

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への対応について

医薬安全対策課
監視指導・麻薬対策課

1. 品目概要

[一般名]	ジルチアゼム塩酸塩
[販売名]	① ジルチアゼム塩酸塩錠 30mg「サワイ」、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 R カプセル 200mg「サワイ」 ② ジルチアゼム塩酸塩注射用 250mg「サワイ」
[承認取得者]	沢井製薬株式会社
[効能・効果]	① ○狭心症、異型狭心症 ○本態性高血圧症（軽症～中等症） ② ○高血圧性緊急症 ○不安定狭心症

2. 経緯

- 医薬品におけるニトロソアミン類の混入リスクへの対応については、令和3年10月8日に、「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」（厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長、医薬安全対策課長、監視指導・麻薬対策課長連名通知）を発出し、混入リスクの評価及びリスク低減措置の検討を依頼しているところ。
- 上記通知に基づくジルチアゼム塩酸塩製剤（以下「本剤」という。）の自主点検において、沢井製薬株式会社により、有効成分由来のニトロソアミン類の一種であるN-ニトロソジルチアゼムの限度値について検討が行われた。

3. N-ニトロソジルチアゼムについて（製造販売業者より提出された本剤の限度値に関する検討結果と本剤の使用による健康への影響評価等）

- ジルチアゼムは第三級アミンであるが、脱メチル化等の分解により反応性

の高い二級アミンが生じ、ニトロソ化剤と反応してN-ニトロソジルチアゼムが生成される可能性がある。製造工程で使用される原材料、添加剤又は製造用水等に存在する亜硝酸塩類等がニトロソ化剤の混入源と推定された。

○ ジルチアゼム塩酸塩製剤中のN-ニトロソジルチアゼム量は、以下のとおりであった。（資料3-2 3-1 表2）

- 30mg錠 (1ロット) : 0.037ppm
- 200mgカプセル (1ロット) : 0.041ppm
- 注射用250mg (1ロット) : 0.031ppm

○ 限度値について、N-ニトロソジルチアゼムに関してげっ歯類を用いたがん原性試験データがないことから、構造が類似する化合物^{※1}の毒性データに基づき、リードアクロス法により算出された1日許容摂取量100ngを限度値とする。なお、ジルチアゼム塩酸塩錠、同Rカプセル、同注射用の1日服用量を60mg、200mg、1296mgとした場合、製剤中のN-ニトロソジルチアゼムの量に換算すると、1.66ppm、0.5ppm、0.077ppmに相当する。（資料3-2 4-1項）

※1 : 4-(methylnitrosoamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone

○ 本剤にかかる曝露の最大値の推計（ワーストケース）に基づき、理論上の発がんリスクの上昇の程度を評価すると、 $0.067 \times 10^{-5} \sim 0.40 \times 10^{-5}$ と推定された^{※2}。これは、生涯でおよそ248,000~1,492,000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（資料3-2 4-3項）。

※2 : 発がんリスクの評価は、以下の前提で行われた。

- 1日使用量については、ジルチアゼム塩酸塩錠、同Rカプセル、同注射用の1日服用量を踏まえそれぞれ60mg、200mg、1296mg。
- 製剤中のN-ニトロソジルチアゼム含量はそれぞれ0.037ppm、0.041ppm、0.031ppm。

○ このリスクの上昇は、ICH-M7ガイドラインで許容される「おおよそ10万人に1人の増加」のリスクを下回るため、現時点で患者の安全性に対する特段の懸念はないと判断している。引き続き適切に自社管理を行い、限度値を超えないようモニタリングを継続する。（資料3-2 5項）

4. 海外におけるこれまでの対応

○ 独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）発足時（2004年4月）から2026年2月28日までの間に、本剤でニトロソアミン類に関連する外国措置報告^{※3}が2件報告されており、いずれもニトロソアミン類に関する当局のQA発出等にかかる報告であった。N-ニトロソジルチアゼムの1日許容摂取量は米国FDA、豪州TGA、加国Health Canadaから100ngと公表されているが、現時点で回収等の措置を行ったとの情報は確認されていない。

※3：医薬品医療機器等法第68条の10に基づく研究報告

5. 本剤の発がんに関する副作用等報告状況

- 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) 発足時 (2004年4月) から2026年2月28日までの間に、本剤でがんに関連する国内副作用症例報告^{※4}が8件報告されているが、本剤又はニトロソアミン類との因果関係は明確ではない。

※4：ICH 国際医薬用語集 MedDRA/Jの器官別大分類 (SOC) 「良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)」に該当する事象に関する医薬品医療機器等法第68条の10に基づく国内副作用症例報告。

- 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) 発足時 (2004年4月) から2026年2月28日までの間に、本剤でニトロソアミン類の発がんに関連する研究報告^{※5}はない。

※5：医薬品医療機器等法第68条の10に基づく研究報告

6. 今後の対応案

- 製造販売業者が提案する限度値 100ng/day はICH-M7ガイドラインの考え方に沿った対応となっており、科学的にも妥当性の認められた最新のリスク管理を行うことができるものと考えられることから、限度値は100ng/dayとする。
- 提示された製剤中のN-ニトロソジルチアゼム量は限度値を下回ることから、引き続き現行のモニタリングを継続することで差し支えないと考える。
- なお、上記については、今般報告のあった製剤の情報に基づき設定するものであり、今後新たな知見が得られたときには、都度混入リスクを評価し、対応を検討することとする。

以上