

アモキシサピン製剤におけるN-ニトロソアモキシサピンの検出
及び発がん性リスクに関する評価報告書

2022年10月21日
ファイザー株式会社

ファイザー社にて実施中のニトロソアミン類の定量試験において、アモキシサンカプセル 10mg、同カプセル 25mg、同カプセル 50mg、同細粒 10%（以下、アモキシサピン製剤または本製品）にニトロソアミン類である N-ニトロソアモキシサピンが検出されました。本報告書にて、アモキシサピン製剤における N-ニトロソアモキシサピンに関する定量試験の結果、及び発がん性リスクに関する弊社評価を報告します。

1. 対象製品、承認日等

製品名	承認年月日	承認番号
アモキシサンカプセル 10mg	1980年6月10日	15500AMZ00853000
アモキシサンカプセル 25mg	1980年6月10日	15500AMZ00854000
アモキシサンカプセル 50mg	1980年6月10日	15500AMZ00855000
アモキシサン細粒 10%	1987年2月23日	16200AMZ00207000

2. 調査の背景

本調査は、令和3年10月8日付薬生薬審発 1008 第1号、薬生安発 1008 第1号、薬生監麻発 1008 第1号「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」に基づき、アモキシサピン製剤におけるニトロソアミン類の検出のリスクを評価するため実施しました。

3. 調査結果

3-1. アモキシサピン製剤におけるニトロソアミン類（N-ニトロソアモキシサピン）の定量試験結果

試験サンプルは、アモキシサピン製剤の全ての剤形からニトロソアミン類の量を経時的に評価するために、有効期限の全範囲を網羅するようにサンプリングを行いました（例：有効期間の初期、中期、終期）。その結果、以下の10ロットをサンプリングし、定量試験を実施しました。

表1. 試験実施対象としたアモキシサピン製剤一覧

No.	製品名	製造年月日
1	アモキシサン細粒 10%	2019年9月13日
2	アモキシサン細粒 10%	2020年5月15日
3	アモキシサン細粒 10%	2021年7月16日
4	アモキシサンカプセル 10mg	2021年2月13日
5	アモキシサンカプセル 10mg	2020年6月4日
6	アモキシサンカプセル 10mg	2019年4月19日
7	アモキシサンカプセル 10mg	2019年1月2日

No.	製品名	製造年月日
8	アモキサピンカプセル 10mg	2019年1月2日
9	アモキサピンカプセル 25mg	2019年1月28日
10	アモキサピンカプセル 50mg	2019年2月25日

表 2. 定量試験の結果

No.	製品名 (規格)	製造年月日	使用期限	N-ニトロソアモキサピン 検出量 (ppm)
1	細粒 10%	2019年9月13日	2022年8月	0.93
2	細粒 10%	2020年5月15日	2023年4月	1.36
3	細粒 10%	2021年7月16日	2024年6月	0.33
4	カプセル 10mg	2021年2月13日	2024年1月	0.45
5	カプセル 10mg	2020年6月4日	2023年5月	0.40
6	カプセル 10mg	2019年4月19日	2022年3月	0.98
7	カプセル 10mg	2019年1月2日	2021年12月	2.13
8	カプセル 10mg	2019年1月2日	2021年12月	2.43
9	カプセル 25mg	2019年1月28日	2021年12月	0.65
10	カプセル 50mg	2019年2月25日	2022年1月	0.45

3-2. ニトロソアミン類 (N-ニトロソアモキサピン) の発生原因

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であるアモキサピンの骨格中に含まれる反応性の高い二級アミンが、製造工程で残渣した残留亜硝酸塩 (ニトロソ化剤) と反応することにより発生する可能性があると考えました (図1)。

