

2024年7月30日  
日医工株式会社

## アトモキセチン製剤におけるN-ニトロソアトモキセチンの検出及び発がんリスクに関する 評価報告書

このたび、弊社が製造販売するアトモキセチン製剤（アトモキセチンカプセル5mg「日医工」、アトモキセチンカプセル10mg「日医工」、アトモキセチンカプセル25mg「日医工」、アトモキセチンカプセル40mg「日医工」）に使用する原薬、アトモキセチン塩酸塩にニトロソアミン類であるN-methyl-N-[(3R)-3-(2-methylphenoxy)-3-phenylpropyl]nitrous amide（以下、N-ニトロソアトモキセチン）が検出されましたので、アトモキセチン製剤に使用されるアトモキセチン塩酸塩におけるN-ニトロソアトモキセチンに関する定量試験の結果、及び発がんリスクに関する見解を報告いたします。

### 1. 対象品目、承認年月日等

販売名	承認取得日	承認番号
アトモキセチンカプセル5mg 「日医工」	2018年8月15日	23000AMX00655000
アトモキセチンカプセル10mg 「日医工」	2018年8月15日	23000AMX00656000
アトモキセチンカプセル25mg 「日医工」	2018年8月15日	23000AMX00657000
アトモキセチンカプセル40mg 「日医工」	2018年8月15日	23000AMX00658000

有効成分：アトモキセチン塩酸塩

効能・効果：注意欠陥／多動性障害（AD/HD）

用法・用量：

〈18歳未満の患者〉 通常、18歳未満の患者には、アトモキセチンとして1日0.5mg/kgより開始し、その後1日0.8mg/kgとし、さらに1日1.2mg/kgまで増量した後、1日1.2～1.8mg/kgで維持する。ただし、増量は1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1.8mg/kg又は120mgのいずれか少ない量を超えないこと。

〈18歳以上の患者〉 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。

## 2. 調査の背景

令和3年10月8日付け薬生薬審発1008第1号、薬生安発1008第1号、薬生監麻発1008第1号「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」に基づくリスク評価では明確なリスクは認められておりませんでした。が、原薬製造所でニトロソアミン類に関する評価を実施したところ、限度値を超えるNDSRIが検出されたため、リスク再評価・調査を実施しました。

## 3. 調査結果

### 3-1.原薬アトモキセチン塩酸塩中のニトロソアミン（N-ニトロソアトモキセチン）定量試験結果

原薬製造所にて2018年から2024年に製造した全174ロットについて測定を実施しました。

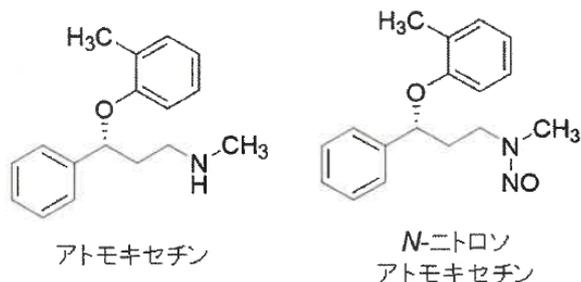
原薬アトモキセチン塩酸塩におけるN-ニトロソアトモキセチン（表中ではNNAと記載）の定量結果を以下に示します。

原薬名	製造年	ロット数	最小 NNA (ppb)	最大 NNA (ppb)	平均 NNA (ppb)	標準偏差 (ppb)
アトモキセチン 塩酸塩	2018	23	282	5749	1128	1633
	2019	33	149	5280	681	1112
	2020	37	203	5108	698	1057
	2021	27	92	3444	401	654
	2022	29	99	222	152	33
	2023	19	35	130	72	28
	2024	6	15	30	24	5
	累計	174	15	5749	523	990

※原薬に対する濃度で示しています。

### 3-2.ニトロソアミン（N-ニトロソアトモキセチン）発生の原因

アトモキセチンは第二級アミンであるため、亜硝酸ナトリウム等のニトロソ化剤が混入した場合には、アトモキセチン自身が反応し、N-ニトロソアトモキセチンが発生する可能性があります。



