

2026 年 6月
住友ファーマ株式会社

リトレン[®]錠 10mg/錠 25mg に関するご案内

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。

弊社はリトレン[®]錠10mg/錠 25mg（以下、本製品）について、海外当局のガイドラインの許容摂取量を超えるN-ニトロソフルトプリチン（以下、ニトロソ化体）が検出されましたこと、また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。その後、弊社ではニトロソ化体の生成原因の特定や、本製品を安定的に供給するための製造工程の改善にも取り組んでまいりました。

弊社で検討した結果、製剤中の添加剤が触媒となり、製剤化工程中に空気中の窒素酸化物と原薬が反応することでニトロソ化体が生成していると推察されました。この製造上の課題を解決するため、窒素酸化物を除去した空気を用いて製造する手法の採用や安定化効果のある添加剤の追加等、ニトロソ化体の生成を抑制する手法として報告されているものも含め様々な対応を検討しましたが、ニトロソ化体を許容限度値内に抑えることは非常に困難であると判断しました。なお、本件は厚生労働省にも報告済みです。

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、あらためて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。

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*
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

* : 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 <すり情報センター> TEL : 0120-034-389
受付時間 : 9:00~17:30 (土日・祝日・その他当社の休業日を除く)

以上

<別紙>

【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、そのニトロソ化体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。当該ニトロソ化体の主な生成原因は、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 Administration, Information about Nitrosamine Impurities in Medications

【ニトロソ化体の具体的な低減検討結果】

原薬との配合変化試験でニトロソ化体生成の低減効果が認められた安定化剤について、添加量を3水準（0.1～3%）の割合で加えて試験的な製造条件下で錠剤を製造したところ、表の通り0.292～0.405ppmのニトロソ化体が認められ、いずれも許容限度値：0.120ppmを大きく超える結果となりました。また、安定性（外観）についても、添加量が多くなるほど着色が認められたことから、安定化剤を加えることによるニトロソ化体の低減については技術的に困難であると考えました。

さらに、ニトロソ化体生成の原因と考えられる空気中の窒素酸化物濃度について上記サンプル製造中にモニタリングした結果、空気中の窒素酸化物濃度が非常に低い状態であったにもかかわらず、許容限度値をクリアすることができないことが明らかとなりました。よって、空気中の窒素酸化物濃度を低減・管理するために文献等で報告されている対策を講じたとしても、許容限度値をクリアする製剤を製造することは困難であると判断いたしました。

表 低減検討品の定量結果

低減検討品	定量結果 (ppm)	安定性 (外観) (80℃、暗所、3日間)
リトレン錠 [®] 25mg 安定化剤 添加なし	0.573	変化なし
リトレン錠 [®] 25mg 安定化剤 0.1%添加品	0.376	変化なし
リトレン錠 [®] 25mg 安定化剤 1%添加品	0.292	素錠部分に着色有
リトレン錠 [®] 25mg 安定化剤 3%添加品	0.405	素錠部分に着色有

【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化体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化体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（10万分の1以下³⁾）を許容できる摂取量を超えないことが推奨されております。今般検出されたニトロソ化体については、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、ニトロソ化体の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、検出されたニトロソ化体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、ニトロソ化体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。

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せん。

4) 1日許容摂取量を18ng/dayとして算出。