

2023年6月

医療関係者各位

リトレン[®]錠 10mg/錠 25mg ニトロソアミン化合物検出のお知らせ

住友ファーマ株式会社

謹啓 時下益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。平素は弊社製品に格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

弊社が製造販売しておりますリトレン[®]錠 10mg/錠 25mg から、発がんのリスクがあるとされるニトロソアミン化合物が検出されました。本件の背景、健康に与える影響に関する情報等は添付資料をご査収いただきたく存じます。

本来ならば直接訪問してご説明すべきところですが、迅速にお伝えすることを優先し、郵送でのご案内となりますことをお詫び申し上げます。ご不明な点、詳細なご説明が必要な場合がございます。下記の弊社リトレン専用ダイヤルにお問合せいただければと存じます。

この度は、医療関係者の皆様、ならびにリトレン[®]錠を服用されている患者様とご家族の皆様にご多大なるご心配、ご迷惑をお掛けしますことを、深くお詫び申し上げます。

添付資料①：リトレン[®]錠 10mg/錠 25mg ニトロソアミン化合物検出のお知らせ

添付資料②：「リトレン[®]錠」を服用されている患者様・ご家族の方へ（患者様向け説明文書）

謹白

【お問合せ先】

■住友ファーマ株式会社 リトレン専用ダイヤル 0120-815-508

受付日時：月曜日～金曜日（祝日・当社休業日を除く）9:00～17:30

「ノリレン[®]錠」を服用されている患者様・ご家族の方へ

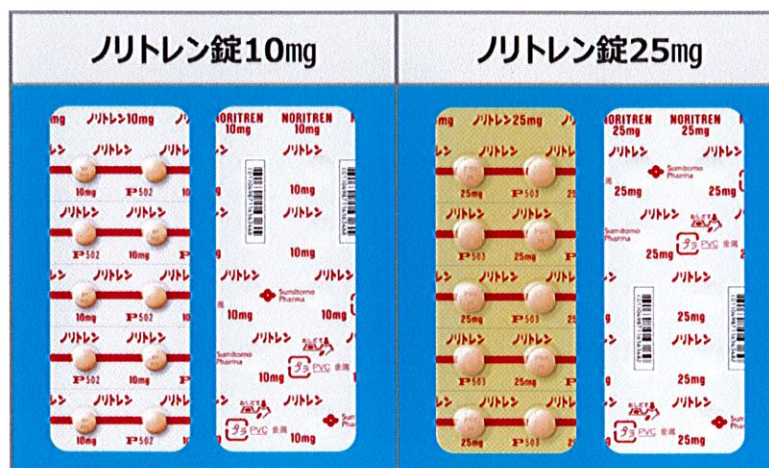
この度、弊社が販売する医療用医薬品「ノリレン[®]錠」（以下、本製品）におきまして、発がんのリスクがあるとされるニトロソアミン類を含有していることが判明致しました。ニトロソアミン類とは、大気、水、食品等の環境中にも微量含まれる化合物の総称ですが、長期間にわたって許容範囲を超えて摂取した場合、発がんのリスクを高める可能性があることが報告されており、本製品の長期的な服用により発がんのリスクが高まる可能性を完全に払しょくすることはできません。

本製品は、急激な減量ないしは服薬の中止で「離脱症状」があらわれることがあるため、患者様ご自身の判断で減量や服薬を中止することなく、医師または薬剤師にご相談いただけますようお願い申し上げます。

患者様とご家族の皆様にご多大なご心配とご迷惑をお掛けしますこと、深くお詫び申し上げます。

ご不明・ご不安な点はご遠慮なくお問い合わせください。

<PTP シートの製剤写真>



<このお知らせについてのお問い合わせ先>

ノリレン専用ダイヤル 0120-815-508

受付日時：月曜日～金曜日（祝日・当社休業日を除く）9:00～17:30

【本製品のニトロソアミン類検出の背景】

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、自主点検の実施を指示されました。

これを受け、弊社において、リトレンのニトロソアミン類を測定する試験系を確立し、実測した結果、原薬および製剤中からニトロソアミン化合物が検出されました。原因については引き続き調査中です。

なお、本製品を服用された患者様でニトロソアミン類に関連した重篤な健康被害等の報告はされておりません。

【リトレン錠について】

本製品は、精神科領域におけるうつ病およびうつ状態（内因性うつ病、反応性うつ病、退行期うつ病、神経症性うつ状態、脳器質性精神障害のうつ状態）の治療のための薬剤です。

