

事務連絡
令和6年3月29日

各

都道府県
保健所設置市
特別区

 衛生主管部（局） 御中

厚生労働省医薬局医薬安全対策課

厚生労働省医薬局監視指導・麻薬対策課

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

エンタカポンを含有する製剤（以下「エンタカポン製剤」という。）については、ニトロソアミン類に分類される化学物質（*N*-ニトロソジエチルアミン（以下「NDEA」という。））が検出されたことを受け、国内の製造販売業者のうち、ノバルティス ファーマ株式会社及びサンド株式会社は管理値を上回るNDEAが検出された製剤ロットの自主回収を行っております。

今般、過去にこれらの製剤を使用された方々における健康への影響について評価を行い、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いたしましたので、本件について患者から相談を受けた場合等の参考とされたく、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. NDEAについて

NDEAは、エンタカポン製剤の原料又は製剤の製造工程で生成したジエチ

ルアミン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。

ノバルティス ファーマ株式会社及びサンド株式会社のエンタカポン単味製剤（以下「本剤」という。）については、管理値^{※1}を上回るNDEAが検出されたロットは両社により自主回収が行われています。なお、ノバルティス ファーマ株式会社のエンタカポン・レボドパ・カルビドパ水和物配合剤については、管理値を上回る製剤ロットは現時点で確認されていません。現在、国内で流通している製剤（配合剤を含む。）は、NDEAが管理値以下となるよう、製造販売業者により適切に管理されています。

※1 エンタカポン製剤におけるNDEAの管理値については、NDEAの一日許容摂取量 26.5ng/日、エンタカポン製剤の一日最大用量、想定される使用期間に基づき 177.55ng/日と設定したもの。詳細は、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（資料2-1～2-2）を参照してください。

https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_38855.html

2. 本剤の使用による健康影響評価について

管理値を上回るNDEAを含む本剤の使用による理論上の発がんリスクについて、本剤 1,600mg を 10年間毎日服用した場合の理論上の発がんリスクは、ノバルティス ファーマ株式会社製品ではおよそ 143,000 人に 1 人、サンド株式会社製品ではおよそ 133,000 人に 1 人が、生涯（70 年間）で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すると評価されています^{※2}。

※2 発がんリスクの評価は、以下の前提で行っています。

- ・ 本剤の使用期間については、製造販売業者が実施したデータベースを用いた使用実態調査に基づき、最長 10 年間と設定。
- ・ 1 日使用量については、本剤の用法及び用量が「本剤は単独では使用せず、必ずレボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩と併用する。通常、成人にはエンタカポンとして 1 回 100mg を経口投与する。なお、症状によりエンタカポンとして 1 回 200mg を投与することができる。ただし、1 日 8 回を超えないこと。」であるため、1,600mg と設定。
- ・ 本剤のNDEAの含量については、10 年間という長期間の投与を想定しており、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の平均値（ノバルティス ファーマ株式会社製品では 0.0810ppm、サンド株式会社製品では 0.0870ppm）を含量として設定。

3. 本剤を使用している方等への対応について

医療機関等に対しては、本剤の投与を中止する場合には、パーキンソン病患者でみられる悪性症候群や横紋筋融解症が発現するおそれがあるので、患者の状態を十分観察しながら投与量を漸減し、必要に応じて併用薬を増量するなど注意深く行う必要があることから、患者の自己の判断のみにより本剤の服用を中止しないよう説明していただきたいことを周知方お願いいたします。

参考資料：

○令和5年度第16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/11120000/001233943.pdf>

<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/001233944.pdf>

以上