

原薬中に発がん性物質 N-ニトロソジメチルアミンが検出された  
あすか製薬株式会社が製造販売するバルサルタン錠「AA」の服用によるリスク評価

国立医薬品食品衛生研究所

## 背景

あすか製薬株式会社が製造販売する高血圧治療薬であるバルサルタン錠「AA」の原薬中にヒトに対して発がん性があるとされる N-ニトロソジメチルアミン (NDMA) が検出されたことを受け、平成 30 年 7 月 6 日に自主回収が行われたが、NDMA が混入した可能性のあるバルサルタン錠「AA」をこれまで服用したことによる発がん性の健康影響評価を行う。

## NDMA の生成

NDMA は最も単純なジアルキルニトロソアミンである。産業用あるいは市販品としてはすでに利用されていないが、各種化学反応の副生成物として生成することが知られており、各種産業および公共の廃水処理施設からは副生成物や汚染物質として環境へ放出されている可能性がある。溶解性と分配係数の低さから、NDMA は地下水に浸出し残留する可能性があるが、NDMA は環境中では生物分解され、生物蓄積は起こらない。過去の産業施設周辺での限られた汚染を除き、一般に NDMA は地表水には検出されていない。また、NDMA は魚と窒素の多い野菜類を同時に摂取することにより、ヒトの胃の中で微量生成することが知られており、オランダの研究では 0.4~4ng/kg/day 程度を摂取している可能性が指摘されている。

## NDMA の毒性概要

NDMA は経口あるいは吸入暴露による急性毒性は強く、高用量の NDMA の 1 ヶ月程度の反復経口投与では、肝障害が死亡率の増加と共に認められ、肝臓、肺、脾臓、心筋などの臓器のうっ血や消化管の出血が報告されている。実験動物における非腫瘍性の毒性を対象とした研究は少ないが、げっ歯類への暴露（経口、吸入、気管内投与）で一貫して催腫瘍性が認められるほか、ラットへの飲水あるいは混餌投与によって肝臓と精巣ライディッヒ細胞の腫瘍発生率の増加、マウスへの飲水投与では肝臓、肺および腎臓の腫瘍発生率の増加等が報告されている。NDMA は細菌および哺乳類細胞を用いた *in vitro* 遺伝毒性試験で一貫して変異原性と染色体異常誘発作用を示す他、*in vivo* 試験においても様々な臓器において遺伝子傷害性が報告されている。腫瘍誘発機序は、代謝過程で発生するメチルジアゾニウムイオンによる DNA 付加体が関与していると考えられ、この代謝はヒトと動物の間で質的に類似性があると考えられるため、おそらく比較的低い暴露濃度でヒトにも発がん性を示す可能性があると考えられている。NDMA 暴露と消化器系及び肺腫瘍との関連性を示唆する疫学調査が限定的に報告されているが、用量反応関係の評価が可能な調査は報告されていない。

国際がん研究機関 (IARC) では NDMA を発がん性の分類としてグループ 2A (ヒトでおそらく発がん性を示す) としている。

#### NDMA の発がんリスク評価

NDMA は遺伝子障害性に基づく発がん性を示すと考えられていることより、閾値のない毒性として低用量曝露によるユニットリスクを用いて発がんリスクを定量的に推定することが一般的に行われている。ヒトの NDMA 曝露による定量的な疫学研究が利用できないので、実験動物による結果より低用量外挿を行う必要がある。定量評価に使用する発がん性試験としては、詳しい用量反応関係の解析を目的に、ラット雌雄を用いて 15 用量群に各用量群 60 匹 (対照群は 240 匹) からなる大規模な飲水投与の試験が、国際的な様々な評価機関で採用されている。

一方、動物実験データから低用量外挿評価を行う手法は、いくつかの手法が利用可能である。最近 ICH で合意された「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」(M7 ガイドライン) では、化合物特異的なリスク評価に基づく許容摂取量の算定手法として、TD50 値 (腫瘍発生率が 50%となる用量) などのげっ歯類の発がん性データから算出する方法と、10%ベンチマーク用量信頼下限値 (BMDL10: benchmark dose lower confidence limit 10%、げっ歯類における発がん率が 10%以下であると 95%の確率で信頼できる推定最低用量) から直線外挿を行う手法が推奨されている。TD50 と BMDL10 の各指標値はそれぞれ生涯曝露における 50%および 10%発がんリスクに相当する曝露量と定義され、曝露量ゼロまでの直線外挿によりリスクを求める為に使用される。本評価では両手法に基づくリスク計算を行った。また生涯曝露に比べて短い期間の曝露に関するリスクとしては、Haber の法則の原理 (濃度 (C: concentration) × 時間 (T: time) = 定数 (k: constant)) を適用し、生涯を 70 年と仮定した場合の曝露年数の生涯曝露に対する割合を生涯曝露のリスクに乗じることでリスクを算出した。

#### バルサルタン錠「AA」の服用による曝露量

あすか製薬の報告書により、バルサルタン原薬 9 ロット及びバルサルタン錠 25 ロット中の NDMA 含量測定結果から、販売期間 4 年間を通じて高濃度の原薬を用いた 160mg 錠を毎日一錠服用した場合の NDMA 摂取量を最大のリスクを示す量 (10.7 µg/day) として計算に用いた。

