

エンタカポン製剤におけるNDEAの検出及び発がんリスク
に関する評価報告書

< 目 次 >

評価報告書（ノバルティスファーマ株式会社）	2
評価報告書（サンド株式会社）	9

2024年3月15日

ノバルティスファーマ株式会社

エンタカポン製剤におけるNDEAの検出及び発がんリスクに関する評価報告書

このたび、弊社が製造販売するエンタカポン製剤（コムタン錠 100mg，スタレボ配合錠 L50，スタレボ配合錠 L100）にニトロソアミン類である N-Nitrosodiethylamine（N-ニトロソジエチルアミン）（以下、NDEA）が検出されましたので、エンタカポン製剤における NDEA 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いたします。

1 対象品目、承認年月日等

対象品目	承認年月日	承認番号
コムタン錠 100mg	2007年1月26日	21900AMX00048000
スタレボ配合錠 L50	2014年7月4日	22600AMX00745000
スタレボ配合錠 L100	2014年7月4日	22600AMX00746000

2 調査の背景

国内外の保健当局からの指示により、エンタカポン製剤のニトロソアミン類の混入リスクの評価を実施した結果、NDEAの混入が確認されたため、評価・調査を行いました。

3 調査結果

3-1 エンタカポン製剤中のニトロソアミン（NDEA）定量試験結果

国内で流通しているエンタカポン製剤のうち、コムタン錠 100mg（以下、コムタン錠）は有効期間の全サンプルの評価を行い、スタレボ配合錠 L50，同 L100（以下、スタレボ配合錠）は試験サンプルを選定し、評価を行いました。

コムタン錠における NDEA の定量試験結果を以下に示します。

製品名	製剤 ロット数	最小 NDEA (ppm)	最大 NDEA (ppm)	平均 NDEA (ppm)	標準偏差 (ppm)
コムタン錠 100mg	12	0.0271	0.1714	0.08096	0.04334

2024年1月以前の製剤における測定結果です

スタレボ配合錠における NDEA の定量試験結果を以下に示します。

製品名	製剤 ロット数	最小 NDEA (ppm)	最大 NDEA (ppm)	平均 NDEA (ppm)	標準偏差 (ppm)
スタレボ配合錠 L50	3	0.0038	0.0066	0.0055	0.0012
スタレボ配合錠 L100	5	0.0027	0.0101	0.0069	0.0024
スタレボ配合錠 (全体)	8	0.0027	0.0101	0.0063	0.0022

NDEA の結果 (ppm) はエンタカポンに対する値です

3-2 ニトロソアミン (NDEA) の発生原因

エンタカポンは、diethyl tertiary amide 構造を有しております。合成にジエチルアミンを使用すること、又は EP 不純物 F 及びジエチルアミンを生じる加水分解により、原薬中にジエチルアミンが存在するリスクがあります。ジエチルアミンは、亜硝酸塩により N-ニトロソ化されやすい第二級アミンであり、N-ニトロソジエチルアミン (NDEA) を形成する可能性があります。また、添加剤には亜硝酸塩が含まれているため、ニトロソ化を誘発する可能性があります。エンタカポン原薬を使用する医薬品の大部分で NDEA が認められる可能性があります (図1)。

