

ジルチアゼム塩酸塩製剤におけるN-ニトロソジルチアゼムの検出
 及び発がんリスクに関する評価報告書

2026年4月6日
 沢井製薬株式会社

この度、弊社が製造販売するジルチアゼム塩酸塩製剤（有効成分：ジルチアゼム塩酸塩）において、ニトロソアミン類であるN-nitroso-desmethyl-diltiazem（以下、N-ニトロソジルチアゼム）が検出されました。本報告書にて、対象製品におけるN-ニトロソジルチアゼムの定量試験の結果、発生原因の推定及び発がん性リスク等に関する弊社の見解を報告いたします。

1. 対象製品

本報告書の対象製品を表1に示します。

表1 評価対象のジルチアゼム塩酸塩製剤

販売名	承認番号	承認年月日
ジルチアゼム塩酸塩錠30mg「サワイ」 (クラルート)	22100AMX02319000 ((54AM)0601)	2009年12月3日 (1984年6月2日)
ジルチアゼム塩酸塩Rカプセル200mg「サワイ」	22200AMX00463000	2010年7月15日
ジルチアゼム塩酸塩注射用250mg「サワイ」 (クラルート注10)	22100AMX02315000 (21000AMZ00489000)	2009年12月3日 (1998年3月12日)

括弧内は旧販売名（初回承認時）の情報

また、対象製品の有効成分、効能又は効果、用法及び用量は表2のとおりです。

表2 対象製品の有効成分・効能又は効果・用法及び用量

対象製品	有効成分	効能又は効果	用法及び用量
ジルチアゼム塩酸塩錠30mg「サワイ」	ジルチアゼム塩酸塩	○狭心症、異型狭心症 ○本態性高血圧症（軽症～中等症）	○狭心症、異型狭心症 通常、成人にはジルチアゼム塩酸塩として1回30mgを1日3回経口投与する。効果不十分な場合には、1回60mgを1日3回まで増量することができる。 ○本態性高血圧症（軽症～中等症） 通常、成人にはジルチアゼム塩酸塩として1回30～60mgを1日3回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。
ジルチアゼム塩酸塩Rカプセル200mg「サワイ」	ジルチアゼム塩酸塩	○狭心症、異型狭心症 ○本態性高血圧症（軽症～中等症）	○狭心症、異型狭心症 通常、成人にはジルチアゼム塩酸塩として1日1回100mgを経口投与する。効果不十分な場合には1日1回200mgまで増量することができる。 ○本態性高血圧症（軽症～中等症） 通常、成人にはジルチアゼム塩酸塩として1日1回100～200mgを経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。

ジルチアゼム塩酸塩注射用 250mg 「サワイ」	ジルチアゼム塩酸塩	○高血圧性緊急症 ○不安定狭心症 ○頻脈性不整脈（上室性）※ ¹ ○手術時の異常高血圧の救急処置※ ¹	本剤は、5mL以上の生理食塩液又はブドウ糖注射液に用時溶解し、次のごとく投与する。 ○高血圧性緊急症 通常、成人には1分間に体重kg当たりジルチアゼム塩酸塩として5~15μgを点滴静注する。目標値まで血圧を下げ、以後血圧をモニターしながら点滴速度を調節する。 ○不安定狭心症 通常、成人には1分間に体重kg当たりジルチアゼム塩酸塩として1~5μgを点滴静注する。投与量は低用量から開始し、患者の病態に応じて適宜増減するが、最高用量は1分間に体重kg当たり5μgまでとする。 ○頻脈性不整脈（上室性）※ ¹ 通常、成人にはジルチアゼム塩酸塩として1回10mgを約3分間で緩徐に静注する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 ○手術時の異常高血圧の救急処置※ ¹ 1回静注の場合：通常、成人にはジルチアゼム塩酸塩として1回10mgを約1分間で緩徐に静注する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 点滴静注の場合：通常、成人には1分間に体重kg当たりジルチアゼム塩酸塩として5~15μgを点滴静注する。目標値まで血圧を下げ、以後血圧をモニターしながら点滴速度を調節する。
--------------------------	-----------	--	---

※¹ ジルチアゼム塩酸塩注射用 10mg/50mg 「サワイ」が有する効能・用法（250mg 製剤は効能・用法の設定なし）

2. 調査の背景

本調査は、令和3年10月8日付薬生薬審発1008第1号、薬生安発1008第1号、薬生監麻発1008第1号「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」（以下、ニトロソアミン自主点検通知）に基づき、ジルチアゼム塩酸塩製剤におけるニトロソアミン類の検出のリスクを評価するため実施しました。

