

2026年4月10日
 塩野義製薬株式会社

デュロキセチン製剤におけるN-ニトロソデュロキセチンの検出
 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デュロキセチン製剤(販売名:サインバルタカプセル 20mg 及びサインバルタカプセル 30mg) にニトロソアミン類である N-ニトロソデュロキセチン (以下、NDLX) が検出されましたので、デュロキセチン製剤における NDLX に関する定量試験の結果及び発がん性リスク等に関する見解を報告します。

1. 対象品目

1.1. 販売名、承認番号、承認年月日

販売名	承認番号	承認年月日
サインバルタカプセル 20mg	22200AMX00230000	2010年01月20日
サインバルタカプセル 30mg	22200AMX00231000	2010年01月20日

1.2. 有効成分

販売名	有効成分
サインバルタカプセル 20mg	1 カプセル中デュロキセチン塩酸塩 22.4mg (デュロキセチンとして 20mg)
サインバルタカプセル 30mg	1 カプセル中デュロキセチン塩酸塩 33.7mg (デュロキセチンとして 30mg)

1.3. 効能・効果、用法・用量

効能・効果	用法・用量
うつ病・うつ状態	通常、成人には1日1回朝食後、デュロキセチンとして 40mg を経口投与する。投与は1日 20mg より開始し、1週間以上の間隔を空けて1日用量として 20mg ずつ増量する。なお、効果不十分な場合には、1日 60mg まで増量することができる。
糖尿病性神経障害に伴う疼痛	
線維筋痛症に伴う疼痛	
慢性腰痛症に伴う疼痛	
変形性関節症に伴う疼痛	

2. 調査の背景

厚生労働省医薬・生活衛生局から発出された令和3年10月8日付薬生薬審発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。原薬供給元でニトロソアミン類に関する評価を実施したところ、原薬デュロキセチン塩酸塩からNDLXが検出されたため、リスクの再評価・調査を実施いたしました。

3. 調査結果

3.1. デュロキセチン製剤におけるN-ニトロソデュロキセチンの定量試験結果

国内で流通しているデュロキセチン製剤のNDLX含有量を評価するために、有効期間の全範囲を網羅できるロットを対象にNDLXの定量試験を行いました。その結果を以下に示します。

製品名	試験対象 製品数 (ロット)	最小値 (ppm)	最大値 (ppm)	平均値 (ppm)
サインバルタカプセル 20mg	55	0.99	4.02	2.19
サインバルタカプセル 30mg	17	0.93	4.29	1.88
全製品	72	0.93	4.29	2.12

NDLXの結果(ppm)はデュロキセチンに対する値を示します。

3.2. ニトロソアミン類 (N-ニトロソデュロキセチン) の発生原因

デュロキセチンは第二級アミン構造を有しており、製造工程中及びその後の保存中に第二級アミン(原薬)とニトロソ化剤が反応し、NDLXが生成したと考えられます(図1)。原薬および製剤の製造工程では原料としてニトロソ化剤を使用していませんが、ニトロソ化剤の混入源として、製造工程で使用している原料にごく微量の亜硝酸塩が含まれていることが確認されました。特に製剤の製造工程で使用している添加剤が、デュロキセチン製剤における亜硝酸塩の主要な混入源であることが明らかになりました。また包装形態ごとの経時的なNDLX増加量の比較により、外部環境からの吸湿を低減できる包装形態の方がNDLXの増加を抑制できることが示唆されました。これまでの検討により、添加剤の一部を亜硝酸塩量の少ない同成分の添加剤に変更し、また包装形態を防湿効果の高い資材に変更することでNDLXの生成を抑制できることを見出しております。

