

アモキシサンカプセル、同細粒
ニトロソアミン化合物検出による他製品への切り替えのお願い
限定出荷および自主回収予定のお知らせ

謹啓 時下ますますご清栄のこととお慶び申し上げます。平素は弊社並びに弊社製品に格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

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。

また、患者様の本製品から他の抗うつ薬等への切り替えまでの間は弊社からは限定出荷^{注)}とさせていただき、その後、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いては、決定次第改めてご案内申し上げます。

製薬会社としての重要な使命であります医薬品の安定供給が確保できず、貴学会会員の皆様、患者様に多大なご迷惑をお掛けいたしますことを、深くお詫び申し上げます。

何卒事情をご理解の上、ご協力を賜ります様、よろしくお願い申し上げます。

謹白

記

【対象製品】

製品名	包装	統一商品コード	出荷量の状況・ 弊社の対応状況 ^{注)}	今後の弊社対応
アモキシサン カプセル 10 mg	100 カプセル (PTP)	114-55430-7	A：出荷量通常 ②限定出荷 (自社の事情)	2023年2月より自主 回収を予定しており ます。 弊社の対応、ご協力 依頼事項につきましては、 別紙をご参照 ください。
アモキシサン カプセル 25 mg	100 カプセル (PTP)	114-55400-0		
	1000 カプセル (瓶)	114-55420-8		
アモキシサン カプセル 50 mg	100 カプセル (PTP)	114-55380-5		
アモキシサン 細粒 10%	100g (瓶)	114-55370-6		

注) 日本製薬団体連合会より 2022年4月12日付で発出された日薬連発第297号「医療用医薬品の供給状況に関する用語の定義と今後の情報提供について」に基づき記載しております。

【本件に関するお問い合わせ先】

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。

アモキシサン問い合わせ専用窓口 電話番号：0120-070-750

(9:00-17:30 土・日・祝日及び弊社会社休日を除く)

また、以下、弊社Webサイト等を通じてもご案内しております。

- メディカルインフォメーション：<https://www.pfizermedicalinformation.jp>
- 供給関連情報：<https://www.supply-info-pfizerpro.jp/>

以上

<別紙>

【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。

今般、アモキサシカプセル及び細粒（以下、本製品）に、主成分であるアモキサシピンに由来するニトロソアミン（N-ニトロソアモキサシピン）が検出されました。原因は、アモキサシ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。

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のための一定の期間を経て、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。

1) : U.S Food & Drugs Association Information about Nitrosamine Impurities in Medications

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/information-about-nitrosamine-impurities-medications>

【危惧される健康被害】

N-ニトロアモキサシピンは、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-ニトロアモキサシピンの基準が設定されています。

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。

1) ICH-M7（R1）：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

2) ある特定の発がん性物質を規定される量で摂取した場合に、10万人に1人がその物質が原因で生涯に発がんするであろうリスクを意味しています。ファイザーではこのリスクを踏まえて社内基準（N-ニトロアモキサシピンの規定量）を設定しました。

（次ページに続く）

<別紙（続き）>

【今後の患者様への本製品のご処方につきまして】

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））

8. 重要な基本的注意

- 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。

【先生方へのお願い】

<処方元の先生方へのお願い>

- 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。

<薬剤師の先生方へのお願い>

- 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きますとともに、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）

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。
- 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。

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

分類	一般名
三環系抗うつ薬 (TCA)	<ul style="list-style-type: none"> ・クロミプラミン塩酸塩 ・フルトリプチリン塩酸塩 ・アミトリプチリン塩酸塩 ・イミプラミン塩酸塩 ・トリミプラミンマレイン酸塩 ・ロフェプラミン塩酸塩 ・ドスレピン塩酸塩
四環系抗うつ薬	<ul style="list-style-type: none"> ・ミアンセリン塩酸塩 ・マプロチリン塩酸塩 ・セチプチリンマレイン酸塩
SSRI (選択的セロトニン再取り込み阻害薬)	<ul style="list-style-type: none"> ・エスタロプラムシウ酸塩 ・セルトラリン塩酸塩 ・パロキセチン塩酸塩水和物 ・フルボキサミンマレイン酸塩
SNRI (セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬)	<ul style="list-style-type: none"> ・デュロキセチン塩酸塩 ・ベンラファキシン塩酸塩 ・ミルナシプラン塩酸塩
NaSSA (ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬)	<ul style="list-style-type: none"> ・ミルタザピン
S-RIM (セロトニン再取り込み/セロトニン受容体モジュレーター)	<ul style="list-style-type: none"> ・ボルチオキセチン臭化水素酸塩
その他	<ul style="list-style-type: none"> ・トラゾドン塩酸塩
ベンザミド系抗精神病薬	<ul style="list-style-type: none"> ・スルピリド
DPA (ドパミン受容体部分作動薬)	<ul style="list-style-type: none"> ・アリピプラゾール

2022年7月時点

島田 和幸 ほか：“40 抗精神病薬、抗うつ薬、その他” 今日の治療薬2022 44 南江堂：849, 2022 より作成