

「コムタン®錠100mg」
自主回収（クラスII）に関するお詫びとご連絡

謹啓 時下ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。
平素は弊社製品につきまして格別のご愛顧を賜り厚く御礼申し上げます。

今般、弊社の末梢COMT阻害剤コムタン®錠100mg（一般名 エンタカボン）におきまして使用期限内にN-ニトロソジエチルアミンの値が社内基準値を超える可能性が確認されたことから、該当ロットについての自主回収（クラスII）を2024年10月8日より着手することといたしました。これまでの経緯、危惧される健康被害等、詳細につきましては以下をご参照ください。

この度は、皆様にご迷惑をおかけすることとなり、心よりお詫び申し上げますとともに、何卒、本製品の自主回収にご協力賜りますよう、よろしくお願い申し上げます。
謹白

ノバルティス ファーマ株式会社

【回収対象製品】

| 品名 | 包装 | 統一製品コード | 回収対象 |
|--------------|----------|-------------|-------|
| コムタン®錠 100mg | PTP 100錠 | 443-31832-8 | P0222 |
| コムタン®錠 100mg | PTP 500錠 | 443-31834-2 | P0222 |
| コムタン®錠 100mg | バラ 500錠 | 443-31835-9 | P0222 |

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

コムタン®錠100mgでニトロソアミン類が確認された件につきまして

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おります。

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おりました。

2. ニトロソアミン類の検出について

自主点検において、弊社で製造販売しておりますコムタン®錠100mg（一般名：エンタカポン）にニトロソアミン類であるN-ニトロソジエチルアミン（N-Nitrosodiethylamine、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おります。コムタン®錠100mg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しておりますが、出荷後も継続しているモニタリングによって、このたび、出荷済みの製品のうち1ロットについて使用期限内にNDEAの値が社内基準値を超える可能性が確認されたため、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。

なお、コムタン®錠100mgを含む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につきましては、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おいて報告され、2024年3月29日付の事務連絡が発出されております。

3. 本事実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。

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を服用された患者様において、本事実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に関連する科学的小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

コムタン®錠100mg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