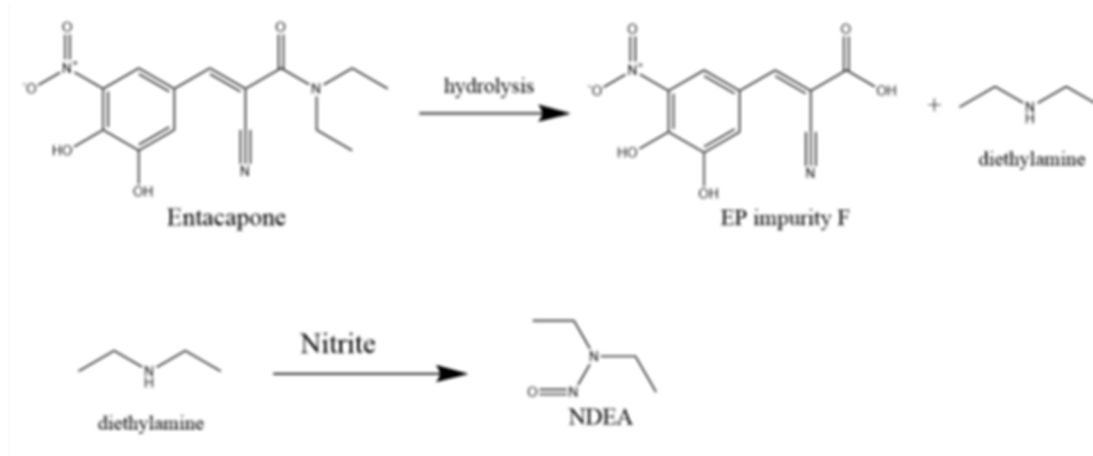


図1 エンタカポンの構造及び NDEA の N-ニトロソ化経路:

NDEA 形成の危険因子として、以下が考えられます。

- エンタカポン原薬の製造工程において、ジエチルアミンの使用やプロセス水、試薬または中間体中に存在する微量の亜硝酸塩により、ニトロ基が分子構造に導入される。
- 製剤・最終製品の製造工程において、原薬中にジエチルアミンが残留する可能性があり、また添加剤中に微量の亜硝酸塩が存在する可能性がある。
- 最終製品の有効期間中において、原薬の加水分解により生じたジエチルアミンが、製剤中に存在する亜硝酸塩によりニトロソ化される

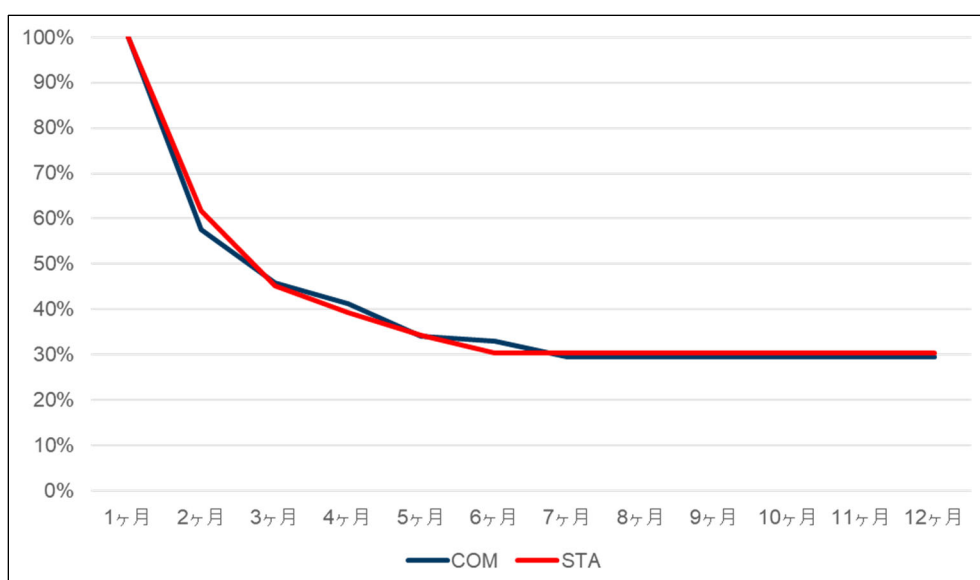
なお、包装材料にはニトロソ化剤が含まれていないため、包装は最終製品中のニトロソアミンのレベルに影響を及ぼさないと考えられます。

4 NDEA における発がん性リスク

4-1 エンタカボン製剤の投与期間

国内の診療データベースを保有するメディカル・データ・ビジョン株式会社のデータに基づき、コムタン錠並びにスタレボ配合錠の投与を開始した患者の処方継続状況を追跡した結果を示します。

