

2023年2月

医療関係者 各位

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 自主回収（クラスⅡ）及び出荷停止のお詫びとお願い

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、医療関係者の皆様におかれましては、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こと、改めて、深く御礼申し上げます。

先般ご案内しておりましたとおり、本製品の自主回収（クラスⅡ）を2023年2月22日（水）より着手することといたしました。また、回収着手と合わせ、本製品の弊社からの出荷を停止させていただきますことを合わせてご案内申し上げます。

この度は、医療関係者、患者様にご迷惑をおかけすることとなり、心よりお詫び申し上げますとともに、何卒、本製品の自主回収にご協力賜りますよう、よろしくお願い申し上げます。

謹白

記

【回収対象製品】

製品名	包装	統一商品コード	回収対象	今後の弊社対応 ^{注)}
アモキシサン カプセル 10 mg	100 カプセル (PTP)	114-55430-7	2022年8月時点で 使用期限を超えてい ない全ての本製品 (詳細は、別紙2を ご参照下さい)	D：出荷停止
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。

【これまでの経緯・本事象により想定される健康被害・回収理由】

別紙1をご参照ください。

【卸様から弊社への回収期限】

2023年5月26日（金）（医療関係者様から卸様への回収期限は、納入卸様へご確認ください）

【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1（これまでの経緯・本事象により想定される健康被害・回収理由）>

1. これまでの経緯

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」が発出されております。

弊社の調査において、本製品の有効成分であるアモキサピンに由来するニトロソアミン（N-ニトロソアモキサピン）が、弊社が設定した基準を超えて検出されました。これを踏まえ、厚生労働省及び関連学会にご報告の上、本製品の自主回収が必要であるものの、本製品が三環系抗うつ薬であり、服用の中止により離脱症状等を生じる可能性があることから、自主回収に先立ち本製品の新規の患者様への使用を控えていただくとともに、既存の患者様においても他の抗うつ薬への処方切り替えていただくなどの対応について、2022年8月末より医療関係者の皆様へご協力をいただいております。加えて、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、弊社からの出荷を停止する予定であることをご案内しております。

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>

2. 本事象により想定される健康被害

N-ニトロアモキサピンは、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してされています。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）摂取量を超えないことが推奨されております。

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、本製品 75mg または 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します²⁾。

本製品は国内における販売期間から、約 40 年が最長の投与期間であり、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。

そのため、現時点において患者様への重篤な健康被害のおそれはないと考えております。

（※）本邦における本製品の用法及び用量は「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 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。」です。

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。

3. 回収理由

本邦における使用実態及び本製品使用に関するリスク分析結果を踏まえますと、本製品を一定期間投与した場合での生涯における発がん性のリスクは低く、重篤な健康被害のおそれはないと考えておりますが、本製品の患者様の投与期間を考慮した場合、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ません。また、本製品においてニトロソアミン類（N-ニトロソアモキサピン）が検出されたことに伴い、2022年8月末より医療関係者の皆様へ自主回収の予定をご案内し、本製品から他の抗うつ薬への処方切り替えについてご協力をいただきました。

今般の本製品の需要状況を踏まえ、2023年2月22日（水）より本製品の自主回収に着手することとし、合わせて弊社からの出荷を停止することといたしました。

<参考>

N-ニトロソアモキサピンに関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)にて確認されました。その後、厚生労働省から事務連絡が発出されております。

※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)

資料 (URL : https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_28762.html)

議事録 (URL : https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_29807.html)

※令和4年11月9日付 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

事務連絡 (URL : <https://www.pmda.go.jp/files/000248844.pdf>)

<別紙2 (回収対象) >

2022年8月時点で使用期限を超えていない全ての本製品 (2023年1月末時点の出荷状況を記載)

● **アモキシサンカプセル 10 mg (包装単位 : 100 カプセル (PTP))**

製造番号	使用期限	卸への出荷開始年月日
DR1267	2022年8月	2020年7月29日
DY1064	2022年11月	2020年9月15日
EG8278	2023年1月	2020年12月2日
EK9658	2023年1月	2021年2月8日
EP4196	2023年5月	2021年4月6日
EW6063	2023年5月	2021年7月1日
FE0833	2023年5月	2021年9月9日
FE0838	2024年1月	2021年11月9日
FM5177	2024年1月	2022年1月18日
FP1158	2024年2月	2022年3月25日
GC2719	2024年7月	2022年6月7日
GE5757	2024年9月	2022年8月4日
GL7527	2024年9月	2022年11月1日
GM4502	2025年1月	未出荷

