

デュロキセチン塩酸塩製剤における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

2026年4月10日
 沢井製薬株式会社
 共創未来ファーマ株式会社

この度、沢井製薬株式会社（以下、沢井製薬）と共創未来ファーマ株式会社（以下、共創未来社）が共同開発により製造販売承認を取得し、製造販売するデュロキセチン塩酸塩製剤において、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。本報告書にて、対象製品におけるNDLXの定量試験の結果、発生原因の推定及び発がん性リスク等に関する両社の見解を報告いたします。

1. 対象製品

本報告書の対象製品を表1に示します。

表1 評価対象のデュロキセチン塩酸塩製剤

製造販売業者	販売名	承認番号	承認年月日
沢井製薬株式会社	デュロキセチンカプセル20mg 「サワイ」	30300AMX00110000	2021年2月15日
	デュロキセチンカプセル30mg 「サワイ」	30300AMX00109000	2021年2月15日
共創未来ファーマ株式会社	デュロキセチンカプセル20mg 「KMP」	30300AMX00086000	2021年2月15日
	デュロキセチンカプセル30mg 「KMP」	30300AMX00087000	2021年2月15日

また、対象製品の有効成分、効能又は効果、用法及び用量は表2のとおりです。

表2 対象製品の有効成分・効能又は効果・用法及び用量

有効成分	効能又は効果	用法及び用量
デュロキセチン 塩酸塩	○うつ病・うつ状態 ○下記疾患に伴う疼痛 糖尿病性神経障害 線維筋痛症 慢性腰痛症 変形性関節症	1. うつ病・うつ状態，糖尿病性神経障害に伴う疼痛 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． 2. 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 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．

4. NDLX の発がん性リスク

1) NDLX の許容摂取量

NDLX は、げっ歯類を用いたがん原性試験のデータは存在せず、また、The Carcinogenic Potency Categorization Approach (CPCA 法) に基づく 1 日許容摂取量 (AI) は 18 ng/day と算出されます。

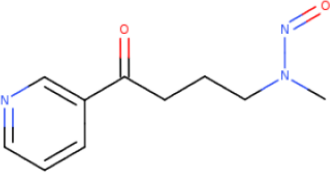
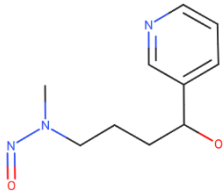
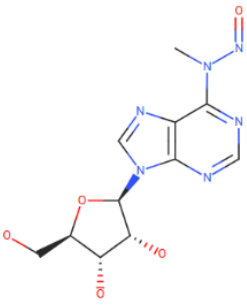
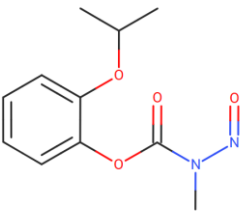
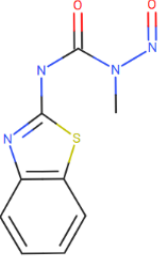
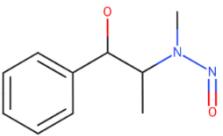
一方、発がん性試験データベース (LCDB : Lhasa Carcinogenicity Data Base) を用いて調査した結果、TD₅₀ 値を有する 8 種の類似化合物 (表 4 参照) が確認されました。この中で、4-(methylnitrosoamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (以下、NNK) は、TD₅₀ の値が最も低い化合物であること、また、EMA 及び FDA の最新のガイダンスで NDLX の AI の設定根拠となっていることから、NNK をサロゲート化合物とする構造活性相関 (以下、リードアクロス法) により、NDLX の AI を設定することが可能と判断いたしました。当該 EMA 及び FDA のガイダンスは、本邦のニトロソアミン自主点検通知でも参考情報として記載されており、国際的にも認められたガイドラインであることを踏まえ、サロゲート化合物の選択は妥当であると考えております。

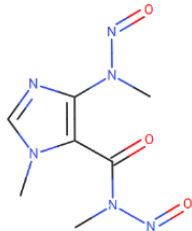
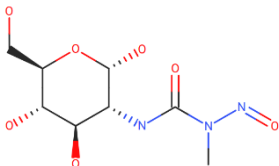
以上のことから、NDLX の AI は、ICH M7 ガイドライン (潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性(変異原性)不純物の評価及び管理ガイドライン) に基づき、NNK の TD₅₀ 値 (0.1 mg/kg/day) を用いて、以下の計算式により 100 ng/day と算出いたしました。

$$\text{(計算式)} \quad 0.1 \text{ mg/kg/day} \div 50,000 \times 50 \text{ kg (ヒトの体重を 50 kg と仮定)} = 0.0001 \text{ mg/day} = 100 \text{ ng/day}$$