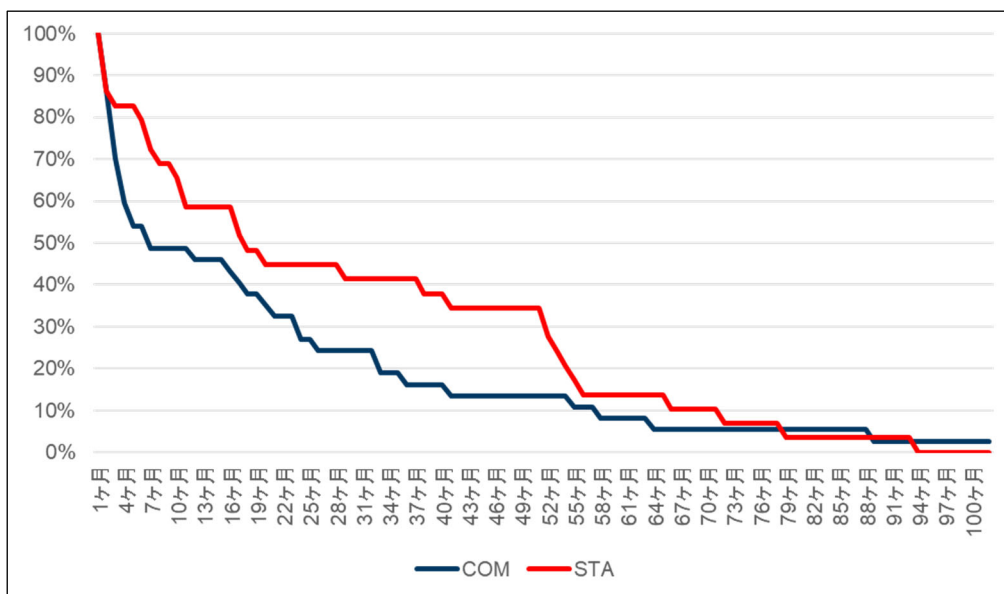
2022年7月よりコムタン錠あるいはスタレボ配合錠を投与開始した患者を1年間追跡した結果、患者の多くは投与開始後2～6か月で投与を中止しており、投与開始1年後まで投与を継続した患者の割合は4割未満でした（図2）。



出典：メディカル・データ・ビジョン，2022年7月投与開始患者を1年間追跡
N=85 (COM：コムタン錠)，N=102 (STA：スタレボ配合錠)

図2 エンタカボン製剤の投与開始1年間の追跡調査

また、2015年1月よりコムタン錠あるいはスタレボ配合錠を投与開始した患者を8.5年間追跡した結果、コムタン錠は投与開始1年以降も投与を中止する患者が経時的に増加し、投与開始58ヵ月時点で投与を継続している患者は10%未満でした。スタレボ配合錠は投与4年以降に投与を中止する患者が増加し、投与開始72ヵ月時点で投与を継続している患者は10%未満でした（図3）。



出典：メディカル・データ・ビジョン， 2015年1月投与開始患者を8.5年間追跡
 N= 37 (COM：コムタン錠), 29 (STA：スタレボ配合錠)

図3 エンタカポン製剤の投与開始8.5年間の追跡調査

これらの追跡調査の結果から，国内におけるエンタカポン製剤はいずれも10年未満であると考えられます。

4-2 NDEAの1日許容限度値の根拠

NDEAは既知のニトロソアミン類に該当しており，厚生労働省が公表している許容摂取量(AI)は1日あたり26.5ngです(「令和3年10月8日，薬生薬審発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」)。

ニトロソアミンなどの強力な変異原性発がん性物質については生涯曝露を想定したAIを用いることが一般的です。しかし，NDEAに対するAIについてはICH M7の生涯曝露よりも短い使用期間に従ったアプローチ(LTL: less-than lifetime)の適用可能性が公表論文にて報告されております(Bercu et al. 2021)。その報告によれば，種々の曝露方法によるがん原性試験結果から，NDEAの発がんリスクは生涯曝露では0.001% (10万分の1未満) だけれども，短期間曝露(6ヶ月未満)では0.0001% (100万分の1未満) であったとされています。したがって，NDEAについてはICH M7のLTLのアプローチに基づいたAIが適用可能であり，曝露期間に応じた発がんリスクの制御が可能であると考えられております。さらに，EMAガイドラインではすべての承認医薬品に関して供給の中断リスクを避けるため使用期間に応じた暫定基準を設定するアプローチが許容されております(EMA 2024)。

以上のことから，NDEAを含むN-ニトロソアミンは強力な変異原性発がん物質(Cohort

of concern) であるものの、ICH M7 で規定される他のクラスの不純物と同様に ICH M7 の LTL のアプローチを適用して管理可能と判断しました。

