

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

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>