

(地 304) (法安 62)

令和 2 年 9 月 10 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

宮 川 政 昭

(公 印 省 略)

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

時下ますますご清栄のこととお慶び申し上げます。

このたび、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課並びに同局監視指導・麻薬対策課の連名にて各都道府県衛生主管部(局)に対し、標記の事務連絡が発出されるとともに本会に対しても情報提供がありました。

昨年 9 月、海外でラニチジン塩酸塩製剤より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が行われ、国内においても暫定基準値を上回ることが否定できないこと等から、全てのラニチジン塩酸塩製剤の自主回収が行われました。また、ラニチジンと類似の化学構造を有するニザチジンの製剤についても、一部のロットにおいて暫定基準値を上回る NDMA が検出されたことから、該当ロットの自主回収が行われました。

本件については、令和元年 11 月 5 日付(地 289)(法安 129)をもって貴会宛てにお送りしたところです。

本事務連絡は、令和 2 年度第 5 回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会において報告された、暫定基準値を上回る NDMA 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理論上の発がんリスクの評価結果等について情報提供するものです。

評価結果の概要については、下記にお示しいたします。

医薬品規制調和国際会議「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」においては「おおよそ 10 万人に 1 人の増加」のリスクは許容可能とされております。

一部、「『おおよそ 8 万人に 1 人のがんの増加』より小さい」との評価結果がありますが、これは短期的な使用における定量的な評価が困難であるため、保守的に評価したものであり、評価を行ったいずれの使用状況も、リスクは許容され得るとのことです。

つきましては、貴会におかれましても本件についてご了解いただきますよう、よろしくお願ひ申し上げます。

記

1. ラニチジン塩酸塩（経口製剤）

- ・ 300mg を8週間毎日服用
 - 300mg を1年間毎日服用したときのリスクである「およそ8万人に1人のがんの増加」より小さい
 - ※計算上、50万人に1人であるが、1年未満の使用の定量的評価は困難
- ・ 300mg を2年間毎日服用
 - およそ20万人に1人のがんの増加

2. ラニチジン塩酸塩（注射製剤）

- ・ 200mg を7日間毎日服用
 - 200mg を1年間毎日服用したときのリスクである「およそ300万人に1人のがんの増加」より小さい
 - ※計算上、1億5千万人に1人であるが、1年未満の使用の定量的評価は困難

3. ニザチジン（経口製剤）

- ・ 300mg を8週間毎日服用
 - 300mg を1年間毎日服用したときのリスクである「およそ380万人に1人のがんの増加」より小さい
 - ※計算上、2500万人に1人であるが、1年未満の使用の定量的評価は困難
- ・ 300mg を2年間毎日服用
 - およそ560万人に1人のがんの増加

※消化性潰瘍診療ガイドライン 2015（改訂第2版）（日本消化器病学会編集）を参考に、げっ歯類の発がん性データ（TD₅₀値）を用いて、ヒトが一生（70年と仮定）に何らかの種類のがんを、想定する使用状況によるNDMAの曝露により増加させる確率を計算

※製剤中のNDMA含量は、1年未満の使用については単一ロットの使用を想定して全ての分析結果のうち最大値、1年以上の使用については複数ロットの使用を想定して各製造販売業者の製剤毎の各ロットの分析結果の平均値の最大値を使用

参考資料：

○令和2年度第5回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会 資料2-1

<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000651728.pdf>

以上

事 務 連 絡
令 和 2 年 9 月 1 日

公益社団法人 日本医師会 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

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

今般、別添のとおり、各都道府県衛生主管部（局）宛て事務連絡しましたのでお知らせします。

事務連絡
令和2年9月1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

**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**

ラニチジン塩酸塩製剤については、昨年9月、海外において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。）が微量に検出された旨の発表が行われ、国内においても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等から、日本国内で製造販売する全てのラニチジン塩酸塩製剤の自主回収が行われました。また、ラニチジンと類似の化学構造を有するニザチジンの製剤についても、一部のロットにおいて暫定基準値を上回るNDMAが検出されたことから、該当ロットの自主回収が行われました。