以上の論文及びガイドラインの考えに従い、使用期間に応じた暫定基準を設定すると、投与期間が最長 12 ヶ月の場合は AI に 13.3 を乗じ、投与期間が 1 年超 10 年までの場合は AI に 6.7 を乗じることが可能となります。LTL アプローチを適用した場合、エンタカポン製剤における NDEA の 1 日許容摂取量は、使用期間が 12 ヶ月以内の場合では 352.45 ng/日 (26.5 ng/日×13.3)、1 年超 10 年までの場合は 177.55 ng/日 (26.5 ng/日×6.7) と算出されました (表 1)。

表 1 ICH M7 の LTL に基づく NDEA の AI

投与期間	1 ヶ月以下	1 ヶ月超 12 ヶ月まで	1 年超 10 年まで	10 年超 一生涯
1 日許容摂取量 [ng/day]	2120	352.45	177.55	26.5

NDEA の許容摂取量に基づき算出したエンタカポン製剤における NDEA の 1 日許容限度値は、以下の通りです。

投与期間 1~12 ヶ月まで：352.45 ng/日 (AI：26.5 ng/日×13.3.)

投与期間 1~10 年まで：177.55 ng/日 (AI：26.5 ng/日×6.7)

ppm に換算するにあたっての計算式：

国内に流通するエンタカポン製剤 (コムタン錠及びスタレボ配合錠) はいずれもエンタカポンを 100mg 含有しており、「用法及び用量」でエンタカポンとして 1 日最大 1600mg を超えないことを規定しております。このことから、エンタカポンの 1 日最大用量を 1600mg として ppm 換算を行いました。

AI / エンタカポン国内の 1 日最大用量 = 26.5 ng / 日 / 1600mg = 0.0165 ppm

AI×13.3 = 352.45 ng/日 / 1600mg = 0.2202 ppm

AI×6.7 = 177.55 ng/日 / 1600mg = 0.1105 ppm

4-3 エンタカポン製剤における NDEA の管理値

エンタカポン製剤は生涯にわたって投与されず、投与期間は 10 年未満であると考えられることを踏まえ、LTL アプローチを適用し、投与期間 1~10 年までの NDEA の 1 日許容限度値 (AI×6.7=0.1105 ppm) をエンタカポン製剤における NDEA の管理値として設定いたしました。

4-4 管理値を超える NDEA に暴露した期間における理論的発がんリスク

エンタカポン製剤 (コムタン錠及びスタレボ配合錠) の 1 日最大投与量は 1600 mg/日であ

り、定量試験において評価されたコムタン錠のロット毎 NDEA の平均検出量は 0.08096 ppm でした。理論的発がんリスクについては、投与期間を 10 年間として算出しました。

1600 mg/日（1 日最大投与量）を 10 年間投与した場合の発がんリスク：

$$(0.08096 \text{ ppm} \times 1600 \text{ mg} \div 26.5 \text{ ng}) \div (70 \text{ years} \div 10 \text{ years}) \times 10^{-5} = 0.70 \times 10^{-5}$$

(10 万人当たり 0.70 人、およそ 143,000 人に 1 人)

以上より、エンタカポンを 10 年間投与した場合の発がんリスクは 0.70×10^{-5} と推定されます。これはおよそ 143,000 人に 1 人が生涯（70 年間）その曝露により過剰にがんを発症する程度のリスクに相当します。

4-5 有害事象の状況

コムタン錠及びスタレボ配合錠で報告された悪性腫瘍の副作用等症例情報*を同定するため、弊社の安全性データベースから MedDRA 標準検索式「悪性疾患」を用いて国内症例を検索しました（2024 年 2 月 29 日時点）。コムタン錠では、2007 年 1 月の承認以降 8 例が特定され、報告された事象は褐色細胞腫が 2 例、食道癌、乳癌、胆嚢癌、胃癌、結腸癌、急性リンパ性白血病が各 1 例でした。また、スタレボ配合錠では、2014 年 7 月の承認以降 6 例が特定され、報告された事象は褐色細胞腫、胃癌、結腸癌、消化管間質性腫瘍、前立腺癌、悪性新生物が各 1 例でした。いずれの事象も因果関係は不明です。

