

事 務 連 絡
令和4年11月14日

各保健所設置市薬務主管課 御中

神奈川県健康医療局生活衛生部薬務課

N-ニトロソアモキサピンが検出されたアモキサピン製剤の使用による健康
影響評価の結果等について

このことについて、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課及び同局監視指導・麻薬
対策課から連名で別添のとおり事務連絡がありましたので、貴管下の関係団体等に周知く
ださいようお願いします。

なお、次の関係団体に対し事務連絡していることを申し添えます。

また、別添の事務連絡は神奈川県ホームページ「薬事関連通知一覧」に掲載します。

*事務連絡済み関係団体

公益社団法人神奈川県薬剤師会

公益社団法人神奈川県病院薬剤師会

公益社団法人神奈川県医師会

公益社団法人神奈川県病院協会

一般社団法人神奈川県精神科病院協会

問合せ先

薬事指導グループ 吉川

電話 045-210-1111 内線 4970

045-210-4967 (直)

事 務 連 絡
令 和 4 年 11 月 9 日

各都道府県衛生主管部（局） 御中

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課

厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課

N-ニトロソアモキサピンが検出されたアモキサピン製剤の
使用による健康影響評価の結果等について

アモキサピン製剤については、ニトロソアミン類に分類される化学物質（*N*-ニトロソアモキサピン）が検出されており、これを受けて同製剤の製造販売業者は、「長期的服用による発がん性リスクは払拭できない」として、令和5年2月に自主回収するとともに出荷を停止する予定としています。

今般、現在アモキサピン製剤を服用中の方々及び過去にアモキサピン製剤を使用したの方々における健康への影響について評価を行い、令和4年度第17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には下記の事項を参考とされたく、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. 「アモキサピン製剤におけるニトロソアミン類の検出への対応について」（令和4年9月1日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課、同局監視指導・麻薬対策課連名事務連絡）でお示ししたとおり、同剤は、三環系抗うつ剤であり、服用の中止により離脱症状等を生じる可能性があります。そのため、医療機関等に対しては、患者自身の自己の判断のみにより服用を中止しないよう説明いただきたいこと、また、現在アモキサピン製剤を服用している患者には他の治療選択肢について医師又は薬剤師より説明いただくよう周知方お願いいたします。

2. *N*-ニトロソアモキサピンは、がん原性試験等のデータがなく、動物における発がん性の有無は不明ですが、*N*-ニトロソアモキサピンが発がん性を有すると仮定した場合の発がんリスクの程度について、*N*-ニトロソアモキサピンと構造が一定程度類似し、かつ発がんリスクに関するデータのあるニトロソアミン類を参考に検討した結果、同製剤75mg及び300mgを一生涯70年間毎日服用したときの理論上の発がんリスクは、75mg投与ではおよそ20万人に1人が、300mg投与ではおよそ5万人に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^{*1}。

なお、医薬品規制調和国際会議「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ガイドライン」（ICH-M7ガイドライン）においては「おおよそ10万人に1人の増加」のリスクは許容可能とされています。

※1：発がんリスクの評価は、以下の前提で行っています。

- ・ 1日使用量については、アモキサピン製剤の添付文書における用法及び用量が「アモキサピンとして、1日25～75mgを1～数回に分割経口投与する。効果不十分と判断される場合には1日量150mg、症状が特に重篤な場合には1日300mgまで増量することもある。」であることを踏まえ、75mg及び300mgを設定
- ・ 製剤中の*N*-ニトロソアモキサピンの含量については、アモキサピン製剤は長期間の服用が想定され、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（10ロット）の平均値（1.01ppm）を含量として設定
- ・ *N*-ニトロソアモキサピンの1日許容摂取量は、*N*-ニトロソアモキサピンと同じ*N*-ニトロソピペラジン構造を有し、がん原性試験の結果が公表されている化合物のうち、TD₅₀値が最も低くかつ信頼性の高いと考えられた1,2,6-trimethyl-4-nitrosopiperazineのTD₅₀値（0.153mg/kg/day）を基に算出

