

海外当局の対応

	欧州医薬品庁（EMA）	米国食品医薬品局（FDA）
（1） 当該国・地域の流通製剤への対応	<ul style="list-style-type: none"> EU外のメトホルミン製剤で微量のNDMAが検出されたため、EU内の規制当局は製造販売者とともに、EU市場のメトホルミン製剤の解析を行い、更なる情報が得られた場合にはアップデートを行うことを公表した（2019年12月6日公表）。 EU内のメトホルミン製剤からNDMAが検出され、その影響について評価を行っていることを公表した（2020年3月3日公表）。 各製造販売者に対しNDMAが検出された原因を調査するよう求めた（2020年3月28日公表）。 	<ul style="list-style-type: none"> FDAは外国のメトホルミン製剤において微量のNDMAが検出されたことを認識し、米国内でのメトホルミンにNDMAが混入しているかを調査している旨のステートメントを発表した（2020年12月5日公表）。 FDAの研究所の検査で、メトホルミン徐放製剤の一部のロットにおいて、NDMAのレベルがFDAの一日許容摂取量を超えていることが判明したと発表した。（2020年5月28日公表）。 米国のメトホルミン製剤の一部ロットにおいてNDMAが一日許容摂取量を超えていることが判明し、自主回収が行われた（2020年5月28日公表以降、随時、該当製品を追加）。
（2） 発がんリスクの評価	<ul style="list-style-type: none"> NDMAは、動物実験に基づき「おそらく発がん性を示す」に分類されている。NDMAは食品や水道水の中にも含まれているが、低濃度摂取の場合にはNDMAは危害を引き起こさないと考えられる（2019年12月6日公表）。 	<ul style="list-style-type: none"> NDMAは、水や食品（塩漬や焼いた肉、乳製品、野菜等）に含まれており、ある程度のNDMAには曝露されている。FDA及び国際的な科学団体は、低濃度のNDMAの摂取は、危害を引き起こすとは考えていない。米国におけるNDMAの一日許容摂取量は96ngである。NDMA等の遺伝毒性物質は、長期にわたり許容摂取量を超えて曝露された場合、がんのリスクを高めるかもしれない。しかし、許容摂取量以下のNDMAを含む医薬品を70年間毎日服用しても、がんのリスクが高まるとは考えられない（2019年12月5日公表）。 FDAは、許容摂取量以下の場合、長期期間（70年間等）の摂取でも、NDMAは危害を引き起こさないと考えている。許容摂取量を超えるNDMAに長期間曝露された場合、NDMAはがんのリスクを高めるかもしれない。しかし、許容摂取量を超えるレベルでも短期間曝露の場合は、がんのリスクが増加するとは予想されない（2020年3月9日公表）。
（3） 該当医薬品服用中の患者・消費者に対する対応	<ul style="list-style-type: none"> 適切な糖尿病治療を受けないことで発生するリスクは、EU外のメトホルミン製剤に認められた低濃度のNDMAから生じ得る影響をはるかに上回るため、EUの患者はメトホルミン製剤の服用を継続すべきである（2019年12月6日公表）。 前回のアドバイスのとおり、患者は通常どおりメトホルミン製剤の服用を継続すべきである。適切な糖尿病治療を受けないことで発生するリスクは、低濃度NDMAから生じ得る影響をはるかに上回る（2020年3月3日公表）。 	<ul style="list-style-type: none"> 患者は、糖尿病をコントロールするためにメトホルミン製剤の服用を継続すべきである。糖尿病が重篤な状態の患者が、医療専門家に相談せずにメトホルミン製剤を中止することは危険である（2019年12月5日公表）。 回収されたメトホルミン製剤を服用している患者は、医師又は薬剤師がメトホルミン製剤の交換又は代替治療法を提示するまではメトホルミン製剤の服用を継続すべきである。2型糖尿病の患者が医療従事者への相談なしにメトホルミン製剤の服用を中止することは危険である（2020年3月9日公表）。

発がん性物質 *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リスク評価

○ 背景

令和元年12月4日に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有する製剤（メトホルミン製剤）から微量の *N*-ニトロソジメチルアミン（NDMA）が検出された旨が発表されたことを受け、同9日に厚生労働省より日本国内におけるメトホルミン製剤の製造販売業者に対し NDMA の分析が指示された。

国内のメトホルミン製剤の一部のロットから暫定基準値を上回る NDMA が検出されたため、翌令和2年4月27日及び同年9月16日に、製造販売業者により該当ロットの自主回収が行われた。

今般、メトホルミン製剤の NDMA 含量に関する分析結果等を踏まえ、これらの製剤の使用による発がん性に関する健康影響評価を行った。なお、「NDMA の生成」、「NDMA の毒性概要」の項目及び「NDMA の発がんリスク評価」の項目の基本的な評価方法については、本年7月のラニチジン製剤及びニザチジン製剤において検出された NDMA の曝露に関するリスク評価の公表以降に、特に NDMA 曝露による健康影響のリスク算出手法に影響するような新たな知見は報告されていないので、そのまま引用した。