*：医薬品医療機器等法第 68 条の 10 に基づく副作用等報告

5 今後の対応

以上の評価結果を踏まえ、エンタカポン製剤について、以下の対応を実施又は予定しています。

- すべての製剤ロットについて出荷前に NDEA の試験を実施し、0.1105 ppm (AI×6.7)を超えない製品を出荷いたします。
- 出荷済みの製品のうち、0.1105 ppm (AI×6.7)を超える製品は自主回収（クラス II）を行います。
- 医療機関等に対し、エンタカポン製剤の健康影響評価の結果を情報提供いたします。また、エンタカポン製剤をはじめ一般的にパーキンソン病の治療を変更・中止する場合は、患者の状態を十分に観察しながら投与量を漸減し、必要に応じて併用している薬剤の用量調整をするなど注意深く行う必要がある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。
- NDEA 発生の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。

6 参考情報（海外での措置（回収情報等））

弊社で製造販売しておりますエンタカポン製剤は海外製造所で原薬並びに製剤を製造しています。同一の原薬を用いて製造されたエンタカポン製剤を海外で製造販売しております Orion Corporation, ORION PHARMA（フィンランド）のエンタカポン製剤においても NDEA が検出され、FDA, EMA を含む各国の保健当局へ報告しております。海外では現時点で回収等の措置の予定はありません。

参考文献

Bercu JP, Masuda-Herrera M, Johnson G, et al. (2021) Use of less-than-lifetime (LTL) durational limits for nitrosamines: Case study of N-Nitrosodiethylamine (NDEA). Regul Toxicol Pharmacol; 123:104926.

EMA (2024), 15 January 2024 , EMA/409815/2020 Rev.20 , 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 , 2024

以 上

エンタカポン製剤における NDEA の検出及び発がんリスクに関する評価報告書

2024 年 3 月 18 日

サンド株式会社

エンタカポン錠 100mg 「サンド」(以下、本製品と略す。)について、海外製造所で実施した試験において、本製品中にニトロソアミンの一種である N-nitrosodiethylamine (以下、NDEA と略す。)が検出されました。本報告書では、本製品中の NDEA の定量試験の結果および発がんリスクの評価について報告します。

1. 対象品目、承認年月日等

製品名	承認年月日	承認番号
エンタカポン錠 100mg 「サンド」	平成 29 年 8 月 15 日	22900AMX00852000

2. 調査の経緯

2023 年 9 月に海外製造所より他社のエンタカポン製剤の NDEA 含量が示され、本製品に含まれる NDEA 含量が海外の規制当局により示された 1 日の許容摂取量を超える可能性があることが示唆されました。併せて、本製品中の NDEA の暫定基準値を求めたリスク評価結果を入手しました。また、本製品中の NDEA 含量を確認するため、海外製造所に、現在市場に流通しているロットの NDEA 含量の測定を依頼し、2024 年 3 月に測定結果の報告を受けました。その結果、NDEA の混入が確認されたため、評価・調査を行いました。

3. 調査結果

3-1. エンタカポン製品中のニトロソアミン (NDEA) 定量試験結果

本製品中の NDEA 含量を評価するために、国内市場に流通しているロット及び市場出荷前のロットについて NDEA 含量を測定しました。

本製品中の NDEA 含量の測定結果を以下に示します。

○市場に流通しているロット

ロット数	最小 NDEA [ppm]	最大 NDEA [ppm]	平均 NDEA [ppm]	標準偏差 [ppm]
7	0.0433	0.1491	0.0870	0.0448

○市場出荷前ロット

ロット数	最小 NDEA [ppm]	最大 NDEA [ppm]	平均 NDEA [ppm]	標準偏差 [ppm]
4	0.0220	0.0487	0.0342	0.0137

3-2. ニトロソアミン発生の原因 (NDEA)

エンタカポンは、diethyl tertiary amide 構造を有します。エンタカポン原薬中には、合成中に使用されるジエチルアミン又はエンタカポンが EP impurity F とジエチルアミンを加水分解することにより生じるジエチルアミンが存在するリスクがあります。ジエチルアミンは、ニトロソ化剤により N-ニトロソジエチルアミン (NDEA) を容易に形成する N ニトロソ化されやすい第 2 級アミンです。(図 1 参照)