#### TD50 値を用いたリスク計算

NDMA の TD50 は発がん性データベース (CPDB) より 0.0959mg/kg/day (95.9µg/kg/day) とされている。

10 万分の 1 のリスクに相当する生涯平均曝露量は、体重を 50kg と仮定すると、

$95.9 \div 50,000 \times 50 = 0.0959 \mu\text{g/day}$  と算出される。

10.7  $\mu\text{g/day}$  を 4 年間曝露したときのリスクは、

$(10.7 \div 0.0959) / (70 \text{ year} \div 4 \text{ year}) \times 10^{-5} = 6.376 \times 10^{-5} \approx \underline{6.4 \times 10^{-5}}$  と推定できる。

### BMDL10 を用いたリスク評価

#### 1) WHO (2002) の CICADVol.38 評価文書の評価に基づくリスク計算

CICADVol.38 の評価文書では、最も感受性の高い腫瘍性病変として雌ラットの胆管嚢胞腺腫を用いており、評価書では TD05 を算出している。現在では BMDL<sub>10</sub> を用いる手法が主流であり、CICADVol.38 の評価文書の Appendix の Table を用いて BMDL<sub>10</sub> を再計算した。BMDL の計算には、米国 EPA が開発している BMDS(Ver2.7)とオランダの RIVM が開発している PROAST (Ver. 65.5) が用いられている。

それぞれのソフトウェアにより算出された最小の BMDL<sub>10</sub> は、0.038 mg/kg/day (BMDS) および 0.042 mg/kg/day (PROAST) となり、BMDL<sub>10</sub> は平均値として 0.04mg/kg/day (40  $\mu\text{g/kg/day}$ ) とすることが適切と考えられた。

10 万分の 1 のリスクに相当する生涯平均曝露量は、体重を 50kg と仮定すると、

$40 \div 10,000 \times 50 = 0.20 \mu\text{g/day}$  と算出される。

10.7  $\mu\text{g/day}$  を 4 年間曝露したときのリスクは、

$(10.7 \div 0.20) / (70 \text{ year} \div 4 \text{ year}) \times 10^{-5} = 3.057 \times 10^{-5} \approx \underline{3.1 \times 10^{-5}}$  と推定できる。

#### 2) Zeilmaker ら (2010) の評価に基づくリスク計算

NDMA による発がん性は胆管嚢胞腺腫以外に肝細胞癌など複数の種類のがんを肝臓に有意に誘発することが知られている。肝臓におけるトータルの発がん率を指標として BMDL<sub>10</sub> を算出した。算出には Peto ら (1991) の Table 8 を用いた。

それぞれのソフトウェアにより算出された最小の BMDL<sub>10</sub> は、PROAST では 0.024 mg/kg/day と算出できたが、BMDS では適合したモデルにより BMDL<sub>10</sub> は求められなかった (適合度の判定基準を低くすれば 0.025 mg/kg/day が求められる)。Zeilmaker らの解析では 16 群のすべてのデータを計算に使用しているが、NDMA の高用量投与群では早期に発がんで死亡する動物が多いために、低用量域の定量評価に適していないと考えられている。WHO (2002) の評価でも、低用量側のデータのみを用いて BMDL<sub>10</sub> を算出していることから、同様のアプローチを全肝臓がんに対する BMDL 計算に用いたところ、それぞれのソフトウェアにより算出された最小の BMDL<sub>10</sub> は、0.023 mg/kg/day (BMDS) および 0.025 mg/kg/day (PROAST) と算出でき、平均値として 0.024 mg/kg/day (24  $\mu\text{g/kg/day}$ ) を BMDL<sub>10</sub> とすることは妥当であると考えられた。

10 万分の 1 のリスクに相当する生涯平均曝露量は、体重を 50kg と仮定すると、

$24 \div 10,000 \times 50 = 0.12 \mu\text{g/day}$  と算出される。

10.7  $\mu\text{g/day}$  を 4 年間曝露したときのリスクは、

$(10.7 \div 0.12) / (70 \text{ year} \div 4 \text{ year}) \times 10^{-5} = 5.059 \times 10^{-5} \doteq \underline{5.1 \times 10^{-5}}$ と推定できる。

#### 総合評価

NDMA 混入濃度の高い原薬から製造された 160mg 錠を 4 年間毎日一錠服用したときの最大発がんリスクは、おおよそ  $3.1 \times 10^{-5}$  から  $6.4 \times 10^{-5}$  の間であることが推定できた。これは 1 万 5 千人から 3 万に一人が生涯その暴露により過剰にがんを発症する程度のリスクに相当する。

#### 参考文献

Zeilmaker MJ1, Bakker MI, Schothorst R, Slob W. (2010) Risk assessment of N-nitrosodimethylamine formed endogenously after fish-with-vegetable meals. Toxicol Sci. 116(1):323-35.

Peto R Gray R Brantom P Grasso P (1991) Dose and time relationships for tumor induction in the liver and esophagus of 4080 inbred rats by chronic ingestion of N-nitrosodiethylamine or N-nitrosodimethylamine Cancer Res. 51: 6452-6469.

International Agency for Research on Cancer (IARC) (2000) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Humans, Vol. 77, Some Industrial Chemicals, Lyon, France IARC Press.

WHO, (2002) Concise International Chemical Assessment Document (CICAD) No38 N-Nitrosodimethylamine, Geneva, International Programme n Chemical Safety.