

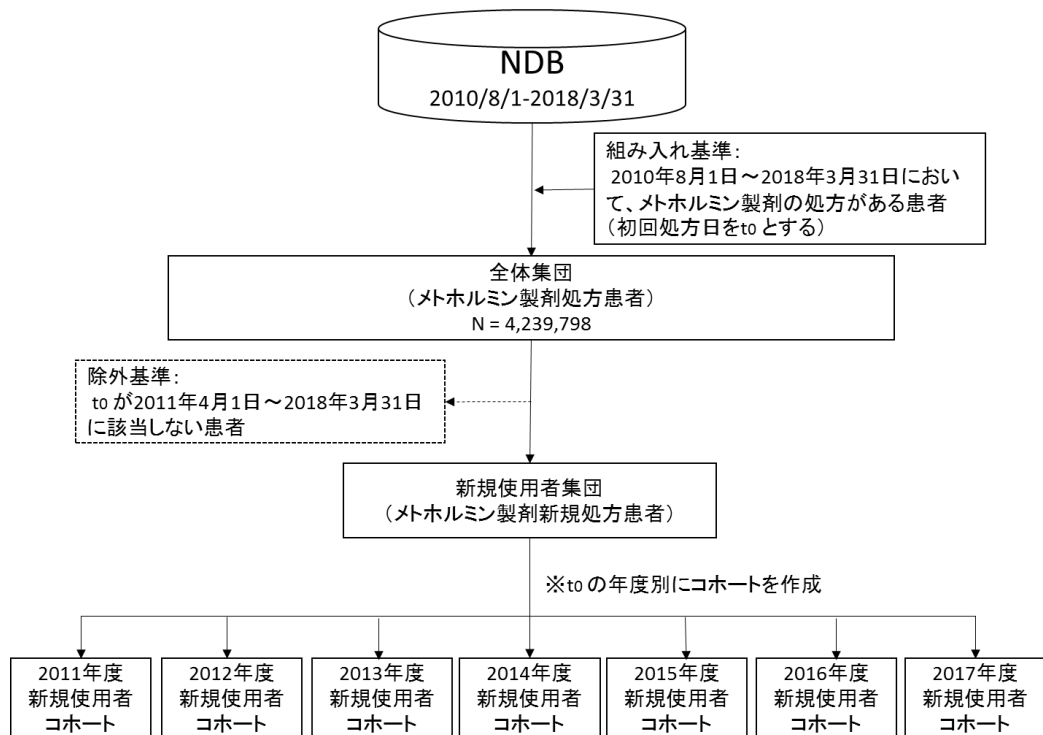
調査・研究の名称	NDBを用いたメトホルミン処方実態調査
調査対象品目	メトホルミン塩酸塩を含有する製剤*（以下、「メトホルミン製剤」）
調査背景	<ul style="list-style-type: none"> ■ 2019年12月、シンガポール保健科学庁（以下、「HSA」）において、メトホルミン塩酸塩を含む製剤から微量のN-ニトロソジメチルアミン（以下、「NDMA」）が検出され、事業者が当該製剤の自主回収に着手した旨が発表された。なお、HSAは、検出されたNDMAの量は一日許容摂取量（0.0959 µg/日）を上回るものの極微量であり、回収対象となっている製剤を短期服用したことによる発がんリスクは極めて低いと判断した¹。 ■ 本邦では、以下の対応がなされた。 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 2019年12月9日に、厚生労働省がメトホルミン製剤の製造販売業者に原薬及び製造中のNDMAの分析を指示するとともに、その分析結果等も踏まえて必要な措置を講じる予定とした¹。その結果、一部の製剤ロットから暫定基準を上回るNDMAが検出され、該当ロットの製造販売業者は自主回収に着手した²。 ➢ 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は最長10年であった。また、製造販売業者によって実施された使用実態調査の一日処方量の95パーセントタイル値が1,500 mgであった。以上の結果を踏まえ、国立医薬品食品衛生研究所により、メトホルミン製剤1,500 mgを10年間毎日服用したときの理論上の発がんリスクが計算され、その結果、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判断された²。 ■ しかしながら、製造販売業者が実施した使用実態調査では、用いられたデータベースの特徴により、限られた集団における一日処方量のみが検討されていたことから、本調査では、本邦における処方実態が検討可能であるNDBを用いてメトホルミン製剤の処方実態調査を実施し、一日処方量について確認するとともに、発がんリスクの算出にあたり設定されたメトホルミン製剤の使用期間（累積処方日数）を確認することとした。
調査目的	発がんリスクの算出にあたり設定されたメトホルミン製剤の使用期間（累積処方日数）や一日処方量が臨床実態を反映した設定となっていたかを事後的に確認する。
NDBの選定理由とデータ期間	<p>選定理由：異なる複数の医療機関での処方についても把握可能で悉皆性が高く、症例規模を考慮して選択</p> <p>データ期間：2010年8月1日～2018年3月31日</p>
調査方法の概略	<ul style="list-style-type: none"> ➢ 対象集団 データ期間中にメトホルミン製剤の処方がある患者を全体集団として定義し、うち、メトホルミン製剤の初回処方日（t_0）が2011年3月31日以前だった患者を除外する

