

アトモキセチン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]	アトモキセチン塩酸塩
[販売名]	①ストラテラカプセル 5mg、同カプセル 10mg、同カプセル 25mg、同カプセル 40mg、同内用液 0.4% ②アトモキセチンカプセル 5mg「日医工」、同カプセル 10mg「日医工」、同カプセル 25mg「日医工」、同カプセル 40mg「日医工」
[承認取得者]	①日本イーライリリー株式会社、②日医工株式会社
[効能・効果]	注意欠陥／多動性障害（AD／HD）

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、各製造販売業者等に自主点検を依頼しているところ。なお、自主点検の実施期限は進捗状況等を踏まえ、令和7年8月1日までとしている。
- 上記通知に基づき、国内のアトモキセチン塩酸塩製剤（以下、「本剤」という）について製造販売業者による自主点検が行われた結果、製造販売業者である日医工株式会社において、本剤の原薬から有効成分由来のニトロソアミン類の一種であるN-ニトロソアトモキセチンが検出された。

3. N-ニトロソアトモキセチンについて

- アトモキセチンは第二級アミンであるため、ニトロソ化剤が混入した場合にアトモキセチンと反応し、N-ニトロソアトモキセチンが生成される可能性がある。日医工株式会社が使用する原薬製造所において、製造工程及び製造設備にはニトロソ化剤の混入は認められなかったが、NO_x高濃度下で粉碎が行われた場合にN-ニトロソアトモキセチンが顕著に増加することが確認された。
- N-ニトロソアトモキセチンの1日許容摂取量について、欧米の規制当局

は、現時点で、構造が類似する化合物^{※1}の毒性データに基づき、100ng^{※2}である旨を公表している。

※1：4-(methylnitrosoamino)-1-(3-pyridinyl)-1-butanone(資料3-2)

※2：アトモキセチンの1日服用量を120mgとしたとき、原薬であるアトモキセチン塩酸塩中の含有量に換算すると729ppbに相当する。

4. 製造販売業者より提出されたN-ニトロソアトモキセチン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について

(日医工株式会社)

○ N-ニトロソアトモキセチンの限度値に関する検討結果と本剤の服用による健康への影響評価の結果等が提出され主な内容は以下のとおりである(資料3-2)。

- アトモキセチン塩酸塩原薬中のN-ニトロソアトモキセチン量を測定したところ、平均値は523ppb(最小15ppb、最大5749ppb)であった。
- 日医工株式会社は、N-ニトロソアトモキセチンに関するげっ歯類を用いたがん原性試験データがないことから、欧州医薬品庁の最新のガイダンスに基づき、リードアクロス法により算出された許容摂取量100ng/day(原薬中の含有量に換算すると729ppb)を限度値とし、限度値を上回る原薬が使用された出荷済みの製剤ロットの自主回収を行った。
- 日医工株式会社の製剤について、アトモキセチン120mgを毎日服用した場合の理論上の発がんリスクの上昇の程度は、 0.72×10^{-5} と推定された^{※3}。これはおよそ139,000人に1人が生涯で過剰にがんを発症する程度のリスクに相当する。

※3：N-ニトロソアトモキセチンが検出された原薬から製造された製剤の理論上の発がんリスクの算出にあたり、計算に用いる本剤の1日使用量、製剤中のN-ニトロソアトモキセチン含量は、以下のように取り扱った。

- 1日使用量については、本剤の用法及び用量が「通常、18歳以上の患者には、アトモキセチンとして1日40mgより開始し、その後1日80mgまで増量した後、1日80~120mgで維持する。ただし、1日80mgまでの増量は1週間以上、その後の増量は2週間以上の間隔をあけて行うこととし、いずれの投与量においても1日1回又は1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日量は120mgを超えないこと」であるため、120mgとした。
- 製剤中のN-ニトロソアトモキセチン含量は、原薬中のN-ニトロソアトモキセチン含量と同一と仮定し、また、本剤は長期間の投与が想定され、単一の製剤ロットの使用は想定されないことから、平均値を用いることとした。

○ 医薬品規制調和国際会議(ICH)が策定した「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」（ICH M7ガイドライン）においては、「およそ10万人に1人のがんの増加」のリスクは許容可能とされており、アトモキセチン120mgを毎日服用したときの理論上の発がんリスクは許容される程度に収まっていると考えられる。

