

## ラニチジン塩酸塩又はニザチジン製剤の使用による健康影響評価について

令和2年7月27日  
医薬安全対策課  
監視指導・麻薬対策課

### 1 事案の概要

- 令和元年9月13日（日本時間9月14日）、欧州医薬品庁（EMA）及び米国食品医薬品局（FDA）において、ラニチジン塩酸塩（以下、「ラニチジン」という。）の原薬及びこれを含む製剤から微量の*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なされた。
- 厚生労働省では、令和元年9月17日、日本国内におけるラニチジン及びラニチジンと類似の化学構造を有するニザチジンの日本国内における製造販売業者に対し、ラニチジン及びニザチジンの原薬及びこれを含む製剤について、適切な検査水準で分析を行うこと、分析の結果、暫定基準値<sup>※1</sup>を上回ることで否定できない場合には、医療機関等への情報提供及び製品の回収を検討すること等、必要な対応を指示した。また、予防的措置として、分析結果が明らかになるまでの間、ラニチジン製剤の新たな出荷を行わないよう、併せて指示した（別添1）。
- ラニチジンについては、一部の製造販売業者において予防的措置として自主回収が行われたほか、各製造販売業者及び国立医薬品食品衛生研究所において分析が行われた結果、一部のラニチジン原薬においてNDMAが検出され、市場に流通しているラニチジン製剤において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に伴い、最終的に、10月4日までに、全てのラニチジン製剤の製造販売業者（11社）が自主回収に着手した。
- ニザチジンについては、2社のニザチジン製剤の一部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、当該製造販売業者は10月23日以降、該当ロットの自主回収に着手した。なお、その他のニザチジンの製造販売業者のニザチジン製剤では、全て暫定基準値以下であることが確認されている。

※1 NDMAの許容摂取量（0.0959 $\mu$ g/日）から、ラニチジン及びニザチジンの一最大用量を踏まえ、暫定基準値（0.32ppm）を求めたもの。

### 2 ラニチジン製剤を使用された方等への対応

- 国内においては、ラニチジン製剤を使用している方等への対応について、ラニチジン製剤から他の薬剤への切り替え等の対応を希望された場合には他の治療選択肢について医療関係者に相談いただくこと、今後新たに治療を開

始まる場合には、同様の効能・効果をもつ他の薬剤の使用を検討いただくことをお願いしている（別添1）。

- 海外においても、他の治療選択肢について医療関係者に相談するようアナウンスを行っている（別添2）。

### 3 NDMAが検出された原因

ラニチジン製剤及びニザチジン製剤においてNDMAが検出された原因はまだ解明されていないが、EMAによると、ラニチジンについてはラニチジン自体の分解によりNDMAが生成された可能性があるかと推定されている。

### 4 ラニチジン製剤又はニザチジン製剤の使用による健康への影響評価

ラニチジン及びニザチジンの製剤中に含まれるNDMAの分析結果をもとに、国立医薬品食品衛生研究所において、以下の前提に基づき、これらの製剤の使用による健康への影響評価が行われた（別添3）。その評価の結果は、下記（1）～（3）のとおりである。

- ラニチジン及びニザチジンの経口製剤の発がんリスク評価については、使用実態調査の結果から使用期間に大きなばらつきが認められたため、学会ガイドラインも参考に、標準的な使用期間として短期間の使用と長期間の使用の2つの場合に分けて評価を行うこと。
- リスク評価に用いるNDMA含量は、短期間の使用については、全ての分析結果のうち最大の値を用いること。長期間の使用については、複数のロットが使用されると想定して、製造販売業者毎の分析結果の平均値のうち最大の値を用いること。

この評価は、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あるが、1年未満の短期的な使用については定量的な評価に限界があることに留意が必要である。

#### （1）ラニチジン経口製剤（錠剤）

##### ○ 短期間の使用を想定した場合

ラニチジン経口製剤 300mg を 8 週間毎日服用したときの理論上の発がんリスクは、およそ 50 万人に一人 (0.0002%) が生涯 (70 年間) でその曝露により過剰にがんを発症する程度のリスク<sup>\*2</sup>に相当すると計算されるが、1年未満の使用に係る定量的なリスク評価の限界を考慮し、1年間毎日服用した場合の理論上のリスク（およそ 8 万人に一人）より小さいと結論するのが妥当と考えられる。

##### ○ 長期間の使用を想定した場合

ラニチジン経口製剤 300mg を 2 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 20 万人に一人 (0.0005%) が生涯 (70 年間) でその曝露によ

り過剰にがんを発症する程度リスク<sup>※2</sup>に相当する。

## (2) ラニチジン注射製剤

ラニチジン注射製剤 200mg を 7 日間毎日使用したときの理論上の発がんリスクは、およそ 1 億 5 千万人に一人 (0.0000065%) が生涯 (70 年間) でその曝露により過剰にがんを発症する程度リスク<sup>※2</sup>に相当すると計算されるが、1 年未満の使用に係る定量的なリスク評価の限界を考慮し、1 年間毎日使用した場合の理論上のリスク (およそ 300 万人に一人) より小さいと結論するのが妥当と考えられる。

## (3) ニザチジン経口製剤 (錠剤、カプセル剤)

### ○ 短期間の使用を想定した場合

ニザチジン経口製剤 300mg を 8 週間毎日服用したときの理論上の発がんリスクは、およそ 2500 万人に一人 (0.000004%) が生涯 (70 年間) その曝露により過剰にがんを発症する程度リスク<sup>※2</sup>に相当すると計算されるが、1 年未満の使用に係る定量的なリスク評価の限界を考慮し、1 年間毎日服用した場合の理論上のリスク (およそ 380 万人に一人) より小さいと結論するのが妥当と考えられる。

