日薬情発第98号
令和2年10月26日

都道府県薬剤師会担当役員　殿

日本薬剤師会
担当副会長　川上　純一

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

平素より、本会会務に格別のご高配を賜り厚く御礼申し上げます。

標記について、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課及び厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課より、別添のとおり事務連絡がありましたのでお知らせいたします。

会務ご多用のところ恐縮ながら、貴会会員にご周知下さるようお願い申し上げます。

2020
04

事　務　連　絡
令和２年 10 月 19 日

公益社団法人　日本薬剤師会　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。

写

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」（ＩＣＨＭ７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

令和２年９月30日
令和２年度第７回安全対策調査会
資料２

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（0.0959μg/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2250 mg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と、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。

資料２　別添１

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知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（0.0959μg/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、従前のと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います。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います。

以上

別添

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H_2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0.0959μg/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

資料２　別添２

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	• 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業者とともに、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）。 • 各製造販売業者に対し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）。	• 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	• 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）。	• 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 96 ng 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	• 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）。	• 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るべきである。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）。

資料２　別添３

令和２年９月17日
国立医薬品食品衛生研究所

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ヒ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されている。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、TD_{50} 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（$BMDL_{10}$：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、TD_{50} 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。

TD_{50}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TD_{50}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、

$95.9 \div 50{,}000 \times 50 = 0.0959$ μg/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

$(0.1226 \div 0.0959) / (70\,\text{year} \div 10\text{year}) \times 10^{-5} = 0.1826 \times 10^{-5} \fallingdotseq 1.8 \times 10^{-6}$ 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。

○ 参照文献

1. Zeilmaker MJ1, Bakker MI, Schothorst R, Slob W. (2010) Risk assessment of Nnitrosodimethylamine 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 NNitrosodimethylamine, Geneva, International Programme n 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	イニシンク配合錠
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	2 型糖尿病 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。 (1) 食事療法・運動療法のみ (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	2 型糖尿病 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。 (1) 食事療法・運動療法のみ (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	2 型糖尿病 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。
用法・用量	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。 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。	通常、成人にはメトホルミン塩酸塩として 1 日量 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。	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。

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 パーセンタイル、P25: 25 パーセンタイル、P75：75 パーセンタイル、P95：95 パーセンタイル

（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）