

事 務 連 絡
令和 7 年 3 月 26 日

各 $\left(\begin{array}{c} \text{都 道 府 県} \\ \text{保健所設置市} \\ \text{特 別 区} \end{array} \right)$ 衛生主管部（局） 御中

厚生労働省医薬局医薬安全対策課

厚生労働省医薬局監視指導・麻薬対策課

N-ニトロソアロチノロールが検出されたアロチノロール塩酸塩製剤の
使用による健康影響評価の結果等について

今般、住友ファーマ株式会社から、同社が製造販売するアロチノロール塩酸塩錠 5 mg「DSP」及びアロチノロール塩酸塩錠 10 mg「DSP」（以下「本剤」という。）においてニトロソアミン類に分類される化学物質（*N*-ニトロソアロチノロール）が検出された旨の報告がありました。

令和 6 年度第 11 回薬事審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（以下「安全対策調査会」という。）における審議結果を踏まえ、本剤の服用による健康影響評価、本剤を服用している方々への対応等を下記のとおり取りまとめましたので、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. *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は、本剤の製剤製造工程において、主にアロチノ

ロールとコーティング剤のベントナイト中の亜硝酸等が反応することにより生成すると考えられています。

本剤において、1日許容摂取量（1500ng/day）に基づく限度値 50ppm^{※1}を上回る *N*-ニトロソアロチノロールが検出されるロットが認められましたが、その後、ベントナイトの供給元の変更等により、本剤中の *N*-ニトロソアロチノロールの含有量が限度値を下回ることが確認されております。今後、限度値を下回る製剤が供給される予定であることから、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、現在流通している製剤については、暫定管理値（335ppm）以下であれば、出荷が許容されることとなりました。

※1 *N*-ニトロソアロチノロールの1日許容摂取量については、発がん性に関する直接の毒性データがないことから、欧州医薬品庁が公表した化学構造に基づくリスク分類手法に基づき評価し、1500ng/日と推定されている。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に換算すると、50ppmに相当する。

※2 欧州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許容摂取量の13.3倍、1年を超える場合は6.7倍に設定することを可能としている。

詳細は、令和6年度第11回薬事審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会資料（資料1-1、1-2）を参照してください。

https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_55113.html

なお、本剤以外のアロチノロール塩酸塩製剤については、各製造販売業者に対して、今回得られた知見に基づき、製剤の分析を行うとともに、対応を検討するよう指示しました。今後、分析結果等を踏まえて必要な措置を講じる予定です。

2. 本剤の使用による健康影響評価について

1日許容摂取量を上回る *N*-ニトロソアロチノロールを含む本剤の使用による理論上の発がんリスクの試算について、曝露を最大に見積もって、本剤を毎日30mg、昭和60年11月（本邦で本剤が製造販売承認された時期）から令和10年11月（国内の全製剤が *N*-ニトロソアロチノロールを低減した製剤に入れ替わると見込まれる時期）を含み、それ以降も、おおよそ一生（70年間）の期間服用したと仮定^{※3}した場合、その曝露により、およそ71,000人に1人が過剰に

がんを発症する程度リスクに相当すると評価されています。

※3 発がんリスクの評価は、以下の前提で行っている。

- ・ 1日使用量については、本剤の用法及び用量を踏まえ30mgと設定。
- ・ 本剤のN-ニトロソアロチノロール含量について、本剤は一定期間投与が継続されることが想定され、この場合、複数の製剤ロットが使用されると想定されることから、初回承認から限度値を下回る製剤へ入れ替わるまでは製剤ロットの分析結果（16ロット）の平均値（83.8ppm）、限度値を下回る製剤へ入れ替え以降は限度値（50ppm）を含量として設定。

3. 本剤を使用している方等への対応について

本剤の曝露を最大に見積もった場合の発がんのリスクについては、「2. 本剤の使用による健康影響評価について」に示したとおりであり、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）において許容可能とされている「おおよそ10万人に1人の増加」のリスクを上回っています。

しかし、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ること、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、医療機関等に対して、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いただきたいこと、現在服用している患者には「2. 本剤の使用による健康影響評価について」で示したリスクの程度とともに本剤の投与中止のリスクを踏まえて、本剤の使用を検討いただくようを周知方お願いいたします。

