

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

令和2年7月27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）より、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。）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、事業者が当該製剤の自主回収に着手した旨が公表された。
- 上記を踏まえ、同年12月9日、厚生労働省は、メトホルミン製剤の製造販売業者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。

（資料3-2別添「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）」（令和元年12月9日付け医薬・生活衛生局医薬安全対策課、監視指導・麻薬対策課事務連絡）参照）

- 令和2年4月27日、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が検出されたとして、国内の製造販売業者2社（大日本住友製薬株式会社、日本ジェネリック株式会社）が自主回収に着手した。

※ NDMAの許容摂取量（ $0.0959\mu\text{g}/\text{日}$ ）から、メトホルミン製剤の一日最大用量（メトホルミン塩酸塩として2,250mg）を踏まえ、メトホルミンの暫定基準値（0.043ppm）を求めたもの。

2 海外におけるこれまでの対応

- 12月5日以降、欧州医薬品庁（EMA）、アメリカ食品医薬品局（FDA）等の規制当局において、シンガポールでの回収に関するアナウンスがなされ、メトホルミン製剤の分析を実施する旨が公表された。
- 令和2年2月、カナダにおいて、また、5月、韓国及び米国において、許容摂取量を上回るNDMAが検出されたメトホルミン製剤の自主回収が実施された。
- 欧州、米国、シンガポール、カナダ等の規制当局は、メトホルミン製剤を服用している患者に向けた情報として、低レベルのNDMAは食品にも含まれているものであること、服用の中止によるリスクは微量のNDMAによる影響より重大であること、自己判断により服用を中止すべきではないこと等をアナウンスしている。

3 NDMAが検出された原因

- NDMAが検出された原因については、現在、各国の規制当局が協力し、調査を進めているところ。
- 日本の製造販売業者による分析結果及び原因調査の結果、NDMAが原薬ロットからは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シートに印字されたインクが原因^{*}で、NDMAが生成された可能性が示唆された。

※ 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。自主回収を実施した製造販売業者は、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のモニタリングを継続するなどの対策を実施。

- 上記を踏まえ、令和2年4月27日、他の製造販売業者に対し、メトホルミン製剤のPTPシートのインク成分を確認し、必要に応じPTPシートのインク成分の変更を検討するよう指示した。

(資料3—3「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(依頼)(その2)」(令和2年4月27日付け医薬・生活衛生局医薬安全対策課、医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡)参照)

4 他のメトホルミン製剤の分析結果等

- 現時点では、2社以外の製造販売業者のメトホルミン製剤については、以下のとおり、NDMAは検出されていない。
 - (1) 製造販売業者における自社保管ロットの分析の結果、暫定基準値を上回るNDMAは検出されていない。
 - (2) 国立医薬品食品衛生研究所における市場流通品(各社1ロット)の分析の結果、暫定基準値を上回るNDMAは検出されていない。

5 今後の対応

- 各国の当局と協力し、NDMAが検出された原因の特定を進めるとともに、現在メトホルミン製剤を服用中の方に対しては、引き続き、自己判断でメトホルミン製剤の服用を中止しないよう注意喚起を行う。
- メトホルミン製剤の製造販売業者による分析結果等を踏まえ、メトホルミン製剤の服用による健康への影響についてリスク評価を行い、医療関係者や患者への必要な情報提供を行うこととする。