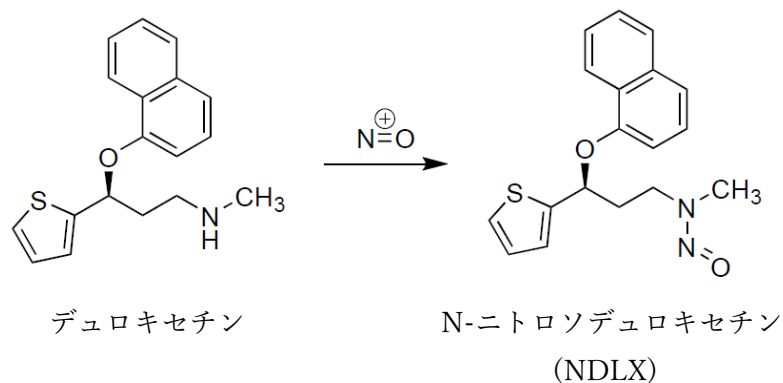


図1 N-ニトロソデュロキセチンの化学構造式及びN-ニトロソ化経路

4. N-ニトロソデュロキセチンにおける発がん性リスク

4.1. デュロキセチン製剤の投与期間

国内の診療データベースを保有する株式会社JMDCの健康保険組合由来データを基に、2010年4月の販売開始後14年間にデュロキセチン製剤の投与を開始した患者さまの処方継続状況を推定しました。その結果、抗うつ領域での平均投与日数は約200日、疼痛領域での平均投与日数は約160日であり、患者さまの多くは投与開始後1年未満で投与を中止していました。また販売開始後の診療データからは、患者総数の7割以上が投与開始1年未満、9割以上が3年未満の投薬であり、患者総数の99.6%が服用期間10年未満であったと推定しています(図2)。

また販売開始後14年間のデータから、1日平均投与量は抗うつ、疼痛あわせて約37mgであったと推定しています。

なお、各集計は集計期間中継続してデータがある健康保険組合を対象にしているため、期間途中で健康保険組合へ加入または離脱された患者さまのデータを含みます。

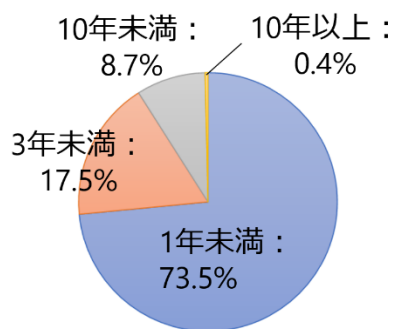


図2 デュロキセチン製剤を服用された患者さまの服用期間の割合(推定)
(出典:株式会社JMDC)

4.2. N-ニトロソデュロキセチンの1日許容限度値の根拠

NDLX そのものの発がん性に関する情報はありますが、海外規制当局(EMA 及び FDA)からは、NDLX の構造類似化合物である 4-(methylnitrosoamino)-1-(3-pyridinyl)-1-butanone (NNK、図 3) の TD₅₀ 値を参考に、NDLX の 1 日許容摂取量の推奨値として 100 ng/day が提示されています。また、カナダ保健省からも同様に NDLX の 1 日許容摂取量として 100 ng/day が提示されています。本許容摂取量は構造類似化合物からのリードアクロスに基づくものであり、国際的にも広く認知・利用されている値であることから、NDLX の許容摂取量として妥当な値と判断しています。

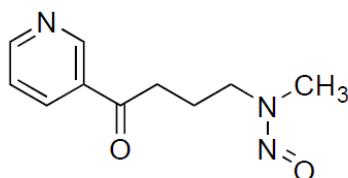


図 3 4-(methylnitrosoamino)-1-(3-pyridinyl)-1-butanone (NNK) の化学構造式

この許容摂取量を基準とし、デュロキセチン製剤のデュロキセチンとしての 1 日最大投与量である 60 mg から算出した許容限度値 (デュロキセチンに対する値) は 1.66 ppm となります。

- 算出式：100 (ng/day) ÷ 60 (mg/day) ÷ 1.66 (ppm) (小数点以下 3 桁目を切り捨て)
 - 100 ng/day：NDLX の 1 日許容摂取量
 - 60 mg/day：1 日最大投与量のデュロキセチン製剤中のデュロキセチン量

