

ノルトリプチリ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] ノルトリプチリン塩酸塩  
[販売名] ノリトレン錠 10mg、同錠 25mg  
[承認取得者] 住友ファーマ株式会社  
精神科領域におけるうつ病およびうつ状態  
[効能・効果] (内因性うつ病、反応性うつ病、退行期うつ病、神経症性うつ状態、脳器質性精神障害のうつ状態)

2. 経緯

- 医薬品におけるニトロソアミン類の混入リスクについては、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」という通知を発出し、各製造販売業者等に自主点検を依頼しているところ。
- 上記通知に基づき、国内のノルトリプチリン塩酸塩製剤（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、ニトロソアミン類の1種であるN-ニトロソノルトリプチリンが検出された。

3. N-ニトロソノルトリプチリンについて

- N-ニトロソノルトリプチリンは、本剤の有効成分がニトロソ化することにより生成すると考えられている。一般的に、ニトロソアミン類は発がん性を有する可能性があるが、N-ニトロソノルトリプチリンについては、がん原性試験等のデータがなく、動物における発がん性の有無は不明である。ただし、欧州医薬品庁（EMA）は、N-ニトロソノルトリプチリンと構造が類似する化合物の毒性データ（ $TD_{50}$ ：0.00797mg/kg/day）から、N-ニトロソノルトリプチリンの一日許容摂取量を定めている<sup>※1</sup>。

※1：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」（以下「ICH-M7ガイドライン」という。）において、変異原性不純物の1日許容摂取量は通常1,500ngとされているものの、ニトロソアミン類など強い発がん性を示す可能性がある物質の許容摂取量については、「例えば、可能なら類似構造を持つ物質の発がんデータを用いるなどして、通常、ケースバイケースの方法」で検討をすることとされており、N-ニトロソノルトリプチリンと構造が一定程度類似し、かつ発がんリスクに関するデータのあるN-メチル-N-ニトロソフェネチルアミンのデータに基づく。このTD<sub>50</sub>をもとに、一生涯70年間の曝露を仮定した場合の1日許容摂取量は8ngと算出される。

#### 4. 製造販売業者より提出されたノルトリプチリン塩酸塩製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

- 本剤の製造販売業者により、本剤の服用による健康への影響評価の結果及び今後の方針案が提出された（資料2-2）。主な内容は以下のとおりである。
  - ノルトリプチリン製剤60ロットを測定したところ、N-ニトロソノルトリプチリンが平均1.646ppm（最小値～最大値：0.625ppm～3.446ppm）検出されている。
  - N-ニトロソノルトリプチリンについて、がん原性試験等のデータがなく、動物における発がん性の有無は不明であるが、EMAが参照しているTD<sub>50</sub>に基づき検討した結果、本剤150mgを毎日服用し、その使用期間は通常10年間は超えないと仮定した場合の製剤中の許容限度値（現時点で得られている毒性試験データから最終的な管理目標値として想定される値）は、0.356ppmであった。また、同仮定に基づく理論上の発がんリスクの上昇の程度は、 $4.4 \times 10^{-5}$ と推定された<sup>※2</sup>。これは、生涯でおよそ23,000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。

※2：発がんリスクの評価は、以下の前提で行われた。

- ・本剤の1日あたりの使用量については、本剤の用法及び用量が「はじめ1回量としてノルトリプチリン10～25mg相当量を1日3回経口投与する。又はその1日量を2回に分けて経口投与する。その後、症状および副作用を観察しつつ、必要ある場合は漸次増量する。通常最大量は1日量としてノルトリプチリン150mg相当量以内であり、これを2～3回に分けて経口投与する。」であり、通常、150mgよりも低い場合も多いと想定されているが、より高い値を採用し150mgを服用し続けた場合を想定して算出した。
- ・本剤の使用期間については、日本うつ病学会治療ガイドライン II. うつ病

(DSM-5) / 大うつ病性障害 (2019年7月24日改訂版) 「再発性うつ病の患者に対しても抗うつ薬を1~3年間急性期と同用量で継続使用した場合の再発予防効果が立証されている」を基に、通常10年間は超えないものと考え、10年間を設定した。なお、仮に本剤の使用期間を一生涯70年間であるものとする、理論上の発がんリスクの上昇の程度は、 $3.1 \times 10^{-4}$ と推定され、生涯でおおよそ3,200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。

・製剤中のN-ニトロソノルトリプチリンの含量については、本剤は長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、製剤ロット間の含量のばらつきはあるものの、平均値である1.646ppmを含量として設定。

- 上記の評価結果は、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。そのため、本剤の使用による健康影響評価の結果を情報提供したうえで、医療現場において本剤を使用中の患者に対しては他剤への切替え等を検討するよう周知する。しかし、本剤の投与量の急激な減少ないし投与の中止は、嘔気、頭痛、倦怠感、易刺激性、情動不安、睡眠障害等の離脱症状を生じるおそれがあることから、医療現場において他剤への切替え等がなされるまでの当面の間は、本剤への患者アクセスを確保する必要がある。
- ただし、この場合であっても過剰なN-ニトロソノルトリプチリンへの曝露を防ぐ必要があることから、暫定管理値を設定する。暫定管理値の設定にあたり、構造が一定程度類似している複数の化合物のTD<sub>50</sub>を調べた結果、TD<sub>50</sub>は0.00797~2.37mg/kg/dayと大きな幅があり、置換基とTD<sub>50</sub>にも明確な相関はなかった。そのため、ニトロソアミン類のうち最も単純な部分構造を持つN-ニトロソジメチルアミン(NDMA)のTD<sub>50</sub>(0.0959mg/kg/day)を参照して、暫定的な管理値4.267ppmを設定し、これを超える製品は流通させないこととする。ただし、当該暫定管理値については、今後の測定結果等を踏まえ更に低減を図ることが可能か検討する。
- N-ニトロソノルトリプチリン混入の原因については、特定に至っておらず、今後、製造方法や原材料等を見直した上で、毒性試験の実施も検討し、本剤中のN-ニトロソノルトリプチリンのリスク管理手法の確立を検討する。

## 5. 海外におけるこれまでの対応

- 本剤の製造販売業者は、本邦以外では本剤を製造販売していないが、同じ原

薬が使用された製剤が欧州で製造販売されており、その製剤からもN-ニトロソノルトリプチリンが検出されている。

- 現時点で、ノルトリプチリン塩酸塩製剤について海外の製造販売業者や海外規制当局が回収等の措置を行ったとの情報は確認されていない。

## 6. その他参考情報

- 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2023年5月29日時点で、本剤のがんに関連する国内副作用症例報告<sup>※3</sup>や発がんに関連する研究報告<sup>※4</sup>はない。

※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。なお、本件数には非重篤とされた報告は含まれていない。非重篤とされた症例は1件報告されている（資料2-2参照）。

※4：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である。
- 本剤の投与量の急激な減少ないし投与の中止は離脱症状を生じるおそれがあることを踏まえ、当面の対応として、本剤の使用による健康影響評価の結果を情報提供したうえで、医療現場において他剤への切替え等を検討するよう周知する。また、製造販売業者が「4. 製造販売業者より提出されたノルトリプチリン塩酸塩製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」に記載のとおり、暫定的な管理値を超える製品は流通させないこととする。
- 上記については、あくまで当面の対応として設定するものであり、製剤の安定供給の状況は国により異なるものの、海外の動向等を踏まえて必要に応じて改めて措置を検討することとする。

以上