

2026年4月10日

デュロキシセチンカプセル 20mg 「アメル」 / 「タカタ」  
デュロキシセチンカプセル 30mg 「アメル」 / 「タカタ」  
N-ニトロソデュロキシセチン検出及び発がんリスクに関する評価報告書

共和薬品工業株式会社  
高田製薬株式会社

このたび、共和薬品工業株式会社及び高田製薬株式会社が共同開発にて製造販売するデュロキシセチン塩酸塩製剤（デュロキシセチンカプセル 20mg 「アメル」及び同 30mg 「アメル」、デュロキシセチンカプセル 20mg 「タカタ」及び同 30mg 「タカタ」、以下、本剤）にてニトロソアミン類である N-ニトロソデュロキシセチンが検出されました。そこで、本剤における N-ニトロソデュロキシセチンに関する定量試験の結果、及び発がん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
デュロキシセチンカプセル 20mg 「アメル」	30300AMX00180000	2021年2月15日
デュロキシセチンカプセル 30mg 「アメル」	30300AMX00181000	2021年2月15日
デュロキシセチンカプセル 20mg 「タカタ」	30300AMX00177000	2021年2月15日
デュロキシセチンカプセル 30mg 「タカタ」	30300AMX00179000	2021年2月15日

### 1-2. 有効成分

販売名	有効成分
デュロキシセチンカプセル 20mg 「アメル」及び「タカタ」	1 カプセル中デュロキシセチン塩酸塩 22.4mg はデュロキシセチンとして 20mg 含有する
デュロキシセチンカプセル 30mg 「アメル」及び「タカタ」	1 カプセル中デュロキシセチン塩酸塩 33.7mg はデュロキシセチンとして 30mg 含有する

### 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	通常、成人には1日1回朝食後、デュロキセチンとして60mg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。
変形性関節症に伴う疼痛	

## 2. 調査の背景

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」（以下、ニトロソアミン自主点検通知）に基づき、本剤におけるニトロソアミン類の検出のリスクを評価するため調査を実施しました。

## 3. 調査結果

### 3-1. 本剤「アメル」製品中のニトロソアミン類（N-ニトロソデュロキセチン）定量試験結果

2025年4月及び7月に、本剤「アメル」品の有効期間内の参考品について測定を行いました。その測定結果を表1に示しました。測定の結果、N-ニトロソデュロキセチン（NDLX）が最大で2.17ppm（31カ月経過品）検出されました。また、経時的に増加傾向が認められました。表2に2025年4月に使用期限内の全ロットにつき測定した結果の概要を記載します。

表2

デュロキセチンカプセル20mg「アメル」、30mg「アメル」のNDLX測定結果の概要

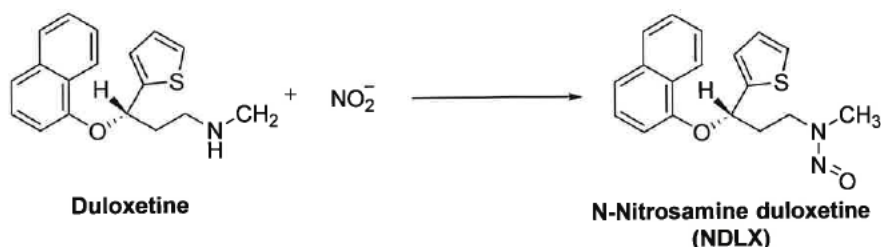
測定日：2025年4月

単位：ppm

	測定ロット数	最小値	最大値	平均値
(1)20mg	40	0.33	1.94	0.83
(2)30mg	18	0.31	1.73	0.84
(1)+(2)	58	0.31	1.94	0.84

### 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 (推定)

デュロキセチンは第二級アミンであるため、亜硝酸ナトリウム等のニトロソ化剤が混入した場合、デュロキセチン自体が反応し、NDLX が発生する可能性があります。



原薬製造所のリスクアセスメントにおいては、製造工程でニトロソ化剤を使用しないこと等から、NDLX が生成するリスクはないとの評価結果でした。

製剤製造所においても、ニトロソ化剤の意図的な添加は実施されていませんでした。

一方、その他のニトロソ化剤の混入源としては、製剤中の添加剤、及び製造用水中にごく微量に含まれている亜硝酸等、製造設備における給気システムの空気中の窒素酸化物 ( $\text{NO}_x$ ) 等の可能性が考えられました。現在、添加剤中の亜硝酸イオンの測定、 $\text{NO}_x$  低減措置方法等を検討中です。

