

令和元年 11 月 5 日

都道府県医師会
担当理事 殿

日本医師会常任理事
城守 国斗
長島 公之

ラニチジン塩酸塩における発がん物質の検出について（情報提供）

時下ますますご清栄のこととお慶び申し上げます。

先般、欧州医薬品庁（EMA）及びアメリカ食品医薬品局（FDA）において、ラニチジンの製剤及び原薬から微量の発がん性物質である *N*-ニトロソジメチルアミン（以下、「NDMA」という。）が検出された旨の発表を受け、厚生労働省から、ラニチジン製剤の製造販売業者に対し、分析及び分析結果を踏まえた回収、予防的出荷停止等が指示されました。

その後、各製造販売業者及び国立医薬品食品衛生研究所において分析が行われた結果、一部のラニチジン原薬において NDMA が検出され、市場に流通しているラニチジン製剤において暫定基準値を上回ることが否定できないことが明らかとなったことに伴い、現在、ラニチジン製剤を製造販売する全ての製造販売業者が自主回収に着手しております。

今般、厚生労働省において令和元年度第 9 回医薬品等安全対策部会安全対策調査会が 10 月 29 日に開催され、本件について、別添のとおり報告がありました。

今後の対応として、現在ラニチジン製剤を服用中の方に対しては、自己判断で服用を中止せず、医療関係者への相談を引き続きお願いすることとされております。また、厚生労働省においてはラニチジン製剤の服用による健康への影響についてリスク評価を継続し、医療関係者や患者への必要な情報提供を行うとされております。

すでにラニチジン製剤の回収及び処方変更など対応されているところですが、貴会におかれましても本件について改めてご了知いただきますよう、よろしくお願い申し上げます。

参考 URL :

○令和元年度第 9 回医薬品等安全対策部会安全対策調査会 資料

https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_07535.html

ラニチジ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 10 月 29 日
医薬安全対策課
監視指導・麻薬対策課

1 事案の概要

- 令和元年9月13日（日本時間9月14日）、欧州医薬品庁（EMA）及びアメリカ食品医薬品局（FDA）において、ラニチジン塩酸塩の原薬（以下「ラニチジン原薬」という。）及びこれ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」という。）が検出された旨の発表がなされた。
- 厚生労働省では、令和元年9月17日、日本国内における製造販売業者に対し、ラニチジン塩酸塩等の原薬及びこれを含む製剤について、適切な検査水準で分析を行うことを指示するとともに、分析の結果、暫定基準値*を上回ることが否定できない場合には、医療機関等への情報提供とともにラニチジン塩酸塩を含む製剤（以下「ラニチジン製剤」という。）を回収すべきことを指示した。また、予防的措置として、分析結果が明らかになるまでの間、ラニチジン製剤の新たな出荷を行わないよう、併せて指示した（資料4-2別添「ラニチジン塩酸塩等における発がん性物質に関する分析について（依頼）」（令和元年9月17日付け医薬・生活衛生局医薬安全対策課、監視指導・麻薬対策課事務連絡）参照）。
- その後、一部の製造販売業者において予防的措置として自主回収が行われたほか、各製造販売業者及び国立医薬品食品衛生研究所において分析が行われた結果、一部のラニチジン原薬においてNDMAが検出され、市場に流通しているラニチジン製剤において暫定基準値を上回ることが否定できないことが明らかとなったことに伴い、最終的に、10月4日までに、全てのラニチジン製剤の製造販売を行う製造販売業者（11社）が自主回収に着手した。

※ NDMAの許容摂取量（ $0.0959\mu\text{g}/\text{日}$ ）から、ラニチジンの一最大用量（錠剤：ラニチジンとして300mg、注射剤：ラニチジンとして200mg）を踏まえ、ラニチジンの暫定基準値（0.32ppm）を求めたもの。

2 NDMAが検出された原因

- ラニチジンは、その構造中にジメチルアミノメチル基（ $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$ ）が存在し、ラニチジン原薬及び製剤の製造工程において、亜硝酸又は亜硝酸塩の存在下でNDMAが生成される可能性がある。
- 上記のほか、原材料、中間体製造時の生成・混入、溶媒（再利用を含む）中への混入などが想定されるが、NDMAが検出された原因については、現在、

