

1

医薬品におけるニトロソアミン類 混入リスクへの安全対策について

1. はじめに

近年、国内外において、サルタン系医薬品、ラニチジン、ニザチジン、メトホルミン等から、発がんリスクが懸念されるN-ニトロソジメチルアミン（NDMA）等のニトロソアミン類が検出され、一部の製品が自主回収されています。厚生労働省は、これらの事例を踏まえ、医薬品中のニトロソアミン類の混入を低減・管理するため取組を進めており、その最新の情報について紹介します。

2. ニトロソアミン類混入に対する対応

2018年7月、Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co.,Ltd.で製造された原薬からNDMAが検出されたため、当該原薬を使用している製剤を欧州全域で回収することが公表されました。その後、国内でもサルタン系医薬品、ラニチジン、ニザチジン、メトホルミンなどの医薬品へのニトロソアミン類の混入が報告されています。ニトロソアミン類の混入リスクを可能な限り低減することは重要であることから、厚生労働省は、令和3年10月8日付けで都道府県に対し、管内の製造販売業者にニトロソアミン類の混入リスクに関する自主点検を行うよう指導するよう通知しています。すでに市販されている医薬品に関する自主点検は、主に下記の3つを行うこととしています。

- (1) ニトロソアミン類の既知の混入原因を参考に、製造方法等を踏まえてニトロソアミン類の混入リスクを令和5年4月30日までに評価すること。
- (2) ニトロソアミン類の混入リスクのある品目について、当該医薬品に含まれるおそれのあるニトロソアミン類の量を適切なロット数にて測定すること。
- (3) 上記(2)の結果、限度値を超えるニトロソアミン類の混入が確認された品目については、厚生労働省に速やかに報告するとともに、規格値の設定、ニトロソアミン類の量を低減するための製造方法の変更等のリスク低減措置を令和6年10月31日までに講じること。（承認事項の一部変更承認申請又は軽微変更届出が必要な場合は当該申請又は届出を令和6年10月31日までに行う。）

二級又は三級アミン類の存在下で亜硝酸ナトリウム（ NaNO_2 ）その他のニトロソ化作用をもつ化合物が存在するとニトロソアミン類が生成し得ると考えられています。ニトロソアミン類の混入原因としては、製造過程における生成、原材料等からの混入、保存時の生成等、様々なケースが知られています。

しかし、混入が判明した時点では、直ちにその混入原因が明らかでないことがあり、また、規格値の設定や製造方法の変更によるリスク低減措置を確立するまでには、一定期間が必要となります。

3. ニトロソアミン類混入に対するリスク評価

医薬品における発がんリスクのある不純物のリスク評価については、一般に、国際的なガイドライン（「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））において許容可能とされている発がんリスク（一生涯の曝露で「おおよそ10万人に1人の増加」）を超えるか否かにより判断されます。

このリスク評価には、動物にその不純物を投与して発がん性を検討した毒性試験のデータ等が用いられます。しかし、昨今、毒性試験データが存在しないニトロソアミン類の混入が報告されています。この場合には、当該ニトロソアミン類が動物において発がん性を有するかは不明ではあるものの、構造が類似する化合物の毒性データ等を用いて、暫定的なリスク評価が実施されています。当該ニトロソアミン類の発がん性を明らかにするためには、一般に、細菌を用いて突然変異性を検出する試験やトランスジェニック動物を用いた遺伝子突然変異試験により、遺伝毒性による発がん性を有するか否かの確認が行われ、発がん性が否定されなければ、発がん性の強さを明らかにするために動物を用いたがん原性試験の実施も検討されます。このがん原性試験は年単位の期間を必要とします。

毒性試験のデータに基づくリスク評価や暫定的なリスク評価により、発がんリスクの観点から許容される量を超えるニトロソアミン類が混入していると判断される場合には、製造販売業者等から医療現場に周知することとしています。最近の事例では、ノルトリプチリン製剤において、ニトロソアミン類に分類される化合物であるN-ニトロソノルトリプチリンの混入が認められ、発がん性を有すると仮定した場合の発がんリスクの上昇の程度が、「おおよそ10万人に1人の増加」のリスクを上回っていることが明らかとなりました¹。ノルトリプチリンは、三環系抗うつ剤であり、投与量の急激な減量又は服用の中止により離脱症状等を生じる可能性があるため、患者自身の自己の判断のみにより服用を中止しないよう説明いただきたいこと、また、現在服用している患者にはリスクの程度とともに他の治療選択肢についても医師又は薬剤師より説明いただき検討いただくようお願いしています。