デュロキセチン製剤の用法・用量は 1.3 項に示したとおりであり、また、4.1 項に記載しましたように、抗うつ領域と疼痛領域をあわせた 1 日平均投与量はデュロキセチンとして約 37 mg と推定しています。しかし、許容限度値 (デュロキセチンに対する値) は 1 日最大投与量である 60 mg を服用し続けた場合を想定して算出しました。

4.3. 管理値を超える N-ニトロソデュロキセチンに曝露した期間における理論的発がんリスク

日本及び海外 (欧州、米国等) の規制当局が示しているガイドライン (ICH M7) では、医薬品等に含まれるニトロソアミン類の量は、当該医薬品を生涯にわたって (70 年間) 服用した場合でも 10 万人に 1 人の頻度で発がんを誘発する摂取量を超えないように管理することが推奨されています。また、4.2 項に記載しましたように、EMA 及び FDA 等より、NDLX の 1 日許容摂取量の推奨値として 100 ng/day が提示されています。

定量試験において評価されたデュロキセチン製剤におけるNDLXの平均検出量（デュロキセチンに対する値）は3.1項に記載しましたように2.12 ppmでした。この平均検出量を用いて、上記の規制当局から提示された1日許容摂取量を、生涯にわたって（70年間）服用した場合に10万人に1人の頻度で発がんを誘発する摂取量として計算すると、デュロキセチン製剤の1日最大投与量である60 mgを生涯にわたって服用した時の理論上の発がんリスクは、およそ7.9万人に1人が過剰にがんを発症する程度のリスクに相当します。なお、NDLX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、算出には以降を含めて平均値を用いました。

- 算出式： $1 \text{ (人)} / \{10 \text{ (万人)} \times 100 \text{ (ng/day)} \div [2.12 \text{ (ppm)} \times 60 \text{ (mg/day)}]\} \doteq 1 \text{ (人)} / 7.9 \text{ (万人)}$
 - 100 ng/day：NDLXの1日許容摂取量（生涯70年として投与した場合に10万人に1人の頻度で発がんを誘発する摂取量）
 - 2.12 ppm：デュロキセチン製剤におけるNDLXの平均検出量
 - 60 mg/day：1日最大投与量のデュロキセチン製剤中のデュロキセチン量

言い換えますと、デュロキセチン製剤の1日最大投与量である60 mgを服用した場合の理論上の発がんリスクを直線外挿により計算すると、およそ55年間毎日服用した時点で、10万人に1人の頻度で発がんを誘発する摂取量に達する程度のリスクに相当します。

- 算出式： $70 \text{ (年)} \times 100 \text{ (ng/day)} \div [2.12 \text{ (ppm)} \times 60 \text{ (mg/day)}] \doteq 55 \text{ (年)}$
 - 100 ng/day：NDLXの1日許容摂取量（生涯70年として投与した場合に10万人に1人の頻度で発がんを誘発する摂取量）
 - 2.12 ppm：デュロキセチン製剤におけるNDLXの平均検出量
 - 60 mg/day：1日最大投与量のデュロキセチン製剤中のデュロキセチン量

デュロキセチン製剤の販売開始は2010年4月であり、現時点での服用期間は最大でも16年であるため、現時点で理論上の発がんリスクとして10万人に1人の頻度で発がんを誘発するNDLXの摂取量を超過してデュロキセチン製剤を服用した患者さまはいません。

なお、3.2項に記載しましたように、現在NDLXの低減措置検討を進めており、2028年を目途に、1日許容摂取量を基準として1日最大投与量である60 mgから算出したNDLXの許容限度値（1.66 ppm）を満たす製造管理体制に移行できる見込みです。仮に、2028年末に製造された製品が低減措置実施前の最後の製品となり、その有効期限が2031年12月であった場合、患者さまが低減措置実施前の製品を服用する期間は最大で、販売が開始された2010年4月から2031年12月までの21年9ヵ月となります。この期間のNDLXの含