参考資料：

○令和4年度第17回医薬品等安全対策部会安全対策調査会 資料1-1～1-3

<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/001004591.pdf>

<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/001004592.pdf>

<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/001004627.pdf>

アモキサピン製剤の使用による健康影響評価について

医薬安全対策課
監視指導・麻薬対策課

1. 品目概要

- [一般名] アモキサピン
[販売名] アモキサンカプセル 10mg、同カプセル 25mg、同カプセル 50mg、同細粒 10%
[承認取得者] ファイザー株式会社
[効能・効果] うつ病・うつ状態

2. 経緯

○ 令和4年9月1日、アモキサピン製剤（以下「本剤」という。）からニトロソアミン類に分類される化学物質（N-ニトロソアモキサピン）が検出されたことを受けて厚生労働省から事務連絡「アモキサピン製剤におけるニトロソアミン類の検出への対応について」を発出し、以下の事項等について周知を行った。（資料1-2）

- ・一般に、ニトロソアミン類は発がん性を有する可能性があるが、N-ニトロソアモキサピンが発がん性を有するかは不明であること
- ・医療機関等は、本剤を服用している患者に対して自己判断で服用を中止しないよう説明いただきたいこと。また、本剤を服用している患者には他の治療選択肢について医師又は薬剤師より説明いただきたいこと。なお、以上の対応については今後も最新の知見等に基づき、必要に応じ見直しを行うこと
- ・製造販売業者による安全性評価の結果がまとまり次第、結果を報告予定であること

なお、本剤の製造販売業者は、N-ニトロソアモキサピンの検出を受け、本剤については経過措置期間を設けたうえで本剤の出荷を停止するとともに自主回収することを予定している。

○ 令和4年9月27日、上記の事務連絡を発出した旨を令和4年度第13回医薬品等安全対策部会安全対策調査会で報告した。

3. アモキサピン製剤の使用による健康への影響評価

○ 本剤の製造販売業者により、本剤の服用による健康への影響評価が行われた（資料1-3）。主な内容は以下のとおりである。

- ・ N-ニトロソアモキサピンについては、がん原性試験等のデータがなく、動物における発がん性の有無は不明であるが、N-ニトロソアモキサピンが発がん性を有すると仮定した場合の発がんリスクの程度について、N-ニトロソアモキサピンと構造が一定程度類似し、かつ発がんリスクに関するデータのあるニトロソアミン類を参考に検討した結果、本剤75mg及び300mg^{※1}を一生涯70年間毎日服用したときの理論上の発がんリスクは、それぞれ 0.50×10^{-5} 及び 1.98×10^{-5} と推定された。これは、75mg投与ではおよそ20万人に1人が、300mg投与ではおよそ5万人に1人が一生涯（70年間）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。

※1：アモキサピンの用法及び用量は、「アモキサピンとして、1日25～75mgを1～数回に分割経口投与する。効果不十分と判断される場合には1日量150mg、症状が特に重篤な場合には1日300mgまで増量することもある。」である。

○ 上記の評価結果について国立医薬品食品衛生研究所に意見を求めたところ、「N-ニトロソアモキサピンが発がん性を有すると仮定した場合の発がんリスクの程度を構造類似物に基づき検討することは、検討方法として否定するものではない。構造類似物の選択法について確立した手法は存在しないが、本物質においては構造類似化合物（N-ニトロソピペラジン構造を持つニトロソアミン類）の中で最も値が低くかつ信頼性の高いTD₅₀値を使用して発がんリスクの計算を行っており、妥当な評価と考えられる。」との意見であった。

4. 海外におけるこれまでの対応

- 本剤の製造販売業者は、本邦以外では本剤を製造販売していない。
- 海外のアモキサピン製剤について、ニトロソアミン類が検出されたとの情報や、それを受けて製造販売業者や海外規制当局が措置を行ったとの情報は現時点で確認されていない。

5. その他参考情報

○ 本剤の年間使用患者数（2021年）は、製造販売業者による算出に基づく、約87,000人と推定される。

- 独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「PMDA」という。）発足時（2004年4月）から2022年10月13日時点で、本剤でがんに関連する国内副作用症例報告^{※4、※5}が12件報告されているが、いずれも因果関係は明確でない。

