

事 務 連 絡
令和 2 年 10 月 19 日

各都道府県衛生主管部（局） 御中

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課

厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課

N-ニトロソジメチルアミンが検出されたメトホルミン製剤の
使用による健康影響評価の結果等について

メトホルミン塩酸塩を含有する製剤（以下、「メトホルミン製剤」という。）については、海外において発がん性物質である *N*-ニトロソジメチルアミン（以下、「NDMA」という。）が微量に検出された旨の発表が行われ、国内においても一部の製剤ロットにおいて暫定基準値を上回るNDMAが検出されたことから、該当ロットの自主回収が行われました。

今般、過去にこれらの製剤を使用された方々における健康への影響について評価を行い、令和2年度第7回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会において報告いたしましたので、本件について患者から相談を受けた場合等の参考とされたく、貴管下医療機関及び薬局に対する周知方お願いいたします。

記

1. メトホルミン製剤については、暫定基準値を上回るNDMAが検出されたロットは自主回収が行われています。また、現在、国内で流通している製剤（配合剤を含む。）はNDMAが暫定基準値^{*1}以下となるよう、製造販売業者により適切に管理されています。

※1 NDMAの一日許容摂取量 0.0959 µg/日から、製品の一日最大用量を踏まえ設定したもの（例えば、メトグルコ錠及びその後発医薬品では一日最大用量が 2250 mg であることから、NDMAの暫定基準値は 0.043ppm）

2. 暫定基準値を上回るNDMAが検出されたメトホルミン製剤の使用による理論上の発がんリスクについては、メトホルミン製剤 1500mg を 10 年間毎日服用したときの理論上の発がんリスクは、およそ 55 万人に一人 (0.00018%) が生涯 (70 年間) でその曝露により過剰にがんを発症する程度のリスクに相当すると評価されています^{※2}。

医薬品規制調和国際会議「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA反応性 (変異原性) 不純物の評価及び管理ガイドライン」(ICH M7 ガイドライン) においては「おおよそ 10 万人に 1 人の増加」のリスクは許容可能とされており、メトホルミン製剤 1500mg を 10 年間毎日服用したときの理論上の発がんリスクは、同ガイドラインに照らして許容される程度に収まっていると考えられます。

※2 発がんリスクの評価は、以下の前提で行っています。

- ・ 使用期間については、「糖尿病診療ガイドライン 2019」(日本糖尿病学会 編・著)に標準的なメトホルミン製剤の使用期間に関する記述はなく、データベースからも使用実態が把握できなかったことから、NDMAが検出された製剤の販売開始から自主回収までの期間のうち、最長となる 10 年を設定
- ・ 1 日使用量については、自主回収が行われた製剤の添付文書における用法・用量は、維持用量が通常 1 日 750~1500mg、最大 1 日 2250mg とされており、データベースを用いた使用実態調査において 1 日 1500mg 以下の使用がほとんどであったことから、1 日 1500mg を設定
- ・ 製剤中NDMA含量については、10 年間という長期間の投与を想定しており、単一の製剤ロットの使用は想定されないことから、自主回収が行われた各製剤について、ロット毎の分析結果の平均値を算出し、最大の平均値を示した製剤規格の含有量 (0.0817ppm) を設定

参考資料：

○令和 2 年度第 7 回医薬品等安全対策部会安全対策調査会 資料 2

<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000677171.pdf>

メトホルミン製剤の使用による健康影響評価について

令和2年9月30日
医薬安全対策課
監視指導・麻薬対策課

1 事案の概要

- 令和元年12月4日、シンガポール保健科学庁（HSA）において、メトホルミン塩酸塩を含む製剤から微量のN-ニトロソジメチルアミン（以下「NDMA」という。）が検出され、事業者が当該製剤の自主回収に着手した旨が発表された。
- 厚生労働省は、同年12月9日、日本国内におけるメトホルミン製剤（配合剤含む。）の製造販売業者15社に対し、メトホルミン製剤及びその原薬についてNDMAの分析を実施するよう指示した（別添1）。
- その結果、一部の製剤ロットから暫定基準値^{※1}を上回るNDMAが検出され、令和2年4月27日に大日本住友製薬株式会社及び日本ジェネリック株式会社が、同年9月16日に東和薬品株式会社及び日医工株式会社が、該当ロットの自主回収に着手した。
- 製造販売業者による分析の結果、自主回収を実施した製剤以外は、暫定基準値を上回るNDMAが検出されないことが確認された。