有量は上述の 2.12 ppm (デュロキセチン製剤における NDLX の平均検出量) であり、それ以降は低減措置実施後の許容限度値である 1.66 ppm のデュロキセチン製剤を、生涯にわたって (合計 70 年間) 服用すると仮定した場合、NDLX 含有量の時間加重平均値 (デュロキセチンに対する値) は 1.80 ppm となります。

- 算出式： $\{2.12 \text{ (ppm)} \times 21.75 \text{ (年)} + 1.66 \text{ (ppm)} \times [70 - 21.75] \text{ (年)}\} \div 70 \text{ (年)} \doteq 1.80 \text{ (ppm)}$
 - 2.12 ppm：低減措置実施前のデュロキセチン製剤における NDLX の平均検出量
 - 21.75 年：低減措置実施前のデュロキセチン製剤を服用する可能性のある最大期間
 - 1.66 ppm：低減措置実施後のデュロキセチン製剤における NDLX の許容限度値

上記条件で、デュロキセチン製剤の 1 日最大投与量である 60 mg を生涯にわたって (70 年間) 服用した時の理論上の発がんリスクは、およそ 9.3 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します。

- 算出式： $1 \text{ (人)} / \{10 \text{ (万人)} \times 100 \text{ (ng/day)} \div [1.80 \text{ (ppm)} \times 60 \text{ (mg/day)}]\} \doteq 1 \text{ (人)} / 9.3 \text{ (万人)}$
 - 100 ng/day：NDLX の 1 日許容摂取量 (生涯 70 年として投与した場合に 10 万人に 1 人の頻度で発がんを誘発する摂取量)
 - 1.80 ppm：低減措置実施前のデュロキセチン製剤を最大期間服用し、以降は許容限度値の NDLX を含む製剤を生涯にわたって (合計 70 年間) 服用した場合の NDLX 含有量の時間加重平均値
 - 60 mg/day：1 日最大投与量のデュロキセチン製剤中のデュロキセチン量

なお、上記ではデュロキセチン製剤の 1 日最大投与量である 60 mg を生涯にわたって (70 年間) 毎日服用した場合のリスクを計算しましたが、4.1 項に記載しましたように、デュロキセチン製剤の 1 日平均投与量は約 37 mg であり、また、平均投与日数も抗うつ領域では約 200 日、疼痛領域では約 160 日、投与期間は患者総数の 9 割以上が 3 年未満と推定されることから、実際の理論上の発がんリスクの増加はそれよりはるかに小さくなります。

4.4. デュロキセチン製剤における N-ニトロソデュロキセチンの暫定管理値

EMA のニトロソアミン不純物に関するガイドラインの Q&A (EMA/409815/2020 Rev.21) において、承認後の医薬品で許容量を超えるニトロソアミンが検出された場合には、ニトロソアミンを許容量以下に低減する等の是正措置を行うまでには時間を要することから、医薬品の供給が途絶えるリスクを回避するために、医薬品の使用期間に応じて暫定的な管理値を設定するアプローチを許容する旨の記載がされています。投与期間が 12 ヶ月を超える

医薬品では1日許容摂取量の6.7倍の値（ただし1.5 µg/day以下）を暫定的な許容摂取量として設定することを許容する旨も記載されていることから、この考え方を本剤に適用すると、NDLXの低減措置を実施する間の暫定的な1日許容摂取量は、4.2項に記載したNDLXの1日許容摂取量である100 ng/dayを基に670 ng/dayとなります。

- 算出式： $100 \text{ (ng/day)} \times 6.7 = 670 \text{ (ng/day)}$
 - 100 ng/day：NDLXの1日許容摂取量
 - 6.7：12ヵ月を超えて投与する医薬品に関する、是正措置を行うまでの暫定的な1日許容摂取量を算出するための係数