（日本イーライリリー株式会社）

○ N-ニトロソアトモキセチンの限度値について、証拠の重み付けによるアプローチを使用した検討結果として、

- がん原性試験結果のTD50（腫瘍発生率が50%となる用量）に代わりin vivo遺伝子突然変異試験におけるベンチマーク用量信頼区間の下限値を用いて算出した限度値4400ng/day
- 若しくは、ICH M7におけるcohort of concern（強い変異原性発がん物質のグループ：アフラトキシン酸化合物、N-ニトロソ化合物、アルキルアゾ化合物）に該当せず、発がん性データが得られていない変異原性不純物に使用される限度値1500ng/day

が提案されている（資料3-3）。

5. 海外におけるこれまでの対応

○ 本邦でアトモキセチン塩酸塩が製造販売承認を受けた時点（2009年4月）から2024年7月26日までの間に、本剤で発がんに関連する外国措置報告^{※4}が4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。米国FDA、欧州EMA、豪州TGAから、N-ニトロソアトモキセチンの一日許容摂取量が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。

※4：医薬品医療機器等法第68条の10に基づく外国措置報告

6. 本剤の発がんに関する副作用等報告状況

○ 本邦でアトモキセチン塩酸塩が製造販売承認を受けた時点（2009年4月）から2024年7月26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^{※5}が7件報告されているが、いずれも因果関係は明確ではない。

※5：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

- 本邦でアトモキセチン塩酸塩が製造販売承認を受けた時点（2009年4月）から2024年7月26日までの間に、本剤で発がんに関連する研究報告^{※6}はない。
※6：医薬品医療機器等法第68条の10に基づく研究報告

7. 今後の対応

（1）N-ニトロソアトモキセチンの限度値について

- 日医工株式会社から提案された限度値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する。
- 日本イーライリリー株式会社から提案された限度値4400ng/day及び1500ng/dayは、以下の点からICH M7ガイドラインの考え方に沿った対応とはいえ、課題があるとする。
- N-ニトロソアトモキセチンは、警告構造（変異原性に関連する化学構造群または分子（部分）構造）を有し、Ames試験陽性（資料3-3 28ページ）、in vivo遺伝子突然変異試験陽性（資料3-3 1ページ）であることを踏まえると、クラス2の変異原性不純物質[※]に該当し、1500ng/day以上の限度値の設定は困難であること。

※発がん性が不明の既知の変異原性物質（細菌を用いる変異原性試験やin vivo遺伝子突然変異試験で陽性であり、齧歯類の発がん性データがない場合）：許容限度値（適切なTTC（毒性学的概念の閾値））以下で管理することが推奨されている。

- ICH M7ガイドラインのQ&AのNo. 7. 2の回答では、「変異原性不純物が毒性学的懸念の閾値（又は一生涯よりも短い期間に応じた限度値）に管理できない場合、適切なin vivo試験の結果は、ケースバイケースでより高い限度値を支持するための、証拠の重み付けに基づく評価に利用可能なデータを補完する。しかしながら、in vivo 遺伝子突然変異試験のエンドポイントは突然変異であって発がん性ではない（すなわちハザードの同定に用いられる）ことから、現在のところ、これらの試験のみで直接的に発がんリスクを評価できるかは検証されていない。」とされていること。
- ICH M7ガイドラインの7. 5において、N-ニトロソ構造を有する変異原性物質は、極めて強い発がん性を示す可能性があるcohort of concernに該当し、限度値は1500 ng/dayよりも著しく低い値となることが見込まれ、類似構造を持つ物質の発がん性データを用いて個別に設定

することが求められていること。

(2) (1) の限度値を踏まえた対応

- 日医工株式会社の製剤について、限度値100ng/dayに基づいた健康影響評価の結果を医療機関等に情報提供するとともに、患者の自己判断により服用を中止しないよう説明すること等を周知するための事務連絡を発出する。
- 日本イーライリリー株式会社の製剤について、限度値100ng/dayで管理し、必要に応じてリスク低減措置の実施を検討するよう指示する。

なお、他の製造販売業者の製剤についても同様の対応を指示する。

以上