※4：ICH 国際医薬用語集 MedDRA/J の器官別大分類（SOC）「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」に該当する事象

※5：医薬品医療機器等法第68条の10に基づく副作用等報告

- PMDA発足時（2004年4月）から2022年10月13日時点で、PMDAに報告されたアモキサピン製剤の研究報告^{※5}のうち、発がんに関連するものは0件であった。

事務連絡
令和4年9月1日

各都道府県衛生主管部（局） 御中

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課

厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課

アモキサピン製剤におけるニトロソアミン類の検出への対応について

今般、アモキサピン製剤の製造販売業者から、同製剤中においてニトロソアミン類に分類される化学物質（N-ニトロソアモキサピン）が検出された旨の報告がありました。

下記の事項について、ご了知いただきますようお願いいたします。

記

1. N-ニトロソアモキサピンについて

N-ニトロソアモキサピンは、アモキサピン製剤の有効成分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。一般的に、ニトロソアミン類は発がん性を有する可能性があります。N-ニトロソアモキサピンが発がん性を有するかは不明です。N-ニトロソアモキサピン生成の詳細な原因については、現在、製造販売業者により調査が進められているところです。

2. アモキサピン製剤を服用している方等への対応について

アモキサピン製剤の製造販売業者は、同剤の急激な減量又は服用の中止により離脱症状があらわれることがあること、一方で、N-ニトロソアモキサピンによる発がんリスクを完全に否定することはできないことを踏まえ、一定の経過

措置期間を設けたうえで同剤を自主回収する予定としています。

同剤は、三環系抗うつ剤であり、服用の中止により離脱症状等を生じる可能性があります。そのため、医療機関等に対しては、患者自身の自己の判断のみにより服用を中止しないよう説明いただきたいこと、また、現在アモキサピン製剤を服用している患者には他の治療選択肢について医師又は薬剤師より説明いただくよう周知方お願いいたします。なお、当該対応については、今後も最新の知見等に基づき、必要に応じて見直しを行うこととしています。また、製造販売業者においても、今後新規の患者への本製品の使用を控えるとともに、本製品を使用中の患者においては、他の抗うつ薬等への切り替えを検討するよう呼び掛けていることを申し添えます。

3. 想定される健康被害のリスクについて

さらに、現在、製造販売業者において安全性の評価が行われており、評価の結果については、まとも次第お知らせする予定です。

参考情報：

本邦で販売されているアモキサピン製剤（令和4年9月1日現在）

- ・アモキサピンカプセル 10mg、同カプセル 25mg、同カプセル 50mg、同細粒 10%

以上

アモキシサピン製剤における N-ニトロソアモキシサピンの検出
及び発がん性リスクに関する評価報告書

2022 年 10 月 21 日
ファイザー株式会社

ファイザー社にて実施中のニトロソアミン類の定量試験において、アモキシサンカプセル 10mg、同カプセル 25mg、同カプセル 50mg、同細粒 10%（以下、アモキシサピン製剤または本製品）にニトロソアミン類である N-ニトロソアモキシサピンが検出されました。本報告書にて、アモキシサピン製剤における N-ニトロソアモキシサピンに関する定量試験の結果、及び発がん性リスクに関する弊社評価を報告します。

1. 対象製品、承認日等

製品名	承認年月日	承認番号
アモキシサンカプセル 10mg	1980 年 6 月 10 日	15500AMZ00853000
アモキシサンカプセル 25mg	1980 年 6 月 10 日	15500AMZ00854000
アモキシサンカプセル 50mg	1980 年 6 月 10 日	15500AMZ00855000
アモキシサン細粒 10%	1987 年 2 月 23 日	16200AMZ00207000

2. 調査の背景

本調査は、令和 3 年 10 月 8 日付薬生薬審発 1008 第 1 号、薬生安発 1008 第 1 号、薬生監麻発 1008 第 1 号「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」に基づき、アモキシサピン製剤におけるニトロソアミン類の検出のリスクを評価するため実施しました。