※1 NDMAの許容摂取量（0.0959 μ g/日）から、メトホルミン製剤の一日最大用量を踏まえ暫定基準値を求めたもの（例えば、メトグルコ錠及びその後発医薬品では一日最大用量が2250mgであることから、NDMAの暫定基準値は0.043ppm）。

2 メトホルミン製剤を使用された方等へのこれまでの対応

- 国内においては、メトホルミン製剤を服用している方等への対応について、医療従事者が患者から相談を受けた場合には、糖尿病に対する治療の必要性について改めて説明いただくとともに、患者の自己判断で服用中止しないようお願いしている（別添1）。
- 海外においても、医療関係者に相談なくメトホルミン製剤の服用を中止しないようアナウンスを行っている（別添2）。

3 NDMAが生成された原因

- NDMAが生成された原因について、現在、各国の規制当局が協力し、調査を進めているところ。
- 大日本住友製薬株式会社及び日本ジェネリック株式会社による分析結果及

び原因調査の結果、NDMAが原薬から検出されておらず製剤のみから検出されていることから、PTPシートの印字インク中のニトロセルロースと原薬由来のジメチルアミンとが反応してNDMAが生成された可能性が示唆されている。これら製造販売業者では、①PTPシートのインク成分の変更、及び②出荷前に全製剤の分析を行い、NDMAをモニタリングするなどの対策がとられている。

- 一方、東和薬品株式会社及び日医工株式会社による分析結果及び原因調査の結果では、該当製品のPTPシートではニトロセルロースを含む印字インクを使用していないこと等から、上記とは別の原因によりNDMAが検出された可能性が示唆されている。また、原薬ではNDMAは検出限界未満であったことから製剤化工程でのNDMAの生成が示唆されている。これら製造販売業者では、出荷前に全製剤でNDMAを分析するなどの対策がとられている。

4 メトホルミン製剤の服用による健康への影響評価

- メトホルミン製剤中に含まれるNDMAの分析結果をもとに、国立医薬品食品衛生研究所において、メトホルミン製剤の服用による健康への影響評価が行われた（別添3）。
- メトホルミン製剤 1500mg を 10 年間毎日服用したときの理論上の発がんリスクは、およそ 55 万人に一人（0.00018%）が生涯（70 年間）でその曝露により過剰にがんを発症する程度のリスク^{※2}に相当すると評価された。
- 医薬品規制調和国際会議「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA反応性（変異原性）不純物の評価及び管理ガイドライン」（ICH M7 ガイドライン）においては「およそ 10 万人に 1 人のがんの増加」のリスクは許容可能とされており、メトホルミン製剤 1500mg を 10 年間毎日服用したときの理論上の発がんリスクは許容される程度に収まっていると考えられる。
- なお、理論上の発がんリスクの算出にあたり、計算に用いるメトホルミン製剤の使用期間、1 日使用量、製剤中のNDMA含量は、以下のように取り扱った。
 - 使用期間については、「糖尿病診療ガイドライン 2019」（日本糖尿病学会編・著）に標準的なメトホルミンの使用期間に関する記述はなく、使用実態も把握できなかったことから、保守的に見積もって、NDMAが検出された製剤の販売開始から自主回収までの期間のうち、最長となる 10 年を設定した。
 - 1 日使用量については、自主回収が行われた製剤の添付文書における用法・用量は、維持用量が通常 1 日 750～1500mg、最大 2250mg とされてお

