

住友ファーマ株式会社

(再度のお願い) ノリレン[®]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。

2023年6月、ノリレン[®]錠 10mg/錠 25mg（以下、本製品）において、海外当局のガイドラインの許容摂取量を超えるニトロソアミン化合物（N-ニトロソフルトリプチリン）が検出されましたこと、および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等をご報告させていただきました。

引き続き、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、再度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速やかな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。

改めまして、医療関係者の皆様ならびに本製品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*
ノリレン [®] 錠10 mg	バラ500錠	116-06191-9
	PTP1,000錠	116-06203-9
ノリレン [®] 錠25 mg	バラ500錠	116-06222-0
	PTP1,000錠	116-06233-6

* : PTPやバラ包装など製品の包装単位を区別するためのコード。製品には記載しておりません。

<本件に関するお問合せ先>

住友ファーマ株式会社 くすり情報センター TEL : 0120-034-389

受付時間 : 月～金9:00～17:30（祝日・当社休業日を除く）（ノリレン専用ダイヤルは終了しました）

以上

<別紙：2023年6月と同一内容>

【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、当社が販売する医薬品に関し、ニトロソアミン類の混入リスクを評価した結果、本製品に混入のおそれがあると判断し、そのニトロソアミン類（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化合物が検出されました。当該ニトロソアミン化合物の主な生成原因は、原薬と空気中の窒素酸化物が錠剤中に含まれる添加剤を触媒として反応したことであると推定されました。

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ません。そのため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

【想定される健康への影響について】

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。

弊社では、2023年6月に本製品でニトロソアミン化合物が検出されたことを公表後に、本製品投与例でがんの報告を入手しておりますが、いずれも現時点で入手している情報から、本製品に含まれるニトロソアミン化合物とがんとの関連は明らかではありません。

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（R2）²⁾）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³⁾）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については、海外当局（欧州、米国）から、化合物の構造をもとにニトロソアミン類の1日許容摂取量を段階的に分類するアプローチによって、N-ニトロソノルトリプチリンの1日許容摂取量として18ng/day（欧州）あるいは26.5ng/day（米国）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ます。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本製品の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5.1万人に1人⁴⁾が過剰にがんを発症する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。

なお、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ます。よって、2023年6月より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ていますが、今後も本対応を継続します。

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

2) ICH-M7 (R2) : 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。

3) 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10万人に1人増加するであろうリスクを意味しています。

4) 1日許容摂取量を18ng/dayとして算出。