### ○ 長期間の使用を想定した場合

ニザチジン経口製剤 300mg を 2 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 560 万人に一人 (0.000018%) が生涯 (70 年間) その曝露により過剰にがんを発症する程度リスク<sup>※2</sup>に相当する。

※2 国立がん研究センターのがん統計によると、生涯でがん罹患する確率は、男性 65.5%、女性 50.2%である。(https://ganjoho.jp/reg\_stat/statistics/stat/summary.html)

## 5 その他の参考情報

- ラニチジン製剤及びニザチジン製剤の年間使用患者数については、各製造販売業者が算出した使用患者数に基づく、2018 年では、ラニチジン製剤は約 63 万人、ニザチジン製剤では約 53 万人と推定される。
- 2020 年 6 月末時点で、因果関係は明確ではないが、がんに関連する国内副作用症例報告<sup>※3, 4</sup>がラニチジン製剤で報告されている。なお、ニザチジン製剤の報告はなかった。
- 2020 年 6 月末時点で、PMDA に報告されたラニチジン製剤及びニザチジン製剤の研究報告<sup>※4</sup>のうち、発がんに関連するものとして、動物試験の結果が 1 件報告されているが、ヒトにおいて発がん性を示唆する疫学研究の報告はなかった。動物試験に係る報告は、公表文献 (Digestion. 1990;45:189-95) と同様の内容で、高用量のラニチジンを投与したラットにおいて、胃の神経内分泌細胞の過形成に加え、腫瘍性病変として胃カルチノイドを認めたとす

るものであった。また、NDMAに関連するものとして、ラニチジン服用後に尿中NDMAが増加したとの報告 (Carcinogenesis. 2016;37:625-34) が1件報告されている。

- EMAの報告書<sup>※5</sup>において、文献データベース (PubMed 及び Embase) を用いた、ニトロソアミンと発がんの関連性を検討した疫学研究についての文献調査の結果が示されている。当該調査結果において、ラニチジン又はニザチジンの疫学研究は確認できなかった。

※3 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。

※4 医薬品医療機器等法第 68 条の 10 に基づく副作用等報告

※5 CHMP Assessment report (EMA/369136/2020, 25 June 2020)

事務連絡  
令和元年 9 月 17 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

ラニチジン塩酸塩における発がん物質の検出に対する対応について

標記について、ラニチジン塩酸塩又はラニチジンと類似の化学構造を有するニザチジンを製造販売する事業者宛てに、別添のとおり事務連絡を発出しましたので、貴管下における事業者に対し、ご指導いただきますようお願いいたします。

また、下記の事項についても併せてご了知いただきますようお願いいたします。

## 記

### 1. 経緯

今般、欧州医薬品庁（EMA）、アメリカ食品医薬品局（FDA）等において、ラニチジン塩酸塩の製剤及び原薬から微量の *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なされました。

NDMAが検出された原因については、現在、各国の当局が協力し、調査を進めているところです。

厚生労働省では、日本国内における製造販売業者に対し、ラニチジン塩酸塩等の分析を指示するとともに、予防的措置として、分析結果が明らかになるまでの間、ラニチジン塩酸塩の新たな出荷を行わないよう指示しました。なお、分析の結果、品質に問題がないことが明らかになった場合には、出荷を妨げないこととしています。

### 2. 想定される健康被害のリスクについて

海外において検出されたNDMAの量は数 ppm 程度と微量であるものの、

現在、安全性の評価を行っているところであり、結果がまとまり次第お知らせする予定です。

3. ラニチジン塩酸塩を服用している方等への対応について

FDAは、現時点では服用を止めることまでは求めていませんが、服用継続を希望しない患者に対しては医療従事者に相談するよう、アナウンスを行っています。

ラニチジン塩酸塩の服用について照会等があり、他の薬剤への切り替え等の対応を希望される場合には、他の治療選択肢について医師又は薬剤師に相談していただくよう回答方お願いいたします。

また、今後新たに治療を開始する場合には、同様の効能・効果をもつ他の薬剤の使用を検討いただくよう、医療機関等に対し、周知方お願いいたします。

以上

事務連絡  
令和元年9月17日

(別記) 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

ラニチジン塩酸塩等における発がん性物質に関する分析について（依頼）

今般、アメリカ食品医薬品局（FDA）及び欧州医薬品庁（EMA）より、ヒスタミンH<sub>2</sub>受容体拮抗薬であるラニチジン塩酸塩の製剤及び原薬から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。）が検出されたことに伴い、ラニチジン含有する医薬品に関する公式な評価プロセスを開始する旨のアナウンスが発出されたところです。

これを踏まえ、ラニチジン塩酸塩又はラニチジンと類似の化学構造を有するニザチジンを製造販売する事業者においては、下記のとおり対応いただくようお願いいたします。

なお、アンジオテンシンII受容体拮抗薬（以下「サルタン系医薬品」という。）については、昨年、NDMA等が検出され、国際的に回収等が行われたことを受け、「サルタン系医薬品における発がん性物質に関する管理指標の設定について（依頼）」（平成30年11月9日付け薬生薬審発1109第6号・薬生安発1109第4号・薬生監麻発1109第1号医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長、医薬・生活衛生局医薬安全対策課長、医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長通知）により、製造販売業者に対し、管理指標値に基づく製造管理及び品質管理の実施をお願いしているところです。

## 記

1. 製造販売するラニチジン塩酸塩及びニザチジンについて、有効期限内の製品に使用されている原薬の製造所ごとに、製造工程における亜硝酸又は亜硝酸塩の混入リスクの有無及びその根拠並びに2. で実施する分析結果が得られる時期の目処を9月30日までに、厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課宛て報告すること。