各国の当局が協力し、調査を進めているところである。

3 海外におけるこれまでの対応

- 令和元年9月13日、EMA、FDA等において、ラニチジンの製剤及び原薬から微量のNDMAが検出された旨の発表がなされた。
- 9月16日以降、米国、カナダ、ドイツ、スイス、オーストラリア、シンガポール等においてNDMAが検出された原薬及び製剤が回収されている。
- FDAは、ラニチジン製剤に含まれるNDMA量が患者のリスクとなりうるか評価を行っている旨アナウンスしている。EMAは、製造販売業者に対して、6ヵ月以内にNDMA混入リスクの把握し、3年以内にリスクを回避する措置をとるよう指示している。
- さらに、EMA、FDA、ヘルスカナダ等の規制当局は、ラニチジン製剤を服用している患者に向けた情報として、低レベルのNDMAは食品にも含まれているものであること、自己判断により服用を中止せず、薬剤の切り替えを希望する場合は医療関係者に相談すること等をアナウンスしている。

4 本邦におけるこれまでの対応

- 令和元年9月17日、厚生労働省は、製造販売業者に対し、製造工程において、亜硝酸又は亜硝酸塩の使用の有無を確認すること、分析の結果、暫定基準値を上回ることが否定できない場合には、医療機関等への情報提供とともにラニチジン製剤を回収すべきこと及び予防的措置として新たな出荷の停止を指示した。
- ラニチジン製剤を服用している方等への対応について、ラニチジン製剤から他の薬剤への切り替え等の対応を希望された場合には他の治療選択肢について医療関係者に相談いただくこと、今後新たな治療を開始する場合には、同様の効能・効果をもつ薬剤を検討いただくことをお願いしている（資料4-2「ラニチジ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9月17日付け医薬・生活衛生局医薬安全対策課、医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡）参照）。

5 今後の対応

- 現在ラニチジン製剤を服用中の方に対しては、引き続き、自己判断でラニチジン製剤の服用を中止せず、医療関係者への相談を引き続きお願いすることとする。
- 今後、ラニチジン製剤の製造販売業者及び国立医薬品食品衛生研究所において行われるラニチジン製剤中のNDMA含有量に関する分析結果等を踏まえ、ラニチジン製剤の服用による健康への影響についてリスク評価を行い、医療関係者や患者への必要な情報提供を行うこととする。

<参考1>

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（平成30年9月25日）において、バルサルタン錠「AA」中に含まれるNDMAの分析結果をもとに、バルサルタン錠「AA」の服用による健康への影響について評価を行った。その結果、最もNDMA混入濃度の高い原薬から製造された160mg錠（最大用量^{※1}）を販売期間の4年間毎日1錠服用したときの発がんリスクは、1万5千人から3万人に一人（0.0033%～0.0067%）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^{※2}に相当すると評価した。

※1 バルサルタンの通常用量は、成人で1日40mg～80mgであり、年齢、症状に応じて1日160mgまで増量できる。

※2 国立がん研究センターのがん統計によると、生涯でがん罹患する確率は、男性62%（2人に1人）、女性47%（2人に1人）である。

<参考2>

ニザチジンについても、ラニチジンと同様、その構造中にジメチルアミノメチル基を有することから、9月17日付けの事務連絡により、ニザチジン製剤の製造販売業者に対し、その製造工程において亜硝酸又は亜硝酸塩の使用の有無、ニザチジン製剤におけるNDMA含有の有無について分析を依頼している。

これを受けて、大原薬品工業株式会社による分析の結果、同社が製造販売するニザチジン製剤の一部ロット（以下「当該製品」という。）において暫定基準値を上回るNDMAが検出されたことから、10月23日、同社は当該製品の自主回収に着手した。なお、当該製品はいずれも使用期限が4ヶ月しか残っておらず、流通在庫はないことが確認されている。

ニザチジンの製造販売を行うその他の事業者については、現在、ニザチジン製剤におけるNDMA含有の有無に係る分析等を実施しているところである。

事務連絡
令和元年9月17日

各都道府県衛生主管部（局） 御中

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課
厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課

ラニチジ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

標記について、ラニチジン塩酸塩又はラニチジンと類似の化学構造を有するニザチジンを製造販売する事業者宛てに、別添のとおり事務連絡を発出しましたので、貴管下における事業者に対し、ご指導いただきますようお願いいたします。

また、下記の事項についても併せてご了知いただきますようお願いいたします。

記

1. 経緯

今般、欧州医薬品庁（EMA）、アメリカ食品医薬品局（FDA）等において、ラニチジン塩酸塩の製剤及び原薬から微量の *N*-ニトロソジメチルアミン（以下「NDMA」という。）が検出された旨の発表がなされました。

NDMAが検出された原因については、現在、各国の当局が協力し、調査を進めているところです。

厚生労働省では、日本国内における製造販売業者に対し、ラニチジン塩酸塩等の分析を指示するとともに、予防的措置として、分析結果が明らかになるまでの間、ラニチジン塩酸塩の新たな出荷を行わないよう指示しました。なお、分析の結果、品質に問題がないことが明らかになった場合には、出荷を妨げないこととしています。