参考資料：

○令和6年度第11回薬事審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会 資料1-1、1-2

<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/001457705.pdf>

<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/001457706.pdf>

以上

医療関係者 各位

住友ファーマ株式会社

『アロチノロール塩酸塩錠 5mg「DSP」/錠 10mg「DSP」』
ニトロソアミン化合物検出のお知らせ

謹啓

時下益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。平素は弊社製品に格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

この度、弊社で実施した調査におきまして『アロチノロール塩酸塩錠 5mg「DSP」/錠 10mg「DSP」』（以下、本製品）から、欧州当局のガイドラインに準じて算出された許容限度値を超えるニトロソアミン化合物 N-ニトロソアロチノロール（N-nitroso-arotinolol）が検出されました。

弊社では、改善検討を実施し、N-ニトロソアロチノロールを許容摂取量（最大 1500 ng／日）に基づく限度値 50ppm を下回る製剤を順次生産することで、本製品の供給を継続してまいります（5mg 錠：2025 年 1 月末より出荷、10mg 錠：2025 年 7 月頃より出荷予定）。また、現時点におきましては、すでに市場に流通しているロットについては、海外ガイドラインに基づき設定した暫定管理値（335ppm）を下回ることから、処方中止や変更等の措置は必要ないと判断しております。

ニトロソアミン類はアミン類と亜硝酸塩から生成する化合物であり、生体内で酸化され、アルキルカチオンに変化し、DNA と反応して損傷させることにより、発がん性を示すことがあると考えられています¹⁾。一方、ニトロソアミン類は、日常生活においても一定量のニトロソアミン類を摂取されています。

また、ニトロソアミン類は、長期間にわたって許容範囲を超えて摂取した場合、発がんのリスクを高める可能性があることから²⁾、本邦では 2021 年 10 月に厚生労働省から「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」が発出され、自主点検の実施が指示されていました。

2025 年 3 月に厚生労働省により示された基準から、N-ニトロソアロチノロールの 1 日許容摂取量は 1500 ng/日と考えられましたが、本製品における N-ニトロソアロチノロールの検出量はこの 1 日許容摂取量を最大で 4.2 倍超えていました。この許容摂取量は一日最大投与量を生涯（70 年間）摂取することを前提として設定されていますが、患者様のほとんどは、生涯服用していることはないため、現在確認されている N-ニトロソアロチノロールの摂取レベルでは、患者様の生涯発がんリスクを著しく高める可能性はほとんどないと判断しております。

厚生労働省は、患者が医療専門家に相談せずにアロチノロール塩酸塩錠の服用を中止することは危険である可能性があるとして指摘しており、また処方医に対しても、本製品の曝露を最大に見積もった生涯発がんリスクの程度と本製品の投与中止のリスクを踏まえて、投与を検討することを推奨しています。

この度は、医療関係者の皆様ならびに本製品を服用されている患者様とご家族の皆様に多大なるご心配、ご迷惑をお掛けしますことを、深くお詫び申し上げます。

何卒事情をご理解いただきますよう、よろしくお願い申し上げます。

謹白

<対象製品>

販売名	包装	統一商品コード※
アロチノロール塩酸塩錠 5mg「D S P」	PTP 100T	116-14017-1
	PTP 500T	116-14018-8
	バラ 500T	116-14016-4
アロチノロール塩酸塩錠 10mg「D S P」	PTP 100T	116-14021-8
	PTP 500T	116-14022-5
	PTP 1,000T	116-14023-2
	バラ 500T	116-14020-1

※PTP やバラ包装など製品の包装単位を区別するためのコード。製品には記載しておりません。

<補足情報>

アロチノロール塩酸塩錠は、添付文書に記載の通り、類似化合物（プロプラノロール）使用中の狭心症の患者さんで急に投与を中止した際、症状が悪化したり、心筋梗塞を起こした症例が報告されています。休薬を要する場合は徐々に減量し、観察を十分に行うことと定められています。また、狭心症以外の適用、例えば不整脈で投与する場合でも、特に高齢者では同様の注意をすることとされています。

<お問合せ先>

住友ファーマ株式会社 くすり情報センター TEL：0120-034-389

受付日時：月曜日～金曜日（祝日・当社休業日を除く）9:00～17:30

以上

- 1) The Landscape of Potential Small and Drug Substance Related Nitrosamines in Pharmaceuticals J. Schlingemann et al. / Journal of Pharmaceutical Sciences 112 (2023) 1287–1304
- 2) U.S Food & Drugs Association Information about Nitrosamine Impurities in Medications
<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/information-about-nitrosamine-impurities-medications>