<用法・用量>

通常、初めノルトリプチリン（本製品の有効成分）として 1 日 30～75mg を 2～3 回に分けて服用します。その後必要に応じて少しずつ増量されますが、最大量はノルトリプチリンとして 1 日 150mg 以内です。

医療関係者 各位

住友ファーマ株式会社

リトレン[®]錠 10mg/錠 25mg ニトロソアミン化合物検出のお知らせ

謹啓 時下益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。平素は弊社製品に格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

この度、弊社で実施した調査におきまして、リトレン[®]錠 10mg/錠 25mg（以下、本製品）から、海外当局のガイドラインの限度許容量を超えるニトロソアミン化合物が検出されました。

医療関係者の皆様におかれましては、本製品の状況に鑑み、新規の患者様への本製品のご処方をご控えていただきますようお願い申し上げます。また本製品は投与量の急激な減少ないしは投与の中止により、離脱症状があらわれることがあるため、本製品を服用中の患者様には一定の期間を設けて漸減中止し、他の抗うつ薬等への切り替えをご検討いただきますようお願い申し上げます。

この度は、医療関係者の皆様ならびにリトレン[®]錠を服用されている患者様とご家族の皆様にご多大なるご心配、ご迷惑をお掛けしますことを、深くお詫び申し上げます。

何卒事情をご理解いただきますよう、よろしくお願い申し上げます。

謹白

記

<対象製品>

| 販売名 | 包装 | 統一商品コード |
|--------------------------|-----------|-------------|
| リトレン [®] 錠10 mg | バラ500錠 | 116-06191-9 |
| | PTP1,000錠 | 116-06203-9 |
| リトレン [®] 錠25 mg | バラ500錠 | 116-06222-0 |
| | PTP1,000錠 | 116-06233-6 |

<お問合せ先>

住友ファーマ株式会社 リトレン専用ダイヤル 0120-815-508

受付日時：月曜日～金曜日（祝日・当社休業日を除く）9:00～17:30

以上

<別紙 1 >

【本件の背景】

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り¹⁾、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ました。

これを受け、弊社において、ノリレンに混入のおそれがあると考えたニトロソアミン類（N-ニトロソノルトリプチリン）を測定する試験系を確立し、実測いたしましたところ、原薬および製剤中から同物質が検出されました。原因については現在調査中です。

検出されたN-ニトロソノルトリプチリン自体の発がん性に関するデータは存在しませんが、本製品の患者様の服用期間を考慮いたしますと、本製品の服用を継続いただくことにより発がん性のリスクが高まる可能性を完全に払拭することはできないことから、新規の患者様への本製品のご処方をご控えていただくとともに、本製品を服用中の患者様におかれましては、離脱症状を避けるため、一定の期間を設けて漸減中止し、他の抗うつ薬等への切り替えをお願いさせていただくことといたしました。

なお、本件への弊社の対応につきましては、厚生労働省に報告しております。

1) : U.S Food & Drugs Association, Information about Nitrosamine Impurities in Medications

【健康に与える影響】

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、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¹⁾。ニトロソアミン類は、環境中（水、魚や肉を加工した食品など）にも含まれておりますので、日常生活においても一定量のニトロソアミン類を摂取されておりますが、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。

本製品を服用された患者様において、これまでに集積した安全性情報からニトロソアミン類に関連すると思われる重篤な健康被害等の報告は認められておりません。

1) The Landscape of Potential Small and Drug Substance Related Nitrosamines in Pharmaceuticals

J. Schlingemann et al. / Journal of Pharmaceutical Sciences 112 (2023) 1287–1304

【想定される発がんリスクについて】

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）¹⁾）では、医薬品等に含まれるニトロソアミン類などの量は、発がんリスクを許容できる（10万分の1以下²⁾）摂取量を超えないことが推奨されております。今般検出されたN-ニトロソノルトリプチリンそのものの発がん性に関する情報はありますが、欧州当局からは、N-ニトロソノルトリプチリンの構造類似物質であるN-メチル-N-ニトロソフェネチルアミンのTD₅₀値を参考に1日許容摂取量の暫定値として8ng/dayが提示されており、弊社が販売している製品はこの許容摂取量を超えていることが分かりました。この許容摂取量を基準とし、検出されたN-ニトロソノルトリプチリンの平均値を用いたノリレン製剤の1日最大投与量である150mg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2.3万人に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ます。なお、N-ニトロソノルトリプチリンの検出値にロット間

