

公印省略

5 薬 第 5 4 8 号
令和5年6月12日

各関係団体の長 殿

福岡県保健医療介護部長
(薬務課監視係)

ノルトリプチリ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

このことについて、別添のとおり厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課
及び監視指導・麻薬対策課から事務連絡がありましたので、御了知の上、貴会会
員に対して周知をお願いします。

事務連絡
令和5年6月8日

各

都道府県
保健所設置市
特別区

 衛生主管部（局） 御中

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課

厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課

ノルトリプチリ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

今般、ノルトリプチリン塩酸塩製剤（以下「本剤」という。）の製造販売業者から、同製剤中においてニトロソアミン類に分類される化学物質（*N*-ニトロソノルトリプチリン）が検出された旨の報告がありました。

令和5年度第3回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（以下「安全対策調査会」という。）における審議結果を踏まえ、本剤の服用による健康影響評価、本剤を服用している方々への対応等を下記のとおり取りまとめましたので、本件について患者から相談を受けた場合等には参考とされたく、貴管下医療機関及び薬局に対する周知方お願いいたします。

記

1. *N*-ニトロソノルトリプチリンについて

N-ニトロソノルトリプチリンは、本剤の有効成分がニトロソ化することによ

り生成すると考えられています。一般的に、ニトロソアミン類は発がん性を有する可能性があります。ただし、*N*-ニトロソノルトリプチリンが発がん性を有するかは不明です。ただし、欧州医薬品庁（EMA）は、*N*-ニトロソノルトリプチリンと構造が類似する化合物の毒性データ（ TD_{50} ：0.00797mg/kg/day）から、*N*-ニトロソノルトリプチリンの一日許容摂取量を定めています。*N*-ニトロソノルトリプチリン生成の詳細な原因については、現在、製造販売業者により調査が進められているところです。

2. 本剤の使用による健康影響評価について

N-ニトロソノルトリプチリンが発がん性を有すると仮定した場合の発がんリスクの程度について、EMAが参照している TD_{50} 値に基づき検討した結果、本剤 150mg を毎日服用し、その使用期間は通常 10 年間は超えないと仮定した場合、理論上の発がんリスクの上昇の程度は、 4.4×10^{-5} と推定されました^{*}。これは、生涯でおおよそ 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すると評価されています。

※：発がんリスクの評価は、以下の前提で行っています。

- ・ 1日使用量については、本剤の添付文書における用法及び用量が「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。」であることを踏まえ、150mg を服用し続けた場合を想定して設定。
- ・ 本剤の使用期間については、日本うつ病学会治療ガイドライン II. うつ病 3（DSM-5）/ 大うつ病性障害（2019年7月24日改訂版）「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」を基に、通常10年間は超えないものと考え、10年間を設定。
なお、仮に本剤の使用期間を一生涯70年間であるものとする、理論上の発がんリスクの上昇の程度は、 3.1×10^{-4} と推定され、生涯でおおよそ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すると評価。
- ・ 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、製剤ロットの分析結果（60ロット）の平均値（1.646ppm）を含量として設定。

3. 本剤を服用している方等への対応について

N-ニトロソノルトリプチリンが発がん性を有すると仮定した場合の発がんリスクの上昇の程度は、「2. 本剤の使用による健康影響評価について」のとおりであり、医薬品規制調和国際会議「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ている「おおよそ10万人に1人の増加」のリスクを上回っています。

しかし、本剤は、三環系抗うつ剤であり、投与量の急激な減量又は服用の中止により離脱症状等を生じる可能性があるため、医療機関等に対して、患者自身の自己の判断のみにより服用を中止しないよう説明いただきたいこと、また、現在本剤を服用している患者には「2. 本剤の使用による健康影響評価について」で示したリスクの程度とともに他の治療選択肢についても医師又は薬剤師より説明いただき検討いただくよう周知方お願いいたします。

なお、製造販売業者は、本剤中の*N*-ニトロソノルトリプチリンについて安全対策調査会における審議結果を踏まえた暫定管理値を設定し、当該管理値を超えたロットは出荷しないこととしています。また、当該対応については、今後も最新の知見等に基づき、必要に応じて見直しを行うこととしています。

加えて、製造販売業者においても、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、本剤を使用中の患者に対して、医療現場において他の抗うつ薬等への切り替えを検討するよう呼び掛けていることを申し添えます。

参考資料：

○令和5年度第3回医薬品等安全対策部会安全対策調査会 資料2-1～2-2

<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/001104136.pdf>

<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/001104137.pdf>

○EMAのホームページ

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

(https://www.ema.europa.eu/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-questions-answers-marketing-authorisation-holders/applicants-chmp-opinion-article-53-regulation-ec-no-726/2004-referral-nitrosamine-impurities-human-medicinal-products_en.pdf)

以上