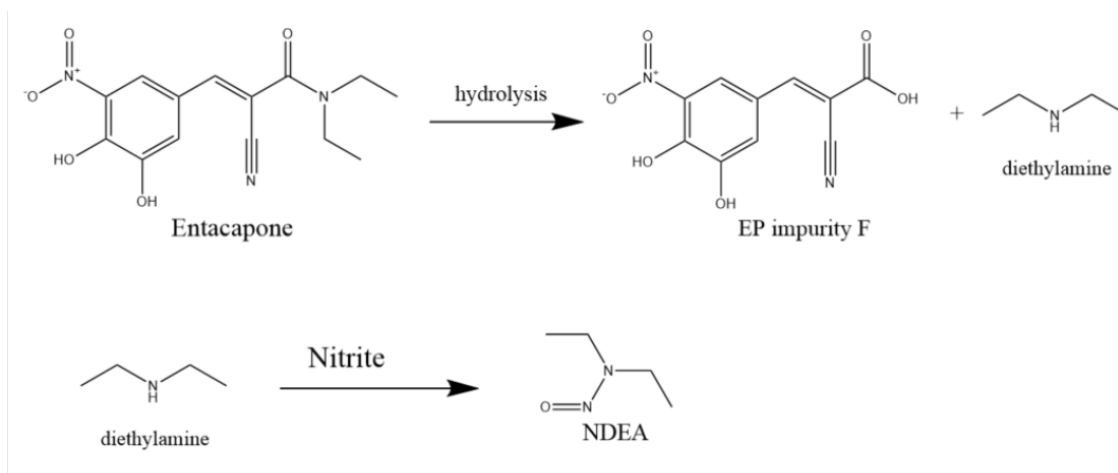


図 1 エンタカポン、NDEA の N-ニトロソ化経路及び構造

本製品に関しては、以下の危険因子により医薬品の製造中又は保管中に、潜在的に NDEA が形成される可能性があります。

- ・ 原薬エンタカポンの製造工程においては、合成に使用するジエチルアミンと製造用水に起因する亜硝酸塩により NDEA が生成する可能性があります。
- ・ 原薬の保管中及び製剤中の原薬においては、原薬中のジエチルアミンの残留の可能性及び添加剤中に微量に含まれる亜硝酸塩により NDEA が生成する可能性があります。
- ・ 最終製品の有効期間中には、エンタカポンが加水分解されジエチルアミンが生成されることが知られており、生成したジエチルアミンは本製品の有効期間を通じて製剤中に存在する亜硝酸塩によりニトロソ化される可能性があります。

なお、包装材料にはニトロソ化成分が含まれていないため、包装材料は前述の最終製品に増加するニトロソアミンのレベルには影響を及ぼさないと考えられます。

4. NDEA の発がんリスク

4-1. NDEA の 1 日許容限度値

EMA、米国 FDA、カナダ保健省およびその他の規制当局は、実験的に測定された N-ニトロソアミンのげっ歯類の発がん性 TD50 値または近縁体の測定 TD50 値から計算された N-ニトロソアミンの 1 日の許容摂取制限を設定しています。NDEA については、26.5 ng/day の規制許容摂取量が発表されています(FDA、2021 年、カナダ、厚生労働省、2023 年、EMA、2020 年)。許容摂取量 26.5 ng/day は保守的に算出された推定値であり、安全域は高いと考えられます。

4-2. エンタカポン製剤における NDEA の管理値

エンタカポンは、パーキンソン病の適応となる医薬品「エンタカポン」の原薬成分です。エンタカポンの累積治療期間は、比較的短い期間投与された後、トリプルコンビネーション製品を使用するのに便利なスタレボ治療に切り替えられるため、1 年未満であると考えられています。従って、ICH M7 に示される一生涯よりも短い期間 (LTL : less-than-lifetime) のアプローチに基づき、最も保守的な調整係数 (6.7×許容摂取量) を用いて算出した 177.55 ng/day (6.7×26.5 ng/day) を管理値として設定いたしました。

4-3. NDEA の理論的発がんリスク

- 管理値を超える NDEA に暴露した期間における理論的発がんリスクについては以下のように算出しました。

エンタカポン錠 100mg の 1 日使用量としては、添付文書における用法・用量より、成人にはエンタカポンとして 1 回 100mg、症状によりエンタカポンとして 1 回 200mg を投与する、ただし、1 日 8 回を超えないこととなっております。従って、1 日の最大使用量は 1600mg となります。