本剤の顆粒は、精製白糖球状顆粒を核として、主薬層、分離層、腸溶層、最外層の 5 層構造となっております (図 1)。NDLX の生成メカニズムを調査するため、各層の工程段階にて NDLX を測定しました。その結果、表 3 のとおり、工程が進むにつれて NDLX の増加が認められたことから、 $\text{NO}_x$  の影響が考えられました。

## コーティング顆粒について

共和  
AMEL



- ・白：核粒子・・・精製白糖球状顆粒
- ・赤：主薬層・・・粉に溶解するためのD-ブドウ糖
- ・黄：分離層・・・主薬と腸溶層成分を分離
- ・青：腸溶膜・・・耐水性を持ち、胃で溶解しない
- ・青：最外層・・・化剤と静電気防止

自社製剤顆粒の断面画像

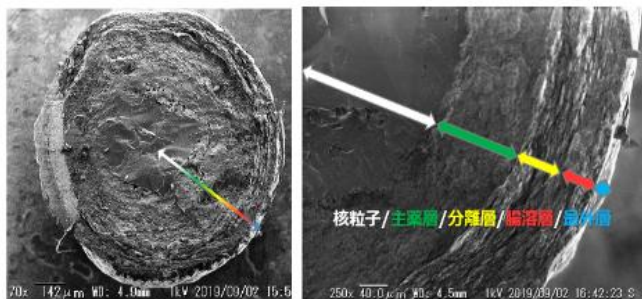


図 1 本剤の顆粒構造

表 3 顆粒中の NDLX 含量 (単位 : ppm)

	顆粒ロット	24001S	24001	24002	24003
	顆粒製造日	2024/5/14	2024/5/14	2024/5/17	2024/5/17
原薬	原薬ロット	22DLHB1002			
	原薬 NDLX	0.50			
顆粒	1. 主薬層	0.55	0.98	0.32	0.33
	2. 分離層	1.03	1.20	0.46	0.42
	3. 腸溶層	1.23	1.18	0.57	0.54
	4. 最外層	1.34	1.41	0.57	0.59
	混合品 (顆粒+タルク)	1.39	1.42	0.60	0.56

また、表 1 のとおり、NDLX は経時的増加が認められたことより、添加剤中の亜硝酸イオンの影響が考えられるため、添加剤中の亜硝酸イオンを測定することとしました。予備的に実施した精製白糖球状顆粒中の亜硝酸イオンの分析結果では、80ppb 未満 (定量限界 80ppb、検出限界 30ppb) であることを確認しています (表 4)。順次、他の添加剤について測定する予定です (2026 年 5 月以降)。

亜硝酸イオンが多く含まれる添加剤が認められた場合、添加剤メーカーへ亜硝酸イオンの低減を依頼する予定です。

また、NOx 除去装置による低減措置の効果があるかを検討する予定です。

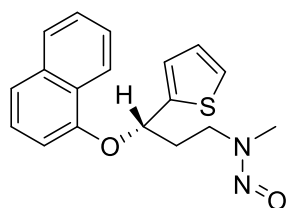
表 4 添加剤中の亜硝酸イオンの測定

顆粒	添加剤	亜硝酸イオン (ppb)
核	精製白糖球状顆粒	80ppb 未満 (定量限界)
主薬層	ヒプロメロース (デュロキセチン塩酸塩)	測定予定
分離層	ヒプロメロース 白糖 酸化チタン タルク	測定予定
腸溶層	カルボキシメチルエチルセルロース クエン酸トリエチル タルク	測定予定
最外層	ヒプロメロース 酸化チタン タルク	測定予定

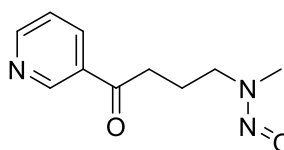
#### 4. N-ニトロソデュロキセチンの発がんリスク

##### 4-1. N-ニトロソデュロキセチンの1日許容摂取量 (AI) の根拠

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とされていますが、N-ニトロソデュロキセチン (NDLX) については、げっ歯類における発がん性試験データが得られていません。そのため、EMA/CMDh Q&A Appendix 1 (Acceptable intakes established for N-nitrosamines, EMA/42261/2025/Rev. 11, 1 December 2025) において、NNK [4-(methylnitrosoamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone] の TD<sub>50</sub> を出発点とする構造活性相関 (SAR) /リードアクロス法に基づき、NDLX の許容一日摂取量 (AI) として 100 ng/day が設定されています。