3. 調査結果

3-1. アモキシサピン製剤におけるニトロソアミン類（N-ニトロソアモキシサピン）の定量試験結果

試験サンプルは、アモキシサピン製剤の全ての剤形からニトロソアミン類の量を経時的に評価するために、有効期限の全範囲を網羅するようにサンプリングを行いました（例：有効期間の初期、中期、終期）。その結果、以下の 10 ロットをサンプリングし、定量試験を実施しました。

表 1. 試験実施対象としたアモキシサピン製剤一覧

No.	製品名	製造年月日
1	アモキシサン細粒 10%	2019 年 9 月 13 日
2	アモキシサン細粒 10%	2020 年 5 月 15 日
3	アモキシサン細粒 10%	2021 年 7 月 16 日
4	アモキシサンカプセル 10mg	2021 年 2 月 13 日
5	アモキシサンカプセル 10mg	2020 年 6 月 4 日
6	アモキシサンカプセル 10mg	2019 年 4 月 19 日
7	アモキシサンカプセル 10mg	2019 年 1 月 2 日

No.	製品名	製造年月日
8	アモキサピンカプセル 10mg	2019年1月2日
9	アモキサピンカプセル 25mg	2019年1月28日
10	アモキサピンカプセル 50mg	2019年2月25日

表 2. 定量試験の結果

No.	製品名 (規格)	製造年月日	使用期限	N-ニトロソアモキサピン 検出量 (ppm)
1	細粒 10%	2019年9月13日	2022年8月	0.93
2	細粒 10%	2020年5月15日	2023年4月	1.36
3	細粒 10%	2021年7月16日	2024年6月	0.33
4	カプセル 10mg	2021年2月13日	2024年1月	0.45
5	カプセル 10mg	2020年6月4日	2023年5月	0.40
6	カプセル 10mg	2019年4月19日	2022年3月	0.98
7	カプセル 10mg	2019年1月2日	2021年12月	2.13
8	カプセル 10mg	2019年1月2日	2021年12月	2.43
9	カプセル 25mg	2019年1月28日	2021年12月	0.65
10	カプセル 50mg	2019年2月25日	2022年1月	0.45

3-2. ニトロソアミン類 (N-ニトロソアモキサピン) の発生原因

N-ニトロソアモキサピンは、アモキサピン製剤の有効成分であるアモキサピンの骨格中に含まれる反応性の高い二級アミンが、製造工程で残渣した残留亜硝酸塩 (ニトロソ化剤) と反応することにより発生する可能性があると考えました (図 1)。

