

別添 1

一般名	ラニチジン
製品名	ザンタック
回収	クラス I
患者向け資材有無	有り
項目名	措置
文章	この度、弊社が製造販売する H2 受容体拮抗剤「ザンタック錠 75」「ザンタック錠 150」「ザンタック注射液 50mg」「ザンタック注射液 100mg」（一般名:ラニチジン塩酸塩）について、10 月 9 日よりクラス I 分類へ変更し、全ロットを対象として患者様からも含めた製品の自主的回収を行うことを決定いたしました。
項目名	ニトロソアミン検出報告と措置
文章	ラニチジン塩酸塩を原薬とする製剤については、海外当局より発がん性物質 N-ニトロソジメチルアミン（NDMA）が検出されたとの報告を受け、9 月 19 日より弊社から出荷を停止いたしました。その後、自主的な回収（クラス II）を行ってまいりました。今般、海外から原薬において NDMA が検出されたという中間報告を受け、日本国内の製剤での試験については進行中で結論が出ておりませんが、社会的情勢を踏まえ、更なる予防的措置としてクラス I として回収することを決定いたしました。
項目名	安全性評価
文章	なお弊社のザンタックの安全性については、非臨床情報、公表文献、及び弊社が入手している臨床安全性情報を含め、すべての情報を包括的にレビューしています。これらの情報には、1981 年以降に収集した臨床試験成績及び自発報告症例が含まれており、安全性監視活動は定期的に行っていますが、これまでに発がん性を示唆する事象は認められていません。（2019 年 9 月時点）
項目名	今後の予定
文章	GSK は引き続き、原薬の供給元も含めて NDMA 検出の原因究明に努めており、外部研究機関の協力を得て原薬および最終製品において調査を進めています。私たちは患者さんの安全が最優先であり、今回の事態を大変重く受け止めております。私たちは今後もクオリティの高い製品を患者さんに届けるよう、努力してまいります。
項目名	依頼と謝罪
文章	医療関係者の方々には大変ご迷惑をおかけしております。引き続き、患者様へのご対応と製品回収へのご協力を賜りますようお願い申し上げます。患者さまやその家族の皆さまならびに医療関係者の方々には多大なご心配とご迷惑をおかけしますことを深くお詫び申し上げます。
項目名	問い合わせ先
文章	【お問い合わせ先】 問い合わせ先記載
項目名	回収手順
文章	【回収の手順等】 本自主回収の手順等につきましては、10 月 9 日付けで関係御様にご案内させていただきました。詳細につきましては、本製品の取引御様にご連絡ください。その他につきましては、弊社医薬情報担当者（MR）へお問い合わせください。 【お問い合わせ先】 問い合わせ先記載 【自主回収対象品目】 表出 【対象ロット】 全ロット対象とさせていただきます。

一般名	ニザチジン
製品名	アシノン
回収	クラスI
患者向け資材有無	未入手
項目名	ニトロソアミン検出報告
文章	さて、欧州医薬品庁及び米国医薬品食品局等において、ラニチジン塩酸塩の原薬及び製剤から微量の発がんの恐れのあるN-ニトロソジメチルアミン（NDMA）が検出されたことが公表されました。
項目名	措置
文章	これを受け弊社は、ラニチジンと構造が類似しているニザチジンの原薬及び当社が製造販売する医療用及び一般用のニザチジン含有製剤につき、NDMAを分析しましたところ、医療用医薬品である「アシノン錠75mg」（以下「本製品」）の一部のロットで管理指標を超えたNDMAが検出されたため、当該ロットの製剤について自主回収することにいたしました。つきましては、お手数と存じますが、在庫をご確認いただき、対象製品がございましたら、ご返品いただけますようお願い申し上げます。
項目名	安全性評価
文章	なお、NDMAの管理指標は、生涯における10万人に1人の発がんリスクを無視できるとして、その水準となるよう設定された指標量で、そのリスクの頻度が非常に低いこと、及び回収対象となる製品は本製品の一部であることから、患者さまからの回収は行わないこととしております。現時点で本件による健康被害に関する報告はありません。本製品の他のロットおよびアシノン錠150mgでは問題がないことを、また一般用医薬品であるアシノンZ錠及びアシノンZ胃腸内服液におきましても、原薬レベルで問題がないことを確認しております。
項目名	謝罪
文章	ご多忙の折、大変なご心配とご迷惑をお掛けし、深くお詫び申し上げます。何卒、ご理解賜りますようお願い申し上げます。
項目名	回収対象製品
文章	製品名：アシノン錠75mg 製造番号：下表に示す製造番号の開封品を含むすべての製品
項目名	問い合わせ先
文章	【本件に関するお問い合わせ先】 問い合わせ先記載