亜硝酸及び亜硝酸塩については、サルタン系医薬品においてNDMA等の

生成の原因の一つとなっていることが報告されており、本件についても現時点において関連を否定できないことから、報告を求めるものである。

2. 有効期限内の製品及び当該製品に使用されている原薬についてNDMAの分析を実施し、その結果を厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課宛て報告すること。

分析は、バリデーションされた方法であって、適切な検査水準にて実施する必要がある。なお、検査方法は以下の参考情報を参照するとともに、NDMAが0.32ppm以下<sup>\*</sup>であることを確認できるような検査水準で分析を実施すること。

また、分析の結果、0.32ppmを上回ることが否定できない場合には、取引先等への情報提供及び市場に流通している製品の回収を検討すること。

※ 平成30年度第9回医薬品等安全対策部会安全対策調査会における報告のとおり、NDMAの許容摂取量が0.0959 $\mu$ g/日であることから、ラニチジン塩酸塩及びニザチジンの一日の最大用量（300mg）から算出し、0.32ppmを水準とする。

3. ラニチジン塩酸塩については、2.の分析結果が明らかになるまで、当該製品の新たな出荷は行わないこと。ただし、ニザチジンについてはこの限りでない。なお、2.の分析結果が明らかになるまでの間、NDMAの混入リスク等を示唆するその他の根拠がない限り、すでに市場に流通している製品の回収を行う必要はないこと。

参考情報：

○米国におけるNDMAの分析法

<https://www.fda.gov/media/130801/download> (LC/HRMS法)

○平成30年度第9回医薬品等安全対策部会安全対策調査会 資料

<https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/000378171.pdf>

以上



(別記)

グラクソ・スミスクライン株式会社

テバ製薬株式会社

マイラン製薬株式会社

株式会社陽進堂

小林化工株式会社

沢井製薬株式会社

鶴原製薬株式会社

東和薬品株式会社

日医工株式会社

日本ジェネリック株式会社

武田テバファーマ株式会社

ゼリア新薬工業株式会社

田辺三菱製薬株式会社

大原薬品工業株式会社

ニプロ株式会社

## 海外当局の対応

	欧州医薬品庁 (EMA)	米国食品医薬品局 (FDA)
(1) 当該国・地域の流通製剤への対応	<p>○ラニチジンについて</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>微量の NDMA の混入により、EU における全てのラニチジン製品の供給を一時停止した (2020 年 4 月 30 日公表)。</li> </ul>	<p>○ラニチジンについて</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1 日摂取許容量 (96ng/日) を超える NDMA が検出された製品を回収 (2019 年 9 月 24 日公表以降、随時、該当製品を追加)。</li> <li>全ての処方せん医薬品及び OTC 薬を市場より撤去することとした (2020 年 4 月 1 日公表)</li> </ul> <p>○ニザチジンについて</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1 日摂取許容量を超える NDMA が検出された製品を回収 (2020 年 1 月 8 日公表以降、随時、該当製品を追加)。</li> </ul>
(2) 発がんリスクの評価	<ul style="list-style-type: none"> <li>NDMA は、動物試験に基づき、ヒトでおそらく発がん性を示すものとして分類されている。NDMA は、食品・水道水に含まれていることがあり、極微量の摂取では害をもたらさないと考えられる。</li> <li>利用可能な安全性情報からは、ラニチジンが発がんのリスクを増加することは示されておらず、潜在的なリスクはおそらく非常に低い。しかしながら、一部のラニチジン製剤では許容可能と考えられる量を超える NDMA が検出されており、NDMA の混入経路について未解明な部分がある。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>少量摂取の場合、ニトロソアミンは害をもたらさずとは FDA は考えていない。ニトロソアミンは許容量を超えて長期間摂取した場合、がんのリスクを増加させる可能性はある。しかし、許容 1 日摂取量以下のニトロソアミンを含む医薬品を 70 年間毎日服用した患者では、がんのリスクの増加はないと予想される。</li> </ul>
(3) 該当医薬品服用中の患者・消費者に対する対応	<p>○ラニチジンについて</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>代替薬がある。どの代替薬に関する質問がある場合は、医師・薬剤師に連絡をとること。</li> <li>ラニチジンを処方されている場合、医師から代替薬についての助言があるであろう。</li> </ul>	<p>○ラニチジンについて</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>消費者はラニチジンの OTC 薬の服用は中止すべきである。ラニチジンの処方せん医薬品を服用中の患者は、ラニチジンの服用を中止する前に他の治療選択肢について医療関係者に相談すべきである。ラニチジンと同じ又は類似の用途の医薬品が複数承認されている。</li> <li>消費者はラニチジン製品を適切に処分すべきである。また、新たな製品を購入すべきではない。</li> <li>現在、FDA の検査では、類似の治療に用いる製品 (ファモチジン、シメチジン、エソメプラゾール、ランソプラゾール、オメプラゾール) で NDMA は検出されていない。</li> </ul> <p>○ニザチジンについて</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ニザチジンの処方せん医薬品を服用中の患者は、ニザチジンの服用中止を希望する場合には、他の治療選択肢について医療関係者に相談すべきである。ニザチジンと同じ又は類似の用途の医薬品が複数承認されている。</li> </ul>