NDLX



NNK

デュロキセチンの1日最大投与量である 60mg から、暫定許容限度値は以下の式により 1.66ppm と算出しました。

- NDLX の許容摂取量 : 100ng/day (リードアクロス法により算出)
- デュロキセチンの1日最大投与量 : 60mg/day
- 暫定許容限度値の算出式 :  $100\text{ng/day} \div 60\text{mg/day} = 1.66\text{ppm}$

また、令和3年10月8日付 厚生労働省通知「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」においても、海外ガイダンス (EMA/FDA) の参照及び SAR 等に基づく限度値設定が参考情報として示されており、本 AI は国際的に整合した科学的手順により導出された値と位置づけられます。

なお、NDLX の AI は 100ng/day を最終管理目標としつつ、低減措置検討期間中に限り、EMA/CMDh Q&A (Rev.23, 10 Oct 2025) が示す LTL の考え方に基づいて暫定管理値を適用します。臨床で12か月を超える継続投与が想定されることから、Q&A22 に規定される係数 6.7 を AI に乗じ、670ng/day (=100ng/day×6.7) を暫定的 AI とし、暫定管理値は 11.16ppm と提案します。

- 暫定管理値の算出式 :  $670\text{ ng/day} \div 60\text{mg/day} = 11.16\text{ppm}$

##### 4-2. N-ニトロソデュロキセチンの許容濃度と理論上の発がんリスク

2025年4月に本剤「アメル」の有効期間内の参考品について測定した結果より、製剤ロット間の含量のバラつきがあるものの20mg製剤は平均値 0.83ppm、30mg製剤は平均値 0.84ppm でした。

デュロキセチンとして 60mg/day 服用する場合、NDLX の摂取量は、20mg 製剤では 2.49ppm (平均値 0.83ppm×3 カプセル)、30mg 製剤では 1.68ppm (平均値 0.84ppm×2 カプセル) となり、さらにこれらの平均値 2.09ppm を本製剤中に含まれる NDLX 濃度として設定しました。

今回の測定結果から理論上の生涯過剰発がんリスクを以下の3つの場合に分けて推定しました。

ケース1) 本剤60mg/dayを服用し、NDLX 2.09 ppm(平均値)を10年間摂取したと仮定した場合の理論上の発がんリスクは、 $1.80 \times 10^{-6}$ と推定されます。

これは、10年間の曝露によりおよそ556,000人に1人が過剰にがんを発症する程度のリスクに相当します。

$$\frac{2.09}{1.66} \times 10^{-5} \times \frac{10}{70} = 1.80 \times 10^{-6}$$

ケース2) 本剤60mg/dayを服用し、NDLX 2.09 ppm(平均値)を仮に一生(70年間)摂取した場合を想定すると、理論上の発がんリスクは $1.26 \times 10^{-5}$ と推定されます。

これは、70年間の曝露によりおよそ79,000人に1人が過剰にがんを発症する程度のリスクに相当します。

$$\frac{2.09}{1.66} \times 10^{-5} = 1.26 \times 10^{-5}$$

ケース3) 製造販売承認取得日より服用を開始し、NDLXの許容限度値(1.66ppm)で管理した製剤に切り替わり、継続して一生服用した場合の発がんリスクは、

① 製造販売承認取得日(2021年2月15日)以降、NDLX許容限度値(1.66ppm)で管理する体制への移行が見込まれる時期(2029年4月末)までに出荷した製剤の有効期間満了(2031年11月30日)までの10.79年間は、本剤60mg/dayの服用時にNDLX 2.09ppm(平均値)を摂取すると仮定します。

$$\frac{2.09}{1.66} \times 10^{-5} \times \frac{10.79}{70} = 1.94 \times 10^{-6}$$

② 残りの59.21年間は本剤60mg/dayの服用時にNDLX 1.66ppmを摂取すると仮定します。

$$\frac{1.66}{1.66} \times 10^{-5} \times \frac{59.21}{70} = 8.46 \times 10^{-6}$$

この場合、理論上の発がんリスクが①の期間は $1.94 \times 10^{-6}$ 、②の期間は $8.46 \times 10^{-6}$ と推定され、合わせて70年間服用した場合の理論上の発がんリスク(①+②)は $1.04 \times 10^{-5}$ と推定されました。これは、70年間の曝露によりおよそ96,000人に1人が過剰にがんを発症する程度のリスクに相当します。

#### 4-3. 有害事象の状況

国内で入手している安全管理情報のうち、MedDRAの器官別大分類が「良性、悪性及び詳細不明の新生物(嚢胞及びポリープを含む)」に該当する事象は確認されていません。

