p>* MedDRA 標準検索式（Standardised MedDRA Queries：以下 SMQ）における「乳酸アシドーシス」の狭域に該当するすべての基本語のうち因果関係が否定できない事象</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> <p>通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】</p> <p>本配合剤使用時の発現リスク上昇の可能性は低いと考えるため、通常の医薬品安全性監視活動にて情報収集する。<u>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副作用発現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。</u></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」、「<u>用法・用量に関連する使用上の注意</u>」、「<u>慎重投与</u>」、「<u>重要な基本的注意</u>」、「<u>相互作用</u>」、「<u>重大な副作用</u>」、「<u>高齢者への投与</u>」、「<u>妊婦、産婦、授乳婦等への投与</u>」、「<u>過量投与</u>」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. 医療従事者向け資材の作成、配布2. 患者向け資材の作成、配布 <p>【選択理由】</p> <p><u>医療従事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、医療従事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。</u></p>
低血糖	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本配合剤の有効成分であるアナグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の重要な特定されたリスクであることから設定した。</p>

	<p>アナグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の市販後において重篤な低血糖*が報告されている。</p> <p>本配合剤の承認申請に係る国内臨床試験（AM1001、AM1002）において重篤な低血糖は認められなかったが、非重篤な低血糖が0.4%（1/267例）に認められた。</p> <p>* SMQ における「低血糖」の狭域に該当するすべての基本語のうち因果関係が否定できない事象</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として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>本配合剤の臨床試験及びアナグリプチンの特定使用成績調査の併用実績から低血糖の発現リスク上昇を示唆する結果は得られていないが、配合剤の特性上、用量が固定されており、併用投与のような単剤毎の用量調節が難しく、本配合剤投与により低血糖の発現頻度や重篤性が高まる可能性があると考えられる。したがって、本配合剤投与における低血糖の発現リスク（発現頻度、重篤性、患者背景要因）を検討するための一般使用成績調査を実施する。</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」、「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。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材の作成、配布 2. 患者向け資材の作成、配布 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対して情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。また、患者向け資材により、患者に直接情報提供し、注意喚起するため。</p>
腸閉塞	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本配合剤の有効成分であるアナグリプチンの重要な特定されたリスクであることから設定した。</p> <p>アナグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の市販後において腸閉塞*が報告されている。</p> <p>本配合剤の承認申請に係る国内臨床試験（AM1001、AM1002）において腸閉塞は認められなかった。</p> <p>* SMQ における「消化管の閉塞」の狭域に該当するすべての基本語のうち因果関係が否定できない事象</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> <p>通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】</p>

<p>本配合剤使用時の発現リスク上昇の可能性は低いと考えるため、通常の医薬品安全性監視活動にて情報収集する。</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> <p>通常のリスク最小化活動として、添付文書の「慎重投与」、「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> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対して情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。また、患者に対して注意を促すため。</p>
<p>急性膵炎</p>
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本配合剤の有効成分であるアナグリプチンの重要な特定されたリスクであることから設定した。</p> <p>アナグリプチンは膵臓に作用する薬剤であり、DPP-4阻害による急性膵炎のリスク上昇の報告がある[1]。</p> <p>アナグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の市販後において急性膵炎*が報告されている。</p> <p>本配合剤の承認申請に係る国内臨床試験（AM1001、AM1002）において急性膵炎は認められなかった。</p> <p>* SMQにおける「急性膵炎」の狭域に該当するすべての基本語及び広域に該当する臨床検査値に関連する基本語のうち因果関係が否定できない事象</p> <p>[1] MICHAEL ELASHOFF <i>et al.</i> Gastroenterology. 2011; 141(1): 150-156.</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> <p>通常 医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】</p> <p>本配合剤使用時の発現リスク上昇の可能性は低いと考えるため、通常の医薬品安全性監視活動にて情報収集する。</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> <p>通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」、「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。</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対して情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。また、患者に対して注意を促すため。</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>本配合剤の有効成分であるメトホルミン塩酸塩の重要な特定されたリスクであることから設定した。</p> <p>アナグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の市販後において重篤な肝機能障害・黄疸が報告</p>

