

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

2026年4月9日

代表製造販売業者：日新製薬株式会社

共同開発製造販売業者：

Meiji Seikaファルマ株式会社

ダイト株式会社

陽進堂ホールディングス株式会社

(順不同)

このたび、日新製薬株式会社、Meiji Seikaファルマ株式会社、ダイト株式会社、陽進堂ホールディングス株式会社が共同開発し、製造販売するデュロキセチン製剤（デュロキセチンカプセル20mg「日新」「明治」「フェルゼン」「YD」及び同カプセル30mg「日新」「明治」「フェルゼン」「YD」）。以下、本剤という）にニトロソアミン類であるN-ニトロソデュロキ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	製造販売業者	承認番号	承認年月日
デュロキセチンカプセル20mg「日新」	日新製薬株式会社	30300AMX00139000	2021年2月15日
デュロキセチンカプセル30mg「日新」	日新製薬株式会社	30300AMX00140000	2021年2月15日
デュロキセチンカプセル20mg「明治」	Meiji Seikaファルマ株式会社	30300AMX00129000	2021年2月15日
デュロキセチンカプセル30mg「明治」	Meiji Seikaファルマ株式会社	30300AMX00130000	2021年2月15日
デュロキセチンカプセル20mg「フェルゼン」	ダイト株式会社	30300AMX00137000	2021年2月15日
デュロキセチンカプセル30mg「フェルゼン」	ダイト株式会社	30300AMX00138000	2021年2月15日
デュロキセチンカプセル20mg「YD」	陽進堂ホールディングス株式会社	30300AMX00163000	2021年2月15日
デュロキセチンカプセル30mg「YD」	陽進堂ホールディングス株式会社	30300AMX00164000	2021年2月15日

1-2. 有効成分

販売名	有効成分（1カプセル中）
デュロキセチンカプセル20mg 「日新」「明治」「フェルゼン」「YD」	デュロキセチン塩酸塩22.4mg (デュロキセチンとして20mg)
デュロキセチンカプセル30mg 「日新」「明治」「フェルゼン」「YD」	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 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。

線維筋痛症に伴う疼痛	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。
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

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

本剤の全ての規格について、その有効期間の全範囲（有効期間の初期、中期及び終了時）をカバーする参考品の測定を行いました。その測定結果を表1に示します。本剤193ロットを測定したところ、N-ニトロソデュロキセチンが平均1.80 ppm（原薬デュロキセチン質量当たりの濃度で算出、最小値～最大値：0.35 ppm～3.70 ppm）検出されました。

表1 本剤と測定対象ロット数、及び定量試験結果

No.	製品名	試験対象 (ロット)	定量結果※ (ppm)	定量結果平均 (ppm)
1	デュロキセチンカプセル20mg 「日新」「明治」「フェルゼン」「YD」	140	0.35～3.70	1.80
2	デュロキセチンカプセル30mg 「日新」「明治」「フェルゼン」「YD」	53	0.53～3.61	

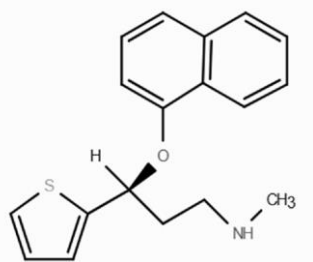
※原薬の含量が異なる2規格で一律の管理とするため原薬質量当たりの濃度で算出

LOQ：0.166 ppm LOD：0.05ppm

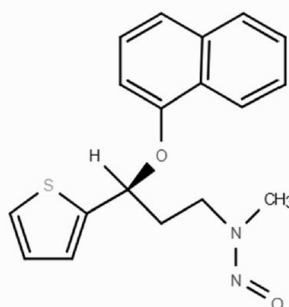
### 3-2. ニトロソアミン類（N-ニトロソデュロキセチン）の発生原因（推定）

デュロキセチンは第二級アミンであり、亜硝酸ナトリウム等のニトロソ化剤が混入した場合には、デュロキセチン自身が反応し、N-ニトロソデュロキセチンが生成する可能性があります。

デュロキセチン（Duloxetine）



## N-ニトロソデュロキセチン (N-nitroso duloxetine)



IUPAC名：(S)-N-methyl-N-(3-(naphthalen-1-yloxy)-3-(thiophen-2-yl)propyl)nitrous amide

N-ニトロソデュロキセチンは、原薬中からもわずかに検出されておりますが、製剤からより高い値で検出されていること及び経時的に増加する傾向が確認されたことから、製造工程中及び保管中において生成した可能性が推測されました。