一般名	メトホルミン
製品名	メトグルコ錠
回収	クラスI
患者向け資材有無	有り
項目名	措置
文章	さて、弊社が製造販売しておりますメトグルコ®錠 250mg/錠 500mg につきまして、PTP 包装品の一部ロットを自主回収いたしますことを謹んでご案内申し上げます。
項目名	ニトロソアミン検出報告と措置
文章	厚生労働省の2019年12月9日付け事務連絡「メトホルミン塩酸塩における発がん性物質に関する分析について（依頼）」において、メトホルミン塩酸塩を含有する有効期限内の製剤および当該製剤に使用されている原薬について発がん性物質 N-ニトロソジメチルアミン（以下「NDMA」）の分析が指示されました。これを受け、2019年12月27日付け「メトホルミン塩酸塩における発がん物質の検出に対する対応について」において、その時点の対応状況についてご報告いたしましたが、その後、包装品を詳細に分析した結果、PTP 包装品の複数のロットから管理指標を超える NDMA が検出されたため、管理指標を超えたロットおよび超えている可能性のあるロットの PTP 包装品について医療機関および特約店から自主回収をすることとしました。
項目名	原因
文章	原因は明確ではありませんが、本製品の PTP アルミ箔の錠剤接触面の印刷インクに含まれるニトロセルロース系樹脂由来の物質が、錠剤中の原薬に僅かに残留していた原料であるジメチルアミンと反応して NDMA が生成された可能性があると考えています。
項目名	安全性評価
文章	NDMA は発がん性物質であり、重篤な健康被害に至る可能性は否定できませんが、これまでに本製品を服用された患者さんで NDMA に関連した重篤な健康被害等の報告は受けていません。
項目名	依頼と今後の予定
文章	つきましては、メトグルコ®錠 250mg/錠 500mg の当該ロットの在庫をお持ちのお得意様におかれましては、お手数ではございますが納入特約店様にご返品くださいますようお願い申し上げます。今後、錠剤接触面から NDMA の生成因子を含む印刷インクを排除したアルミ箔を使用した製品に変更する作業を進めています。
項目名	謝罪
文章	多大なご迷惑おかけしますことを心より深くお詫び申し上げます。事情ご賢察いただきご協力賜りますようお願い申し上げます。
項目名	回収対象製品
文章	【回収対象品】 ※回収対象ロットは別紙をご参照ください。
項目名	問い合わせ先
文章	【お問合せ窓口】 問い合わせ先記載