	<p>されている。</p> <p>本配合剤の承認申請に係る国内臨床試験（AM1001、AM1002）において重篤な肝機能障害・黄疸は認められなかったが、肝機能障害に関連する副作用*が0.4%（1/267例）に認められた。</p> <p>* 高位グループ用語「肝および肝胆道系障害」及び高位語「肝機能検査」に該当するすべての基本語のうち因果関係が否定できない症例</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】 通常 医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 本配合剤使用時の発現リスク上昇の可能性は低いと考えるため、通常 医薬品安全性監視活動にて情報収集する。</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】 通常 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> <p>【選択理由】 医療従事者に対して情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。また、患者に対して注意を促すため。</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>本配合剤の有効成分であるメトホルミン塩酸塩の重要な特定されたリスクであることから設定した。</p> <p>アナグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の市販後において横紋筋融解症が報告されている。</p> <p>本配合剤の承認申請に係る国内臨床試験（AM1001、AM1002）において横紋筋融解症及び横紋筋融解症に関連する副作用*は認められなかった。</p> <p>* SMQ における「横紋筋融解症／ミオパチー」の狭域に該当するすべての基本語のうち因果関係が否定できない事象</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】 通常 医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 本配合剤使用時の発現リスク上昇の可能性は低いと考えるため、通常 医薬品安全性監視活動にて情報収集する。</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】 通常 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> <p>【選択理由】</p>

医療従事者に対して情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。また、患者に対して注意を促すため。

消化器症状

重要な特定されたリスクとした理由：

本配合剤の有効成分であるメトホルミン塩酸塩の重要な特定されたリスクであることから設定した。

メトホルミン塩酸塩で最も頻度の高い副作用であり、下痢等の症状により脱水に至る可能性がある。

本配合剤の承認申請に係る国内臨床試験（AM1001、AM1002）において重篤な消化器症状は認められなかったが、消化器症状に関連する副作用*が3.4%（9/267例）に認められた。

* 器官別大分類「胃腸障害」に該当するすべての基本語のうち因果関係が否定できない事象

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】

本配合剤使用時の発現リスク上昇の可能性は低いと考えるため、通常の医薬品安全性監視活動にて情報収集する。

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「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。

1. 医療従事者向け資材の作成、配布

【選択理由】

医療従事者に対して情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。

重要な潜在的リスク

重篤な皮膚障害

重要な潜在的リスクとした理由：

本配合剤の有効成分であるアナグリプチンの重要な潜在的リスクであることから設定した。

DPP-4の類縁酵素を阻害することで皮膚症状が発現するおそれがあるとの報告がある[2]。他のDPP-4阻害薬では非臨床試験において、サルへの投与で用量と投与期間に依存した壊死性皮膚症状が報告されている。また、アナグリプチンの市販後においてアナグリプチンとの因果関係が明らかでない重篤な皮膚障害が報告されている。

本配合剤の承認申請に係る国内臨床試験（AM1001、AM1002）において皮膚障害に関連する副作用*は認められなかった。

* 器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」（類天疱瘡を除く）に該当するすべての基本語のうち因果関係が否定できない事象

[2] Denise M. T. Yu *et al.* FEBS Journal. 2010; 277: 1126-1144.

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】

本配合剤使用時の発現リスク上昇の可能性は低いと考えるため、通常の医薬品安全性監視活動にて情報収集する。

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「その他の副作用」に「発疹」、「瘙痒」を記載して注意喚起する。