○ NDMA の生成

NDMA は最も単純なジアルキルニトロソアミンである。産業用あるいは市販品としてはすでに利用されていないが、各種化学反応の副生成物として生成することが知られており、各種産業および公共の廃水処理施設からは副生成物や汚染物質として環境へ放出されている可能性がある。溶解性と分配係数の低さから、NDMA は地下水に浸出し残留する可能性があるが、NDMA は環境中では生物分解され、生物蓄積は起こらない。過去の産業施設周辺での限られた汚染を除き、一般に NDMA は地表水には検出されていない。また、NDMA は魚と窒素の多い野菜類を同時に摂取することにより、ヒトの胃の中で微量生成することが知られており、オランダの研究では 0.4~4ng/kg/day 程度を摂取している可能性が指摘されている。

○ NDMA の毒性概要

NDMA は経口あるいは吸入曝露による急性毒性は強く、高用量の NDMA の1ヵ月程度の反復経口投与では、肝障害が死亡率の増加と共に認められ、肝臓、肺、脾臓、心筋などの臓器のうっ血や消化管の出血が報告されている。実験動物における非腫瘍性の毒性を対象

とした研究は少ないが、げっ歯類への曝露（経口、吸入、気管内投与）で一貫して催腫瘍性が認められるほか、ラットへの飲水あるいは混餌投与によって肝臓と精巣ライディッシュ細胞の腫瘍発生率の増加、マウスへの飲水投与では肝臓、肺および腎臓の腫瘍発生率の増加等が報告されている。NDMA は細菌および哺乳類細胞を用いた *in vitro* 遺伝毒性試験で一貫して変異原性と染色体異常誘発作用を示す他、*in vivo* 試験においても様々な臓器において遺伝子傷害性が報告されている。腫瘍誘発機序は、代謝過程で発生するメチルジアゾニウムイオンによる DNA 付加体が関与していると考えられ、この代謝はヒトと動物の間で質的に類似性があると考えられるため、おそらく比較的低い曝露濃度でヒトにも発がん性を示す可能性があると考えられている。NDMA 曝露と消化器系及び肺腫瘍との関連性を示唆する疫学調査が限定的に報告されているが、用量反応関係の評価が可能な調査は報告されていない。国際がん研究機関（IARC）では NDMA を発がん性の分類としてグループ 2A（ヒトでおそらく発がん性を示す）としている。

○ NDMA の発がんリスク評価

NDMA は遺伝子障害性に基づく発がん性を示すと考えられていることより、閾値のない毒性として低用量曝露によるユニットリスクを用いて発がんリスクを定量的に推定することが一般的に行われている。ヒトの NDMA 曝露による定量的な疫学研究が利用できないので、実験動物による結果より低用量外挿を行う必要がある。定量評価に使用する発がん性試験としては、詳しい用量反応関係の解析を目的に、ラット雌雄を用いて 15 用量群に各用量群 60 匹（対照群は 240 匹）からなる大規模な飲水投与の試験が、国際的な様々な評価機関で採用されている。

一方、動物実験データから低用量外挿評価を行う手法は、いくつかの手法が利用可能である。最近、医薬品規制調和国際会議（ICH）で合意された「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」（M7 ガイドライン）では、化合物特異的なリスク評価に基づく許容摂取量の算定手法として、TD₅₀ 値（腫瘍発生率が 50%となる用量）などのげっ歯類の発がん性データから算出する方法と、10%ベンチマーク用量信頼下限値（BMDL₁₀：benchmark dose lower confidence limit 10%、げっ歯類における発がん率が 10%以下であると 95%の確率で信頼できる推定最低用量）から直線外挿を行う手法が推奨されている。

本評価では、上記の手法のうち、より安全側でのリスク評価を行うために、TD₅₀ 値を用いたリスク計算のみを行った。また、生涯曝露に比べて短い期間の曝露に関するリスクとしては、ICH M7 ガイドラインでもその概念が適用されている Haber の法則の原理（濃度（C：concentration）×時間（T：time）＝定数（k：constant））を適用し、生涯を 70 年と仮定した場合の曝露年数の生涯曝露に対する割合を生生涯曝露のリスクに乗じることでリスクを算出した。なお、この算出方法にあっては、発がんリスクは、遺伝子障害による発がんリスクが曝露期間に対して比例して増加するという考えに基づき、以下のリスク推定の計算で

は生涯曝露に対して著しく短い場合でも曝露された発がん性物質の量と使用期間に比例するものとして計算を行った。

TD₅₀ 値を用いた場合の 10 万分の 1 のリスクに相当する生涯 (70 年間) 平均曝露量 :

NDMA の TD₅₀ は発がん性データベース (CPDB) より 0.0959mg/kg/day (95.9µg/kg/day) とされている。

10 万分の 1 のリスクに相当する生涯平均曝露量は、体重を 50kg と仮定すると、
 $95.9 \div 50,000 \times 50 = 0.0959 \mu\text{g/day}$ と算出される。

