

(地 379) (法安 85)

令和 2 年 10 月 28 日

都道府県医師会

担当理事 殿

日本医師会常任理事

城 守 国 斗

宮 川 政 昭

(公 印 省 略)

*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

時下ますますご清栄のこととお慶び申し上げます。

このたび、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課並びに同局監視指導・麻薬対策課の連名にて各都道府県衛生主管部(局)に対し、標記の事務連絡が発出されるとともに本会に対しても情報提供がありました。

昨年 12 月、海外でメトホルミン製剤より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)が検出された旨の発表が行われ、国内においても一部の製剤ロットで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。

本件については、令和 2 年 5 月 1 日付(地 84)(法安 24)等をもって貴会宛てにお送りしたところです。

本事務連絡は、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において報告された、「暫定基準値を上回る NDMA が検出され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、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」との評価結果等について情報提供するものです。

この評価結果は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」において許容可能とされている「おおよそ 10 万人に 1 人の増加のリスク」に照らして、許容され得るとのことです。

つきましては、貴会におかれましても本件についてご了知いただきますよう、よろしくお願い申し上げます。

(発がんリスク評価の前提)

- ・ 使用期間の 10 年は 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、最長となる期間を設定
- ・ 1 日使用量 1500mg は自主回収が行われた製剤の「維持用量（通常：750～1500mg、最大 2250mg）」及び「1500mg 以下での使用がほとんどであったデータベース調査結果」を踏まえ設定
- ・ 製剤中の NDMA 含有量（0.0817ppm）は 10 年間の長期投与で複数の製剤ロットを使用することを想定して、自主回収が行われた各製剤のロット毎の分析結果の平均値のうち、最大値を設定

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>

事 務 連 絡

令和 2 年 10 月 19 日

公益社団法人 日本医師会 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

今般、別添のとおり、各都道府県衛生主管部（局）宛て事務連絡しましたのでお知らせします。



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<sup>\*1</sup>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。

<sup>\*1</sup> NDMAの一日許容摂取量0.0959 µg/日から、製品の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<sup>※2</sup>。

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>