【選択理由】

医療従事者に対して情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。

類天疱瘡

重要な潜在的リスクとした理由：

本配合剤の有効成分であるアナグリプチンの重要な潜在的リスクであることから設定した。

アナグリプチンを含むDPP-4阻害薬の市販後において重篤な類天疱瘡が報告され、使用上の注意に記載して注意喚起されている。

本配合剤の承認申請に係る国内臨床試験（AM1001、AM1002）において類天疱瘡*は認められなかった。

* 基本語「類天疱瘡」、「眼類天疱瘡」のうち因果関係が否定できない事象

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

<p>【選択理由】 本配合剤使用時の発現リスク上昇の可能性は低いと考えるため、通常の医薬品安全性監視活動にて情報収集する。</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】 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> <p>【選択理由】 医療従事者に対して情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。また、患者に対して注意を促すため。</p>
<p>感染症</p>
<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本配合剤の有効成分であるアナグリプチンの重要な潜在的リスクであることから設定した。</p> <p>DPP-4阻害による免疫系への影響や感染症の発現リスク上昇については多くの報告があるため、関連性について懸念されている[3][4][5][6]。</p> <p>本配合剤の承認申請に係る国内臨床試験（AM1001、AM1002）において重篤な感染症は認められていないが、感染症*が29.2%（78/267例）に認められた。</p> <p>* 器官別大分類「感染症および寄生虫症」または「免疫系障害」に該当するすべての基本語</p> <p>[3] M. D. GORRELL <i>et al.</i> Scand. J. Immunol. 2001; 54: 249-264. [4] Kei Ohnuma <i>et al.</i> Trends Immunol. 2008; 29: 295-301. [5] Rence E. Amori <i>et al.</i> JAMA. 2007; 298(2): 194-206. [6] Thomas Karagiannis <i>et al.</i> BMJ. 2012; 344: e1369.</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】 通常 of 医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 本配合剤使用時の発現リスク上昇の可能性は低いと考えるため、通常の医薬品安全性監視活動にて情報収集する。</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】 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」に「鼻咽頭炎」、「蜂巣炎」を記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】 医療従事者に対して情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>悪性腫瘍</p>
<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本配合剤の有効成分であるアナグリプチンの重要な潜在的リスクであることから設定し</p>

	<p>た。</p> <p>DPP-4を長期間阻害したときの全身への影響については明確となっていない[7][8][9]。アナグリプチンの臨床試験において悪性腫瘍の発現リスク上昇は認められていないが、ラットを用いた104週間反復経口投与によるがん原性試験において、1000mg/kg/日以上投与例（臨床での最大投与量の140倍以上）で、肝臓の血管肉腫及び膀胱の移行上皮乳頭腫の発生頻度の増加が認められている。</p> <p>本配合剤の承認申請に係る国内臨床試験（AM1001、AM1002）において悪性腫瘍*が0.4%（1/267例）に認められている。</p> <p>* SMQにおける「悪性または詳細不明の腫瘍」の狭域に該当するすべての基本語</p> <p>[7] Alexandra E. Butler <i>et al.</i> DIABETES. 2013; 62: 2595-2604. [8] Amy G. Egan <i>et al.</i> N ENGL J MED. 2014; 370(9): 794-797. [9] M. Monami <i>et al.</i> Diabetes, Obesity and Metabolism. 2014; 16: 48-56.</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】 通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 本配合剤使用時の発現リスク上昇の可能性は低いと考えるため、通常の医薬品安全性監視活動にて情報収集する。</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】 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「その他の注意」にがん原性試験の結果を記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】 医療従事者に対して情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

重要な不足情報

腎機能障害患者への投与時の安全性

重要な不足情報とした理由：

本配合剤の有効成分であるアナグリプチン及びメトホルミン塩酸塩はいずれも腎排泄型の薬剤であることから、本配合剤投与により副作用の発現頻度や重篤性が高まる可能性があると考えられる。また、糖尿病患者は腎機能障害を合併する頻度が高く、市販後に腎機能障害患者への使用が想定されるが、本配合剤の承認申請に係る国内臨床試験（AM1001、AM1002）では中等度以上の腎疾患を有する患者、あるいは血清クレアチニンが男性1.3mg/dL以上、女性1.2mg/dL以上の患者は除外されていたため設定した。

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として、以下を実施する。
 1. 一般使用成績調査

【選択理由】

製造販売後の使用実態下における腎機能障害患者の割合、及び腎機能障害患者における副作用の発現状況の取得可能性を考慮し、一般使用成績調査を実施する。

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「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」、「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。

