

2024年 4月 9日

医療関係者の皆様へ

ノバルティスファーマ株式会社

エンタカポン製剤においてニトロソアミン類が確認された件につきまして

平素は弊社並びに弊社製品につきまして格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、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L 50、スタレボ®配合錠L 100）にニトロソアミン類である N-ニトロソジエチルアミン（以下、NDEA）が確認された件について以下の情報をご報告いたします。

- 2024年3月26日に開催されました令和5年度第16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にて、本製剤の使用による健康影響評価につきましてご審議いただきました。
- 本調査会の審議にあたって弊社より厚生労働省に「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」を提出しております。本報告書は、厚生労働省の審議会である薬事・食品衛生審議会下の医薬品等安全対策部会安全対策調査会のホームページからご参照くださいますよう、お願い申し上げます。

令和5年度第16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 資料 | 厚生労働省 (mhlw.go.jp)

- 今般、調査会における審議結果を踏まえて、「N-ニトロソジエチルアミンが検出されたエンタカポンを含有する製剤の使用による健康影響評価の結果等について」（令和6年3月29日 事務連絡）が発出されました。本事務連絡では、本製剤の服用による健康影響評価、同剤を服用している方々への対応等が取りまとめられておりますので、合わせてご参照いただければ幸いです。

事務連絡（URL：<https://www.pmda.go.jp/files/000267821.pdf>）

なお、本調査会の審議と並行して、2024年3月22日（金）よりNDEAの社内基準値 [177.55 ng/日（エンタカポンの1日最大用量を1600mgとした場合：0.1105ppm）] を超えたコムタン®錠100mgの一部ロットの回収を進めておりますが、スタレボ®配合L50、同L100につきましては、NDEAの社内基準値を下回っており、継続して使用いただいて問題ございません。

以上

本件に関するお問い合わせ先

ノバルティスダイレクト TEL：0120-003-293

月～金 9：00～17：30（祝日及び弊社休日を除く）

メールアドレス：webmaster.japan@novartis.com

1. 背景

ニトロソアミン類はアミン類と亜硝酸塩から生成する化合物であり、生体内で酸化されてアルキルカチオンに変化し、DNAと反応して損傷させることにより、発がん性を示すことがあると考えられています。一方、日常生活においても一定量のニトロソアミン類が摂取されています。

ニトロソアミン類は、長期間にわたって許容範囲を超えて摂取した場合、発がんのリスクを高める可能性があることから、本邦では2021年10月に厚生労働省から「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」が発出され、自主点検の実施が指示されていました。

2. ニトロソアミンの検出について

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L 50、スタレボ®配合錠L 100）にニトロソアミン類であるN-ニトロソジエチルアミン（以下、NDEA）が検出されました。エンタカポンは、原薬中にジエチルアミンが存在するリスクがあり、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く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、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。

NDEAは既知のニトロソアミン類であり、厚生労働省が公表している許容摂取量は生涯曝露を想定し、26.5 ng/日（エンタカポンの1日最大用量を1600mgとした場合：0.0165 ppm）とされています。しかし、NDEAに対する許容摂取量については、その医薬品の使用が生涯曝露よりも短い場合は、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等で報告されています。エンタカポン製剤においてもICH M7のLTLアプローチに基づいた許容摂取量を適用することが可能と判断し、社内基準値を177.55 ng/日（エンタカポンの1日最大用量を1600mgとした場合：0.1105ppm）と設定いたしました。

弊社では、追加の品質管理を実施しNDEAの社内基準値を超えない製品の出荷を継続いたします。なお、国内に出荷済み製品のうち、コムタン®錠 100mgの一部ロットにおいて社内基準値を超えるNDEAを検出いたしましたことから、該当の製品を自主回収（クラスII）することといたしました。

引き続きNDEA発生の原因調査等を継続し、NDEAレベルを抑えるための方策を検討していく予定です。また、本件は、厚生労働省へ報告し、今後の方針について相談をしております。その結果を踏まえて適切な対応を進めてまいります。

3. 本件事象により想定される健康被害

NDEAは既知のニトロソアミン類に該当する化合物です。ニトロソアミン類は、水や食品（肉や魚の加工食品、乳製品など）等にも含まれており、日常生活においてもある程度のニトロソアミン類を摂取していることとなりますが、長期間にわたって許容量を超えて摂取した場合には、発がん性のリスクを高める可能性があると考えられています。日本および海外（欧州、米国）の規制当局が示しているガイドライン（ICH-M7（R1））では、医薬品等に含まれるニトロソアミン類などの量は、発がん性リスクを許容できる（10万分の1以下）摂取量を超えないことが推奨されています。エンタカポン製剤のエンタカポンの1日最大用量である1600 mgを10年間毎日服用したときの理論上の発がんリスクは、およそ14.3万人に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（NDEAの平均検出量をもとに算出）。

これまでに集積している安全性情報からは、コムタン®錠100mg及びスタレボ®配合錠L50、同L100を服用された患者様において、本件事象に関連すると考えられる重篤な健康被害等の報告は認められておらず、弊社が実施したNDEAに関連する科学的および医学的リスク評価に基づき、現在確認されているNDEAレベルでは、長年服用している

患者様を含め、患者様の安全性に対するリスクはほとんどないと判断しております。

以上のことから、本製品の使用による重篤な健康被害の発生はないと判断しております。

4. 医療現場へのお願い

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、医療専門家に相談せずに自己の判断のみで患者様が治療を中断しないようご指導いただき、臨床的に適切な判断にて本製品の使用についての検討をいただきますようお願い申し上げます。

以 上