

2023 年 2 月

一般社団法人 日本泌尿器科学会 御中

ファイザー株式会社
代表取締役社長
原田 明久

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。

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たことを踏まえ、2022 年 8 月より、医療関係者の先生方におかれましては、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対し、他の抗うつ薬等への切り替えにご協力をいただいております。本件にご協力をいただいておりますこと、改めて深く御礼申し上げます。

今後、2023 年 2 月中旬または下旬に本製品の自主回収を着手するとともに、出荷を停止する予定です。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、貴学会会員の先生方、患者様とご家族の皆様に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 [※]	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 月中旬～下旬に自主回収の着手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サイト等を通じての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>

【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、「離脱症状」のリスクをできる限り減らすため、自主回収の着手までは弊社より本製品の出荷を継続いたします。

(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等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月中旬または下旬に、2022年8月時点で使用期限を超えていない全ての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。

(次ページに続く)

<別紙（続き）>

【想定される発がん性リスクについて】

本製品のN-ニトロソアモキサピンに対する発がん性リスクについては、2022年10月25日に開催された令和4年度第17回薬事・食品衛生審議会(医薬品等安全対策部会安全対策調査会、以下、安全対策調査会)においてご確認をいただきました。その結果を踏まえ、2022年11月9日に厚生労働省より発がん性のリスクに関し「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」（以下、事務連絡）が発出されております。

<事務連絡の内容（抜粋）>

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、これを受けて同剤の製造販売業者（注：弊社となります）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。

- 令和4年9月1日に発出した事務連絡「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」でお示ししたとおり、アモキサピン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、現在アモキサピン製剤を服用している患者には、自己の判断のみにより服用を中止しないようご説明をお願いいたします。また、同剤は自主回収及び出荷停止予定であることを踏まえ、他の治療選択肢についてもご説明をお願いいたします。
- N-ニトロソアモキサピンの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、アモキサピン製剤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。
- 医療関係者の皆様におかれましては、本内容についてご留意の上、アモキサピン製剤を服用された方から相談を受けた場合等の参考としていただきますようお願いいたします。

※ 令和4年11月9日付 事務連絡:こちらのURLにも掲載されています>> <https://www.pmda.go.jp/files/000248844.pdf>

【今後の弊社の対応につきまして】

安全対策調査会でのご確認の結果、および事務連絡を踏まえ、弊社は引き続き以下の対応を進めてまいります。

- 評価報告書に記載の通り、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ないものの、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本製品の自主回収を行う予定です。（2023年2月中旬または下旬の自主回収着手を予定）
- 本製品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、使用中の患者様が適切に他の治療薬に切り替えられるように2022年8月から6ヵ月程度の移行期間を設定させていただき、この期間は製品の出荷を継続することといたしました。2022年8月末以降、医療関係者様のご協力をいただきながら、引き続き、アモキサピン製剤を使用中の患者様に対して離脱症状を考慮して他の治療へ変更を勧めさせていただいております。
- 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75mg/日における生涯発がんリスクは、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本製品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おります。

本邦で使用す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)	・クロミプラミン塩酸塩 ・ノ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	・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込み阻害薬)	・エスシタロプラムシュウ酸塩 ・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込み阻害薬)	・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)	・ミルタザピン
S-RIM (セロトニン再取込み/セロトニン受容体モジュレー ター)	・ボルチオキセチン臭化水素酸塩
その他	・トラゾドン塩酸塩
ベンザミド系抗精神病薬	・スルピリド
DPA (ドパミン受容体部分作動薬)	・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