## 5. 今後の対応措置及び供給関連

### 1) 医療機関等への情報提供

使用期限内の「アメル」品の全ロットの参考品を採取し測定したところ、許容濃度の 1.66ppm を超過し、4-2 項にて検討しました通り、本剤による理論上の生涯発がんリスクはおよそ 79,000~96,000 人に 1 人と推定されました。

上述した発がんリスクは、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」のリスクを上回ることから、医療機関等へお知らせ文書にて、本剤の使用による健康影響評価の結果を情報提供します。「タカタ」品に関しても今後測定し、同様の対応とします。

### 2) 製造方法の変更等のリスク低減策

現在、添加剤中の亜硝酸イオンの測定を検討し生成経路の調査をおこなっております。

また、製剤化において供される空気中の NOx を除去した場合のニトロソアミン生成リスク低減への効果を確認する予定です。これらの検討を踏まえて低減措置をおこなってまいります。

### 3) 今後の供給の見通し

以上の評価結果を踏まえ、デュロキセチンカプセル製剤について以下の対応を実施又は予定しています。

- ・製剤について出荷前に N-ニトロソデュロキセチンを測定し、使用期限内に暫定管理値 11.16ppm を超えないことを確認いたします。
- ・医療機関等に対し、デュロキセチンカプセル製剤の健康影響評価の結果を情報提供いたします。また、デュロキセチンカプセル製剤をはじめ一般的にうつ病、うつ状態の治療を変更・中止する場合は、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこととされていることから、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様へ説明してほしい旨を周知いたします。
- ・N-ニトロソデュロキセチンが発生する原因調査等を継続し、低減措置につきまして引き続き検討いたします。

具体的には 2 点の低減措置対応について以下の予定で進め、2029 年 4 月を目途に許容限度値を満たす管理体制に移行する予定です。

- ① NOx 除去装置の検討
- ② 添加剤中の亜硝酸イオン低減

### 2026 年 5 月～7 月

- ① NOx 除去装置について、ラボスケールにて性能評価を実施し、N-ニトロソデュロキセチンの低減効果の有無及び程度を確認する。
- ② 添加剤 7 種について亜硝酸イオンの試験法の検討を行い、当該試験法に基づき実測値を取得する。

2026年8月～11月

- ① ラボスケールで効果が確認された場合、NOx 除去装置について実設備への設置を行い適格性評価及びプロセスバリデーションを実施する。
- ② 取得した亜硝酸イオンの実測値を評価したうえで、添加剤メーカーと亜硝酸イオン含量の低減策について協議する、亜硝酸イオン含量の低い添加剤を探す、または製剤処方の変更等を含めた N-ニトロソデュロキセチンの低減対策の検討を行う。

2026年12月以降

製剤処方の変更等が不要な場合は、低減対策を施した製剤について、加速条件及び長期条件による安定性試験を開始し6か月時点までのデータを取得する。上記検討結果及び安定性試験データを取りまとめ、管理の適切性について検討する。

製剤処方の変更等が必要な場合は、2026年12月より当該処方変更について種々検討を行い、2028年4月を目途に一変申請を行う。その後、一変審査期間中に製剤製造所でのプロセスバリデーションを行い、このPVロットについて、NDSRIの測定を含む長期安定性試験を実施する。一変承認時期2029年4月を目途とする。