※日本では、ラニチジンの OTC 薬は製造販売されていない。

令和 2 年 7 月 27 日  
国立医薬品食品衛生研究所

## 発がん性物質 *N*-ニトロソジメチルアミンが検出された ラニチジン製剤及びニザチジン製剤の使用によるリスク評価

### ○ 背景

欧州医薬品庁 (EMA)、米国食品医薬品局 (FDA) において、ラニチジン塩酸塩の製剤及び原薬から微量の *N*-ニトロソジメチルアミン (NDMA) が検出された旨が発表されたことを受け、令和元年 9 月 17 日に厚生労働省より日本国内におけるラニチジン及びラニチジンと類似の化学構造を有するニザチジンの製造販売業者に対し NDMA の分析が指示された。

これを受け、ラニチジンについては、一部の製造販売業者において予防的措置として自主回収が行われたほか、分析の結果、一部の原薬において NDMA が検出され、製剤においても NDMA 量が暫定基準値を上回る可能性が否定できないことが明らかになったことから、10 月 4 日までに全てのラニチジン製剤について自主回収が着手された。また、ニザチジンについては、一部のニザチジン製剤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 10 月 23 日以降に着手された。

今般、ラニチジン製剤及びニザチジン製剤の NDMA 含量に関する分析結果等を踏まえ、これらの製剤の使用による発がん性に関する健康影響評価を行った。なお、「NDMA の生成」、「NDMA の毒性概要」の項目及び「NDMA の発がんリスク評価」の項目の基本的な評価方法については、平成 30 年度のバルサルタン製剤中に検出された NDMA の曝露に関するリスク評価の公表以降に、特に NDMA 曝露による健康影響のリスク算出手法に影響するような新たな知見は報告されていないので、そのまま引用した。

### ○ NDMA の生成

NDMA は最も単純なジアルキルニトロソアミンである。産業用あるいは市販品としてはすでに利用されていないが、各種化学反応の副生成物として生成することが知られており、各種産業および公共の廃水処理施設からは副生成物や汚染物質として環境へ放出されている可能性がある。溶解性と分配係数の低さから、NDMA は地下水に浸出し残留する可能性があるが、NDMA は環境中では生物分解され、生物蓄積は起こらない。過去の産業施設周辺での限られた汚染を除き、一般に NDMA は地表水には検出されていない。また、NDMA は魚と窒素の多い野菜類を同時に摂取することにより、ヒトの胃の中で微量生成することが知られており、オランダの研究では 0.4~4ng/kg/day 程度を摂取している可能性が指摘されている。

### ○ NDMA の毒性概要

NDMA は経口あるいは吸入曝露による急性毒性は強く、高用量の NDMA の 1 ヶ月程度の反復経口投与では、肝障害が死亡率の増加と共に認められ、肝臓、肺、脾臓、心筋などの臓器のうっ血や消化管の出血が報告されている。実験動物における非腫瘍性の毒性を対象とした研究は少ないが、げっ歯類への曝露（経口、吸入、気管内投与）で一貫して催腫瘍性が認められるほか、ラットへの飲水あるいは混餌投与によって肝臓と精巢ライディッシュ細胞の腫瘍発生率の増加、マウスへの飲水投与では肝臓、肺および腎臓の腫瘍発生率の増加等が報告されている。NDMA は細菌および哺乳類細胞を用いた *in vitro* 遺伝毒性試験で一貫して変異原性と染色体異常誘発作用を示す他、*in vivo* 試験においても様々な臓器において遺伝子傷害性が報告されている。腫瘍誘発機序は、代謝過程で発生するメチルジアゾニウムイオンによる DNA 付加体が関与していると考えられ、この代謝はヒトと動物の間で質的に類似性があると考えられるため、おそらく比較的低い曝露濃度でヒトにも発がん性を示す可能性があると考えられている。NDMA 曝露と消化器系及び肺腫瘍との関連性を示唆する疫学調査が限定的に報告されているが、用量反応関係の評価が可能な調査は報告されていない。国際がん研究機関（IARC）では NDMA を発がん性の分類としてグループ 2A（ヒトでおそらく発がん性を示す）としている。

#### ○ NDMA の発がんリスク評価

NDMA は遺伝子障害性に基づく発がん性を示すと考えられていることより、閾値のない毒性として低用量曝露によるユニットリスクを用いて発がんリスクを定量的に推定することが一般的に行われている。ヒトの NDMA 曝露による定量的な疫学研究が利用できないので、実験動物による結果より低用量外挿を行う必要がある。定量評価に使用する発がん性試験としては、詳しい用量反応関係の解析を目的に、ラット雌雄を用いて 15 用量群に各用量群 60 匹（対照群は 240 匹）からなる大規模な飲水投与の試験が、国際的な様々な評価機関で採用されている。

一方、動物実験データから低用量外挿評価を行う手法は、いくつかの手法が利用可能である。最近、医薬品規制調和国際会議（ICH）で合意された「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」（M7 ガイドライン）では、化合物特異的なリスク評価に基づく許容摂取量の算定手法として、TD<sub>50</sub> 値（腫瘍発生率が 50%となる用量）などのげっ歯類の発がん性データから算出する方法と、10%ベンチマーク用量信頼下限値（BMDL<sub>10</sub>：benchmark dose lower confidence limit 10%、げっ歯類における発がん率が 10%以下であると 95%の確率で信頼できる推定最低用量）から直線外挿を行う手法が推奨されている。

本評価では、平成 30 年度に低用量外挿のために使用した上記の手法のうち、より安全側でのリスク評価を行うために、TD<sub>50</sub> 値を用いたリスク計算のみを行った。また、生涯曝露に比べて短い期間の曝露に関するリスクとしては、ICH M7 ガイドラインでもその概念が適用されている Haber の法則の原理（濃度（C：concentration）×時間（T：time）＝定数

