

ノルトリプチリン製剤におけるニトロソアミン類混入リスク評価に関する件

2023年6月6日
住友ファーマ株式会社

このたび、弊社が製造販売するノルトリプチリン製剤（ノルトレン錠10mg及び同錠25mg）にニトロソアミン類であるN-ニトロソノルトリプチリンが検出されましたので、ノルトリプチリン製剤におけるN-ニトロソノルトリプチリン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. 対象製品、承認年月日等

販売名	承認番号	承認年月日
ノルトレン錠10mg	14600AMY00122000	1971年5月10日
ノルトレン錠25mg ※	21400AMZ00161000	2002年3月4日

※旧販売名ノルトレン錠（承認番号：14600AMY00121000、承認日：1971年5月10日、承認整理：2002年12月24日）

2. 調査の背景

本調査は、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、ノルトリプチリン製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実施しました。

3. 調査結果

1) ノルトリプチリン製剤におけるN-ニトロソノルトリプチリンの定量試験結果

ノルトリプチリン製剤の全ての規格について、その使用期限内の全製品を対象に測定を行いました。表1に、対象製品及び定量結果を示しました。

表1 ノルトリプチリン製剤と試験対象製品数、及び定量試験結果

No.	製品名	試験対象製品数 (ロット)	定量結果 (ppm)	定量結果平均 (ppm)
1	ノルトレン錠10mg バラ	8	0.955~2.920	1.710
2	ノルトレン錠10mg PTP	21	0.625~3.067	1.817
3	ノルトレン錠25mg バラ	8	0.836~3.446	1.754
4	ノルトレン錠25mg PTP	23	0.632~3.160	1.513
—	全製品の平均値	60	0.625~3.446	1.646

ノルトリプチリン製剤60ロットを測定したところ、N-ニトロソノルトリプチリンが平均1.646 ppm（最小値～最大値：0.625 ppm～3.446 ppm）検出されました。

2) ニトロソアミン類 (N-ニトロソノルトリプチリン) の発生原因 (推定)

N-ニトロソノルトリプチリンは、原薬中からも検出されておりますが、製剤化後に増加していることから、製剤化各工程において原薬と何らかのニトロソ化剤の反応により生成したと考えられます。原薬製造工程（溶媒回収工程を含む）、製剤製造工程において、ニトロソ化剤の意図的な添加は実施されおらず、原材料についても10mg錠に使用される添加剤一種類（法定色素黄色5号）の製造時に亜硝酸が使用されているだけでした。黄色5号中の亜硝酸の残留量は約0.5 ppmであり、分量（0.011 mg/10mg錠）から計算されるN-ニトロソノルトリプチリンの生成量は約0.004 ppmであることから、この添加剤は主原因ではないと考えられます。

その他のニトロソ化剤の混入源としては原薬原料、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塩類、空気中の窒素酸化物等の可能性が考えられますが、原因の特定には至っていません。



図1. ノルトリプチリン及びN-ニトロソノルトリプチリンの化学構造

4. N-ニトロソノルトリプチリンにおける発がん性のリスク

1) N-ニトロソノルトリプチリンの許容摂取量および発がん性のリスク

N-ニトロソノルトリプチリンそのものの発がん性に関する情報はなく、EMA及びHealth Canadaは、N-ニトロソノルトリプチリンの構造類似物質であるN-メチル-N-ニトロソフェネチルアミン（以下、NMPEA）の上部消化管全体に対する発がん性データTD₅₀値を引用して許容摂取量の暫定値を提示しており、この値に基づき算出した許容限度値は以下の通りです。

製剤中のN-ニトロソノルトリプチリン許容限度値：0.053 ppm（原薬重量当たり）

- ・ N-ニトロソノルトリプチリンの許容摂取量：8 ng/day（EMA及びHealth Canada情報）
- ・ ノリトレンの一日最大投与量：150 mg/day
- ・ 算出式：8 ng/day×1/150 mg/day=0.05333 ppm

本剤用法及び用量は「はじめ1回量としてノルトリプチリン10～25mg相当量を1日3回経口投与する。又はその1日量を2回に分けて経口投与する。その後、症状および副作用を観察しつつ、必要ある場合は漸次増量する。通常最大量は1日量としてノルトリプチリン150mg相当量以内であり、これを2～3回に分けて経口投与する。」です。1日使用量については、通常、150mgよりも低い場合も多いと想定されていますが、より高い値を採用し150mgを服用し続けた場合を想定して算出しました。