以上

表 1

## ① デュロキシチンカプセル 20mg 「アメル」

暫定許容限度値：1.66ppm 測定値赤字：許容限度値以上

ロット 番号	包装形態	顆粒バルク 製造日	使用期限	製剤中の ND LX 量 (ppm)			
				2025 年 4 月		2025 年 7 月	
				測定値	月数	測定値	月数
2207	PTP100	2022/11/7	2025/11/30	1.24	29	—	—
2208	バラ 300	2022/11/8	2025/11/30	1.09	29	—	—
2208	PTP500	2022/11/8	2025/11/30	1.15	29	—	—
2210	PTP100	2022/11/24	2025/11/30	1.20	29	1.42	33
2211	PTP500	2022/11/25	2025/11/30	1.20	29	—	—
2212	バラ 300	2022/12/8	2025/11/30	1.60	28	1.74	32
2212	PTP100	2022/12/8	2025/11/30	1.63	28	1.81	32
2301	バラ 300	2023/1/5	2025/11/30	1.89	27	—	—
2301	PTP100	2023/1/5	2025/11/30	1.94	27	2.17	31
2302	PTP100	2023/1/11	2025/11/30	1.19	27	—	—
2303	PTP100	2022/11/17	2025/11/30	1.55	29	1.72	30
2304	PTP100	2023/1/12	2026/1/31	1.26	27	—	—
2305	PTP500	2023/9/11	2026/9/30	0.37	19	0.41	23
2306	PTP500	2023/9/11	2026/9/30	0.35	19	—	—
2307	PTP100	2023/10/5	2026/10/31	0.41	18	0.50	22
2308	PTP500	2023/10/5	2026/10/31	0.33	18	—	—
2307	バラ 300	2023/10/5	2026/10/31	0.41	18	—	—
2309	PTP100	2023/11/29	2026/11/30	0.59	17	—	—
2310	PTP100	2023/11/29	2026/11/30	0.68	17	0.77	21
2311	PTP500	2023/11/30	2026/11/30	0.48	17	—	—
2401	PTP100	2024/2/1	2027/2/28	0.55	14	0.62	18
2402	PTP100	2024/2/1	2027/2/28	0.40	14	—	—
2402	バラ 300	2024/2/1	2027/2/28	0.39	14	—	—
2403	PTP100	2024/3/13	2027/3/31	0.47	13	—	—
2404	PTP100	2024/4/9	2027/4/30	0.45	12	—	—
2405	PTP500	2024/4/9	2027/4/30	0.40	12	—	—
2404	バラ 300	2024/4/9	2027/4/30	0.47	12	0.56	16
2406	PTP100	2024/5/13	2027/4/30	0.39	11	—	—
2407	PTP100	2024/5/14	2027/4/30	0.39	11	—	—

ロット 番号	包装形態	顆粒バルク 製造日	使用期限	製剤中の ND LX 量 (ppm)			
				2025 年 4 月		2025 年 7 月	
				測定値	月数	測定値	月数
2408	PTP100	2024/5/14	2027/4/30	0.64	11	0.74	15
2409	バラ 300	2024/5/14	2027/4/30	1.45	11	1.66	15
2410	PTP100	2024/5/17	2027/4/30	0.67	11	—	—
2409	PTP500	2024/5/14	2027/4/30	1.52	11	1.68	—
2411	PTP100	2024/6/12	2027/5/31	0.69	10	0.87	14
2411	バラ 300	2024/6/12	2027/5/31	0.69	10	0.88	14
2412	PTP100	2024/6/21	2027/5/31	0.67	10	—	—
2413	PTP500	2024/7/3	2027/5/31	0.54	9	—	—
2413	バラ 300	2024/7/3	2027/5/31	0.57	9	0.64	13
2414	PTP100	2024/9/19	2027/5/31	0.48	7	—	—
2415	PTP500	2024/9/19	2027/5/31	0.67	7	—	—

②デュロキセチンカプセル 30mg 「アメル」

暫定許容限度値：1.66ppm 測定値赤字：許容限度値以上

ロット 番号	包装 形態	顆粒バルク 製造日	使用期限	製剤中のNDLX量 (ppm)			
				2025年4月		2025年7月	
				測定値	月数	測定値	月数
2204	PTP100	2022/11/16	2025/11/30	1.44	29	1.55	34
2205	PTP100	2022/12/9	2025/11/30	1.44	28	1.74	32
2205	バラ100	2022/12/9	2025/11/30	1.36	28	1.54	32
2301	PTP100	2023/1/4	2025/11/30	1.73	27	1.88	31
2301	バラ100	2023/1/4	2025/11/30	1.71	27	—	—
2302	PTP100	2023/10/6	2026/10/31	0.38	18	—	—
2302	バラ100	2023/10/6	2026/10/31	0.38	18	—	—
2303	PTP100	2024/1/11	2027/1/31	0.87	15	0.96	19
2304	PTP100	2024/1/12	2027/1/31	0.87	15	0.95	19
2304	バラ100	2024/1/12	2027/1/31	0.88	15	—	—
2401	PTP100	2024/2/2	2027/2/28	0.41	14	—	—
2402	PTP100	2024/3/12	2027/3/31	0.49	13	0.58	17
2403	PTP100	2024/3/13	2027/3/31	0.43	13	—	—
2403	バラ100	2024/3/13	2027/3/31	0.41	13	—	—
2404	PTP100	2024/4/9	2027/4/30	0.31	12	—	—
2405	PTP100	2024/5/17	2027/4/30	0.72	11	0.85	15
2406	PTP100	2024/6/12	2027/5/31	0.70	10	—	—
2408	PTP100	2024/7/11	2027/5/31	0.58	9	0.69	13