(k : constant)) を適用し、生涯を 70 年と仮定した場合の曝露年数の生涯曝露に対する割合を生涯曝露のリスクに乗じることでリスクを算出した。なお、この算出方法にあつては、発がんリスクは、遺伝子障害による発がんリスクが曝露期間に対して比例して増加するという考えに基づき、以下のリスク推定の計算では生涯曝露に対して著しく短い場合でも曝露された発がん性物質の量と使用期間に比例するものとして計算を行った。

TD<sub>50</sub> 値を用いた場合の 10 万分の 1 のリスクに相当する生涯 (70 年間) 平均曝露量 :

NDMA の TD<sub>50</sub> は発がん性データベース (CPDB) より 0.0959mg/kg/day (95.9µg/kg/day) とされている。

10 万分の 1 のリスクに相当する生涯平均曝露量は、体重を 50kg と仮定すると、 $95.9 \div 50,000 \times 50 = 0.0959 \mu\text{g/day}$  と算出される。

## 1. ラニチジン製剤の使用による影響

### 1-1. ラニチジン経口製剤の服用による影響

ラニチジン経口製剤の使用実態調査の結果、ラニチジン使用期間には大きなばらつきが認められた。また、ラニチジン製剤は国内での発売開始から 30 年以上が経過しているが、使用実態調査の対象期間である 3 年間を超える投与症例は限られることも判明した。このため、学会ガイドラインも参考にしつつ、標準的な使用期間として、短期間の使用と長期間の使用の 2 つの場合に分けて理論上の発がんリスクを算出した。

計算に用いる製剤中 NDMA 含量については、以下のように取り扱った。

- 短期間の使用の場合、複数の製剤ロットの使用が想定されないため、全製造販売業者の全ロットの NDMA 含量の中で、最も高い値 (28.7ppm) を用いた。
- 長期間の使用の場合、複数の製剤ロットの使用が想定されるため、各製造販売業者の製剤についてロット毎の NDMA 含量の平均値 (0.24~5.91ppm) を算出し、その中で最も高い平均値を示した製造販売業者の製剤の値 (5.91ppm) を用いた。なお、定量限界未満のロットについては、定量限界値に置き換えて平均値を算出した。

#### (1) 短期間の使用を想定した場合

「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)<sup>1</sup> (以下、ガイドライン) において胃潰瘍又は十二指腸潰瘍に対する非除菌治療 (初期治療) 時の H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬の投与に関して、各薬剤とも常用量 (保険適用量) を、胃潰瘍に対しては 8 週間投与、十二指腸潰瘍に対しては 6 週間投与で高い潰瘍治癒率が得られる旨記載されている。

---

<sup>1</sup> 「消化性潰瘍診療ガイドライン 2020 (改訂第 3 版)」が 2020 年 7 月 15 日に公開されているが、ここではラニチジン製剤の回収以前に用いられていた改訂第 2 版に従っている。

ラニチジン経口製剤の1日使用量としては、添付文書における用法・用量、ガイドラインの記載状況及び使用実態調査の結果を踏まえ、300mg/日を設定した。ラニチジン経口製剤の使用期間としては、ガイドラインの記載状況及び使用実態調査の結果を踏まえ、8週間を設定した。

ラニチジン経口製剤 300mg を8週間毎日服用したときの理論上の発がんリスクは、NDMAとして  $8.61 \mu\text{g}/\text{day}$  を0.153年間(56日/365日)曝露したときのリスクとして  $(8.61 \div 0.0959) / (70 \text{ year} \div 0.153 \text{ year}) \times 10^{-5} = 0.196 \times 10^{-5} \doteq 1.9 \times 10^{-6}$  と推定できる。

これはおよそ50万人に一人が生涯(70年間)その曝露により過剰にがんを発症する程度のリスクに相当する。

## (2) 長期間の使用を想定した場合

ガイドラインにおいて胃潰瘍又は十二指腸潰瘍に対する非除菌治療(維持療法)時に選択すべき薬剤の一つとしてH<sub>2</sub>受容体拮抗薬が推奨されており、非除菌治療(維持療法)の期間として胃潰瘍は1年まで十二指腸潰瘍は2年まで有効である旨記載されている。

ラニチジン経口製剤の1日使用量としては、添付文書における用法・用量及び使用実態調査の結果を踏まえ、300mg/日を設定した。ラニチジン経口製剤の使用期間としては、ガイドラインの記載状況及び使用実態調査の結果を踏まえ、投与期間がより長期となる十二指腸潰瘍を想定し2年を設定した。

ラニチジン経口製剤 300mg を2年間毎日服用したときの理論上の発がんリスクは、NDMAとして  $1.773 \mu\text{g}/\text{day}$  を2年間曝露したときのリスクとして

$(1.773 \div 0.0959) / (70 \text{ year} \div 2 \text{ year}) \times 10^{-5} = 0.528 \times 10^{-5} \doteq 5.3 \times 10^{-6}$  と推定できる。

これはおよそ20万人に一人が生涯(70年間)その曝露により過剰にがんを発症する程度のリスクに相当する。

## 1-2. ラニチジン注射剤の使用による影響

ラニチジン注射剤の1日使用量及び使用期間については、添付文書における用法・用量の記載及び使用実態調査の結果を踏まえ、それぞれ200mg/日及び7日を設定した。また、計算に用いる製剤中NDMA含量については、短期間の使用に限られるため同一ロットの使用を想定し、全製剤の分析結果のうち最も高い値(1.14ppm)を用いた。ラニチジン注射剤200mgを毎日7日間使用した場合の理論上の発がんリスクは、