り、データベースを用いた使用実態調査において1日1500mg以下の使用がほとんどであったことから、1日1500mgと設定した。

- 製剤中のNDMA含量については、10年間という長期間の投与を想定しており、単一の製剤ロットの使用は想定されないことから、自主回収が行われた各製剤についてロット毎の分析結果の平均値を算出し、最大の平均値を示した製剤規格の含有量(0.0817ppm)を用いることとした。

※2 国立がん研究センターのがん統計によると、生涯でがん罹患する確率は、男性65.5%、女性50.2%である。(https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html)

5 その他の参考情報

- 自主回収を行った製造販売業者4社のメトホルミン製剤^{※3}の年間使用患者数については、各製造販売業者が算出した使用患者数に基づく、2019年では約148万人と推定される。
- 独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下、「PMDA」という。)発足時(2004年4月)から2020年7月末までに、因果関係は明確ではないが、メトホルミン製剤でがんに関連する国内副作用症例報告^{※4,5}が173件報告されている。
- PMDA発足時(2004年4月)から2020年7月末までに、PMDAに報告されたメトホルミン製剤の研究報告^{※4}のうち、発がんに関連するものとして、21件(重複内容を除く。)が報告されている。
- 先発医薬品の製造販売業者(大日本住友製薬株式会社)により、国内外の文献データベース(JMEDPlus及びMEDLINE)を用いて、メトホルミンの発がんリスクとの関連を検討した文献の調査^{※6}が行われた。抽出された国内文献35件、海外文献22件を調査した結果、メトホルミンには発がんリスクの増加と低下の両方を示唆する研究結果が報告されており、交絡因子(高齢、肥満、運動不足、アルコール多飲等)の影響等も考慮すると、現時点の情報からメトホルミンによる発がんリスクを結論付けることは困難であると当該製造販売業者は考察している。

※3 自主回収が行われたのは、いずれも1日最大用量が2250mgの製剤であるため、1日最大用量が2250mgの製剤の推定使用患者数を集計した。

※4 ICH国際医薬用語集MedDRA/Jの器官別大分類(SOC)「良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)」に該当する事象

※5 医薬品医療機器等法第68条の10に基づく副作用等報告

※6 検索日2020年8月17日、メトホルミン及び発がんに関する検索キーワード(Metformin、Carcinogenesis等)を含む文献から、症例報告及び学会報告を除き、文献の要旨又は本文を確認し、メトホルミン又は発がんを主題とした文献(ヒトに限定)を抽出した。

事務連絡
令和元年12月9日

各都道府県衛生主管部（局） 御中

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課
厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課

メトホルミン塩酸塩における発がん物質の検出に対する対応について

標記について、メトホルミン塩酸塩を含有する製剤の製造販売を行う事業者宛てに、別添写しのとおり事務連絡を発出しましたので、貴管下における事業者に対し、ご指導いただきますようお願いいたします。

また、下記の事項についても併せてご了解いただきますようお願いいたします。

記

1. 経緯

今般、シンガポール保健科学庁（HSA）において、ビッグアノイド系血糖降下薬であるメトホルミン塩酸塩（以下「メトホルミン」という。）を含有する製剤から発がん性物質である *N*-ニトロソジメチルアミン（以下「NDMA」という。）が検出されたことに伴い、一部の事業者が当該製剤の自主回収に着手した旨の発表がなされました。

また、これを受けて、欧州医薬品庁（EMA）、アメリカ食品医薬品局（FDA）等においても、本件に関する対応に関するアナウンスがなされています。

NDMAが検出された原因については、現在、各国の当局が協力し、調査を進めているところです。

厚生労働省では、日本国内における製造販売業者に対し、メトホルミンの原薬及びこれを含有する製剤の分析を行うよう指示しました。なお、今後も、分析結果等を踏まえながら必要な措置を講じる予定です。