メトホルミン製剤の使用による影響

NDMA が検出されたメトホルミン製剤の理論上の発がんリスクを算出にあたり、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 NDMA 含量については、以下のように取り扱った。

- メトホルミン製剤の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、以下、「国内ガイドライン」) 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、使用実態が把握できなかったことから、保守的に見積もって、NDMA が検出されたメトホルミン製剤の販売開始から自主回収までの期間とした。今回自主回収に至ったメトホルミン製剤は、最も早いもので 2010 年 5 月に販売を開始しており、2020 年 4 月に自主回収に着手していることから、最長となる 10 年を設定した。
- メトホルミン製剤の 1 日使用量については、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あったことから、1 日 1500mg と設定した。
- 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ため、自主回収が行われた製剤の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。

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、NDMA として 0.1226µg/day を 10 年間曝露したときのリスクとして

$(0.1226 \div 0.0959) / (70 \text{ year} \div 10 \text{ year}) \times 10^{-5} = 0.1826 \times 10^{-5} \doteq 1.8 \times 10^{-6}$ と推定できる。

これはおよそ 55 万人に一人が生涯 (70 年間) 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。

○ リスク評価に関する考察

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。

○ 参考文献

1. Zeilmaier MJ, Bakker MI, Schothorst R, Slob W. (2010) Risk assessment of N-nitrosodimethylamine formed endogenously after fish-with-vegetable meals. *Toxicol Sci.* 116(1):323-35.
2. Peto R, Gray R, Brantom P, Grasso P (1991) Dose and time relationships for tumor induction in the liver and esophagus of 4080 inbred rats by chronic ingestion of N-nitrosodiethylamine or N-nitrosodimethylamine. *Cancer Res.* 51: 6452-6469.
3. International Agency for Research on Cancer (IARC) (2000) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Humans, Vol. 77, Some Industrial Chemicals, Lyon, France IARC Press.
4. WHO, (2002) Concise International Chemical Assessment Document (CICAD) No38 N-Nitrosodimethylamine, Geneva, International Programme on Chemical Safety.

別紙 1. メトホルミン製剤の添付文書における効能・効果及び用法・用量

販売名	メトグルコ錠 250mg、同錠 500mg 他	グリコラン錠 250mg 他	イニシク配合錠
一般名	メトホルミン塩酸塩	メトホルミン塩酸塩	アログリプチン安息香酸塩/メトホルミン塩酸塩
製造販売業者	大日本住友製薬株式会社他	日本新薬株式会社他	武田薬品工業株式会社
効能・効果	<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>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>ただし、アログリプチン安息香酸塩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。</p>
用法・用量	<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>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 回食後に分割経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、1 日最高投与量は 750mg とする。</p>	<p>通常、成人には 1 日 1 回 1 錠（アログリプチン/メトホルミン塩酸塩として 25mg/500mg）を食直前又は食後に経口投与する。</p>

販売名	エクメット配合錠 LD、同配合錠 HD	メタクト配合錠 LD、同配合錠 HD	メトアナ配合錠 LD、同配合錠 HD
一般名	ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩	ピオグリタゾン塩酸塩/メトホルミン塩酸塩	アナグリプチン/メトホルミン塩酸塩
製造販売業者	ノバルティスファーマ株式会社	武田テバ薬品株式会社	株式会社三和化学研究所
効能・効果	2型糖尿病 ただし、ビルダ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。	2型糖尿病 ただし、ピオグリタゾン塩酸塩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。	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
用法・用量	通常、成人には1回1錠（ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩として50mg/250mg又は50mg/500mg）を1日2回朝、夕に経口投与する。	通常、成人には1日1回1錠（ピオグリタゾン/メトホルミン塩酸塩として15mg/500mg又は30mg/500mg）を朝食後に経口投与する	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。

別紙2. メトホルミンの使用実態調査

メトホルミン製剤の先発医薬品の製造販売業者（大日本住友製薬株式会社）より「IQVIA NPA」（データ期間：2019年1月～2019年12月の1年間）を用いて、メトグルコ錠 250mg およびメトグルコ錠 500mg の一日使用量が調査された。結果の概要は以下のとおりであった。

○調査の結果

- 一日使用量

	N (枚数)	平均値 (mg)	中央値 (mg)	P5 (mg)	P25 (mg)	P75 (mg)	P95 (mg)	最小値 (mg)	最大値 (mg)
メトグルコ錠 250mg、 同錠 500mg	469,090	811.4	750	250	500	1,000	1,500	62.5	4,500

N:処方箋枚数、P5：5パーセントイル、P25: 25パーセントイル、P75：75パーセントイル、P95：95パーセントイル

(出典：IQVIA NPA 2019年1月～12月データより製造販売業者推定、Copyright©2020 IQVIA.無断転載禁止)