NDMAとして  $0.228 \mu\text{g}/\text{day}$  を0.019年間(7日/365日)曝露したときのリスクとして  $(0.228 \div 0.0959) / (70 \text{ year} \div 0.019 \text{ year}) \times 10^{-5} = 0.00065 \times 10^{-5} \doteq 6.5 \times 10^{-9}$  と推定できる。

これはおよそ1億5千万人に一人が生涯(70年間)その曝露により過剰にがんを発症する程度のリスクに相当する。なお、TD<sub>50</sub>を算出した動物実験は経口曝露による実験であり、

注射剤による曝露のリスク評価に際しての補正が必要となる可能性があるが、NDMAの消化管からの吸収は速やかであることが知られているので、曝露経路の違いによる補正を行う必要はないと判断した。

## 2. ニザチジン製剤の服用による影響

ニザチジン経口製剤も、ラニチジン経口製剤と同様に、標準的な使用期間に応じて理論上の発がんリスクを算出した。

計算に用いる製剤中NDMA含量については、以下のように取り扱った。

- 短期間の使用の場合、複数の製剤ロットの使用が想定されないため、全製造販売業者の全ロットのNDMA含量の中で、最も高い値(0.59ppm)を用いた。
- 長期間の使用の場合、複数の製剤ロットの使用が想定されるため、回収を行った各製造販売業者の製剤のロット毎のNDMA含量の平均値(0.17、0.20ppm)のうち、最大のリスクを示す量(0.20ppm)を用いた。なお、定量限界未満のロットについては、定量限界値に置き換えて平均値を算出した。また、ニザチジン製剤は、注射剤ではなく経口製剤のみである。

### (1) 短期間の使用を想定した場合

ニザチジン経口製剤の1日使用量としては、添付文書における用法・用量の記載及び使用実態調査の結果を踏まえ、300mg/日を設定した。ニザチジン経口製剤の使用期間としては、ガイドラインの記載状況及び使用実態調査の結果を踏まえ、8週間を設定した。

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、NDMAとして $0.177\mu\text{g}/\text{day}$ を0.153年間(56日/365日)曝露したときのリスクとして $(0.177 \div 0.0959) / (70 \text{ year} \div 0.153 \text{ year}) \times 10^{-5} = 0.00403 \times 10^{-5} \doteq 4.0 \times 10^{-8}$ と推定できる。

これはおよそ2500万人に一人が生涯(70年間)その曝露により過剰にがんを発症する程度のリスクに相当する。

### (2) 長期間の使用を想定した場合

ニザチジン経口製剤の1日使用量としては、添付文書における用法・用量及び使用実態調査の結果を踏まえ、300mg/日を設定した。ニザチジン経口製剤の使用期間としては、ニザチジン経口製剤の使用期間としては、ガイドラインの記載状況及び使用実態調査の結果を踏まえ、2年を設定した。

ニザチジン経口製剤300mgを2年間毎日服用したときの理論上の発がんリスクは、NDMAとして $0.0615\mu\text{g}/\text{day}$ を10年間曝露したときのリスクとして $(0.0615 \div 0.0959) / (70 \text{ year} \div 2 \text{ year}) \times 10^{-5} = 0.0179 \times 10^{-5} \doteq 1.8 \times 10^{-7}$ と推定できる。

これはおよそ 560 万人に一人が生涯（70 年間）その曝露により過剰にがんを発症する程度のリスクに相当する。

### ○ リスク評価に関する考察

上記の各曝露ケースに対するリスク評価の計算は、生涯曝露に対して週単位の短い期間の曝露に対しても Haber の法則の原理が成立するものと仮定して試算しているが、短期間で生じる遺伝子障害性のリスクと長期間曝露の結果として生じる発がん性のリスクとの定量性の関係についての知見は十分知られているとは言えない。現に ICH の M7 における不純物の許容曝露量は一月以下の投与期間まで提示されているが、その曝露量は生涯曝露の許容値の 80 倍高いだけで、70 年を 840 ヶ月として単純に比例計算した値を用いていない。また、米国 EPA など海外のリスク評価機関における発がん評価において、生涯曝露に対して短い曝露期の補正を行う際も、年単位での曝露期間の補正は行われるが、月あるいは週単位の短い曝露期間の補正を行った事例はあまり知られていない。したがって、Haber の法則の原理の適用範囲は、生涯曝露期間を基準とした場合は年単位の曝露期間の補正までに留めておくことが妥当であると考えられる。この考えに基づくと、上記の曝露ケースのうち 1 年未満の曝露に対するリスクの推定については、算出に用いた 1 日曝露量相当で 1 年間曝露したものと見做して算出し、そのリスクよりは小さいということが定量的にリスク推定できる限界ではないかと考えられる。

例えば、ラニチジンの短期間の使用を想定した場合の理論上の発がんリスクは、

$$(8.61 \div 0.0959) / (70 \text{ year}) \times 10^{-5} \doteq 1.3 \times 10^{-5} \text{ よりは小さく、}$$

ラニチジンの注射剤の使用を想定した場合は、

$$(0.228 \div 0.0959) / (70 \text{ year}) \times 10^{-5} \doteq 3.4 \times 10^{-7} \text{ よりも小さいリスクとなり、}$$

約 8 万人から 300 万人に 1 人が発がんするリスクよりは少ないという評価できる。

また、ニザチジンの短期間の使用を想定した場合の理論上の発がんリスクは、

$$(0.177 \div 0.0959) / (70 \text{ year}) \times 10^{-5} \doteq 2.6 \times 10^{-7} \text{ よりも小さく、}$$

約 380 万人に 1 人が発がんするリスクよりは少ないという評価できる。

結論的には、ラニチジンの短期間の使用を想定した場合の理論上の発がんリスクは約 8 万人に 1 人の発がんリスクより小さく、長期間の使用を想定した場合の理論上の発がんリスクは 20 万人に 1 人の発がんリスク程度であること、ニザチジンの短期間の使用を想定した場合の理論上の発がんリスクは約 380 万人に 1 人の発がんリスクより小さく、長期間の使用を想定した場合の理論上の発がんリスクは 560 万人に 1 人の発がんリスク程度であると考えられる。

### ○ 参考文献

1. Zeilmaker MJ1, Bakker MI, Schothorst R, Slob W. (2010) Risk assessment of



N-nitrosodimethylamine formed endogenously after fish-with-vegetable meals. *Toxicol Sci.* 116(1):323-35.