しかしながら、原薬製造所での製造工程及び設備において、ニトロソ化剤が混入する箇所はありませんでした。

原薬製造所では原薬の測定結果を受け、中間体についても N-ニトロソアトモキセチンの実測を行いました。その結果、中間体での N-ニトロソアトモキセチンの量は少なく、精製工程を経て増加、粉碎工程を経て大きく増加することが分かりました。

中間体 106 ppb → 精製後 762ppb → 粉碎後 3444 ppb

粉碎時の増加原因を検証するため、実験室で 2ppm の NO<sub>x</sub> 雰囲気下でメノウ乳鉢・乳棒（ピンミルを用いた粉碎を想定）ですり潰す操作を実施しました。結果として N-ニトロソアトモキセチン量は初期値の約 100 倍となり、NO<sub>x</sub> 雰囲気下での粉碎操作では 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ました。

初期値：54 ppb → NO<sub>x</sub> 雰囲気下 粉碎後：5247 ppb

粉碎場所について、2021 年 1 月までとそれ以降では作業場所が異なっており、旧粉碎場所では周囲をフォークリフト等が往来しております。また、作業室の空調用エア取り込み口付近にフォークリフトの通常停車位置があることから、排気ガスが流入する可能性が高いと考えられました。

上記推定に基づき、実際に排気ガスが混入した場合を想定した旧粉碎場所での環境測定では作業室内の NO<sub>x</sub> 濃度は 8.4ppm 以上となり、通常状態の検出限界未満（0.03ppm 未満）の 280 倍以上の濃度となりました。2ppm の NO<sub>x</sub> 雰囲気下での粉碎では容易に N-ニトロソアトモキセチンが生成するため、排気ガスによる環境が影響して N-ニトロソアトモキセチンが劇的に生成したものと判断しております。

なお、新粉碎場所に移行した後にも高濃度の N-ニトロソアトモキセチンが検出されたロットはございますが、いずれも 2021 年 6 月頃までに製造されたロットであり、周辺の建屋が現在と異なる状況であることや、慣れない設備環境、工事関係の車両往来などの要因により、偶発的に NO<sub>x</sub> 濃度が高まったことが原因と推察しております。一方で、現時点におきましては、新粉碎場所の NO<sub>x</sub> 濃度は検出限界未満（0.03ppm 未満）であることを確認しております。

#### 4. N-ニトロソアトモキセチンの発がんリスク

##### 4-1. N-ニトロソアトモキセチンの 1 日許容摂取量（AI）の根拠

N-ニトロソアトモキセチンはげっ歯類を用いたがん原性試験データが無いことから、EMA（European Medicines Agency）の最新のガイダンスでは NNK（4-(methylnitrosoamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone）の TD<sub>50</sub> を出発点とした構造活性相関（リードアクロス

アプローチ)を用いて1日許容摂取量(AI)が100ng/dayと算出されております。

当該ガイダンスは令和3年10月8日付通知「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」でも参考情報として紹介されており、国際的にも認められたガイドラインであることから、当該許容摂取量については十分に科学的に妥当な方法にて算出されていると考えております。

#### 4-2. N-ニトロソアトモキセチンの許容濃度と実質的な発がんリスク

アトモキセチン製剤の1日最大投与量はアトモキセチンとして120mg/dayとなっておりますが、原薬であるアトモキセチン塩酸塩として換算すると137.16mg/dayであるため、原薬に対する許容濃度は以下の通り算出いたしました。

$$100/137.16 \times 1000 = 729 \text{ppb}$$

$$\text{※1日許容摂取量(AI)} / \text{1日最大投与量(mg)} \times 1000 = \text{許容濃度(ppb)}$$

原薬アトモキセチン塩酸塩中のN-ニトロソアトモキセチンとアトモキセチン製剤中のN-ニトロソアトモキセチンが同一であるという仮定の元、この許容濃度を基準とし、検出されたN-ニトロソアトモキセチンの平均値を用いたアトモキセチン製剤の1日最大投与量である120mgを一生涯70年間毎日服用したときの理論上の発がんリスクは、およそ13.9万人に1人が過剰にがんを発症する程度のリスクに相当すると評価されます。

