

デュロキセチ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]	デュロキセチン塩酸塩
[販売名]	別紙参照
[承認取得者]	別紙参照
[効能・効果]	○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

2. 経緯

- 医薬品におけるニトロソアミン類の混入リスクへの対応については、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」（厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長、医薬安全対策課長、監視指導・麻薬対策課長連名通知）を発出し、混入リスクの評価及びリスク低減措置の検討を依頼しているところ。
- 上記通知に基づき、国内のデュロキセチン塩酸塩製剤（以下「本剤」という。）について製造販売業者18社による自主点検が行われた結果、うち9社のデュロキセチン塩酸塩製剤において、有効成分由来のニトロソアミン類の一種であるN-ニトロソデュロキセチンが検出された。以降、共同で製造販売を行っている製造販売業者ごとに、①塩野義製薬株式会社、②共和薬品工業株式会社及び高田製薬株式会社、③沢井製薬株式会社及び共創未来ファーマ株式会社、④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として示す。

3. N-ニトロソデュロキセチンについて（製造販売業者より提出された本剤の限度値に関する検討結果と本剤の使用による健康への影響評価等）

- デュロキセチンは第二級アミンであるため、ニトロソ化剤が混入した場合

にデュロキセチンと反応し、N-ニトロデュロキセチンが生成される可能性がある。N-ニトロデュロキセチンの発生原因は以下のとおりと考えられる。
(資料2-2-1~2-2-4 3.2項)

- ①：製剤中の添加剤に含まれる亜硝酸塩が主なニトロソ化剤の混入源として特定された。また、保管中の空気に含まれる水分を抑制することでN-ニトロデュロキセチンの生成を抑制できる可能性が示唆された。
- ②：製造中のコーティング工程でN-ニトロデュロキセチンが増加していることが確認され、添加剤に含まれる亜硝酸塩、空気中の窒素酸化物等がニトロソ化剤の混入源と推定された。
- ③：製剤のレイヤリング及びコーティング工程において供給される空気中の窒素酸化物が主なニトロソ化剤の混入源として推定された。
- ④：製造中のコーティング工程でN-ニトロデュロキセチンが増加していることが確認され、添加剤に含まれる亜硝酸塩等がニトロソ化剤の混入源と推定された。また、保管中の空気に含まれる水分を抑制することでN-ニトロデュロキセチンの生成を抑制できる可能性が示唆された。

○ デュロキセチン塩酸塩製剤中のN-ニトロソデュロキセチン量は、以下のとおりであった。(資料2-2-1~2-2-4 3.1項)

- ① (72ロット)：平均2.12ppm(最小0.93ppm、最大4.29ppm)
- ② (58ロット)：平均0.84ppm(最小0.31ppm、最大1.94ppm)
- ③ (208ロット)：平均2.17ppm(最小0.65ppm、最大4.38ppm)
- ④ (193ロット)：平均1.80ppm(最小0.35ppm、最大3.70ppm)

○ 限度値について、N-ニトロソデュロキセチンに関してげっ歯類を用いたがん原性試験データがないことから、構造が類似する化合物^{※1}の毒性データに基づき、リードアクロス法により算出された1日許容摂取量100ngを限度値とする。なお、デュロキセチン塩酸塩の1日最大服用量を60mgとした場合、製剤中のN-ニトロソデュロキセチンの量に換算すると、1.66ppmに相当する。
(資料2-2-1~2-2-4 4項)

※1：4-(methylnitrosoamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone

○ 本剤について、以下のN-ニトロデュロキセチンの低減措置を講じた上で、今後3年後を目途に限度値を下回る製剤を供給できる予定である。(資料2-2-1~2-2-4 5項)

- ①：添加剤を亜硝酸塩の少ない同成分の添加剤に変更し、製剤の保管中の水分による影響を抑えるため包装形態を防湿効果の高い資材に

変更することでN-ニトロデュロキセチンの生成を抑制する。

- ②：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ための検討を行う。また、添加剤中の亜硝酸の測定を行い、N-ニトロデュロキセチンの生成要因を特定した上で追加の低減措置を予定している。
- ③：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ための検討を行う。
- ④：製剤の保管中の水分による影響を抑えるため包装形態を防湿効果の高い資材に変更する予定である。また、添加剤中の亜硝酸の測定等を行い、N-ニトロデュロキセチンの生成要因を特定した上で追加の低減措置を予定している。

- 「「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」に関する質疑応答集（Q & A）について」の一部改正について」（令和7年6月2日付け厚生労働省医薬局医薬品審査管理課、医薬安全対策課、監視指導・麻薬対策課事務連絡）のQ & A16を踏まえ、欧州EMAより示されている暫定的な管理値を設定するアプローチ^{※2}に基づき、暫定管理値を11.16ppm（ $100\text{ng/day} \div 60\text{mg/day} \times 6.7$ ）と設定することが可能である。（資料2-2-1～2-2-4 4項）

※2：EMAのガイダンスにおいて、承認された医薬品で限度値を超え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に時間を要することを考慮し、医薬品の供給が途絶えるリスクを回避するために、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る*。具体的には、3年以内にリスク管理措置が可能な場合に、暫定管理値について、投与期間が1年以内となる場合は1日許容摂取量の13.3倍、1年を超える場合は6.7倍に設定することを可能としている。

* Questions and answers for marketing authorization holders/applicants on the CHMP Opinion for the Article5(3) of Regulation (EC) No 726/2004 referral on nitrosamine impurities in human medicinal products (10 October 2025 EMA/409815/2020 Rev.23) Q&A No.22