2. Peto R Gray R Brantom P Grasso P (1991) Dose and time relationships for tumor induction in the liver and esophagus of 4080 inbred rats by chronic ingestion of N-nitrosodiethylamine or N-nitrosodimethylamine *Cancer Res.* 51: 6452-6469.
3. International Agency for Research on Cancer (IARC) (2000) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Humans, Vol. 77, Some Industrial Chemicals, Lyon, France IARC Press.
4. WHO, (2002) Concise International Chemical Assessment Document (CICAD) No38 N-nitrosodimethylamine, Geneva, International Programme on Chemical Safety.

別紙 1. 添付文書の関連記載

販売名	ザンタック錠 75、同錠 150 他	ザンタック注射液 50mg、同注射液 100mg 他	アシノン錠 75mg、同錠 150mg 他
一般名	ラニチジン塩酸塩	ラニチジン塩酸塩	ニザチジン
製造販売業者	グラクソ・スミスクライン株式会社他	グラクソ・スミスクライン株式会社他	ゼリア新薬工業株式会社他
効能・効果	<p>① 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群、逆流性食道炎、上部消化管出血（消化性潰瘍、急性ストレス潰瘍、急性胃粘膜病変による）</p> <p>② 下記疾患の胃粘膜病変（びらん、出血、発赤、浮腫）の改善 急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期</p> <p>③ 麻酔前投薬</p>	<p>① 上部消化管出血（消化性潰瘍、急性ストレス潰瘍、急性胃粘膜病変による）</p> <p>② 侵襲ストレス(手術後に集中管理を必要とする大手術、集中治療を必要とする脳血管障害・頭部外傷・多臓器不全・広範囲熱傷)による上部消化管出血の抑制</p> <p>③ 麻酔前投薬</p>	<p>① 胃潰瘍、十二指腸潰瘍</p> <p>② 逆流性食道炎</p> <p>③ 下記疾患の胃粘膜病変（びらん、出血、発赤、浮腫）の改善 急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期</p>
用法・用量	<p>① 通常、成人には、ラニチジン塩酸塩をラニチジンとして 1 回 150mg を 1 日 2 回（朝食後、就寝前）経口投与する。また、1 回 300mg を 1 日 1 回（就寝前）経口投与することもできる。なお、症状により適宜増減する。 上部消化管出血に対しては、通常注射剤で治療を開始し、内服可能となった後、経口投与に切りかえる。</p> <p>② 通常、成人には、ラニチジン塩酸塩をラニチジンとして 1 回 75mg を 1 日 2 回（朝食後、就寝前）経口投与する。また、1 回</p>	<p>① 通常、成人にはラニチジン塩酸塩をラニチジンとして 1 回 50mg を 1 日 3?4 回静脈内又は筋肉内注射する。静脈内注射では、1 回 50mg を日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液にて 20mL に希釈し、緩徐に注射する。又は輸液に混合して点滴静注する。なお、症状により適宜増減する。 一般的に 1 週間以内に効果の発現をみる が、内服可能となった後は経口投与に切りかえる。</p> <p>② 通常、成人にはラニチジン塩酸塩をラニ</p>	<p>① 通常、成人にはニザチジンとして 1 回 150mg を 1 日 2 回（朝食後、就寝前）経口投与する。また 1 回 300mg を 1 日 1 回（就寝前）経口投与することもできる。なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>② 通常、成人にはニザチジンとして 1 回 150mg を 1 日 2 回（朝食後、就寝前）経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>③ 通常、成人にはニザチジンとして 1 回 75mg を 1 日 2 回（朝食後、就寝前）経口投与する。なお、年齢、症状により適宜</p>

	<p>150mg を 1 日 1 回(就寝前)経口投与することもできる。なお、症状により適宜増減する。</p> <p>③ 通常、成人には、ラニチジン塩酸塩をラニチジンとして 1 回 150mg を手術前日就寝前および手術当日麻酔導入 2 時間前の 2 回経口投与する。</p>	<p>チジンとして 1 回 100mg を 1 日 2 回輸液に混合して点滴静注する。なお、症状により適宜増減する。</p> <p>術後集中管理又は集中治療を必要とする期間(手術侵襲ストレスは 3 日間程度、その他の侵襲ストレスは 7 日間程度)の投与とする。</p> <p>③ 通常、成人にはラニチジン塩酸塩をラニチジンとして 1 回 50mg を麻酔導入 1 時間前に静脈内又は筋肉内注射する。静脈内注射では、1 回 50mg を日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液にて 20mL に希釈し、緩徐に注射する。又は輸液に混合して点滴静注する。なお、手術が長時間に及ぶ場合は 6 時間間隔で 50mg を追加投与する。</p>	<p>増減する。</p>
<p>使用量・使用期間に関する注意</p>	<p>重要な基本的注意</p> <p>治療にあたっては経過を十分に観察し、病状に応じ治療上必要最小限の使用にとどめ、本剤で効果がみられない場合には他の療法に切りかえること。なお、血液像、肝機能、腎機能等に注意すること。</p>	<p>重要な基本的注意</p> <p>治療にあたっては経過を十分に観察し、病状に応じ治療上必要最小限の使用(手術侵襲ストレスは 3 日間程度、その他は 7 日間程度)にとどめ、本剤で効果がみられない場合には他の療法に切りかえること。なお、血液像、肝機能、腎機能等に注意すること。</p>	<p>重要な基本的注意</p> <p>治療にあたっては経過を十分に観察し、病状に応じ治療上必要最小限の使用にとどめ、本剤で効果がみられない場合には他の治療に切りかえること。なお、血液像、肝機能、腎機能等に注意すること。</p>