エンタカポン錠 100mg を最大用量の 1600mg で 10 年間毎日服用したときの理論上の発がんリスクは、NDEA として 139.2 ng/day を 10 年間曝露したときのリスクとして $(139.2 \div 26.5) / (70 \text{ year} \div 10 \text{ year}) \times 10^{-5} = 0.75 \times 10^{-5}$ と推定できます。これはおよそ 13.3 万人に 1 人が生涯 (70 年間) その曝露により過剰にがんを発症する程度のリスクに相当します。

*現在市場に出荷している製品のうち、NDEA の分析結果 (7 Lot) の平均検出値を用いています。

- 弊社で収集した市販後における副作用報告において、発がんリスクを示唆するものは認められておりません。

5. サンド社における今後の対応

本製品の NDEA 含量を報告した結果、管理値として設定した 177.55 ng/day を超えるロットの製品回収を実施いたします。

2022年1月の上市以降の納入先において、医薬品卸売販売業者様を通じて、該当ロット製品の納品状況を確認し、該当ロットの在庫が医療機関内に残存している場合、そのすべてを回収することとします。また、該当ロットの納入実績はあるが、在庫がない場合は、「回収なし」として記録を致します。

医療機関等に対し、エンタカポン製剤の健康影響評価の結果を情報提供いたします。また、一般的にパーキンソン病の治療を変更・中止する場合は、患者様の状態を十分に観察しながら投与量を漸減し、必要に応じて併用している薬剤の用量調整をするなど注意深く行う必要がある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。

また、現時点でNDEA含量が管理値を下回ったロットについては、製剤の有効期間内に管理値を超えないことを保証できるように、NDEA含量をモニターする予定です。

6. 海外での措置(リコール情報等)

現時点で、日本以外の市場で製品のリコールの情報は入手しておりません。

引用文献

Brooks DJ, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:1071-1079. Entacapone is beneficial in both fluctuating and non-fluctuating patients with Parkinson's disease: a randomized, placebo controlled, double blind, six month study.

Delea TE et al. *Current Medical Research and Opinion* 2010: 26:7, 1543-1552, DOI: 10.1185/03007991003780628 Adherence with levodopa/carbidopa/entacapone versus levodopa/carbidopa and entacapone as separate tablets in patients with Parkinson's disease.

EMA/409815/2020 Rev.14 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

EMA/H/A-31/1471 Assessment report Referral under Article 31 of Directive 2001/83/EC angiotensin-II-receptor antagonists (sartans) containing a tetrazole group

Ferreira JJ et al. *European Journal of Neurology* 2013, 20: 5–15. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease

ICH M7 Assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk

Kuoppamäki et al. *Acta Neurol Scand* 2014: 130: 239–247. Pooled analysis of phase III with entacapone in Parkinson's disease

Mizuno Y, et al. *Movement Disorders* 2007; 22 (1): 75-80. Placebo-controlled, double-blind dose-finding study of entacapone in fluctuating Parkinsonian patients.

Myllylä V et al. *Acta Neurol Scand* 2006: 114: 181–186 DOI: 10.1111/j.1600-0404.2006.00703. Patient satisfaction with switching to Stalevo: an open-label evaluation in PD patients experiencing wearing-off (Simcom Study).

Parkinson Study Group. *Ann Neurol*. 1997;42:747-755. Entacapone Improves Motor Fluctuations in Levodopa-Treated Parkinson's Disease Patients.

Poewe WH, et al. *Acta Neurol Scand*. 2002;105:245-255. Efficacy and safety of entacapone in Parkinson's disease patients with suboptimal Levodopa response: a 6-month randomized placebo-controlled double-blind study in Germany and Austria (Celomen study).

Rinne UK, et al. *Neurology*. 1998;51:1309-1314. Entacapone enhances the response to levodopa in parkinsonian patients with motor fluctuations.

Stacy M et al. *Clin Neuropharmacol* 2006, 29: 312-321. End-of-dose Wearing-Off in Parkinson Disease: A 9-Question Survey Assessment