

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。