なお、N-ニトロソアトモキセチンの検出値にロット間のばらつきがありましたが、様々な値のロットの製品を服用されることを踏まえ、算出には平均値を用いております。

$$523 \text{ppb} \div 729 \text{ppb} \times 10^{-5} = 0.72 \times 10^{-5} \text{ (10万人当たり0.72人、およそ139,000人に1人)}$$

また、許容限度値を上回るN-ニトロソアトモキセチンが検出された原薬を使用した出荷済みの製剤ロットにつきましては、2024年7月17日より自主回収を行っております。

#### 4-3. 有害事象の状況

弊社製造販売のアトモキセチン製剤における現在までの発がんに関する副作用報告の状況について、弊社安全管理情報システムにて確認いたしました。その結果、2024年7月23日時点にて、当社で収集した市販後における副作用報告において、発がんリスクを示唆するものは認められませんでした。一方、アトモキセチン製剤に関する文献報告等の収集状況について確認した結果、製造販売業者名は不明であるもののアトモキセチン製剤による褐色細胞腫クリーゼ発現の症例を1件収集しております。本剤の注意事項等情報の「禁忌」の項に「褐色細胞腫又はパラガングリオーマ若しくはその既往歴のある患者」がすで

に記載されており、アトモキセチン製剤が禁忌である褐色細胞腫の患者に対して投与が行われたことにより発現した症状である可能性が高いと評価しております。褐色細胞腫の発症そのものについては、当該患者がクリーゼを発症し褐色細胞腫と診断される1週間前からアトモキセチン製剤が投与されていたことから、関与は低いものと評価しております。

## 5. 今後の対応

### 5-1. 服用に関する判断

既に弊社にて自主回収を実施した製剤ロット以降の製剤に使用されている原薬については、一生涯摂取した場合の許容濃度を超えているものは無いことから、服用を継続することは可能であると判断しております。

### 5-2. 追加調査

保管中における経時的な N-ニトロソアトモキセチンの増加の可能性について無視できないことから、原薬製造所にて今後継続的に測定を重ねてデータを取得する予定です。また、苛酷試験条件（60℃）下で2箇月保管を行い、N-ニトロソアトモキセチン量の増加が認められるかの評価を原薬製造所にて実施いたします。

加えて、製剤製造工程、製剤保管時での N-ニトロソアトモキセチン量の増加について確認するため、弊社製剤での N-ニトロソアトモキセチンの実測について検討しております。

### 5-3. 低減措置

原薬製造所において、今後の製造ロットについては、当面は作業室の NOx 濃度を測定した上で粉砕を実施します。加えて、得られた原薬の N-ニトロソアトモキセチンの測定を行い、許容濃度（729ppb）未満であることを確認する予定です。また、許容濃度を超過した N-ニトロソアトモキセチンが検出された原薬については製造に使用いたしません。

## 参考情報

令和3年10月8日付け薬生薬審発1008第1号、薬生安発1008第1号、薬生監麻発1008第1号「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」  
<https://www.pmda.go.jp/files/000243028.pdf>

Appendix 1: Acceptable intakes established for N-nitrosamines

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/referral-procedures-human-medicines/nitrosamine-impurities#:~:text=EU%20regulators%20first%20became%20aware%20of%20nitrosamines%20in,found%20in%20medicines%20could%20cause%20cancer%20in%20humans.>

令和6年2月14日医薬審発0214第1号「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ついて」の一部改正  
について

<https://www.pmda.go.jp/files/000266965.pdf>