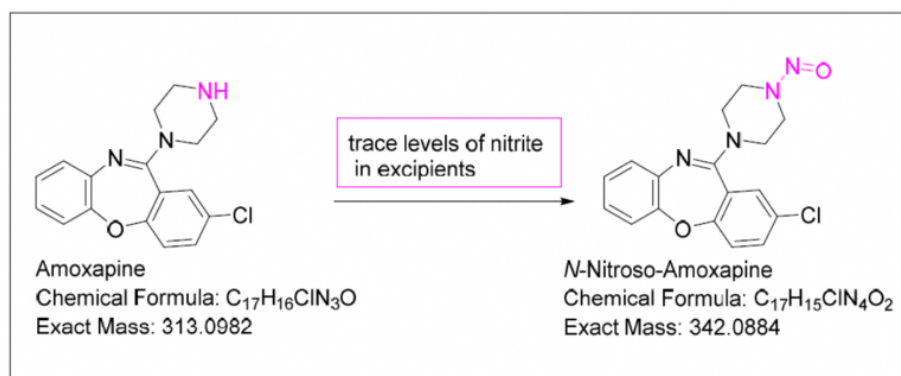


図 1. アモキサピン及びN-ニトロソアモキサピンの化学構造

4. N-ニトロソアモキサピンにおける発がん性のリスク

4-1. N-ニトロソアモキサピンの1日許容摂取量の根拠

N-ニトロソアモキサピンは新規のニトロソアミン類であることを確認しています。細菌を用いた変異原性試験により代謝活性化系（Phenobarbital-5,6 Benzoflavone誘導ラット肝S9）存在下の*Salmonella typhimurium* (TA1535) において変異原性陽性の成績が得られています。また、非臨床がん原性試験等は実施していないため動物による発がん性の有無は不明です。なお、現時点で、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1日許容摂取量（以下、推定ADI）を検討するための直接的なデータはありません。そこで、参照化合物として、N-ニトロソアモキサピンと同じ図2に示すニトロソアミン構造を有し、がん原性試験データが公表されている構造類似化合物として、N-ニトロソピペラジン構造を含む8種のN-ニトロソアミン類の構造とTD₅₀値を参考にしました。これら8種のN-ニトロソアミン類のTD₅₀値は0.140から34.6 mg/kg/dayの範囲でした。この中より最も値が低くかつ信頼性の高い1,2,6-trimethyl-4-nitrosopiperazine（CAS 75881-18-4）（図3）のTD₅₀値（0.153 mg/kg/day）をもとに、推定ADIを算出することとしました。なお、1-Methyl-4-nitrosopiperazineのTD₅₀値（0.140 mg/kg/day）は、1用量でのがん原性試験で100%の腫瘍発生率が観察されたことに基づいており信頼できるTD₅₀ではないことから、推定ADIの算出には用いませんでした。

上記の検討を踏まえ、ファイザー社は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（以下、「ICH M7 (R1)」とする）に基づき、TD₅₀値から直接外挿してN-ニトロソアモキサピンの推定ADIを153 ng/dayと算出しました。

（計算式）

$$0.153 \text{ mg/kg/day} \div 50,000 * \times 50 \text{ kg (ヒトの体重を 50 kg と仮定)} = 0.153 \times 10^{-3} \text{ mg/day} = 153 \text{ ng/day}$$

*：10万分の1（すなわち、生涯許容リスクレベル）の確率への直線外挿は、単純にTD₅₀値を50,000で除すことで実施できる（ICH M7 (R1)）

なお、下記に示す参考文献の表8（Structural Group 10）に、弊社での推定ADIの算出にあたり、考慮されたニトロソアミン類、およびその発がん性リスクの概要が示されています。

（参考文献：Krista L. Dobo, et al., Practical and Science-Based Strategy for Establishing Acceptable Intakes for Drug Product N-Nitrosamine Impurities, Chem. Res. Toxicol. 2022, 35(3), 475–489）