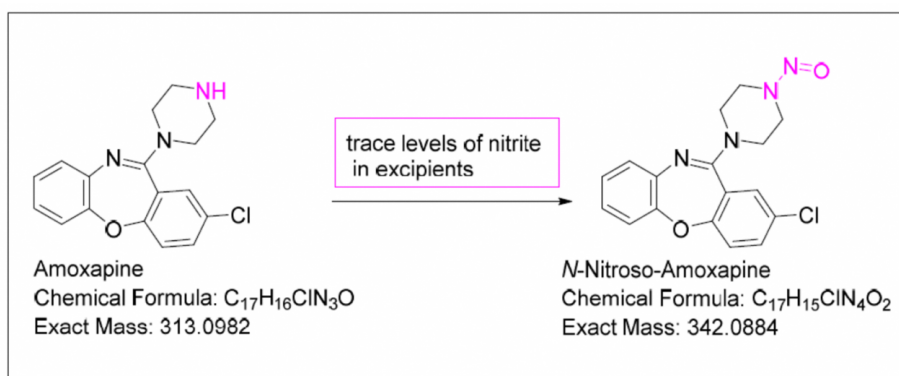


図 1. アモキサピン及びN-ニトロソアモキサピンの化学構造

4. N-ニトロソアモキサピンにおける発がん性のリスク

4-1. N-ニトロソアモキサピンの1日許容摂取量の根拠

N-ニトロソアモキサピンは新規のニトロソアミン類であることを確認しています。細菌を用いた変異原性試験により代謝活性化系（Phenobarbital-5,6 Benzoflavone誘導ラット肝S9）存在下の*Salmonella typhimurium* (TA1535) において変異原性陽性の成績が得られています。また、非臨床がん原性試験等は実施していないため動物による発がん性の有無は不明です。なお、現時点で、N-ニトロソアモキサピンが発がん性を有すると仮定した場合の1日許容摂取量（以下、推定ADI）を検討するための直接的なデータはありません。そこで、参照化合物として、N-ニトロソアモキサピンと同じ図2に示すニトロソアミン構造を有し、がん原性試験データが公表されている構造類似化合物として、N-ニトロソピペラジン構造を含む8種のN-ニトロソアミン類の構造とTD₅₀値を参考にしました。これら8種のN-ニトロソアミン類のTD₅₀値は0.140から34.6 mg/kg/dayの範囲でした。この中より最も値が低くかつ信頼性の高い1,2,6-trimethyl-4-nitrosopiperazine（CAS 75881-18-4）（図3）のTD₅₀値（0.153 mg/kg/day）をもとに、推定ADIを算出することとしました。なお、1-Methyl-4-nitrosopiperazineのTD₅₀値（0.140 mg/kg/day）は、1用量でのがん原性試験で100%の腫瘍発生率が観察されたことに基づいており信頼できるTD₅₀ではないことから、推定ADIの算出には用いませんでした。

上記の検討を踏まえ、ファイザー社は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ガイドライン（以下、「ICH M7 (R1)」とする）に基づき、TD₅₀値から直接外挿してN-ニトロソアモキサピンの推定ADIを153 ng/dayと算出しました。

（計算式）

$$0.153 \text{ mg/kg/day} \div 50,000 * \times 50 \text{ kg (ヒトの体重を 50 kg と仮定)} = 0.153 \times 10^{-3} \text{ mg/day} = 153 \text{ ng/day}$$

*：10万分の1（すなわち、生涯許容リスクレベル）の確率への直線外挿は、単純にTD₅₀値を50,000で除すことで実施できる（ICH M7 (R1)）

なお、下記に示す参考文献の表8（Structural Group 10）に、弊社での推定ADIの算出にあたり、考慮されたニトロソアミン類、およびその発がん性リスクの概要が示されています。

（参考文献：Krista L. Dobo, et al., Practical and Science-Based Strategy for Establishing Acceptable Intakes for Drug Product N-Nitrosamine Impurities, Chem. Res. Toxicol. 2022, 35(3), 475–489）

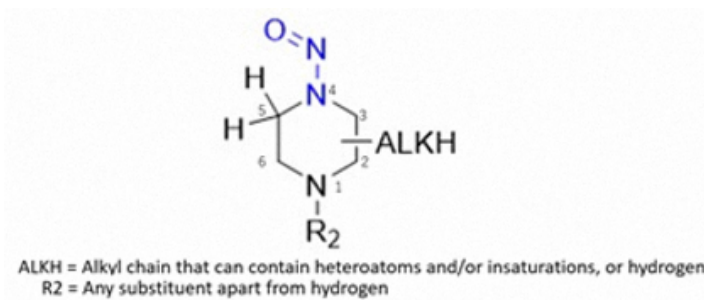


図2. 関連するニトロソアミン構造

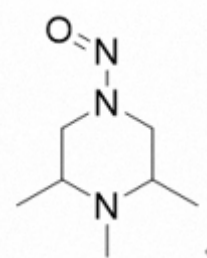


図3. 1,2,6-trimethyl-4-nitrosopiperazine

4-2. N-ニトロソアモキサピンにおける発がん性のリスク

アモキサピン製剤は長期間の投与も想定されることから、複数の製剤ロットが使用されることを考慮し、定量試験においてサンプリングされたロット毎の N-ニトロソアモキサピンの検出量の平均値を算出し、前項で設定した推定 ADI から N-ニトロソアモキサピンが発がん性を有すると仮定した場合のアモキサピン製剤の発がん性リスクを算出しました。サンプリングされた 10 ロットの検出量の平均値は 1.01ppm であり、アモキサピン製剤の国内における承認用量（本邦におけるアモキサピン製剤の用法及び用量は「アモキサピンとして、1 日 25～75 mg を 1～数回に分割経口投与する。効果不十分と判断される場合には 1 日量 150 mg、症状が特に重篤な場合には 1 日 300mg まで増量することもある。」である）を一生涯 70 年間毎日服用したときの理論上の発がんリスクは、75 mg 投与では 0.50×10^{-5} 、300 mg 投与では 1.98×10^{-5} と推定されます。これは、75 mg 投与ではおよそ 20 万人に 1 人が、300 mg 投与ではおよそ 5 万人に 1 人が一生涯（70 年間）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します。