一般名	バレニクリン
製品名	チャンピックス錠
回収	クラスII
患者向け資材有無	未入手
項目名	ニトロソアミン検出報告と措置
文章	今般、日本向けに出荷されたチャンピックス錠 1mgの製造番号：EP9481におきまして、弊社の社内基準値を超えるN-ニトロソバレニクリンが検出されたことから、当該製造番号品について自主回収（クラスII）を開始いたします。回収理由、危惧される健康被害等、詳細につきましては別紙をご参照ください。
項目名	依頼と謝罪
文章	医療関係者の皆様には大変ご心配をおかけいたしますが、何卒、製品回収へのご協力を賜りますようお願い申し上げます。
項目名	今後の予定
文章	また、先般ご案内の通り、本製品の一部の製造番号品でN-ニトロソバレニクリンの社内基準を超えたとの結果を踏まえ、製造所での原因調査の実施、および日本を含め各国へ出荷されたすべての製造番号品について当該成分の定量試験を順次実施しております。また当調査、試験が完了するまでは各国とも出荷を保留しております。日本におきましても本年6月中旬より関係卸様への出荷を一時保留させていただいておりますが、引き続き全ての調査等が完了するまでは弊社からの出荷保留を継続させていただきます。なお、調査、試験結果によりましては今後も適宜速やかな対応を図ってまいります。出荷再開等に関する最終的な措置につきましては、全ての調査が完了した後改めてご連絡申し上げます。
項目名	回収対象製品
文章	【回収対象製品、該当製造番号品】 表出
項目名	問い合わせ先
文章	【本件に関するお問い合わせ先】 問い合わせ先記載
項目名	経緯（ここから別紙）
文章	【これまでの経緯】 医薬品におけるニトロソアミンの混入については、欧米の規制当局から医薬品メーカーに対してリスク評価に関する指示が出ており、ファイザー社では弊社が日本国内で販売する製品を含め、ファイザー社が取り扱う全製品についてICH-M7（R1）※に基づく製品中のニトロソアミンのリスク評価を進めております。その結果、他国に出荷された本製品の特定製造番号品において、N-ニトロソバレニクリン（本製品の有効成分バレニクリンに由来するニトロソアミン）が社内基準値を超えて検出されました。この社内基準値は、ファイザー社がICH-M7（R1）※のガイダンスに基づき設定したものととなります。なお、当該製造番号品は本邦には出荷されておられません。この検出を受け、ファイザー社では、各国で販売された製品および製造中のすべての製造番号品においてN-ニトロソバレニクリンの定量試験を実施することとし、本試験の結果が得られるまでの予防的措置として、本製品の出荷を一時保留しました。弊社もこれを受け、本年6月15日より本製品の出荷を保留しておりました。
項目名	回収理由
文章	ファイザー社にて実施している本製品のN-ニトロソバレニクリンの定量試験で、国内に出荷した製造番号品に社内基準値を超えるN-ニトロソバレニクリンを検出いたしました。弊社ではこの結果を受け、当該製造番号品（チャンピックス錠 1mg、製造番号：EP9481）を自主回収（クラスII）することといたしました。
項目名	ニトロソアミン類のリスクの一般論
文章	N-ニトロソバレニクリンは、ニトロソアミン類に分類される化合物です。ニトロソアミンは水、肉や乳製品や野菜を焼き加工した食品などにも含まれており、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ものとなります。ニトロソアミンは、人々が長期間にわたって許容範囲を超えて摂取した場合、発がん性のリスクを高める可能性があるとしてされています1）。日本および海外（EU、US）の規制当局が示しているガイドライン（ICH-M7（R1））では、医薬品等に含まれるニトロソアミン等の量は、発がん性リスクを許容できる（10万分の1以下※）摂取量を超えないことが推奨されており、ファイザー社もこのガイドラインに基づきN-ニトロソバレニクリンの社内基準値を設定しました。

項目名	安全性評価
文章	<p>なお当該社内基準値は、本製品の海外で承認されている最長の投与期間（24 週）を、最大 5 回投与した場合に基づいて設定しておりますが、本邦においては、本製品の用法・用量は 12 週となっております。また、本事象によるベネフィット・リスク評価はこれまでと変わらず、本製品に混入したニトロソアミンによる理論上のリスクよりも、本製品の禁煙治療によるメリットは上回ると判断しております。</p> <p>N-ニトロソバレニクリンを長期間にわたり継続して摂取することにより、がん発症リスクが理論上では増加する可能性がございますが、上記のとおり、本邦における使用実態及び当該製品使用に関するリスク分析結果を踏まえると、当該社内基準値を超えた本製品を一定期間投与した場合での生涯における発がん性のリスクは低く、重篤な健康被害のおそれはないと判断しております。さらに、本製品は海外も含め 15 年以上の販売実績がございますが、これまで国内外において本製品の投与による発がん性を示唆する事象は認められておりません。</p>