* メトホルミン塩酸塩、メトホルミン塩酸塩/アログリブチン安息香酸塩、メトホルミン塩酸塩/ビルダグリブチン、メトホルミン塩酸塩/アナグリブチン、メトホルミン塩酸塩/ピオグリタゾン塩酸塩

ことで、新規使用者として定義した。また、 t_0 の日付に従って年度別の新規使用者コホートとして定義した。

- 集計、各算出方法は以下のとおりである。
 - 累積処方日数：各年度別の新規使用者コホートにおいて、各患者における全メトホルミン製剤の処方のうち、重複した処方期間をもつ処方を除き、処方日数を合計した。
 - 一日処方量：全体集団及び各年度別の新規使用者コホートにおいて、各患者における全メトホルミン製剤の処方の累積処方量を算出し、累積処方日数で除した。

■ フロー図



調査結果
の概略

■ 累積処方日数

- 各年度別の新規使用者コホートにおける累積処方日数の要約統計量の結果は表 1 のとおりであった。

表 1. 各年度別の新規使用者コホートにおける t_0 から 2018 年 3 月 31 日までの期間に処方されたすべてのメトホルミン製剤の累積処方日数

t_0 の年度	患者数 (人)	中央値 (日)	第 1 四分位数－第 3 四分位数 (日)
2011	439,441	1,512	459－2,161
2012	366,377	1,402	445－1,845
2013	399,427	1,248	438－1,528
2014	377,824	1,019	404－1,206
2015	392,860	735	341－ 874
2016	397,498	435	269－ 562
2017	426,947	139	60－ 244

	<ul style="list-style-type: none"> ■ 一日処方量 <ul style="list-style-type: none"> ➤ 全体集団における一日処方量の中央値は 708.4 mg であり、第 1 四分位数は 509.1 mg、第 3 四分位数は 916.0 mg であった。また、一日処方量が 1,500 mg 未満である患者が約 97%を占めた。 ➤ 各年度別の新規使用者コホートにおける一日処方量の集計結果は、全体集団における結果と同様の傾向を示した。 ■ 結果を踏まえた考察 <ul style="list-style-type: none"> ➤ 累積処方日数の結果から、最大 7 年間追跡できる 2011 年度の新規使用者コホートにおける第 3 四分位数は約 6 年であり、メトホルミン製剤を継続して利用している患者が一定数いることが確認された。したがって、NDMA が検出された製剤を 10 年間利用している患者が存在する可能性が示唆された。 ➤ 一日処方量の結果から、1,500 mg 未満である患者が全体集団の約 97%を占めていたことから、発がんリスクを検討する上で設定された一日使用量 1,500 mg は本邦の臨床実態と大きな解離はないと考えられた。また、本結果は、製造販売業者によって実施された使用実態調査の結果と同様の傾向が示唆された。 ➤ 患者の追跡可能性に一定の限界があること、レセプトにおける処方量は服用量と同一ではない可能性があること等に留意する必要がある。
--	---

¹ 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（令和元年 12 月 9 日事務連絡）

<https://www.pmda.go.jp/files/000232925.pdf>. (Accessed 2021/3/29)

² 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（令和 2 年 9 月 30 日）

<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000677171.pdf>. (Accessed 2021/3/29)