のばらつきがありましたが、様々な値のロットの製品を服用されることを踏まえ、算出には平均値を用いております。

ただし、離脱症状を避けるための切り替えの期間を確保するため、回収等を行わず製品の供給を継続することとしております。供給の継続にあたっては、N-ニトロソノルトリプチリンへの必要以上の曝露は防ぐ必要があると考えているため、暫定管理値を設定し、これを超える製品については流通させないこととします。この暫定管理値については、今後の測定結果等を踏まえ更に低減を図ることが可能か検討いたします。また、毒性評価や低減措置等の実施についても検討することとします。

- 1) ICH-M7 (R1) : 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
- 2) ある特定の発がんリスクのある物質を規定される量で摂取した場合に、がんを発症する確率が10万分の1増加するであろうリスクを意味しています。

<別紙2>

【先生方へのお願い】

リトレン®錠をご処方される先生方へのお願い

- 本製品をご処方いただいております先生におかれましては、今後、新規の患者様への本製品のご処方をお控えいただきたくお願い申し上げます
- また本製品は、投与量の急激な減少ないしは投与の中止により、離脱症状があらわれることがあるため、本製品を服用中の患者様には、一定の期間を設けて漸減中止し、他の抗うつ薬等への切り替えを重ねてお願い申し上げます。加えて、安全性の観点から患者様のご判断でリトレン®錠の服用を中止することがないよう、ご指導いただきたくお願い申し上げます。
- 本製品の処方に際して薬剤師の先生よりご照会があった場合は、先生のご判断を薬剤師の先生へお伝えくださいますよう、お願い申し上げます。

※リトレン®錠 添付文書（一部抜粋）

8. 重要な基本的注意

8.5 投与量の急激な減少ないしは投与の中止により、嘔気、頭痛、倦怠感、易刺激性、情動不安、睡眠障害等の離脱症状があらわれることがある。投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。

リトレン®錠を調剤される先生方へのお願い

- 本製品を調剤いただいております薬剤師の先生におかれましては、本製品の処方箋を受け付けられた場合には、以下のとおり処方元の先生にご照会いただきますよう、お願い申し上げます。

（処方元の先生へのご照会事項）

1. 本製品においてニトロソアミン化合物が検出されており、新規患者様へのご処方を控えること、服用中の患者様について他の抗うつ薬への切り替えをお願いする案内が発出されている。
 2. 本製品の急激な減少ないしは投与中止による「離脱症状」の発生を考慮して、一定の期間を設けて漸減中止し、他の抗うつ薬等への切り替えをご検討いただく必要がある。
- 処方された先生が本件をご存じの場合には、処方元の先生のご判断を踏まえ、患者様への調剤をご検討いただきますよう、お願い申し上げます。
 - 処方された先生が本件をご存じない場合には、処方元の先生のご判断を踏まえ、患者様への調剤をご検討くださいますようお願い申し上げます。また、処方元の先生にご了承をいただいたうえで、弊社医薬情報担当者または上記「リトレン専用ダイヤル」へ、処方元の先生の連絡先等をお知らせくださいますようお願い申し上げます。弊社より処方元の先生へご連絡いたします。

<参考>

本邦で使用されるノルトリプチリン以外の代表的な抗うつ薬

| 分類 | 一般名 |
|--|---|
| 三環系抗うつ薬 (TCA) | <ul style="list-style-type: none"> ➤ クロミプラミン塩酸塩 ➤ アミトリプチリン塩酸塩 ➤ イミプラミン塩酸塩 ➤ トリミプラミンマレイン酸塩 ➤ ロフェプラミン塩酸塩 ➤ ドスレピン塩酸塩 <p>※アモキサピンは出荷停止中のため記載除外</p> |
| 四環系抗うつ薬 | <ul style="list-style-type: none"> ➤ ミアンセリン塩酸塩 ➤ マプロチリン塩酸塩 ➤ セチプチリンマレイン酸塩 |
| SSRI (選択的セロトニン再取込み阻害剤) | <ul style="list-style-type: none"> ➤ エスシタロプラムシュウ酸塩 ➤ セルトラリン塩酸塩 ➤ パロキセチン塩酸塩 ➤ フルボキサミンマレイン酸塩 |
| SNRI (セロトニン・ノルアドレナリン再取込み阻害剤) | <ul style="list-style-type: none"> ➤ デュロキセチン塩酸塩 ➤ ベンラファキシン塩酸塩 ➤ ミルナシبران塩酸塩 |
| NaSSA (ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬) | <ul style="list-style-type: none"> ➤ ミルタザピン |
| S-RIM (セロトニン再取込み/セロトニン受容体モジュレーター) | <ul style="list-style-type: none"> ➤ ボルチオキセチン臭化水素酸塩 |
| その他 | <ul style="list-style-type: none"> ➤ トラゾドン塩酸塩 |