● **アモキシサンカプセル 25 mg (包装単位 : 100 カプセル (PTP))**

製造番号	使用期限	卸への出荷開始年月日
DL2588	2022年9月	2020年4月24日
DN8981	2022年9月	2020年6月11日
DW3706	2022年10月	2020年7月30日
DX6261	2022年10月	2020年9月1日
ED2805	2022年11月	2020年10月7日
EE6642	2022年11月	2020年11月19日
EH2776	2023年2月	2021年1月6日
EK7516	2023年2月	2021年2月16日
EM8564	2023年6月	2021年3月16日
ET4140	2023年7月	2021年5月7日
EW2701	2023年7月	2021年6月18日
EY1870	2023年11月	2021年7月9日
FA6596	2023年11月	2021年9月9日
FD7329	2023年11月	2021年10月20日
FF6980	2024年3月	2021年11月5日
FF6985	2024年3月	2021年12月17日
FN5187	2024年5月	2022年2月1日
FR7298	2024年6月	2022年4月1日
FT7468	2024年6月	2022年5月10日
GC3806	2024年10月	2022年6月28日
GE3620	2024年10月	2022年8月1日
GG1446	2024年11月	2022年9月2日
GL0685	2025年5月	2022年10月21日
GL0686	2025年5月	2022年11月1日

● **アモキシサンカプセル 25 mg (包装単位 : 1000 カプセル (瓶))**

製造番号	使用期限	卸への出荷開始年月日
EG0310	2023年2月	2020年12月15日
FG8508	2024年4月	2021年10月18日
GF4959	2024年10月	2022年9月1日
GH8433	2024年11月	2022年9月30日

● **アモキシサンカプセル 50 mg (包装単位：100 カプセル (PTP))**

製造番号	使用期限	卸への出荷開始年月日
DL0585	2022年9月	2020年4月10日
DL0587	2022年9月	2020年5月12日
DM7550	2022年9月	2020年7月13日
DW3709	2023年2月	2020年8月6日
DX6270	2023年2月	2020年9月29日
ED2797	2023年2月	2020年11月2日
EG4340	2023年3月	2020年12月14日
EH2775	2023年3月	2021年1月20日
EJ6028	2023年3月	2021年3月1日
EM8574	2023年6月	2021年3月23日
ET4138	2023年6月	2021年5月12日
EW6066	2023年6月	2021年6月2日
EY1866	2023年8月	2021年7月13日
FE5530	2024年2月	2021年8月25日
FE5531	2024年2月	2021年10月1日
FE5532	2024年2月	2021年11月4日
FL7802	2024年5月	2021年12月8日
FM5176	2024年5月	2022年1月25日
FN5186	2024年5月	2022年3月1日
FT7469	2024年7月	2022年4月13日
GC2152	2024年7月	2022年5月13日
GC2240	2024年7月	2022年6月15日
GE5756	2024年12月	2022年7月26日
GF0882	2024年12月	2022年8月29日
GG1447	2024年12月	2022年9月30日
GL9223	2025年6月	未出荷
GL9224	2025年6月	未出荷
GM8840	2025年6月	未出荷

● **アモキシサン細粒 10% (包装単位：100g (瓶))**

製造番号	使用期限	卸への出荷開始年月日
19J01A	2022年8月	2019年12月6日
19J02A	2022年8月	2020年2月27日
20A01A	2022年12月	2020年4月1日
20A02A	2022年12月	2020年7月6日
20E01A	2023年4月	2020年9月1日
20E02A	2023年4月	2020年10月20日
20L01A	2023年10月	2021年1月28日
20L02A	2023年10月	2021年4月6日
21C01A	2024年2月	2021年6月21日
21C02A	2024年2月	2021年8月6日
21G01A	2024年6月	2021年10月26日
21G02A	2024年6月	2022年1月6日
21M01A	2024年11月	2022年3月23日
21M02A	2024年11月	2022年5月23日
22F01A	2025年5月	2022年8月9日
22F02A	2025年5月	未出荷

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込み阻害薬)	<ul style="list-style-type: none"> ・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)	<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 (ドバ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