日本うつ病学会治療ガイドライン II. うつ病（DSM-5）/ 大うつ病性障害（2019年7月24日改訂版）によると、「再発性うつ病の患者に対しても抗うつ薬を1～3年間急性期と同用量で継続使用した場合の再発予防効果が立証されている」とあります。10年以上服薬されている患者様がいらっしゃる可能性を否定することはできませんが、上記ガイドラインより多くの患者様においては投与期間は10年を超えないと仮定し、本剤の使用期間について10年間と設定します。ICH M7 7.22及び7.3に記載のLTLの考え方に基づけば、許容限度は上記で算出した値の約6.7倍（10 mg/day / 1.5 mg/day）となり、これに基づき算出した許容限度値は以下の通りとなります。

製剤中のN-ニトロソノルトリプチリン許容限度値：0.356 ppm（原薬重量当たり）

- ・ 算出式：0.05333 ppm×10/1.5=0.35556 ppm

製剤中のN-ニトロソノルトリプチリンの含量については、本剤は長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、製剤ロット間の含量のばらつきはあるものの、平均値である1.646 ppmを含量として設定しました。N-ニトロソノルトリプチリン1.646 ppm（平均値）を含有する製剤150 mgを10年間毎日服用したと仮定した場合の理論上の発がんリスクは、 4.4×10^{-5} と推定されました。これは、10年間の曝露によりおよそ23,000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。なお、仮に一生涯70年間服用した場合を想定すると、理論上の発がんリスクは、 3.1×10^{-4} と推定され、70年間の曝露によりおよそ3,200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。

使用期限内の製剤中のN-ニトロソノルトリプチリンの含量は0.625 ppm～3.446 ppmであり、EMA及びHealth Canadaの提示するNMPEAのTD₅₀値を引用した暫定許容摂取量（8ng/day）及び本剤の使用期間を10年間と設定した場合の許容限度値0.356 ppmを上回っています。N-ニトロソノルトリプチリンの発生原因が特定できて

おらず早急なN-ニトロソノルトリプチリンの含量低減化が困難であることから、当面の間この許容限度値を下回る製剤が出荷できる見込みはありません。一方、ノルトリプチリン製剤は、投与量の急激な減量ないし投与の中止により嘔気、頭痛、倦怠感、易刺激性、情動不安、睡眠障害等の離脱症状が発現する可能性のあることが知られていることから、医療現場において他剤への切替え等がされるまでの当面の間は、本剤への患者アクセスを確保する必要があり、当該製剤の供給を継続する必要があると考えております。そこで、服用される患者様の過剰なN-ニトロソノルトリプチリン曝露は避ける必要があることから、当面の間、出荷する製剤に対し暫定管理値を設定するべきと考え、その検討を行いました。

N-ニトロソノルトリプチリンの暫定管理値を設定するため、DNA反応性を示すニトロソアミン構造を含む部分構造を有する類似化合物として、N-ニトロソジメチルアミン (NDMA) 及びN-ニトロソメチルエチルアミン (NMEA)、並びにN-ニトロソメチルプロピルアミン構造 (図2) を有する物質を選択して、Lhasa Carcinogenicity Databaseによりデータを収集 (N-ニトロソメチルプロピルアミンについては文献情報から算出し、それらのTD₅₀値を比較しました (表2)。

対象とした化合物群のTD₅₀値は、0.00797~2.37 (単位はmg/kg/day、以下本段落中では同じ) と大きな幅があり、平均値は0.751、中央値は0.370となりました。ニトロソアミン部の側鎖の影響度については、置換基をメチル基 (NDMA) からエチル基 (NMEA)、プロピル基と伸長させた場合、そのTD₅₀値は、0.0959、0.0503、0.203となり、側鎖の長さやTD₅₀値に明確な相関は認められませんでした。また、芳香環やヒドロキシル基、カルボニル基を有する、より長鎖の化合物についても、側鎖の性質とTD₅₀値との間の明確な相関は認められませんでした。

対象化合物群において、置換基とTD₅₀値に明確な相関がみられず、またTD₅₀値に大きな幅があったことから、暫定管理値の指標としては側鎖の影響をできるだけ排除した化合物が適切と考え、本対象化合物群のうち最も単純な部分構造であり、対象化合物群の中ではTD₅₀値の小さい化合物であるNDMAを選択することにしました。

表2 N-ニトロソノルトリプチリンのニトロソアミン部分と構造が類似の化合物のTD₅₀値*1

化学名	TD ₅₀ mg/kg/day
<i>N</i> -Nitrosomethylphenethyl-amine (NMPEA)	0.00797
<i>N</i> -Nitrosodimethylamine (NDMA)	0.0959
<i>N</i> -Nitrosomethylethylamine (NMEA)	0.0503
<i>N</i> -Nitrosomethylpropylamine	0.203*2
3-(Methylnitrosoamino)-1-propanol	1.66
Nitrosomethyl-3-carboxypropylamine	0.982
4-(Methylnitrosoamino)-1-(3-pyridinyl)-1-butanone	0.0999
4-(Methylnitrosoamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol	0.103
<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -nitroso-1-decanamine	1.26
<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -nitroso-1-undecanamine	2.37
Methyldodecylnitrosamine	0.537
<i>N</i> -Nitroso- <i>N</i> -methyltetradecylamine	1.65
平均値	0.751
中央値	0.370