（定量試験でサンプリングされた10ロットのN-ニトロソアモキサピンの検出量の平均値）

1.01ppm

（1日75 mgを投与した場合）

$1.01\text{ppm} \times 75\text{ mg} / 153\text{ ng} \times 10^{-5} = 0.50 \times 10^{-5}$ （10万人当たり0.50人、200,000人に1人）

（1日300 mg *を投与した場合）

$1.01\text{ppm} \times 300\text{ mg} / 153\text{ ng} \times 10^{-5} = 1.98 \times 10^{-5}$ （10万人当たり1.98人、50,505人に1人）

*：アモキサピン製剤において300 mg/日を処方されている患者は、本製品を処方されていると推定された患者の内、約1%と推定（株式会社JMDCからのデータをもとに算出（データ抽出期間：2020年12月～2021年10月））

4-3. 有害事象の状況

弊社の安全性データベースから国内症例を検索した結果、2022年10月13日時点で、アモキサピン製剤の使用とがんとの関連性は明確ではありませんが副作用*が疑われる疾病等として乳癌、肺の悪性新生物が各3件、女性乳癌が2件、褐色細胞腫、脾臓辺縁帯リンパ腫、骨転移および前立腺癌各1件を報告しています。いずれの事象も因果関係は不明です。

なお、国内において40年以上市販されている本製品に関して、これまでに得られている安全性情報からは、新たな安全性に関する知見は確認されていません。

*：医薬品医療機器等法第 68 条の 10 に基づく副作用等報告

5. 弊社における今後の対応

以上の評価結果から、弊社としてはアモキサピン製剤について以下の対応を実施、または実施予定としています。

- 現時点で弊社が得ている安全性情報からは、アモキサピン製剤に対する新たな安全性への懸念などは認められていません。しかし、本製品の長期的服用による発がん性リスクは払拭できないため、安全性を優先した措置を取ることとし、2022年8月時点で使用期限を超えていない全てのアモキサピン製剤の自主回収を行う予定です（2023年2月の自主回収着手を予定）。
- ただし、アモキサピン製剤は急激な減量ないし投与の中止により、情動不安、悪寒、錯乱等の離脱症状が発現することが知られていることから、そのリスクを考慮し、使用中の患者が適切に他の治療薬に切り替えられるように6ヵ月程度の移行期間を設定しました。2022年8月末以降、医療機関・保険薬局等の医療関係者に、患者への新規処方を控えていただくこと、アモキサピン製剤を使用中の患者に対して離脱症状を考慮して他の治療へ変更いただくことを説明し、ご協力をいただいているところです。
- なお、この移行期間においては投与量の漸減が想定されること、また、N-ニトロソアモキサピンが発がん性を有すると仮定した場合、通常1日最高用量である75 mg/日における生涯発がんリスクは、サンプリングされたロットの検出量の平均値を用いたリスク評価においてICH M7 (R1)で発がんリスクがあるとされる10万分の1よりも低いことから、離脱症状の発現を考慮した移行期間にアモキサピン製剤の投与を継続することによる患者の安全性リスクは受容できるものと考えています。
- 今後出荷予定のアモキサピン製剤（最大全14ロットの出荷を予定）については、モニタリングの観点からN-ニトロソアモキサピンに関する定量試験を実施する予定です。定量試験の結果が得られるまでには時間を要するため、一部のロットは、定量試験の結果を待たずに出荷を行うこととなりますが、アモキサピン製剤の急激な減量ないし投与の中止による離脱症状のリスクを考慮するとやむを得ないものと考えています。現在のところ2023年1月の出荷予定のロット以降、定量試験を実施した後の出荷を行う予定です。なお、これらのアモキサピン製剤も自主回収の対象となります。

以上