3. 調査結果

1) ジルチアゼム塩酸塩製剤におけるN-ニトロソジルチアゼムの定量試験結果

対象製品におけるN-ニトロソジルチアゼムの定量試験結果を表3に示します。なお、N-ニトロソジルチアゼム量（ng/day）は、各製剤のジルチアゼム塩酸塩の1日最大投与量に基づき算出しています。

表3 対象製品及び定量試験結果

測定製剤	1日最大投与量 (mg/day)	測定 ロット数	N-ニトロソジルチアゼム量※	
			ppm	ng/day
ジルチアゼム塩酸塩錠 30mg 「サワイ」	180	1	0.037	6.7
ジルチアゼム塩酸塩 R カプセル 200mg 「サワイ」	200	1	0.041	8.2
ジルチアゼム塩酸塩注射用 250mg 「サワイ」	1296	1	0.031	40.2

※ 繰り返し3回の平均値

また、N-ニトロソジルチアゼムの構造を図1に示します。

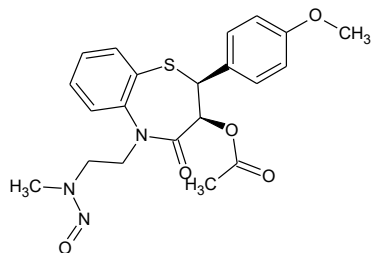


図1 N-ニトロソジルチアゼムの構造

2) ニトロソアミン類 (N-ニトロソジルチアゼム) の発生原因 (推定)

対象製品の有効成分であるジルチアゼム塩酸塩は三級アミンですが、脱メチル化等の分解により反応性の高い二級アミン (desmethyl-diltiazem) が生じます。N-ニトロソジルチアゼムは、この二級アミンが、製造工程で使用される原材料、添加剤、あるいは製造用水等にごく微量に存在する亜硝酸塩類等のニトロソ化剤と反応することにより発生したと推定されます。なお、製造工程において亜硝酸ナトリウム等のニトロソ化剤の意図的な混入はなく、現時点で明確な原因の特定には至っておりません。

4. N-ニトロソジルチアゼムの発がん性リスク

1) N-ニトロソジルチアゼムの許容摂取量

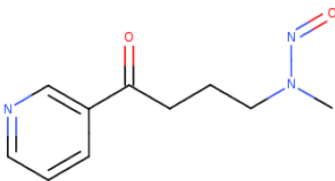
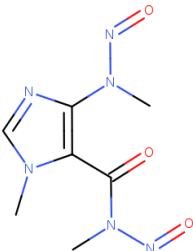
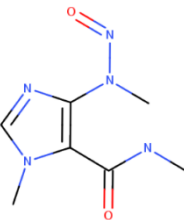
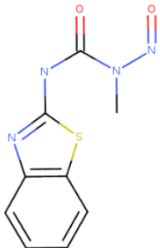
N-ニトロソジルチアゼムは、げっ歯類を用いたがん原性試験のデータは存在せず、また、The Carcinogenic Potency Categorization Approach (CPCA 法) に基づく1日許容摂取量 (AI) は18 ng/day と算出されます。

一方、弊社にて発がん性試験データベース (LCDB : Lhasa Carcinogenicity Data Base) を用いて調査した結果、TD50 値を有する4種の類似化合物 (表4参照) が確認されました。この中で、4-(methylnitrosoamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (以下、NNK) は、TD50の値が最も低い化合物であること、また、EMA 及びFDAの最新のガイダンスでN-ニトロソジルチアゼムのAIの設定根拠となっていることから、弊社では、NNKをサロゲート化合物とする構造活性相関 (以下、リードアクロス法) により、N-ニトロソジルチアゼムのAIを設定することが可能と判断いたしました。なお、当該EMA及びFDAガイダンスは、本邦のニトロソアミン自主点検通知でも参考情報として記載されており、国際的にも認められたガイドラインであることを踏まえ、サロゲート化合物の選択は妥当であると考えております。

ICH M7 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) に基づき、NNKのTD50値 (0.1 mg/kg/day) を用いて、以下の計算式によりN-ニトロソジルチアゼムのAIを100 ng/dayと算出し、設定いたしました。

$$(計算式) \quad 0.1 \text{ mg/kg/day} \div 50,000 \times 50 \text{ kg (ヒトの体重を50 kgと仮定)} = 0.0001 \text{ mg/day} = 100 \text{ ng/day}$$

表4 N-ニトロソジルチアゼムの類似構造化合物

名称	構造式	TD ₅₀ (mg/kg/day)
4-(Methylnitrosoamino)-1-(3-pyridinyl)-1-butanone (NNK)		0.1
Dinitrosocaffeidine		0.146
Mononitrosocaffeidine		1.53
Nitrosobenzthiazuron		1

