

医薬薬審発 0618 第 1 号
医薬安発 0618 第 1 号
医薬監麻発 0618 第 1 号
令和 6 年 6 月 18 日

各都道府県衛生主管部（局）長 御中

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）
厚生労働省医薬局医薬安全対策課長
（ 公 印 省 略 ）
厚生労働省医薬局監視指導・麻薬対策課長
（ 公 印 省 略 ）

医薬品に含まれるニトロソアミン類の体系的リスク評価手法に基づく
リスクコミュニケーションガイダンスについて

今般、令和 5 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）による「ニトロソアミン類の体系的リスク評価手法に基づくリスクコミュニケーションガイダンスの策定のための研究」（研究代表研究者：本間正充 国立医薬品食品衛生研究所長）において、医薬品へのニトロソアミン類の混入に対し、Carcinogenic Potency Categorization Approach に基づく発がん性リスク評価などの毒性学的観点から情報提供すべき項目の検討を行い、情報提供すべき項目の類型化と関係機関との連携方法等について整理したガイダンスが別添のとおり作成されたので、貴管下関係業者に対して周知願います。

また、製造販売業者に対し、本ガイダンスを踏まえた適切な対応について指導いただきますようお願いいたします。

医薬品に含まれるニトロソアミン類の体系的リスク評価手法に基づくリスクコミュニケーションガイドンス

第1 基本的事項

1 目的

医薬品へのニトロソアミン類の混入について、製造販売業者から医療現場等へのコミュニケーションに係るガイドンスを示すことにより、医療現場等へ迅速かつ適切な情報提供を行うことができる体制を製造販売業者が確保し、もって保健衛生の向上を図ることを目的とする。

2 適用範囲等

- (1) 本ガイドンスは、全ての医薬品の製造販売業者を対象とする。
- (2) 本ガイドンスは、「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」（令和3年10月8日付け薬生薬審発1008第1号、薬生安発1008第1号、薬生監麻発1008第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長、医薬安全対策課長及び監視指導・麻薬対策課長連名通知）において自主点検の対象とされる医薬品を対象とする。
- (3) 本ガイドンスにおいては、「ニトロソアミン類」とは、ニトロソ基がアミンに結合した化学構造を有する一群の化合物を表すものとする。

3 本ガイドンス制定の背景

2018年、バルサルタン製剤から発がんリスクが懸念されるN-ニトロソジメチルアミン（NDMA）が検出され、その後も、国内外において医薬品からニトロソアミン類が検出され、一部の製品が自主回収されている。これまでにニトロソアミン類の混入に係るリスクコミュニケーションについては、発がんリスクを算出するための毒性データが存在しないことが課題であり、国内外において体系的な手法は確立していなかった。

厚生労働省においては、個別に薬事審議会において健康影響評価を行い、医療現場におけるリスクコミュニケーションに資する情報の整理を行ってきたが、2023年7月に欧州医薬品庁（EMA）が、ニトロソアミン類の化合物特性から発がんリスクの高さを区分し、迅速かつ簡便なリスク評価を可能とするCarcinogenic Potency Categorization Approach（CPCA）を公表し¹⁾、本邦でもリスク評価手法としてCPCAが利用可能となった²⁾。このように、リスクコミュニケーションに関して体系立てて整理することが可能となったため、本ガイドンスを制定するに至った。

4 本ガイダンスの位置付け

本ガイダンスは、現時点での知見に基づき、限度値を超える医薬品へのニトロソアミン類の混入について、製造販売業者が医療現場等へ情報提供する際に考慮すべき事項等を示したものである。ただし、個々の医薬品の状況によっては更なる対応が必要となる場合があることに留意すること。なお、今後の新たな情報等に基づき、ガイダンスの改訂等が行われる場合がある。

第2 ニトロソアミン類の混入発生時の関係機関への報告・連携

限度値を超えるニトロソアミン類の混入が判明した際は、製造販売業者から厚生労働省へ報告を行い、厚生労働省との措置内容の協議・合意が得られた後に、速やかに医療機関等への情報提供を開始すること。関係機関との報告・連携については、以下の点に留意すること。

1 厚生労働省

報告は医薬局監視指導・麻薬対策課へ行うこと。報告に当たっては、「「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」に関する質疑応答集（Q & A）について」（令和4年12月22日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課、医薬安全対策課及び監視指導・麻薬対策課連名事務連絡）を参考にすること。なお、知事承認品目については、都道府県の薬務主管課へも併せて報告すること。