4. おわりに

発がんリスクが懸念されるニトロソアミン類について、混入リスクを可能な限り低減することが非常に重要な課題となっています。厚生労働省では、これらのニトロソアミン類への混入への対応について、

¹ 欧州医薬品庁（EMA）は、N-ニトロソノルトリプチリンと構造が類似する化合物の毒性データから、N-ニトロソノルトリプチリンの一日許容摂取量を定めています。EMAが参照している毒性データに基づき検討した結果、本剤150mgを毎日服用し、その使用期間は通常10年間は超えないと仮定した場合、理論上の発がんリスクの上昇の程度は、生涯でおおよそ23,000人に1人が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。算出方法の詳細は、「ノルトリプチリン塩酸塩製剤におけるニトロソアミン類の検出への対応について」（令和5年6月8日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課及び監視指導・麻薬対策課連名事務連絡）においてお示ししています。

海外の規制当局等とも連携し、引き続き、必要な措置を実施・検討することとしています。仮に、「おおよそ10万人に1人の増加」のリスクを超えるニトロソアミン類の混入が判明した場合であっても、一般的に、患者自身の自己の判断のみにより服用を中止しないことが重要と考えており、医療従事者の皆様におかれては、個々の医薬品ごとに提供される情報に基づき、患者とコミュニケーションを図り、適切な医薬品の使用につなげていただきますようお願いいたします。

【参考】

これまでの医薬品におけるニトロソアミン類混入リスク等の情報については、医薬品医療機器総合機構（PMDA）の下記HPに掲載されていますので、ご参照ください。

○医薬品におけるニトロソアミン類混入リスクへの対策

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0371.html>

個別薬剤に係る情報など詳細は下記からご覧いただけます。

○ニトロソアミン類混入に関する個別薬剤に係る事務連絡

- ・ノルトリプチリン塩酸塩製剤におけるニトロソアミン類の検出への対応について
<https://www.pmda.go.jp/files/000252879.pdf>
- ・N-ニトロソアモキサピンが検出されたアモキサピン製剤の使用による健康影響評価の結果等について
<https://www.pmda.go.jp/files/000248844.pdf>
- ・シタグリプチンリン酸塩水和物製剤におけるニトロソアミン類の検出への対応について
<https://www.pmda.go.jp/files/000248055.pdf>
- ・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
<https://www.pmda.go.jp/files/000237205.pdf>
- ・N-ニトロソジメチルアミンが検出されたラニチジン塩酸塩製剤又はニザチジン製剤の使用による健康影響評価の結果等について
<https://www.pmda.go.jp/files/000236355.pdf>
- ・バルサルタン製剤における発がん物質の検出に関する平成30年度第8回医薬品等安全対策部会安全対策調査会の審議結果について
<https://www.pmda.go.jp/files/000226196.pdf>

○自主点検に係る通知・事務連絡

- ・医薬品におけるニトロソアミン類の混入リスクに関する自主点検について
<https://www.pmda.go.jp/files/000243028.pdf>
- ・「医薬品におけるニトロソアミン類の混入リスクに関する自主点検について」に関する質疑応答集（Q & A）について
<https://www.pmda.go.jp/files/000249536.pdf>

○薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会の資料

- ・令和5年度第3回医薬品等安全対策部会安全対策調査会（資料2-1～2-2）
https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_33471.html
- ・令和4年度第17回医薬品等安全対策部会安全対策調査会（資料1-1～1-3）
https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_28762.html
- ・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/stf/newpage_13767.html
- ・平成30年度第9回医薬品等安全対策部会安全対策調査会（資料3-1）
https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000183979_00001.html
- ・平成30年度第8回医薬品等安全対策部会安全対策調査会（資料2-1～2-5他）
https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000206683_00001.html