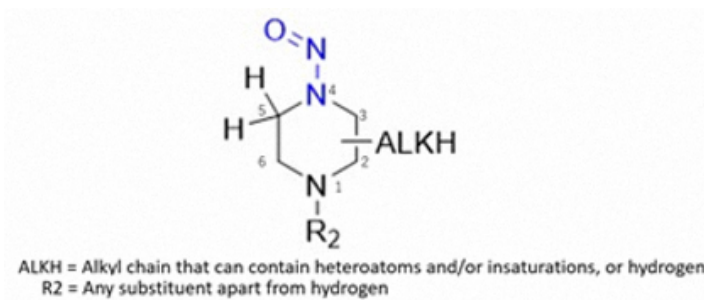


図2. 関連するニトロソアミン構造

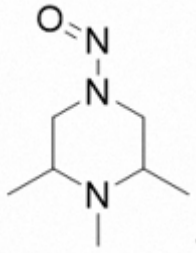


図3. 1,2,6-trimethyl-4-nitrosopiperazine

4-2. N-ニトロソアモキサピンにおける発がん性のリスク

アモキサピン製剤は長期間の投与も想定されることから、複数の製剤ロットが使用されることを考慮し、定量試験においてサンプリングされたロット毎の N-ニトロソアモキサピンの検出量の平均値を算出し、前項で設定した推定 ADI から 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アモキサピン製剤の発がん性リスクを算出しました。サンプリングされた 10 ロットの検出量の平均値は 1.01ppm であり、アモキサピン製剤の国内における承認用量（本邦におけるアモキサピン製剤の用法及び用量は「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 150 mg、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）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、75 mg 投与では 0.50×10^{-5} 、300 mg 投与では 1.98×10^{-5} と推定されます。これは、75 mg 投与ではおよそ 20 万人に 1 人が、300 mg 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します。

（定量試験でサンプリングされた10ロットのN-ニトロソアモキサピンの検出量の平均値）

1.01ppm

（1日75 mgを投与した場合）

$1.01\text{ppm} \times 75\text{ mg} / 153\text{ ng} \times 10^{-5} = 0.50 \times 10^{-5}$ （10万人当たり0.50人、200,000人に1人）

（1日300 mg *を投与した場合）

$1.01\text{ppm} \times 300\text{ mg} / 153\text{ ng} \times 10^{-5} = 1.98 \times 10^{-5}$ （10万人当たり1.98人、50,505人に1人）

*：アモキサピン製剤において300 mg/日を処方されている患者は、本製品を処方されていると推定された患者の内、約1%と推定（株式会社JMDCからのデータをもとに算出（データ抽出期間：2020年12月～2021年10月））

4-3. 有害事象の状況

弊社の安全性データベースから国内症例を検索した結果、2022年10月13日時点で、アモキサピン製剤の使用とがんとの関連性は明確ではありませんが副作用*が疑われる疾病等として乳癌、肺の悪性新生物が各3件、女性乳癌が2件、褐色細胞腫、脾臓辺縁帯リンパ腫、骨転移および前立腺癌各1件を報告しています。いずれの事象も因果関係は不明です。

なお、国内において40年以上市販されている本製品に関して、これまでに得られている安全性情報からは、新たな安全性に関する知見は確認されていません。

*：医薬品医療機器等法第 68 条の 10 に基づく副作用等報告

5. 弊社における今後の対応

以上の評価結果から、弊社としてはアモキサピン製剤について以下の対応を実施、または実施予定としています。

- ・ 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ません。しかし、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アモキサピン製剤の自主回収を行う予定です（2023年2月の自主回収着手を予定）。
- ・ ただし、アモキサピン製剤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、使用中の患者が適切に他の治療薬に切り替えられるように6ヵ月程度の移行期間を設定しました。2022年8月末以降、医療機関・保険薬局等の医療関係者に、患者への新規処方を控えていただくこと、アモキサピン製剤を使用中の患者に対して離脱症状を考慮して他の治療へ変更いただくことを説明し、ご協力をいただいているところです。
- ・ 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75 mg/日における生涯発がんリスクは、サンプリングされたロットの検出量の平均値を用いたリスク評価において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アモキサピン製剤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います。
- ・ 今後出荷予定のアモキサピン製剤（最大全14ロットの出荷を予定）については、モニタリングの観点からN-ニトロソアモキサピンに関する定量試験を実施する予定です。定量試験の結果が得られるまでには時間を要するため、一部のロットは、定量試験の結果を待たずに出荷を行うこととなりますが、アモキサピン製剤の急激な減量ないし投与の中止による離脱症状のリスクを考慮するとやむを得ないものと考えています。現在のところ2023年1月の出荷予定のロット以降、定量試験を実施した後の出荷を行う予定です。なお、これらのアモキサピン製剤も自主回収の対象となります。

以上