2 独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）

PMDA はホームページ上で、ニトロソアミン類について、関連通知や回収状況等を体系的にまとめて公開している。製造販売業者からの案内文書についてもホームページに掲載することとしているため、情報提供文書の確定後速やかにPMDA 安全性情報・企画管理部 リスクコミュニケーション推進課に掲載を依頼すること。

3 医療機関等

厚生労働省への報告及び措置内容の確定後、医療機関への情報提供文書を第3に従って作成すること。ただし、当該医薬品の臨床的位置付け及び代替品の有無等により影響が大きいと考えられる措置内容については、医療機関への情報提供文書の他に、プレスリリース、患者向け説明資料及びコールセンターの設置を検討すること。

4 関連学会等

当該医薬品が対象とする疾患の関連学会等に対しても情報提供を行い、医療関係者への周知に関する協力を相談することが望ましい。

第3 医療機関等へ情報提供すべき項目

情報提供文書には、以下の項目を含めること。なお、文書作成にあたっては、付属文書にて示すお知らせ文書モデルを参考にしてもよい。ただし、あくまで一例であり、個々の品目の状況に応じて適切な情報提供内容は異なることに留意すること。

また、参考文献や引用文献がある場合には、文書に情報を盛り込むことが望ましい。

1 情報提供の背景

ニトロソアミン類の一般的事項の説明に加え、不純物混入による健康リスクに関する説明を含めること。

2 検出されたニトロソアミン類の名称

和名に加えて英名を含めること。

3 想定される健康への影響

- (1) 検出されたニトロソアミン類の変異原性・発がん性の有無（不明を含む）
- (2) 検出されたニトロソアミン類の1日許容摂取量(AI:acceptable intake)

AIは原則として以下のいずれかにより設定すること。

① 当該ニトロソアミン類の発がん試験データから算出した化合物特異的AI

② CPCAによって設定したカテゴリAI

③ 当該ニトロソアミン類の構造類似化合物を用いたリードアクロスにより、構造類似化合物の発がん試験データから算出した化合物特異的AI

④ その他ガイダンス、通知に示された方法により設定されたAI(in vitro, in vivo 変異原性試験の陰性結果を踏まえて緩和的に設定されたAI等)

- (3) 検出されたニトロソアミン類の測定結果がAIを超えていたかどうか

記載例1:「理論上の発がんリスクは、およそ〇万人に1人が過剰にがんを発症する程度のリスクに相当」

記載例2:「今回検出された値はこの許容摂取量と比べて最大〇倍高い」

4 当該製剤に対する措置

- (1) 製品の出荷の継続の可否（回収の有無）とその理由

- (2) 過去に服用した患者のリスク
- (3) 現在服用している患者の処方の中断・継続に関する推奨事項
- (4) 今後の供給の見通し

上記のリスク評価については、最新の知見により変わりうるため、最新の知見を踏まえてリスク評価及び当該製剤に対する措置に変更があった場合は、迅速に情報提供を行うこと。

参考文献

- 1) European Medicines Agency Science Medicines Health, EMA/409815/2020, Questions and answers for marketing authorisation holders/applicants on the CHMP Opinion for the Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004 referral on nitrosamine impurities in human medicinal products
- 2) 「「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」に関する質疑応答集 (Q & A) について」の一部改正について (令和 5 年 8 月 4 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課、医薬安全対策課及び監視指導・麻薬対策課連名事務連絡)

付属文書

2024 年 3 月

医療関係者 各位

リスコミ株式会社

ABC錠

ニトロソアミン化合物検出及び自主回収のお知らせ

謹啓

平素は弊社製品に格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

この度、弊社で実施した調査におきまして、ABC錠（以下、本製品）から許容限度値を超えるニトロソアミン化合物が検出されたことから、当該製品について全ロットを対象として自主回収（クラス〇）を開始いたします。

【回収対象品】

製品名	包装規格	（ロット番号）	GS1コード／GS1バーコード
ABC錠	バラ500錠		123-45678-9
	PTP1,000錠		123-56789-4

つきましては、本製品の在庫をお持ちのお得意様におかれましては、お手数ではございますが納入特約店様にご返品くださいますようお願い申し上げます。

本件につきましては医療関係者の皆様に多大な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。

謹白

【本件お問い合わせ先】

リスコミ株式会社 くすり相談センター室

電話番号：0120-123-456

受付時間 平日 9:00 - 17:30（土日祝日・弊社休業日を除く）

〈別紙〉

【本件の背景】

ニトロソアミン類はアミン類と亜硝酸塩から生成する化合物であり、生体内で酸化されてアルキルカチオンに変化し、DNA と反応して損傷させることにより、発がん性を示すことがあると考えられています。一方、日常生活においても一定量のニトロソアミン類が摂取されており、