*1 Lhasa Carcinogenicity Databaseで提示される値

*2 Lhasa Carcinogenicity Databaseの部分構造検索では検出されなかったため、他の文献データから算出したTD50のうち、最小の値（雌マウス 肺の腫瘍の発生率）。ただし、単回帰分析が不適であったことから、媒体及び低用量の値からTD50値を直線内挿で算出。

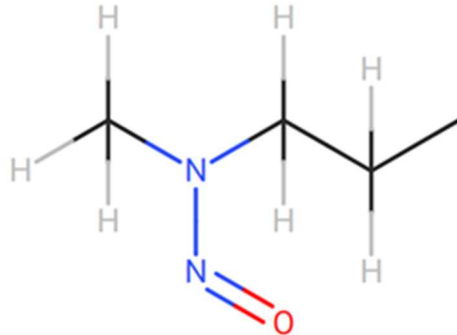


図2：検索したニトロソアミンの部分構造式

NDMAの許容摂取量に基づき算出した許容限度値は以下の通りです。

製剤中のN-ニトロソノルトリプチリン許容限度値：0.640 ppm（原薬重量当たり）

- ・ NDMAの許容摂取量：96 ng/day
- ・ 算出式： $96 \text{ ng/day} \times 1/150 \text{ mg/day} = 0.640 \text{ ppm}$

投与期間が10年を超えないと仮定した場合の製剤中のN-ニトロソノルトリプチリン許容限度値：4.267 ppm（原薬重量当たり）

- ・ 算出式： $0.640 \text{ ppm} \times 10/1.5 = 4.2667 \text{ ppm}$

なお、参考として当該化合物群でNDMAよりTD₅₀値の小さいNMEAに基づき同様に算出した許容限度値は、2.222 ppmとなります。

この2.222 ppmを許容限度値とした場合、現在使用期限内のロットの一部は許容限度値を超えており、今後供給する製品についても許容限度値を超えるロットがあると考えられることから、供給に支障をきたす可能性があります。

許容限度値よりも製剤中のN-ニトロソノルトリプチリン混入量が多い場合は、発がんリスクが10万人に1人よりも高くなります。

2) 有害事象の状況

国内で弊社が入手し、安全性情報データベースに登録しているノリトレン錠に関する副作用等症例情報のうち、MedDRAの器官別大分類が「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）」に該当する症例は、1971年の承認以降「口腔内新生物」（MedDRA基本語、報告語は口腔内腫瘍）の1例のみでした（2023年4月24日時点）。当該症例は41歳女性で、口渇と共に舌下腺に近い下口唇に多形性腺腫（唾液腺腫瘍）が発現した良性の腫瘍と考えられました。詳細情報が不足しており、ノリトレン錠との因果関係は判定困難でした。

5. 弊社における今後の対応

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ノルトリプチリン製剤について以下の対応を実施、検討していきます。

- ・ 医療現場において他剤への切替え等を検討するよう周知していきます。

製剤中のN-ニトロソノルトリプチリン許容限度値が0.356 ppmである場合、評価結果は、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」のリスクを上回ります。そのため、本剤の使用による健康影響評価の結果を情報提供したうえで、医療現場において他剤への切替え等を検討いただくよう周知します。