【選択理由】

医療従事者に対して、腎機能障害患者への投与時の安全性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、患者に対して注意を促すため。

1. 2 有効性に関する検討事項

有効性に関する検討事項

該当なし

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・評価・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	
一般使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】 重要な特定されたリスク：低血糖 重要な不足情報：腎機能障害患者への投与時の安全性</p> <p>【目的】 使用実態下での2型糖尿病患者に対するメトアナ配合錠の主に安全性に関する情報を収集し、検討する。</p> <p>【実施計画】 実施期間：2019年2月1日～2020年9月30日 調査対象：2型糖尿病患者 目標症例数：安全性解析対象症例として400例 調査の方法：中央登録方式により実施する 観察期間：24週間</p> <p>【実施計画の根拠】 アナグリプチンの長期使用の特定使用成績調査では、安全性解析対象症例6,181例の35.5%（2,195例）がメトホルミンを併用し、低血糖関連の副作用はメトホルミン併用例の1.4%（31/2,195例）に発現した（2017年9月27日データロック時点）。本配合剤の低血糖関連の副作用発現率がアナグリプチンの長期使用の特定使用成績調査のメトホルミン併用例と同じ1.4%であると想定した場合、90%以上の信頼度で、低血糖関連の副作用が3例以上収集（ポアソン分布）できる400例（安全性解析対象症例）を目標症例数として設定した。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 ・安全性定期報告時：安全性情報について包括的な評価を行うため。 ・調査終了時（最終解析）：全症例の観察期間が終了し、データ固定した時点で最終解析を実施するため。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。 ・調査実施計画の変更：安全性検討事項の見直しも含めて、本調査の計画内容の変更の可否について検討を行う。 ・医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の追加・変更：新たな安全性検討事項の有無も含め、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の追加・変更の可否について検討を行う。</p>

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

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	
医療従事者向け資材（投与時チェックシート）の作成及び提供	
	<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】 副作用の発現または重篤化回避のため、適正使用のための情報を提供する。</p> <p>【具体的な方法】 MRが医療従事者へ提供、説明し、患者への説明に際し、資材の活用を依頼する。</p> <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】 <u>安全性定期報告時に、乳酸アシドーシス、低血糖及び消化器症状の発現状況を確認し、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。</u>本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合には、資材の改訂、配布方法等の見直し、追加資材の作成等を検討する。</p>
患者向け資材（メトアナ配合錠 LD・HD を服用される患者さんへ）の作成及び提供	
	<p>【安全性検討事項】 乳酸アシドーシス、低血糖</p> <p>【目的】 副作用の発現または重篤化を回避するため、乳酸アシドーシス及び低血糖に対する患者の理解を促す。</p> <p>【具体的な方法】 MRが医療従事者へ提供、説明し、患者への説明に際し、資材の活用を依頼する。</p> <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】 <u>安全性定期報告時に、乳酸アシドーシス及び低血糖の発現状況を確認し、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。</u>本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合には、資材の改訂、配布方法等の見直し、追加資材の作成等を検討する。</p>

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
一般使用成績調査	目標症例数：安全性解析対象症例として400例	安全性定期報告提出時 調査終了時（最終解析）	実施中	調査終了から1年以内（最終解析）

5. 2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

該当なし

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		
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（投与時チェックシート）の作成及び提供	<u>乳酸アシドーシス、低血糖及び消化器症状については安全性定期報告提出時に検討し、医薬品医療機器総合機構に報告する。</u> <u>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27日、提出：第3回安全性定期報告提出時）。</u>	実施中
患者向け資材（メトアナ配合錠LD・HDを服用される患者さんへ）の作成及び提供	<u>乳酸アシドーシス及び低血糖については安全性定期報告提出時に検討し、医薬品医療機器総合機構に報告する。</u> <u>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</u>	実施中

	<u>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27日、提出： 第3回安全性定期報告提出 時）。</u>	
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------	--