



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发出了したので、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

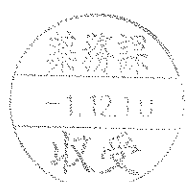
1. 経緯

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

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