- 本剤にかかる曝露の最大値の推計（ワーストケース）に基づき、理論上の発がんリスクの上昇の程度を評価すると、以下のとおり推定された^{※3}。（資料2-2-1～2-2-4 4項）

- ①： 1.08×10^{-5} （93,000人に1人）
- ②： 1.04×10^{-5} （96,000人に1人）
- ③： 1.04×10^{-5} （96,000人に1人）
- ④： 1.50×10^{-5} （67,000人に1人）

※3：発がんリスクの評価は、以下の前提で行われた。

- ・ 本剤の使用期間については、本邦における本剤の販売開始時から、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以降も毎日服用すると仮定。
- ・ 1日使用量については、本剤の用法及び用量を踏まえ60mg。

- ・ 製剤中のN-ニトロソデュロキセチン含量については、本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ことから、販売開始時から限度値を下回る製剤へ入れ替わるまでは平均値、限度値を下回る製剤へ入れ替え以降は限度値である1.66ppmを製剤中の濃度として設定。

- このリスクの上昇は、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」のリスクを上回るため、本剤の使用による健康影響評価の結果を医療機関等に情報提供し、本剤の投与中止のリスクを踏まえて、本剤の使用を検討するよう周知を行う。なお、本剤は、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ることから、患者の自己判断のみによる中止を避けることについても周知を行う。（資料2-2-1～2-2-4 5項）

4. 海外におけるこれまでの対応

- 本邦でデュロキセチン塩酸塩が製造販売承認を受けた時点（2010年1月）から2026年2月28日までの間に、本剤のニトロソアミン類に関連する外国措置報告^{※4}が8件報告されている。
※4：医薬品医療機器等法第68条の10に基づく外国措置報告
- うち1件において、EU各国当局及びFDAが、デュロキセチン塩酸塩製剤に暫定1日限度値を超えるニトロソアミン不純物が含まれていることが判明したため該当する製剤の回収を行ったことが報告されている。なお、米国及び欧州では1日最大用量が120mgであることを踏まえ、暫定1日限度値を5.6ppm（ $100\text{ng/day} \div 120\text{mg/day} \times 6.7$ ）と設定していた。
- うち他の1件において、豪州TGAが、デュロキセチン塩酸塩製剤にニトロソアミン不純物が含まれていること及び限度値を超えるニトロソアミン不純物を含む製剤の供給を一時的に許可することが報告されている。
- 他の6件はニトロソアミン類に関する当局のQA発出等にかかる報告であった。

5. 本剤の発がんに関する副作用等報告状況

- 本邦でデュロキセチン塩酸塩が製造販売承認を受けた時点（2010年1月）から2026年2月28日までの間に、本剤でがんに関連する国内副作用症例報告^{※5}が19件報告されているが、本剤又はニトロソアミン類との因果関係は明確ではない。
※5：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。

- 本邦でデュロキセチン塩酸塩が製造販売承認を受けた時点（2010年1月）から2026年2月28日までの間に、本剤のニトロソアミン類の発がんに関連する研究報告^{※6}が1件報告されている。フルオキセチン、デュロキセチン、アトモキセチンから形成されるニトロソアミン原薬関連不純物の発がん性について評価を行ったところ、高活性のニトロソアミン（NDMAやNDEA）と比較して10～100倍低い活性であることが示された旨の内容であり、特段の対応を要するものではない。

※6：医薬品医療機器等法第68条の10に基づく研究報告

6. 今後の対応案

- 製造販売業者が提案する限度値 100ng/day はICH-M7ガイドラインの考え方に沿った対応となっており、科学的にも妥当性の認められた最新のリスク管理を行うことができるものと考えられることから、限度値は100ng/dayとする。
- リスク低減措置を講じた製剤への切替えが、3年以内に完了する見込みであることから、製造販売業者が提案する暫定管理値を認めることとし、これを超える製品は流通させないこととする。なお、これまでに暫定管理値を超過した製剤は認められていない。
- 製造販売業者に対し、本剤の使用にあたっては上記の通り推計されたリスクを踏まえて検討してほしいこと、患者の自己の判断のみにより本剤の服用を中止しないよう説明してほしいこと等を医療機関等へ周知するための資料の作成を依頼する。
- なお、①～④以外の製造販売業者の製剤については、N-ニトロソデュロキセチン量は限度値を下回っていたことから、暫定管理値の設定は行わないが、限度値を超えないよう適切なリスク管理措置を行うこととする。

以上

販売名及び承認取得者一覧

販売名	承認取得者
サインバルタカプセル20mg、同カプセル30mg	塩野義製薬株式会社
デュロキセチンカプセル20mg「アメル」、同カプセル30mg「アメル」	共和薬品工業株式会社
デュロキセチンカプセル20mg「タカタ」、同カプセル30mg「タカタ」	高田製薬株式会社
デュロキセチンカプセル20mg「サワイ」、同カプセル30mg「サワイ」	沢井製薬株式会社
デュロキセチンカプセル20mg「KMP」、同カプセル30mg「KMP」	共創未来ファーマ株式会社
デュロキセチンカプセル20mg「日新」、同カプセル30mg「日新」	日新製薬株式会社
デュロキセチンカプセル20mg「明治」、同カプセル30mg「明治」、同OD錠20mg「明治」、同OD錠30mg「明治」	Meiji Seikaファルマ株式会社
デュロキセチンカプセル20mg「フェルゼン」、同カプセル30mg「フェルゼン」	ダイト株式会社
デュロキセチンカプセル20mg「YD」、同カプセル30mg「YD」	陽進堂ホールディングス株式会社