今般、過去にこれらの製剤を使用された方々における健康への影響について評価を行い、令和2年度第5回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会において報告いたしましたので、本件について患者から相談を受けた場合等の参考とされたく、貴管下医療機関及び薬局に対する周知方お願いいたします。

記

1. ラニチジン塩酸塩製剤については、日本国内で製造販売される全ての製品の自主回収が行われ、現在、流通していません。

一方、ニザチジン製剤については、暫定基準値を上回るNDMAが検出されたロットは自主回収が行われており、すでに流通していません。また、現在、国内で流通している製剤（一般用医薬品を含む。）はNDMAが暫定基準値*以下となるよう、製造販売業者により適切に管理されています。

* 0.32 ppm.(NDMAの一日許容摂取量0.0959 µg/日を基に算出)

2. 暫定基準値を上回るNDMA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、理論上の発がんリスクについての評価結果は、下表のとおりでした。

以下のリスク評価は、ガイドライン^{※1}を参考に、標準的な使用期間として、短期間の使用（初期治療）と長期間の使用（維持療法）の2つの場合に分けて評価を行っています。また、製剤中のNDMA含量は、1年未満の短期の使用については単一のロットが使用される可能性があるため、全ての分析結果のうち最大の値を用いている一方、1年以上の長期の使用については、複数のロットが使用されると想定し、各製造販売業者の製剤毎に各ロットの分析結果の平均値を算出し、その最大の値を用いていることから、短期間の使用を想定した場合と長期間の使用を想定した場合で評価の前提となる製剤中のNDMA含量が異なっております。

薬剤の種類	想定する 使用状況 ^{※2、※3}	理論上の生涯過剰発がんリスク ^{※3}
ラニチジン塩酸塩 (経口製剤)	ラニチジン 300 mg を 8週間毎日服用	ラニチジン 300 mg を1年間毎日服用したときのリスクである「およそ8万人に1人のがんの増加」より小さい
	ラニチジン 300 mg を 2年間毎日服用	およそ20万人に1人のがんの増加
ラニチジン塩酸塩 (注射製剤)	ラニチジン 200 mg を 7日間毎日使用	ラニチジン 200 mg を1年間毎日使用したときのリスクである「およそ300万人に1人のがんの増加」より小さい
ニザチジン (経口製剤)	ニザチジン 300 mg を 8週間毎日服用	ニザチジン 300 mg を1年間毎日服用したときのリスクである「およそ380万人に1人のがんの増加」より小さい
	ニザチジン 300 mg を 2年間毎日服用	およそ560万人に1人のがんの増加

※1 消化性潰瘍診療ガイドライン2015（改訂第2版）（日本消化器病学会編集）

※2 げっ歯類の発がん性データ（TD₅₀値）を用いて、ヒトが一生（70年と仮定）に何らかの種類のがんを、想定する使用状況によるNDMAの曝露により増加させる確率を計算しています。

※3 発がんリスクは曝露期間に比例して増加するという考えに基づくものです。計算上は、ラニチジン（経口製剤）300mgを8週間毎日服用、ラニチジン（注射剤）200mgを7日間毎日使用、ニザチジン（経口製剤）300mgを8週間毎日服用したときのリスクは、それぞれ50万人に1人、1億5千万人に1人、2500万人に一人のがんの増加に相当すると算出されますが、1年未満の短期的な使用については定量的な評価は困難であり、「1年間毎日使用したときのリスクより小さい」としています。

医薬品規制調和国際会議「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）においては「おおよそ10万人に1人の増加」のリスクは許容可能とされていますが、上記の評価結果の大半はこれを下回っていません。一部、8週間という短期的な服用を想定した場合に、1年間毎日服用したときのリスクである「おおよそ8万人に1人のがんの増加」を基に『「おおよそ8万人に1人のがんの増加」より小さい』との評価結果がありますが、これは短期的な使用における定量的な評価が困難であることから、保守的に評価したものであり、評価を行ったいずれの使用状況においても、ICH M7ガイドラインに照らして許容される程度に収まっていると考えられます。

参考資料：

○令和2年度第5回医薬品等安全対策部会安全対策調査会 資料2-1

<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000651728.pdf>