

アロチノロール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] | アロチノロール塩酸塩 |
| [販売名] | アロチノロール塩酸塩錠 5mg 「DSP」、アロチノロール塩酸塩錠 10mg 「DSP」 |
| [承認取得者] | 住友ファーマ株式会社 |
| [効能・効果] | ○本態性高血圧症（軽症～中等症） ○狭心症 ○頻脈性不整脈 ○本態性振戦 |

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、国内のアロチノロール塩酸塩製剤（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、住友ファーマ株式会社のアロチノロール塩酸塩製剤において、有効成分由来のニトロソアミン類の一種であるN-ニトロソアロチノロールが検出された。

3. N-ニトロソアロチノロールについて

- N-ニトロソアロチノロールの分析結果及び発生原因の調査結果より、原薬原料、製剤中の添加剤、製造用水や空気中の窒素酸化物等がニトロソ化剤の混入源と考えられた。さらに、亜硝酸イオンの測定結果より、コーティング剤のベントナイトが主な混入源として特定された。
- 本剤について、ベントナイトのメーカーを変更し、亜硝酸塩等の含有量が低いものを用いることで、製剤中のN-ニトロソアロチノロールが限度値

(50ppm) を下回ることが確認できており、今後 (5mg錠 : 2025年1月末、10mg錠 : 2025年7月頃予定) は限度値を下回る製剤を供給できる予定であり、欧州EMAが認めている暫定的な管理値を設定するアプローチの適用が可能である。なお、3ロット製造された5mg錠中のN-ニトロソアロチノロール量はいずれも定量限界未満 (5ppm未満) であることが確認されている。

- N-ニトロソアロチノロールについて、がん原性試験等のデータはなく、動物における発がん性の有無は不明であるが、「Carcinogenic Potency Categorization Approach for N-nitrosamines」に基づく限度値は1500ng/day^{※1}となる。

※1: アロチノロール塩酸塩の1日服用量を30mgとした場合、製剤中のN-ニトロソアロチノロールの量に換算すると、50ppmに相当する。

- 更に、欧州EMAが認めている暫定的な管理値を設定するアプローチ^{※2}に基づき、暫定管理値を335ppm (50ppm×6.7) と設定することが可能である。

※2: EMAのガイダンスにおいて、承認された医薬品で限度値を超えるニトロソアミン類が検出された場合に、リスク管理措置を講じるまでに時間を要することを考慮し、医薬品の供給が途絶えるリスクを回避するために、使用期間に応じた暫定的な管理値を設定するアプローチが許容されている*。具体的には、3年以内にリスク管理措置が可能な場合に、暫定管理値について、投与期間が1年以内となる場合は13.3×AI、1年を超える場合は6.7×AIに設定することを可能としている。

* Questions and answers for marketing authorization holders/applicants on the CHMP Opinion for the Article5(3) of Regulation (EC) No 726/2004 referral on nitrosamine impurities in human medicinal products (19 July 2024 EMA/409815/2020 Rev.21) Q&A No. 22

4. 本剤の使用による健康への影響評価及び今後の方針案について

- アロチノロール塩酸塩製剤中のN-ニトロソアロチノロール量は、以下のとおりであった。(資料1-2 3-1 表1)

- 5mg錠 (8ロット) : 平均109.6ppm(最小62ppm、最大210ppm)
- 10mg錠 (8ロット) : 平均58.0ppm(最小44ppm、最大81ppm)
- 2規格合算 (16ロット) : 平均83.8ppm(最小44ppm、最大210ppm)

- 本剤にかかる曝露の最大値の推計 (ワーストケース) に基づき、理論上の発がんリスクの上昇の程度を評価すると、 1.42×10^{-5} と推定された^{※3}。これは、生涯でおよそ71,000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(資料1-2 4-2 表2)。

※3: 発がんリスクの評価は、以下の前提で行われた。

- ・ 本剤の使用期間については、本邦における本剤の製造販売承認取得 (昭和60年11月) から、現在流通している製剤の有効期間 (3年間) の終了時期 (令和10年11月) 以降も毎日服用すると仮定。

- ・ 1日使用量については、本剤の用法及び用量を踏まえ30mg。
- ・ 製剤中のN-ニトロソアロチノロール含量については、本剤は一定期間の服用が想定され、単一の製剤ロットの使用は想定されないことから、初回承認から限度値を下回る製剤へ入れ替わるまでは平均値である83.8ppm、限度値を下回る製剤へ入れ替え以降は限度値である50ppmを製剤中の濃度として設定。

- このリスクの上昇は、ICH-M7ガイドラインで許容される「おおよそ10万人に1人の増加」のリスクを上回るため、本剤の使用による健康影響評価の結果を医療機関等に情報提供し、本剤の投与中止のリスクを踏まえ、本剤の使用を検討するよう周知を行う。なお、狭心症患者での本剤の急な投与中止は、症状の悪化、心筋梗塞の発症のおそれがあることから、休薬を要する場合は徐々に減量し観察を十分に行う必要があり、また、それ以外の適応であっても高齢者では徐々に減量を行う必要があることから、患者の自己判断のみによる中止を避けることについても周知を行う。
- なお、国内のレセプトデータベースを用いた本剤投与患者の処方継続状況の追跡調査の結果から、本剤の平均処方日数は最大2.47年であった（資料1-2 4-2 表2）。

5. 海外におけるこれまでの対応

- 住友ファーマ株式会社は、本邦以外では中国へアロチノロール塩酸塩製剤を輸出しており、国内製剤と同一のベントナイトを使用しているが、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。それ以外では、アロチノロール塩酸塩製剤は韓国で製造販売されているものの、米国及び欧州では製造販売はされていない。

6. 本剤の発がんに関する副作用等報告状況

- 独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）発足時（2004年4月）から2025年1月31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^{※4}が1件報告されているが、因果関係は明確ではない。
※4：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。
- PMDA発足時（2004年4月）から2025年1月31日までの間に、本剤でニトロソアミン類の発がんに関連する研究報告^{※5}はない。
※5：医薬品医療機器等法第68条の10に基づく研究報告

7. 今後の方針案

- 以下の対応をとることとしてはどうか。

1. リスク低減措置を講じた製剤への切替えが、3年以内に完了する見込みであることから、製造販売業者が提案する暫定管理値を認めることとし、これを超える製品は流通させないこととする。
2. 医療機関等に対し、本剤の使用にあたっては上記の通り推計されたリスクを踏まえて検討してほしいこと、患者の自己の判断のみにより本剤の服用を中止しないよう説明してほしいこと等を周知するための事務連絡を発出する。
3. 上記については、今般、報告のあった製剤への当面の対応として設定するものであり、自主点検が終了していないアロチノロール塩酸塩製剤についても、引き続き得られた知見に基づき対応を検討することとする。

以上