- ・ 当面の間、NDMAの管理値を、出荷の基準値として管理していきます。

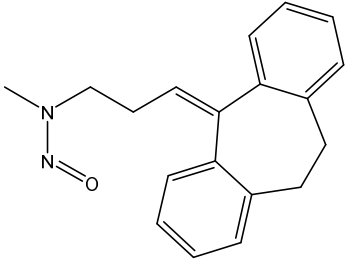
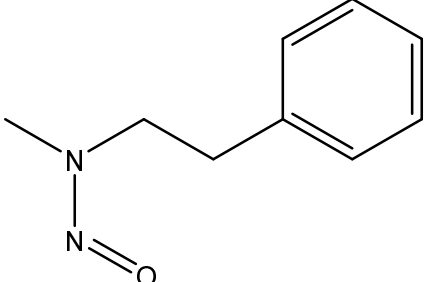
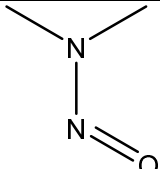
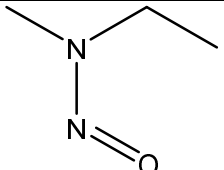
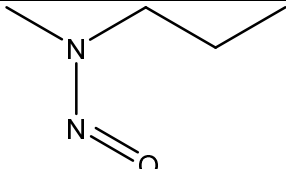
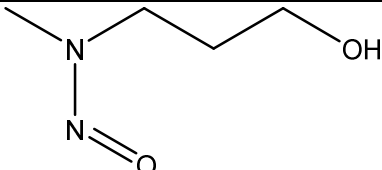
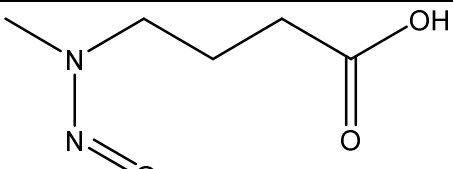
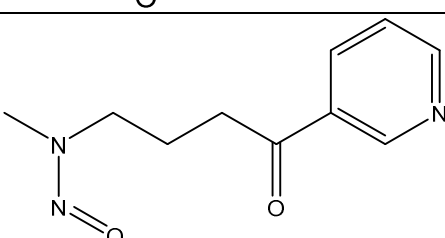
ノルトリプチリン製剤は、投与量の急激な減量ないし投与の中止により嘔気、頭痛、倦怠感、易刺激性、情動不安、睡眠障害等の離脱症状が発現する可能性のあることが知られていることから、医療現場において他剤への切替え等がされるまでの当面の間は、本剤への患者アクセスを確保する必要があり、当該製剤の供給を継続する必要があると考えております。供給を途絶させないためにも暫定的な出荷基準を設ける必要があり、そのリスクを考慮しNDMAの一日許容摂取量の96ng/dayから算出される4.267 ppmを基準とし、4.267 ppmを超えるものを出荷しないように管理します。ただし、当該暫定管理値については、今後の測定結果等を踏まえ更に低減を図ることが可能か検討します。

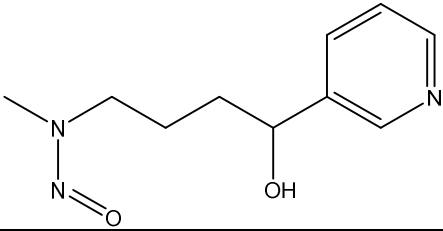
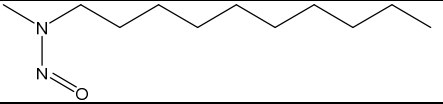
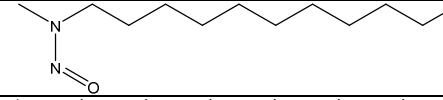
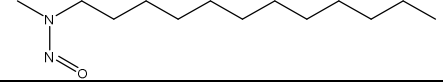
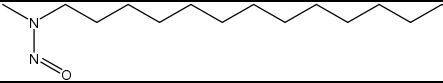
- ・ 毒性試験や低減措置の実施可能性につきまして検討していきます。

N-ニトロソノルトリプチリンの発生原因は明確にはなっておらず、ニトロソ化剤の混入源としては原薬原料、製剤中の添加剤、及び製造用水にごく微量に含まれている亜硝酸塩類、空気中の窒素酸化物等の可能性が考えられ、ニトロソ化剤混入の低減措置は難しい状況ではありますが、ニトロソ化剤の含量の低い原材料の入手可否など検討を進めていきます。毒性試験については情報収集も含め、検討を進め、本剤中のN-ニトロソノルトリプチリンのリスク管理手法の確立を検討します。

以上

参考：表2で示した化合物の構造式一覧

構造式	化学名	TD ₅₀ mg/kg/day
	N-nitroso nortriptyline	—
	NMPEA N-nitrosomethylphenethyl- amine	0.00797
	NDMA N-nitrosodimethylamine	0.0959
	NMEA N-nitrosomethylethylamine	0.0503
	N-nitrosomethylpropylamine	0.203
	3-(Methylnitrosoamino)-1- propanol	1.66
	Nitrosomethyl-3- carboxypropylamine	0.982
	4-(Methylnitrosoamino)-1-(3- pyridinyl)-1-butanone	0.0999

	<p>4-(Methylnitrosoamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol</p>	<p>0.103</p>
	<p>N-Methyl-N-nitroso-1-decanamine</p>	<p>1.26</p>
	<p>N-Methyl-N-nitroso-1-undecanamine</p>	<p>2.37</p>
	<p>Methyl dodecyl nitrosamine</p>	<p>0.537</p>
	<p>N-Nitroso-N-methyltetradecylamine</p>	<p>1.65</p>