

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、生涯でがんに罹患する確率は、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。

2. 想定される健康被害のリスクについて

HSAは、検出されたNDMAの量は一日許容摂取量（0.0959 μ g/日）を上回るものの極微量であり、回収対象となっている製剤を短期間服用したことによるリスクは極めて低いとしています。

また、FDAは、一日許容摂取量のNDMAを70年間毎日摂取した場合であっても、発がんリスクの上昇は懸念されないこと等をアナウンスしています。

3. メトホルミンを含有する製剤を服用している方等への対応について

メトホルミンは血糖降下薬の中でも重要な薬剤の1つであり、服用の中止により様々な併発症のリスクを生じる可能性があります。

現時点において、日本国内のメトホルミンを含有する製剤からNDMAは検出されておらず、医療機関等に対しては、従前のおりメトホルミンの処方を行っても問題ないこと、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ご説明いただくとともに、服用を中止しないよう回答いただきたいことについて、周知方お願いいたします。

なお、FDAは、医師や薬剤師に相談なく服用を中止しないよう注意喚起を行っております。また、EMAは、服用の中止により様々な合併症のリスクが生じる可能性があること、このようなリスクは微量のNDMAによる影響より極めて重大であること等をアナウンスしており、服用を中止しないよう注意喚起を行っております。

以上

事務連絡
令和元年12月9日

(別記) 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性物質に関する分析について (依頼)

今般、シンガポール保健科学庁 (HSA) より、ビグアナイド系経口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、シンガポールの一部の事業者が当該製剤の自主回収に着手した旨が公表されました。

これを踏まえ、メトホルミンを含有する製剤を製造販売する事業者においては、下記のとおり対応いただくようお願いいたします。

なお、NDMAについては、「サルタン系医薬品における発がん性物質に関する管理指標の設定について (依頼)」(平成30年11月9日付け薬生薬審発1109第6号・薬生安発1109第4号・薬生監麻発1109第1号医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長、医薬・生活衛生局医薬安全対策課長、医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長通知) により、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬の製造販売業者に対し、管理指標値に基づく製造管理及び品質管理の実施をお願いしている他、「ラニチジン塩酸塩等における発がん性物質に関する分析について (依頼)」(令和元年9月17日付け医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課、医薬・生活衛生局医薬安全対策課事務連絡) によりラニチジン塩酸塩等の一部のヒスタミンH₂受容体拮抗薬の製造販売業者に対しても分析の実施等をお願いしているところです。

記

1. メトホルミンを含有する製剤について、有効期限内の製剤に使用されている原薬の製造所ごとに、NDMAの混入リスクの有無及びその根拠並びに
2. で実施する分析結果が得られる時期の目処を12月27日までに、厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課宛て報告すること。

また、ジメチルアミン、亜硝酸及び亜硝酸塩等、NDMA等の生成原因として可能性が指摘されている物質についても、その混入リスクの有無及びその根拠を報告すること。

2. 有効期限内の製剤及び当該製剤に使用されている原薬についてNDMAの分析を実施し、その結果を厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課宛て報告すること。

なお、分析は、バリデーションされた方法であって、適切な検査水準にて次子する必要がある。検査方法は以下の参考情報を参照するとともに、服用患者におけるNDMAの摂取量が一日許容摂取量0.0959 μ g/日を上回らないことを確認できるような検査水準^{*}にて実施すること。

※ 当該製剤の一日最高投与量を基に、求められる検査水準を算出すること。例えば、メトグルコ錠及びその後発医薬品においては一日最高投与量が2,250mgであることから、NDMAが0.043ppm以下であることを確認できるような検査水準が求められる。

参考情報：

- シンガポールにおけるNDMAの分析法（HRAM-GCMS法）
<https://www.hsa.gov.sg/docs/default-source/announcements/safety-alerts/determination-of-ndma-in-metformin-products-by-hram-gcms.pdf>

以上

(別記)

大日本住友製薬株式会社

第一三共エスファ株式会社

トーアエイヨー株式会社

東和薬品株式会社

ニプロ株式会社

日本ジェネリック株式会社

日医工株式会社

辰巳化学株式会社

株式会社三和化学研究所

ファイザー株式会社

日本新薬株式会社

シオノケミカル株式会社

ノバルティスファーマ株式会社

武田薬品工業株式会社

武田テバ薬品株式会社