ニトロソアミン類は、長期間にわたって許容範囲を超えて摂取した場合、発がんのリスクを高める可能性があることから、本邦では 2021 年 10 月に厚生労働省から「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いました。

【ニトロソアミン類の検出について】

これを受け、弊社において、ABC 錠（以下、本剤）のニトロソアミン類（*N*-ニトロソエービーシー（*N*-nitroso-abc））を測定する試験系を確立し、実測いたしましたところ、原薬及び製剤中から同物質が検出されました。原因は、本剤の有効成分であるエービーシー原薬と本剤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。

【想定される健康への影響について】

日本及び海外（欧州、米国）の規制当局が示しているガイドライン（ICH-M7（R1））では、医薬品等に含まれるニトロソアミン類の量は、10 万人に 1 人の頻度で発がんを誘発する摂取量を超えないように管理することが推奨されております。今般検出された *N*-ニトロソエービーシーそのものの発がん性に関する情報はありませんが、欧州当局からは、*N*-ニトロソエービーシーの構造類似物質である *N*-ニトロソエービーシーディーを参考に 1 日許容摂取量の暫定値として X ng/day が提示されております。

（リスク記載事例 1）

この許容摂取量を基準とし、検出された *N*-ニトロソエービーシーの平均値を用いたエービーシー製剤の 1 日最大投与量である 150 mg を 10 年間毎日服用したときの理論上の発がんリスクは、およそ●万人に 1 人が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ます。

（リスク記載事例 2）

今回検出された値はこの許容摂取量と比べて最大○倍高いことが分かりました。

なお、*N*-ニトロソエービーシーの検出値にロット間のばらつきがありましたが、様々な

値のロットの製品を服用されることを踏まえ、算出には平均値を用いております。

弊社の ABC 錠の安全性については、非臨床情報、公表文献、及び弊社が入手している臨床安全性情報を含め、すべての情報を包括的にレビューしていますが、これまでに発がん性を示唆する事象は認められていません。本製品を服用された患者様において、これまでに集積した安全性情報からニトロソアミン類に関連すると思われる重篤な健康被害等の報告は認められておりません。

以上

2024 年 3 月

医療関係者 各位

リスコミ株式会社

ABC カプセル
ニトロソアミン化合物検出のお知らせ

謹啓

平素は弊社製品に格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

この度、弊社で実施した調査におきまして、ABC カプセル（以下、本製品）から、海外当局のガイドラインの許容限度値を超えるニトロソアミン化合物 *N*-ニトロソエービーシー（*N*-nitroso-abc）が検出されました。

弊社では、追加の品質管理を実施し *N*-ニトロソエービーシーを許容摂取量（最大 100 ng／日）以下にして、製品の出荷は継続してまいります。また、現時点におきましては、すでに市場に流通しているロットについては、処方の停止やその他の措置は必要ないと判断しております。

ニトロソアミン類はアミン類と亜硝酸塩から生成する化合物であり、生体内で酸化され、アルキルカチオンに変化し、DNA と反応して損傷させることにより、発がん性を示すことがあると考えられています。一方、日常生活においても一定量のニトロソアミン類が摂取されております。

ニトロソアミン類は、長期間にわたって許容範囲を超えて摂取した場合、発がんのリスクを高める可能性があることから、本邦では 2021 年 10 月に厚生労働省から「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した。

2023 年 8 月に厚生労働省により示された基準から、*N*-ニトロソエービーシーの 1 日許容摂取量は 100 ng／日と考えられましたが、本剤における *N*-ニトロソエービーシーの検出量はこの 1 日許容摂取量を最大〇倍超えておりました。この許容摂取量は生涯（70 年間）摂取することを前提として設定されていますが、患者さんのほとんどは、生涯服用していることではないため、現在確認されている *N*-ニトロソエービーシーレベルでは、患者さんの生涯発がんリスクを著しく高める可能性はほとんどないと判断しております。

〇〇（厚労省、海外当局の通知など）は、患者さんが医療専門家に相談せずに ABC カプセルの服用を中止することは危険である可能性がある」と指摘しており、また処方医に対して

も、患者さんの治療が中断しないよう、臨床的に適切な場合は ABC カプセルの処方を継続することを推奨しています。

謹白

【本件お問い合わせ先】

リスコミ株式会社 くすり相談センター室

電話番号：0120-123-456

受付時間 平日 9:00 - 17:30（土日祝日・弊社休業日を除く）