2. 想定される健康被害のリスクについて

海外において検出されたNDMAの量は数 ppm 程度と微量であるものの、

現在、安全性の評価を行っているところであり、結果がまとまり次第お知らせする予定です。

3. ラニチジン塩酸塩を服用している方等への対応について

FDAは、現時点では服用を止めることまでは求めていませんが、服用継続を希望しない患者に対しては医療従事者に相談するよう、アナウンスを行っています。

ラニチジン塩酸塩の服用について照会等があり、他の薬剤への切り替え等の対応を希望される場合には、他の治療選択肢について医師又は薬剤師に相談していただくよう回答方お願いいたします。

また、今後新たに治療を開始する場合には、同様の効能・効果をもつ他の薬剤の使用を検討いただくよう、医療機関等に対し、周知方お願いいたします。

以上

事務連絡
令和元年9月17日

(別記) 御中

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課
厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課

ラニチジン塩酸塩等における発がん性物質に関する分析について（依頼）

今般、アメリカ食品医薬品局（FDA）及び欧州医薬品庁（EMA）より、ヒスタミンH₂受容体拮抗薬であるラニチジン塩酸塩の製剤及び原薬から発がん性物質である *N*-ニトロソジメチルアミン（以下「NDMA」という。）が検出されたことに伴い、ラニチジンを含有する医薬品に関する公式な評価プロセスを開始する旨のアナウンスが発出されたところです。

これを踏まえ、ラニチジン塩酸塩又はラニチジンと類似の化学構造を有するニザチジンを製造販売する事業者においては、下記のとおり対応いただくようお願いいたします。

なお、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（以下「サルタン系医薬品」という。）については、昨年、NDMA等が検出され、国際的に回収等が行われたことを受け、「サルタン系医薬品における発がん性物質に関する管理指標の設定について（依頼）」（平成30年11月9日付け薬生薬審発1109第6号・薬生安発1109第4号・薬生監麻発1109第1号医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長、医薬・生活衛生局医薬安全対策課長、医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長通知）により、製造販売業者に対し、管理指標値に基づく製造管理及び品質管理の実施をお願いしているところです。

記

1. 製造販売するラニチジン塩酸塩及びニザチジンについて、有効期限内の製品に使用されている原薬の製造所ごとに、製造工程における亜硝酸又は亜硝酸塩の混入リスクの有無及びその根拠並びに2. で実施する分析結果が得られる時期の目処を9月30日までに、厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課宛て報告すること。

亜硝酸及び亜硝酸塩については、サルタン系医薬品においてNDMA等の

生成の原因の一つとなっていることが報告されており、本件についても現時点において関連を否定できないことから、報告を求めるものである。

2. 有効期限内の製品及び当該製品に使用されている原薬についてNDMAの分析を実施し、その結果を厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課宛て報告すること。

分析は、バリデーションされた方法であって、適切な検査水準にて実施する必要がある。なお、検査方法は以下の参考情報を参照するとともに、NDMAが0.32ppm以下*であることを確認できるような検査水準で分析を実施すること。

また、分析の結果、0.32ppmを上回ることが否定できない場合には、取引先等への情報提供及び市場に流通している製品の回収を検討すること。

※ 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における報告のとおり、NDMAの許容摂取量が0.0959µg/日であることから、ラニチジン塩酸塩及びニザチジンの一日の最大用量(300mg)から算出し、0.32ppmを水準とする。

3. ラニチジン塩酸塩については、2.の分析結果が明らかになるまで、当該製品の新たな出荷は行わないこと。ただし、ニザチジンについてはこの限りでない。なお、2.の分析結果が明らかになるまでの間、NDMAの混入リスク等を示唆するその他の根拠がない限り、すでに市場に流通している製品の回収を行う必要はないこと。

参考情報：

○米国におけるNDMAの分析法

<https://www.fda.gov/media/130801/download> (LC/HRMS法)

○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

<https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/000378171.pdf>

以上

(別記)

グラクソ・スミスクライン株式会社

テバ製薬株式会社

マイラン製薬株式会社

株式会社陽進堂

小林化工株式会社

沢井製薬株式会社

鶴原製薬株式会社

東和薬品株式会社

日医工株式会社

日本ジェネリック株式会社

武田テバファーマ株式会社

ゼリア新薬工業株式会社

田辺三菱製薬株式会社

大原薬品工業株式会社

ニプロ株式会社