この暫定的な1日許容摂取量を基準とし、デュロキセチン製剤の1日最大投与量である60 mgから算出した暫定的な管理値（デュロキセチンに対する値）は11.16 ppmとなります。

- 算出式： $670 \text{ (ng/day)} \div 60 \text{ (mg/day)} \div 11.16 \text{ (ppm)}$ （小数点以下3桁目を切り捨て）
 - 670 ng/day：NDLXの暫定的な1日許容摂取量
 - 60 mg/day：1日最大投与量のデュロキセチン製剤中のデュロキセチン量

上記の暫定的な管理値を設定するアプローチは、国際的に利用されてきた方法であり、国内においても厚生労働省医薬局から発出された令和7年6月2日付事務連絡『「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」に関する質疑応答集（Q&A）について』の一部改正について』において、厚生労働省と協議した上で適用可能である旨が示されています。これらを踏まえ、本件にも当該アプローチを適用することは妥当と判断し、11.16 ppmをNDLXの暫定的な管理値として設定しました。

なお、これまではNDLXに関して管理は実施しておらず、その場合でも3.1項に記載しましたように、デュロキセチン製剤におけるNDLXの検出量の平均値は2.12 ppm、最大値は4.29 ppmでした。そのため、今後暫定的な管理値を適用したとしても、理論的発がんリスクは4.3項に記載した内容と変わらないと判断しています。また、本管理値はNDLX発生の低減措置を実施する間に限り適用する暫定的な値です。引き続きNDLX発生の低減措置検討を行い、2028年中を目途に、1日許容摂取量を基準として1日最大投与量である60 mgから算出したNDLXの許容限度値（1.66 ppm）を満たす製造管理体制に移行できる見込みです。

4.5. 有害事象の状況

弊社製造販売のデュロキセチン製剤で報告された悪性腫瘍の副作用等症例情報を同定す

るため、弊社の安全性データベースから 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)」を用いて、有害事象を含めた国内症例を検索しました (2026 年 3月8日時点)。2010 年 1月の承認以降 23 例が特定され、報告された事象は悪性新生物が 6 例、乳癌が 2 例、乳房の良性新生物、下垂体腫瘍、褐色細胞腫、結腸癌、直腸癌、組織球性壊死性リンパ節炎、肝癌、白血病、肝転移、リンパ節転移、悪性新生物進行、新生物進行、脊髄新生物、卵巣癌、前立腺癌、上咽頭癌、肺腺癌、肺の悪性新生物が各 1 例 (同一症例で複数事象発現した症例を含む) でした。いずれの事象も本剤との因果関係は明確ではありませんでした。

5. 今後の対応

以上の評価結果から、弊社としては供給を継続するに際し、デュロキセチン製剤について以下の対応を実施していきます。

- デュロキセチン製剤は、投与中止 (特に突然の中止) により、不安、焦燥、興奮、浮動性めまい、錯感覚 (電気ショック様感覚を含む)、頭痛、悪心及び筋痛等があらわれることが報告されています。医療機関等に対し自己の判断のみで本剤の服用を中止しないよう患者さまへ説明してほしい旨を周知します。
- 患者さまがデュロキセチン製剤に引き続きアクセスできるように、NDLX 発生の低減措置を実施する間に適用する暫定的な管理値を設ける必要があると考えています。そのため理論的発がんリスクを考慮し、EMA の推奨するアプローチを利用した 11.16 ppm を暫定的な管理値として設定しました。万が一、製品の有効期間内に 11.16 ppm を超えた場合には、自主回収 (クラス II) を行います。なお、有効期間の全範囲を網羅できるロットを対象に製剤中の NDLX の含量を測定しており、すでに出荷済の製品に関しても暫定的な管理値である 11.16 ppm 以下であることを確認しています。
- 引き続き NDLX 発生の低減措置検討を行い、2028 年中を目途に NDLX の 1 日許容摂取量を基準とした許容限度値 (1.66 ppm) を満たす製造管理体制に移行できる見込みです。

以上