2) 発がんリスクの評価

(1) 経口製剤における発がんリスクの評価

上記で設定した AI (100 ng/day) を基準とした場合、N-ニトロソジルチアゼムの 1 日あたりの摂取量は、ジルチアゼム塩酸塩錠 30mg「サワイ」で 6.7ng/day、ジルチアゼム塩酸塩 R カプセル 200mg「サワイ」(1 日最大投与量 200mg) で 8.2ng/day であり、いずれも大幅に基準値を下回っております。このため、生涯にわたって毎日服用したと仮定しても、服用しない場合と比べて過剰にがんを発症する理論上のリスクは無視できるレベルであると評価しております。

(2) 注射用製剤における発がんリスクの評価

ジルチアゼム塩酸塩注射用 250mg「サワイ」は、「高血圧性緊急症」及び「不安定狭心症」の適応を有しており、その特性上、急性期の症状コントロールを目的に使用されます。「高血圧性緊急症」の救急処置として選択された場合、血圧等の容態が安定した段階で速やかに経口剤へ切り替えられるのが一般的な治療プロセスです。また、「不安定狭心症」においても、急性期の一時的な管理に用いられ、症状安定後は経口剤による二次予防への移行や、重症例には血行再建術が第一選択になると考えられます。したがって、本製剤が漫然と長期にわたり投与されることは想定されず、患者一人あたりの生涯投与期間は数日あるいは長くとも 1 ヶ月未満に留まるものと考えられます。

これらの臨床使用実態及び定量試験結果（0.031 ppm）を踏まえると、N-ニトロソジルチアゼムの生涯累積摂取量は極めて限定的であり、投薬しない場合と比べて過剰にがんを発症する理論上のリスクは無視できるレベルであると評価しております。

(3) 理論上の発がんリスク

N-ニトロソジルチアゼムの定量試験結果（表3参照）に基づき、1日服用量を各製剤の用法用量上の1日最大投与量と仮定し、一生涯70年間毎日服用したときの理論上の発がんリスクの上昇程度を推定した結果を表5に示します。結果に示すとおり、理論上の発がんリスクは、ICH M7ガイドラインにおいて許容されている「 1.0×10^{-5} （10万人に1人が過剰にがんを発症する程度のリスク）」と同程度又はそれ以下でした。

表5 推定される理論上の発がんリスク

製品	服用量	N-ニトロソ ジルチアゼム量	服用期間	理論上の発がんリスク
ジルチアゼム塩酸塩錠 30mg 「サワイ」	ジルチアゼム塩酸塩として 180 mg/day	6.7 ng/day	70年間 毎日	0.067×10^{-5} (1,492,000人に1人に相当)
ジルチアゼム塩酸塩R カプセル 200mg 「サワイ」	ジルチアゼム塩酸塩として 200 mg/day	8.2 ng/day	70年間 毎日	0.082×10^{-5} (1,219,000人に1人に相当)
ジルチアゼム塩酸塩注射用 250mg 「サワイ」	ジルチアゼム塩酸塩として 1296 mg/day	40.2 ng/day	70年間 毎日	0.40×10^{-5} (248,000人に1人に相当)

3) 有害事象の状況

弊社で収集している安全性情報データベース等を用いて、対象製品に関連する副作用等症例情報の調査を実施いたしました。その結果、これまでの集積情報から、対象製品を服用した患者において、ニトロソアミン類に関連する発がんリスクを示唆する有害事象の発生は確認されておりません。

5. 弊社における今後の対応

今回の定量試験結果及びリスク評価結果より、対象製品に含まれるN-ニトロソジルチアゼム量は、経口剤及び注射剤のいずれにおいても、1日摂取量又は生涯累計摂取量の許容値を下回ることが確認され、患者様の安全性に対する懸念はないと判断しております。弊社は引き続き適切に自社管理を行い、設定したAI（100ng/day）をN-ニトロソジルチアゼムが超えないようモニタリングを継続し、製品の品質及び安全性の確保に万全を期してまいります。

なお、弊社では、ジルチアゼム塩酸塩を含有する製剤として、表1に示すものに加え以下の製品を製造販売していることから、これらの製品についても、リスク評価のうえ必要に応じてN-ニトロソジルチアゼムの定量試験を行い、結果に応じて適切な管理及び措置を実施する予定です。

- ・ジルチアゼム塩酸塩錠 60mg 「サワイ」
- ・ジルチアゼム塩酸塩R カプセル 100mg 「サワイ」
- ・ジルチアゼム塩酸塩注射用 10mg 「サワイ」
- ・ジルチアゼム塩酸塩注射用 50mg 「サワイ」

以上