これは、デュロキセチンの 1 日服用量を 60mg とした場合、製剤中の NDLX 量 (ppm) に換算すると 1.66ppm に相当します。

表4 NDLXの類似構造化合物

名称	構造式	TD ₅₀ (mg/kg/day) (DB 上の最も低い値)
4-(Methylnitrosoamino)-1-(3-pyridinyl)-1-butanone (NNK)		0.1
4-(Methylnitrosoamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol		0.103
N-Methyl-N-nitroso-9-(beta-D-ribofuranosyl)-9H-purin-6-amine		18.3
o-Isopropoxyphenyl methylnitrosocarbamate		0.364
N-Methyl-N-nitroso-N'-(2-benzothiazolyl)-urea		1.13
alpha-[1-(N-Methyl-N-nitrosoamino)ethyl]benzyl alcohol		95.2

<p>N,1-Dimethyl-4-(methylnitrosoamino)-N-nitroso-1H-imidazole-5-carboxamide</p>		<p>0.146</p>
<p>N-D-Glucosyl-(2)-N'-nitrosomethylurea</p>		<p>0.238</p>

一方、EMA のガイドラインでは、承認された医薬品中から AI を超過す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の間、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ます。対象製品では一部ロットにおいて AI (100 ng/day) を超過する ND LX が認められていることを踏まえ、当該ガイドラインに準じて暫定的な管理値を設定し、管理することを検討しております。設定する暫定管理値は、EMA のガイドラインに基づき以下の計算式により算出した 670 ng/day を提案いたします。

$$(\text{計算式}) \quad 100 \text{ ng/day (ND LX の AI)} \times 6.7 = 670 \text{ ng/day}$$

これは、デュロキセチンの 1 日服用量を 60mg とした場合、製剤中の ND LX 量 (ppm) に換算すると 11.16ppm に相当します。

2) 理論上の発がんリスク

ICH M7 ガイドラインにおいては、許容可能な発がんリスクは 1.0×10^{-5} とされており、これは「10 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。

上記 1) で設定した AI (100 ng/day) 及び ND LX の定量試験結果を踏まえ、以下の前提条件に基づき理論上の発がんリスクの上昇程度を推定しました。

<発がんリスクの推定における前提条件>

- 使用期間：本製剤を一生涯 70 年間服用
- 1 日服用量：デュロキセチンとして 60mg (本製剤の用法及び用量における 1 日最大投与量)
- 製剤中の ND LX 量：
 - ① 「上市 (2021 年 9 月)」から「暫定管理値の設定期間までに製造した製剤の有効期間の終了時期 (2030 年 4 月)」までの 9 年間は、2.17ppm と仮定 (本製剤は一定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ため、20mg 製剤・30mg 製剤全ロットの平均値を適用)
 - ② 「暫定管理値の設定期間までに製造した製剤の有効期間の終了時期」以降の 61 年間は、限度値である 1.66ppm と仮定

上記の試算の結果、発がんリスクが①の期間は 0.17×10^{-5} 、②の期間は 0.87×10^{-5} 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は 1.04×10^{-5} と推定されました。これは、70年間の暴露により凡そ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、ICH M7ガイドラインにおいて許容されているリスク（10万人に1人）と同程度です。

3) 有害事象の状況

沢井製薬及び共創未来社で収集している安全性情報データベース等を用いて、対象製品に関連する副作用等症例情報の調査を実施いたしました。その結果、これまでの集積情報から、対象製品を服用した患者において、ニトロソアミン類に関連する発がんリスクを示唆する有害事象の発生は確認されておりません。

5. 今後の対応

本製剤については追加の品質管理を実施し、当面の間は、提案した暫定管理値（670 ng/day）を超えないよう適切な管理を行います。また、すでに市場に流通しているロットを含め、これまでに測定した全ロットのNDLX量は暫定管理値を大幅に下回っております。したがって、患者様の安全性に直ちに影響を及ぼす懸念はなく、また、本製剤への患者アクセスを確保する必要性も考慮し、現時点においては自主回収や処方停止等の措置は必要ないと判断しております。

なお、許容限度値（100 ng/day）以下の製品を安定的に供給するためのリスク管理措置について、現在検討を進めております。具体的には、製剤の製造工程中で供給される空気中の窒素酸化物の量を低減させる検討を行っており、2027年4月を目途に許容限度値を満たす製剤の管理体制に移行する見込みです。

今後、医療機関に対して情報提供を行い、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いただきたい旨を周知する予定です。

以上