一般名	シタグリブチン
製品名	ジャヌビア錠
回収	回収なし
患者向け資材有無	未入手
項目名	ニトロソアミン検出報告
文章	さて、シタグリブチン含有製品においてニトロソアミン類が確認された件について、以下の情報をご報告いたします。 最近、シタグリブチン含有製品でニトロソアミン類に分類される化学物質（7-Nitroso-3-(trifluoromethyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo-[4,3-a]pyrazine（以下「NTTP」という。））の含有が、確認されました。
項目名	ニトロソアミン類のリスクの一般論
文章	ニトロソアミン類は、化学反応によって生じ、医薬品の製造過程で生成されることがあります。シタグリブチン含有製品の特定のロットにおいてNTTPが確認された根本原因について、現在、調査を行っております。ニトロソアミン類のうちのいくつかは、実験室での試験に基づいてヒト発がん性物質の可能性があるとされていますが、NTTPについては発がん性を直接評価したデータはありません。現在、弊社では追加の非臨床試験の実施について検討しております。
項目名	安全性評価
文章	既知のニトロソアミン類については、ニトロソアミンごとに1日許容摂取量が設定されておりますが、NTTPに関してはグローバルの基準はありませんでした。最近、米国食品医薬品局（FDA）と欧州医薬品庁(EMA)により1日許容摂取量（37 ng/日）が設定されましたが、患者さんに対する適切な治療が確保されるよう、FDAは暫定許容摂取量を最大246.7 ng/日とするガイダンスを提供しました。FDAは、暫定許容摂取量として最大246.7 ng/日のNTTPに曝露した場合のリスクについて評価し、37 ng/日のNTTPに生涯曝露された場合と比較して、発がんリスクの増加は最小限と結論づけています。また、弊社は、弊社が実施したNTTPに関連する科学的および医学的なリスク評価に基づき、現在確認されているNTTPレベルでは、これらの薬剤を長年服用している患者さんを含め、患者さん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。
項目名	措置と今後の予定
文章	弊社では、追加の品質管理を実施しNTTPを暫定の許容摂取量（最大246.7 ng/日）以下にして、製品の出荷は継続してまいります。また、現時点におきましては、すでに市場に流通しているロットについては、処方の停止やその他の措置は必要ないと判断しております。 今後、さらに、NTTPレベルを1日許容摂取量（37 ng/日）以下に抑えるために、製造プロセスの管理を強化していく予定です。既に、国内当局に報告し、今後の方針について相談をしております。その結果を踏まえて適切な対応を進めてまいります。
項目名	措置（患者対応）
文章	FDAは、2型糖尿病患者さんが医療専門家に相談せずにシタグリブチンの服用を中止することは危険である可能性があるとして指摘しており、また処方医に対しても、患者さんの治療が中断しないよう、臨床的に適切な場合はシタグリブチンの処方を継続することを推奨しています。
項目名	その他
文章	弊社は、製品の安全性、品質、有効性、および弊社製品を使用される人々の健康を最優先にしております。 何とぞ、ご理解賜りますよう、宜しくお願い申し上げます。
項目名	問い合わせ先
文章	本件に関するお問い合わせ先 問い合わせ先記載

一般名	アモキシサピン
製品名	アモキシサンカプセル、細粒
回収	クラス II
患者向け資材有無	有り
項目名	ニトロソアミン検出報告と措置
文章	別紙にお示ししたとおり、弊社で実施した調査におきまして、アモキシサンカプセル、同細粒（以下、本製品）からニトロソアミン化合物が検出されました。つきましては、医療関係者の皆様におかれましては、今後、新規の患者様への本製品の使用を控えていただくとともに、本製品を使用中の患者様におかれましては、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。
項目名	対象製品
文章	表出
項目名	問い合わせ先
文章	本件に関するお問い合わせにつきましては、アモキシサン問い合わせ専用窓口までご連絡ください。 問い合わせ先記載
項目名	背景（ここから別紙）
文章	【弊社対応の背景】 ニトロソアミン類は、人々が長期間にわたって許容範囲を超えて摂取した場合、発がん性のリスクを高める可能性がある1) ことから、医薬品におけるニトロソアミンの混入について海外規制当局から製薬会社に対してリスク評価が求められています。本邦においても 2021 年 10 月付で厚生労働省より「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す。
項目名	原因
文章	今般、アモキシサンカプセル及び細粒（以下、本製品）に、主成分であるアモキシサピンに由来するニトロソアミン（N-ニトロソアモキシサピン）が検出されました。原因は、アモキシサピンの化学構造と本製品に使用されている添加物との反応によるものと考えております。
項目名	安全性評価と措置
文章	本製品の患者様の投与期間を考慮いたしますと、患者様への発がん性のリスクを完全に払しょくすることはできないことから、今後の本製品のご使用につきましては、新規の患者様への本製品の使用を控えていただくとともに、本製品を使用中の患者様におかれましては、下記の【今後の患者様への本製品のご処方につきまして】に記載しました理由（離脱症状等の副作用）を踏まえ、一定の期間を設けて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。 また、患者様の本製品から他の抗うつ薬等への切り替えに対する一定の期間を経て、本製品の使用期限内のすべての製造番号品の自主回収を進めることを予定しております。自主回収の詳細につきましては、決定次第改めてご案内いたします。 なお、本件への弊社の対応については、厚生労働省ならびに公益社団法人 日本精神神経学会に報告しております。
項目名	ニトロソアミン類のリスクの一般論
文章	【危惧される健康被害】 N-ニトロアモキシサピンは、ニトロソアミン類に分類される化合物です。ニトロソアミン類は水、肉や乳製品や野菜を焼き加工した食品などにも含まれており、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ものとなります。ニトロソアミン類は、人々が長期間にわたって許容範囲を超えて摂取した場合、発がん性のリスクを高める可能性があるとされています。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、発がん性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、このガイドラインに基づき N-ニトロソアモキシサピンの基準が設定されています。
項目名	安全性評価
文章	なお、本製品は国内において 40 年以上の販売実績がございますが、これまでに得られている安全性情報からは、患者様に対する本製品のベネフィット・リスクプロファイルに対し、新たな変化は認められておりません。