本剤の製造には核顆粒に主薬層や腸溶層を含む4回のコーティングを施しておりますが、コーティングを重ねる毎にN-ニトロソデュロキセチンが増加していることが確認されました。このことから、ニトロソ化剤の混入経路の特定には至っておりませんが、製造工程中に原薬や添加剤にわずかに残存していた亜硝酸等のニトロソ化剤とデュロキセチンが反応したことでN-ニトロソデュロキセチンが生成されたものと考えております。なお、本剤に使用している添加剤中には、亜硝酸等のニトロソ化剤の混入が一般的に知られているタルクやヒプロメロースが存在しておりますため、特定には至っていないものの、これら添加物との反応が原因である可能性が示唆されます。また保管中においては、製剤に混入したニトロソ化剤と反応したことで、N-ニトロソデュロキセチンが経時的に増加したものと推測されますが、ゼオライト（乾燥剤）入りアルミピローで包装した本剤の加速試験において経時的な増加が大幅に抑制される検討結果が得られたことから、増加の要因として水分の影響も大きいと考えられます。

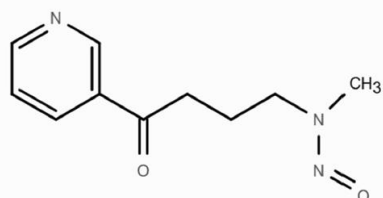
## 4. N-ニトロソデュロキセチンの発がんリスク

### 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

N-ニトロソデュロキセチンについては、動物における発がん性の有無は不明であったことから、EMA (European Medicines Agency) 最新のガイダンスではNNK (4-(methylnitrosoamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone) のTD<sub>50</sub> を出発とした構造活性相関(リードアクロス評価)を用いて1日許容摂取量 (AI) が100 ng/dayと算出されております。

当該ガイダンスは令和3年10月8日付通知「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」でも参考情報として紹介されており、国際的にも認められたガイドラインであることから、当該許容摂取量については十分に科学的に妥当な方法にて算出されていると考えております。

NNK (4-(methylnitrosoamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone)



#### 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

本剤のうつ病・うつ状態、糖尿病性神経障害に伴う疼痛における用法及び用量は「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。」です。また、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における用法及び用量は「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。」です。1日使用量については、60mgよりも低い場合も想定されますが、より高値を採用し60mgを服用し続けた場合を想定しました。

上項 4-1. に記載の通り、リードアクロス評価で算出したN-ニトロソデュロキセチンのAIを100 ng/day、上記より1日最大投与量を60mgとして、製剤中のN-ニトロソデュロキセチン許容濃度（原薬質量当たり）を以下の通り 1.66 ppmと算出しました。

- N-ニトロソデュロキセチンの許容摂取量：100 ng/day（リードアクロス評価により算出）
- デュロキセチンの1日最大投与量：60 mg/day
- N-ニトロソデュロキセチンの許容濃度：100 ng/day × 1/60 mg/day = 1.66 ppm

一方、EMAが提示するガイダンスでは、医薬品中から許容濃度を超過するニトロソアミン類が検出された場合に是正措置期間中に暫定的に許容しうる管理値が記載されています。これに基づいて算出した管理値は以下の通り670 ng/dayとなり、この値を暫定管理値として提案します。暫定管理値を用いて算出した暫定許容濃度は以下の通り11.16 ppmになります。

- N-ニトロソデュロキセチンの暫定管理値：100 ng/day × 6.7 = 670 ng/day
- N-ニトロソデュロキセチンの暫定許容濃度：670 ng/day × 1/60 mg/day = 11.16 ppm

本剤は2021年6月の発売開始から2026年4月時点までの経過日数は最大で4年10箇月であるため、本剤の平均処方日数はいずれの疾患区分においても5年を下回っております。また、EMAガイダンスに基づき暫定管理値を3年間に設定し、暫定管理値の設定期間までに製造した本剤の有効期間（3年間）の終了時期も考慮した合計6年間の理論上の発がんリスクは、発売からの経過年数を5年間とし合算しても、およそ15.4万に1人となります。なお理論値の算出には、N-ニトロソデュロキセチンの検出値にロット間差や保管期間の差があるものの、患者様が様々なロットや保管期間の本剤を服用されることを考慮し発売から現在までの5年間は平均値（1.80 ppm）を用い、暫定管理値を適用する製品の流通期間である6年間は暫定管理値を用いました。

$$(1.80 \text{ ppm} \times 5 \text{ 年} + 11.16 \text{ ppm} \times 6 \text{ 年}) / (1.66 \text{ ppm} \times 70 \text{ 年}) \times 10^{-5} = 0.65 \times 10^{-5}$$

(10万人当たり0.65人、およそ154,000人に1人)

また、本剤の長期間にわたる服用も否定できないことから、ワーストケースとして前述の11年に許容濃度である1.66 ppmで59年間の服用を加えた理論上の発がんリスクはおよそ6.7万に1人となります。

$$(1.80 \text{ ppm} \times 5 \text{ 年} + 11.16 \text{ ppm} \times 6 \text{ 年} + 1.66 \text{ ppm} \times 59 \text{ 年}) / (1.66 \text{ ppm} \times 70 \text{ 年}) \times 10^{-5} = 1.50 \times 10^{-5}$$