## 別紙2. ラニチジン製剤の使用実態調査

ラニチジン製剤の先発医薬品の製造販売業者（グラクソ・スミスクライン株式会社）より「JMDC データ（保険者）」（データ期間：2016年7月～2019年6月の3年間）を用いて、ザンタック錠75、同錠150、同錠300mg（錠剤）及びザンタック注射液50mg（50mg注）、同注射液100mg（100mg注）の一日使用量及び総使用期間（日数）が調査された。結果の概要は以下のとおりであった。なお、本調査はそれぞれに設定した条件に基づきデータベースよりデータを抽出し各要約量等を算出したため、算出した使用量や使用日数は相互に関連しない。従って、それぞれの数値を乗じて生涯又は特定期間の曝露量に係る解釈を推定したり、算出することはできない。

### ○調査の結果

#### （1）一日使用量

	N (人)	平均値 (mg)	中央値 (mg)	P5 (mg)	P25 (mg)	P75 (mg)	P95 (mg)	最小値 (mg)	最大値 (mg)
錠剤	266,294	209.63	150	150	150	300	300	19.95	600
50mg注	82,470	54.78	50	50	50	50	100	15	300
100mg注	19,591	119.86	100	100	100	100	200	100	2000 <sup>注)</sup>

N:処方人数、P5：5パーセントイル、P25:25パーセントイル、P75：75パーセントイル、P95：95パーセントイル

注) 実際のデータにおいては、1人の患者が同じ日にザンタック注射液100mgを20アンプル処方されたと示されているが、2000mgを一度に使用されたのか、別の日に使用されたのかは不明である。

#### （2）総使用期間（日数）

	N (人)	平均値 (日)	中央値 (日)	P5 (日)	P25 (日)	P75 (日)	P95 (日)	最小値 (日)	最大値 (日)	ICH M7 の期間区分別患者数			
										1ヵ月 以下 <sup>注1)</sup>	1ヵ月超 1年以下	1年超10年 以下 <sup>注2)</sup>	10年超 <sup>注3)</sup>
錠剤	261,652	114.88	14	1	5	100	1,002	1	1,095	172,030	58,957	30,665	N/A
50mg注	82,464	3.2	1	1	1	3	12	1	69	81,850	614	0 <sup>注2)</sup>	N/A
100mg注	1,592	5.25	2	1	1	4	17	1	190	18,796	796	0 <sup>注2)</sup>	N/A

N:処方人数、P5：5パーセントイル、P25:25パーセントイル、P75：75パーセントイル、P95：95パーセントイル

注1) 1ヵ月を30日と換算して算出した。

注2) 3年分のデータを調査対象としているため、1年超3年以下の患者数を算出した。

注3) 3年分のデータを調査対象としているため、N/Aとした。

(出典：株式会社JMDC)

### 別紙3. ニザチジン製剤の使用実態調査

ニザチジン製剤の先発医薬品の製造販売業者（ゼリア新薬工業株式会社）より「JMDC 医療機関データ」（データ期間：2016年12月～2019年11月の3年間）を用いて、アシノン錠75、同錠150（錠剤）の一日使用量及び総使用期間（日数）が調査された。結果の概要は以下のとおりであった。なお、本調査はそれぞれに設定した条件に基づきデータベースよりデータを抽出し各要約量等を算出したため、算出した使用量や使用日数は相互に関連しない。従って、それぞれの数値を乗じて生涯又は特定期間の曝露量に係る解釈を推定したり、算出することはできない。

#### ○調査の結果

##### （1）一日使用量

	N (人)	平均値 (mg)	中央値 (mg)	P5 (mg)	P25 (mg)	P75 (mg)	P95 (mg)	最小値 (mg)	最大値 (mg)
錠剤	6331	223	300	150	150	300	300	75	600

N:処方人数、P5：5パーセンタイル、P25:25パーセンタイル、P75：75パーセンタイル、P95：95パーセンタイル

##### （2）総使用期間（日数）

	N (人)	平均値 (日)	中央値 (日)	P5 (日)	P25 (日)	P75 (日)	P95 (日)	最小値 (日)	最大値 (日)	ICH M7 の期間区分別患者数			
										1ヵ月 以下 <sup>注1)</sup>	1ヵ月超 1年以下	1年超10年 以下 <sup>注2)</sup>	10年超 <sup>注3)</sup>
錠剤	6331	256	70	4	14	392	1063	1	1592	2387	2289	1655	N/A

N:処方人数、P5：5パーセンタイル、P25:25パーセンタイル、P75：75パーセンタイル、P95：95パーセンタイル

注1) 1ヵ月を30日と換算して算出した。

注2) 3年分のデータを調査対象としているため、1年超3年以下の患者数を算出した。

注3) 3年分のデータを調査対象としているため、N/Aとした。

（出典：株式会社JMDC）