項目名	措置
文章	<p>【今後の患者様への本製品のご処方につきまして】</p> <p>本製品の添付文書には以下に記載のとおり、本製品の急激な投与中止による「離脱症状」が発生する恐れがあることを注意喚起しております。弊社としましては、この既知の副作用の発生のリスクをできる限り減らすため、一定の期間は弊社より本製品の出荷を継続する予定です。 （アモキシサンカプセル・同細粒 添付文書（抜粋））</p> <p>8. 重要な基本的注意</p> <p>8.6 投与量の急激な減少ないし投与の中止により、情動不安、悪寒、錯乱、頭痛、睡眠障害、倦怠感、嘔気、発汗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。</p>
項目名	依頼事項
文章	<p>< 処方元の先生方へのお願い ></p> <ul style="list-style-type: none"> ・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、上記の状況をご理解の上、今後、新規の患者様への本製品のご処方をお控えいただくとともに、本製品を使用中の患者様につきましては、患者様の症状等を踏まえ、他の抗うつ薬等への切り替えをお願い申し上げます。 ・また、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。
項目名	依頼事項
文章	<p>< 薬剤師の先生方へのお願い ></p> <ul style="list-style-type: none"> ・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、上記の状況をご理解いただけますとともに、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） <ol style="list-style-type: none"> 1. 本製品においてニトロソアミン化合物が検出され、新規患者様への処方を控えること、治療中の患者様への他の抗うつ薬への切り替えのお願いについて案内が発出されている。 2. 本製品の急激な投与中止による「離脱症状」の発生を考慮して、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。 3. 2023年2月頃から本製品の自主回収が予定されている。 <ul style="list-style-type: none"> ・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「アモキシサン問い合わせ専用窓口」へ、処方元の先生の連絡先等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。
項目名	代替薬
文章	本邦で使用されるアモキサピン以外の代表的な抗うつ薬

一般名	ノルトリプチリン
製品名	ノオリトレン錠
回収	回収なし
患者向け資材有無	有り
項目名	ニトロソアミン検出報告
文章	この度、弊社で実施した調査におきまして、ノリトレン®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。
項目名	措置
文章	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させ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。
項目名	謝罪
文章	この度は、医療関係者の皆様ならびにノリトレン®錠を服用されている患者様とご家族の皆様に多大なるご心配、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。
項目名	対象製品
文章	表出
項目名	問い合わせ先
文章	問い合わせ先記載
項目名	背景（ここから別紙）
文章	【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。
項目名	原因
文章	これを受け、弊社において、ノリト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。
項目名	安全性評価と措置
文章	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。
項目名	ニトロソアミン類のリスクの一般論
文章	【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。

項目名	安全性評価
文章	<p>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。</p> <p>【想定される発がんリスクについて】</p> <p>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トレン製剤の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。</p> <p>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。</p>
項目名	依頼事項
文章	<p>【先生方へのお願い】</p> <p>ノリトレン®錠をご処方される先生方へのお願い</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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ノリトレン®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。 ・本製品の処方の際に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。 <p>※ノリトレン®錠 添付文書（一部抜粋）</p> <p>8. 重要な基本的注意</p> <p>8.5 投与量の急激な減少ないし投与の中止により、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。</p>
項目名	依頼事項
文章	<p>ノリトレン®錠を調剤される先生方へのお願い</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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） <ol style="list-style-type: none"> 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。 <ul style="list-style-type: none"> ・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「ノ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。
項目名	代替薬
文章	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