(10万人当たり1.50人、およそ67,000人に1人)

一方で、暫定管理値の設定前後でN-ニトロソデュロキセチンの含有量が急激に増減する可能性は考えられません。よって暫定管理値を適用する製品の流通期間である6年間もこれまでの平均値である1.80 ppmを適用した場合、一生涯70年間服用時における理論上の発がんリスクはおよそ9.9万人に1人となります。これは医薬局規制調和国際会議「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（ICH-M7ガイドライン）」において許容可能とされる「おおよそ10万に1人の増加」のリスクと同程度です。

$$(1.80 \text{ ppm} \times (5 \text{年} + 6 \text{年}) + 1.66 \text{ ppm} \times 59 \text{年}) / (1.66 \text{ ppm} \times 70 \text{年}) \times 10^{-5} = 1.01 \times 10^{-5}$$

(10万人当たり1.01人、およそ99,000人に1人)

なお、本剤の効能である「うつ病・うつ状態」においては寛解後も数年間の持続的な投与が推奨されておりますが、十分な効果を示さない場合は有効成分の異なる製剤への切り替えが考えられることから、一生涯70年間毎日服用することはないものと推測されます。また「疼痛」については対処療法として一定期間服用されることも想定されますが、自殺念慮、自殺企画、敵意、攻撃性等の精神症状の発現リスクを考慮した慎重な投与が求められていることから、一生涯70年間毎日服用する可能性は低いと考えられます。

上記より、ワーストケースとして算出した理論上の発がんリスクは上昇を見せませんが、実測値の平均値は1.80 ppmであり暫定管理値に比べて十分に低いこと、暫定管理値は期間限定的の設定でありEMAガイダンスに基づいた設定であること、また本剤を一生涯70年間毎日服用する可能性は低いことから、リスクは受容可能であると考えております。

#### 4.3. 有害事象の状況

国内で弊社が入手した本剤における現在までの発がんに関する副作用報告の状況を弊社安全管理情報システムにて確認した結果、2026年2月27日時点で、弊社で収集した市場流通品における副作用報告において、発がんリスクを示唆する症例は認められませんでした。

### 5. 今後の対応

#### 5-1. 医療機関等への情報提供

医療機関等に対し、本剤の健康影響評価の結果を情報提供いたします。また添付文書に記載のとおり、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るため、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が必要な旨を周知いたします。

#### 5-2. 原因調査及び低減措置

包装形態を変更することでN-ニトロソデュロキセチンの経時的な増加が低減できる検討結果が得られていることから、2026年中旬に包装形態の一変申請を行い、承認後に包装形態を変更した本剤を供給してまいります。しかし、包装形態の変更のみでは許容濃度（1.66 ppm）を恒常的に満たすことが困難です。包装形態の変更と並行して、N-ニトロソデュロキセチンの生成原因の特定及び製剤の根本的低減措置の検討を行います。具体的には、現在、デュロキセチン原薬と各添加剤との配合変化試験および各添加剤に含有するニトロソ化剤の測定を実施中であり、本結果に応じて、添加剤のグレードもしくは添加剤製造所変更を検討いたします。また、コーティング条件等その他製造方法由来の要因が見付かれれば、製造条件の変更も視野に入れて検討してまいりま

す。製剤の根本的低減措置は2028年中旬までに一変申請を行い、承認後、2029年4月を目途に許容濃度を満たす管理体制に移行できるよう努めてまいります。また引き続き安全性に関する情報収集を行い、適切な対応を講じてまいります。

### 5-3. 製品の供給

低減措置が完了するまでの間、暫定許容濃度（11.16 ppm）を超過しない製品を供給してまいります。

### 参考文献等

- 1) デュロキシチンカプセル20mg/30mg「日新」添付文書 2022年9月改訂（第3版）
- 2) 令和3年 10月8日付け薬生薬審発 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」  
<https://www.pmda.go.jp/files/000243028.pdf>
- 3) 令和6年2月 14日医薬薬審発 0214 第1号「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ついて」の一部改正について  
<https://www.pmda.go.jp/files/000266965.pdf>
- 4) うつ病治療ガイドライン -高齢者のうつ病治療ガイドライン-（2023年10月1日）
- 5) Robert Thomas, Rachael E. Tennant, Antonio Anax F. Oliveira, and David J. Ponting : What makes a potent nitrosamine? Statistical validation of expert-derived structure-Activity Relationships. Chem. Res. Toxicol. 2022, 35, 1997-2013
- 6) EMA (2025), 10 October 2025, EMA/409815/2020 Rev. 23, Questions and answers for marketing authorisation holders/applicants on the CHMP Opinion for the Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004 referral on nitrosamine impurities in human medicinal products
- 7) ICH M7 Assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk.