

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

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
(23CA2034)

令和5年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 本間正充

令和6年（2024） 5月

目 次

I. 総括研究報告書（別添 3）	
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 ランスの策定のための研究	<u>1</u>
国立医薬品食品衛生研究所 所長 本間 正充	
（資料別添 1）国内の過去の情報提供文書事例	
（資料別添 2）製薬企業から医療現場への情報提供文書モデル案（措置あり／措置なし）	
（資料別添 3）ガイダンス案	
（資料別添 4）製造販売業者から行政に提供する情報について	
II. 分担研究報告書（別添 4）	
毒性学的観点を踏まえた製薬企業から医療現場への情報提供項目に関する研究	<u>8</u>
国立医薬品食品衛生研究所 所長 本間 正充	
国立医薬品食品衛生研究所安全性予測評価部 部長 増村 健一	
国際医療福祉大学 准教授 間宮 弘晃	
医療従事者等を対象としたニトロソアミン類の体系的リスクの適正な情報提供（お知 らせ文書モデル）に関する留意事項の検討	<u>12</u>
大東文化大学 教授 杉森 裕樹	
わかりやすいニトロソアミン類のリスク表現に関するインタビュー調査	<u>36</u>
慶応義塾大学 非常勤講師 堀口 逸子	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表（別添 5）	<u>39</u>

「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」

総括研究報告書

研究代表者 本間正充 国立医薬品食品衛生研究所

研究要旨

本研究では、現在企業から報告が相次いでいる医薬品へのニトロソアミン類の混入に対して、Carcinogenic Potency Categorization Approach (CPCA)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、製薬企業から医療現場への情報提供文書モデル及びガイダンス案を作成した。

製薬企業から提供される医療従事者（薬剤師及び医師）向けの情報提供文「お知らせ文書モデル」案に関して、医療従事者への調査を行い、情報提供に当たり留意すべき点（ガイダンス等）を検討することを目的とした。(1) 医療従事者(薬剤師 3 名・医師 4 名)を対象としたアンケート調査（自由記載含む）による分析、(2) 医療業パネル（薬剤師 361 名）を対象としたインターネット調査による分析を行った。患者との（リスク）コミュニケーションに対して高い意識をもつ薬剤師群において、今回作成した「お知らせ文書モデル（自主回収措置あり）」案に対して、有意に肯定的（ポジティブ）な評価をしていることが示唆された。これらの検討を通して、製薬企業から医療現場等へ、ニトロソアミン類の体系的リスクの迅速かつ適正な情報提供がなされることが期待される。

製薬企業から医療現場等への迅速かつ適切な情報提供に資するガイダンス（案）に添付する製薬企業からの情報提供文書モデル（案）におけるニトロソアミン類のリスクについて、どのような表現が患者にとって好ましいのか、留意すべき点を検討した。2 種類の文書モデル（案）を用いてチャットを利用した個別インタビューを実施した結果、どちらも同程度の理解が得られる一方、含まれるニトロソアミン類の量や治療目的、服用期間が受け止め方に影響を与えたと考えられた。両者を併記することで患者への理解及び医療従事者の負担軽減に有益と考えられた。

医薬品からニトロソアミン類が検出された場合には、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が整理されたガイダンス案及び医療現場への情報提供文書モデルを活用し、迅速かつ適切なリスクコミュニケーションを行うことが求められる。

研究分担者

増村健一	国立医薬品食品衛生研究所 安全性予測評価部 部長
杉森裕樹	大東文化大学 スポーツ・健康科学部看護学科 教授
堀口逸子	慶應義塾大学 医学部医学研究科 非常勤講師
間宮弘晃	国際医療福祉大学 薬学部薬学科 准教授

A. 研究目的

2018年7月、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。厚生労働省は、令和3年10月8日に通知を发出し¹⁾、①ニトロソアミン類の混入リスクを令和5年4月末までに評価すること、②ニトロソアミン類の混入リスクのある品目について、ニトロソアミン類を測定し、限度値を超える混入が確認された場合は、速やかに厚生労働省に報告すること、③リスク低減措置を令和6年10月末までに講じることとした。現在、製薬企業において、ニトロソアミン類の測定が行われているが、当初の見込みを超えて企業からの厚生労働省への報告が相次いでいる。

また、多くのニトロソアミン原薬関連不純物 (Nitrosamine Drug Substance-Related Impurities: NDSRIs) には発がん性リスクを算出する根拠となる毒性データが存在しないことが課題であり、医薬品への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、国内外において体系的な手法は確立していなかった。2020年6月に欧州医薬品庁 (EMA) が公表した「Lessons learnt from presence of *N*-nitrosamine impurities in sartan medicines」では²⁾、ベストプラクティスを通じて情報提供の内容の改善を図る必要があることが示されているが、その後ガイ

ダンス等としてまとめられたものは公表されていない。厚生労働省においては、個別に薬事・食品衛生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。2023年7月に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³⁾、米国食品医薬品局 (FDA) も8月4日にNDSRIsの許容摂取量に係るガイダンスを公表し⁴⁾、リスク評価手法としてCPCAを推奨した。日本でも8月4日付け事務連絡により⁵⁾、EMAより示されたCPCAを用いたリスク評価を行うことが推奨され、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ところである。

こうした背景のもと、本研究では、(1) 毒性学的観点から情報提供すべき項目の検討を行い、その結果を踏まえて(2) 製薬企業から医療現場への情報提供文書モデル及びガイダンス案の検討を行うことで、ニトロソアミン類混入について、製薬企業から医療現場等への迅速かつ適切な情報提供に資するガイダンスを作成することを目的とした。

また、作成された製薬企業から提供される医療従事者 (薬剤師及び医師) 向けの情報提供文「お知らせ文書モデル」案に関して、医療従事者への調査を行い、その結果を整理して情報提供に当たり留意すべき点 (ガイダンス等) を検討することを目的とした。

さらに、医療従事者がニトロソアミン類のリスクについて理解できたとしても、それを医学的、薬学的知識が十分でない患者に説明する際の表現によって誤解を生じる可能性がある。ガイダンス (案) では製薬企業からの情報提供文書モデル (案) も作成しており、ニトロソアミン類のリスクについてどのような表現が患者にとって好ましいのか、医療用医薬品長期服用者へのインタビューを行いながら、留意すべき点を検討することを目的とした。

- 1) 「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)
- 2) European Medicines Agency Science Medicines Health, EMA/526934/2019, Lessons learnt from presence of N-nitrosamine impurities in sartan medicines, 23 June 2020
- 3) 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
- 4) Food and Drug Administration, Recommended Acceptable Intake Limits for Nitrosamine Drug Substance-Related Impurities (NDSRIs), Guidance for Industry, 4 August, 2023
- 5) 「「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)

B. 研究方法

1) 毒性学的観点から踏まえた製薬企業から医療現場への情報提供項目に関する研究(本間、増村、間宮):

(1) 毒性学的観点から情報提供すべき項目の検討

CPCA等に基づく発がん性リスク評価と限度値を超える混入が確認された場合の情報提供項目について、類型化を行った。また、発がんリスクについて、新たなCPCA等に基づく許容摂取量をもとに行われた評価の結果が、国際的なガイドライン(「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」(ICH-M7ガイドライン))において許容可能とされている発がんリスク(一生

涯の曝露で「おおよそ10万人に1人の増加」)を超えるか否かにより判断されることを踏まえ、情報提供すべき内容を整理した。

(2) 製薬企業から医療現場への情報提供文書モデル及びガイダンス案の検討

ニトロソアミン類の混入に関する国内外の過去の対応事例の収集・整理を行い、医療従事者・患者への伝達ポイントを整理した。その上で、製薬企業からの情報提供文書モデルを作成するとともに、(1)の検討内容も踏まえて製薬企業から医療現場等への情報提供における留意事項をまとめたガイダンス案の作成を行った。

2) 医療従事者等を対象としたニトロソアミン類の体系的リスクの適正な情報提供(お知らせ文書モデル)に関する留意事項の検討(杉森):

本分担研究は、研究班で提案された、医療従事者向けのニトロソアミン類の混入に関する「お知らせ文書モデル」案に対する検討を行った。「お知らせ文書モデル」は、次の2つのパターンモデル案で検討した。

- ・「措置あり」…自主回収等を行う場合
 - ・「措置なし」…リスク・ベネフィットバランスを踏まえて、回収を行わずに使用を継続する場合
- さらに、以下の①及び②の二本立ての分析を行った。

① 医療従事者(薬剤師・医師)を対象としたアンケート調査による分析

調査対象：薬剤師(n=3)、医師(n=4)

調査期間：令和6年2月15日～2月29日

2つの情報提供書「お知らせ文書モデル」案(措置あり/措置なし)ごとに、5つの半構造化アンケートを行い、自由記載により分かりにくい点や工夫すべき点についてコメントを求めた。

② 医療業パネル(薬剤師・医師)を対象としたインターネット調査による分析

インターネット調査会社(株式会社マクロミルケアネット)に登録されている医療業パネルのうち、薬剤師361名および医師52名を対象パネルとした。対象選定にあたって、医師および薬剤師としての業務経験が1年以上ある者とし

た。調査は2024年3月12日からアンケートサイトをオープンし、3月14日に回答を締切った。対象となる医療従事者の属性として、基本属性に加えて、(リスク) コミュニケーションスキルの項目を調査した。さらに、サンプルサイズの大きい薬剤師に限定して「お知らせ文書」案に対する回答意見(肯定的/否定的)と薬剤師の基本属性および(リスク) コミュニケーションスキルとの関連性を分析した。 χ^2 検定を用いて個人属性およびコミュニケーションスキルに関する評価項目との関連を検討した。統計解析には、SAS version 9.4 (SAS Institute Inc. Cary, NC, USA) を用いた。

3) わかりやすいニトロソアミン類のリスク表現に関するインタビュー調査(堀口):

研究班のメンバー間でのディスカッションにおいて、いくつかの表現を抽出し、その各々の表現について、性は不問とし、20歳代から60歳代、1か月以上の医療用医薬品長期服用患者を対象に個別インタビューを実施した。インタビューでは、ガイドライン(案)に記載した2つの文をたずね、確認をとることとした。最終インタビューに際しては、インタビューガイドを作成した。「服用期間」「医薬品の説明を主として誰から聞いているのか」「服用している医薬品について自身で調べたことがあるか」をたずねた後に、飲んでいる医薬品に発がん物質が含まれていたことが最新の調査で判明したことを前提に、その説明について以下2つの文を提示し、それぞれについてわかりやすいのか、どちらを好むのか等についてたずねた。

最終インタビューは令和6年3月に実施した。
(説明文)

- ①発がん物質が、1日あたり健康に影響がない上限の量とくらべて、最大〇倍
- ②お薬に含まれる発がん物質によってがんを発症するリスクは、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

また、「その発がん物質が食品などにも日常含まれていることを説明された場合に、それらの食品を買い控えるかどうか」についても質問した。

インタビューは株式会社ジャストシステムが運用する定性調査 Sprint を利用し、チャットで実施した。

C. 研究結果

1) 毒性学的観点から踏まえた製薬企業から医療現場への情報提供項目に関する研究(本間、増村、間宮):

(1) 毒性学的観点から情報提供すべき項目の検討
情報提供すべき項目として、以下のとおり類型化を行った。

- A) 情報提供の背景
- B) 検出されたニトロソアミン類の名称
- C) 想定される健康への影響
 - (ア) 検出されたニトロソアミン類の発がん性の有無(不明を含む)
 - (イ) 検出されたニトロソアミン類の1日許容摂取量(acceptable intake: AI)(原則として以下のいずれかにより設定)
 - 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)
- D) 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
- E) 当該製剤に対する措置
 - (ア) 製品の出荷の継続の可否(回収の有無)とその理由
 - (イ) 過去に服用した患者のリスク
 - (ウ) 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
 - (エ) 今後の供給の見通し

(2) 製薬企業から医療現場への情報提供文書モデル及びガイダンス案の検討

国内の過去の情報提供文書について、表に整理して取りまとめた(資料別添1)。海外の過去の情報提供文書については、米国、欧州、イギリス、カナダ、オーストラリア、シンガポールの公開情報を収集した。これらの情報に加えて、他の分担研究にて得られた医療従事者からの意見やリスクコミュニケーション学的考察を考慮して、製薬企業から医療現場への情報提供文書モデル案を措置あり/措置なしの2パターン作成した(資料別添2)。

ガイダンス案(資料別添3)については、3つのパートに分類し、第1の基本的事項として、ガイダンスの適用範囲や位置づけを記載した。続いて、第2のニトロソアミン類の混入発生時の関係機関への報告・連携では、製造販売業者から厚生労働省への報告の流れの他、関係機関とのやり取りについて留意すべき事項を記載した。第3の医療機関等へ情報提供すべき項目では、前述の毒性学的観点から情報提供すべき項目及び情報提供文書モデルを踏まえた項目を記載した。

また、製薬企業から行政(厚生労働省・PMDA)へ情報提供する項目を参考として例示した(資料別添4)。

2) 医療従事者等を対象としたニトロソアミン類の体系的リスクの適正な情報提供(お知らせ文書モデル)に関する留意事項の検討(杉森):

①医療従事者(薬剤師・医師)を対象としたアンケート調査による分析

「お知らせ文書モデル案」アンケート調査結果を分担研究報告書の表1、表2に示した。

②医療業パネル(薬剤師・医師)を対象としたインターネット調査による分析

分析結果は分担研究報告書の表3~6に示した。

1. 属性

分析対象者は、413人(男性232人、女性181人)、このうち医師52人(12.6%)、平均年齢53.5±9.2歳、薬剤師361人(87.4%)、平均年齢43.5±11.1歳であった。経験年数では、20年以上が

40.7%であり、次いで5~10年17.9%、15~20年未満16.0%であった。所属施設の経営形態は、保険薬局が214人(51.8%)と半数であり、一般病院122人(29.5%)、医院・診療所・クリニック34人(8.2%)であった。所属している施設における1日の対応患者(対象者)数は、101人以上と回答した者が27.6%であり、次いで41~50人が12.8%であった。

2. 「お知らせ文書モデル案」について

自主回収措置ありの文書について、とてもわかりやすい29.8%、ややわかりやすい33.2%、わかりやすいともわかりにくいとも言えない27.8%、ややわかりにくい7.3%、とてもわかりにくい1.9%であった。

自主回収措置なしの文書については、とてもわかりやすい19.9%、ややわかりやすい24.7%、わかりやすいともわかりにくいとも言えない32.7%、ややわかりにくい17.9%、とてもわかりにくい4.8%であった。

3. 「お知らせ文書モデル(自主回収措置あり)」の回答(肯定的/否定的)ごとの、対象薬剤師の基本属性およびコミュニケーションスキルの検討

自主回収措置ありの「お知らせ文書モデル」案に限定した分析ではあるが、『肯定的(ポジティブ)な回答をした薬剤師』群と『否定的(ネガティブ)な回答をした薬剤師』群に性別や年代による差は認めなかった。一方で、ENDCOREsのコミュニケーションスキル項目であるSelf-control(自己統制)($p=0.013$)、Decipherer ability(解読力)($p=0.030$)、Other Acceptance(他者受容)($p=0.004$)、Regulation of Interpersonal Relationship(関係調整)($p=0.017$)においては有意差を認めた。

また、米国医師会コミュニケーション項目との分析結果において、「患者への説明時に1回の情報量を制限して繰り返すことができている」と回答した者において、『肯定的(ポジティブ)』群と『否定的(ネガティブ)』群の間に有意な差がみられた($p=0.006$)。また、「質問して

も恥ずかしくない環境をつくることができている」と回答した者においても有意差が認められた ($p=0.042$)。

さらに、患者への説明時に重要であると思う項目として、「一致させた期間を使い説明すること」 ($p=0.012$)、「ピクトグラムや他のビジュアルな助けを使うこと」 ($p=0.010$) を選択した者において『肯定的 (ポジティブ)』群と『否定的 (ネガティブ)』群の間に有意差を認めた。

3) わかりやすいニトロソアミン類のリスク表現に関するインタビュー調査 (堀口) :

最終インタビューは男女同数の10人を対象とした。服用期間は半年以上であった。医薬品の主たる説明は、医師のみとした人が1人おり、また詳しい内容までの説明は医師と回答した人、医師薬剤師両者から同じ説明を受けている人がいた。また自身で医薬品について調べた経験がある人は少なかった。説明文では、① (発がん物質が、1日あたり健康に影響がない上限の量とくらべて、最大〇倍)の方がわかりやすいと回答した人が多かったが、発がん物質の量によるという指摘があった。そしてどちらかといえばと回答できるが、そのどちらもわからない場合があるとの指摘もあった。そして、食品の買い控えについては、気にしない1名を除いては、すべての人が買い控える」と回答した。

D. 考 察

1) 毒性学的観点から製薬企業から医療現場への情報提供項目に関する研究 (本間、増村、間宮) :

ニトロソアミン類の検出の際に、毒性学的観点から情報提供すべき項目の検討を行い、その結果を踏まえて製薬企業から医療現場への情報提供文書モデル及びガイダンス案の作成を行った。

毒性学的観点から情報提供すべき項目は、現時点での科学的知見及び各国ガイダンスに基づいた AI 設定手法を反映したものであり、今後のガイダンス改定等によって新たなリスク評価手法が使用できるようになる可能性に留意する必要

がある。

情報提供文書モデル及びガイダンス案は、現時点での知見に基づき考慮すべき事項をまとめたものであるが、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必要がある。例えば、情報提供文書モデルにおいてはあくまで一般的に情報提供されることが適切である事項を記載しているが、個々の医薬品の状況に応じて、各ロットの検出値や代替薬などを記載する対応も考えられる。また、今後の新たな情報等に基づき、必要があればガイダンスの見直しが行われるべきものである。

2) 医療従事者等を対象としたニトロソアミン類の体系的リスクの適正な情報提供 (お知らせ文書モデル) に関する留意事項の検討 (杉森) :

コミュニケーションスキルを評価する設問項目として、米国医師会 (AMA) 「保健医療の専門家による患者に対するわかりやすいコミュニケーション項目」¹⁾、米国食品医薬品庁 (FDA) 「科学的根拠にもとづくリスクコミュニケーション項目」²⁾、eHealth Literacy Scale (eHEALS)³⁾、ENDCOREs⁴⁾ の4つを利用したが、いくつかの調査内容のサブ項目で『肯定的 (ポジティブ)』群と『否定的 (ネガティブ)』群の間に有意差が示された。詳細に検討すると、患者との (リスク) コミュニケーションに対して高い意識をもつ薬剤師群で、今回作成した「お知らせ文書モデル (自主回収措置あり)」案に対して、有意に『肯定的 (ポジティブ)』な回答をしていることが示された。

(参考)

1) Barry D. Weiss: Health literacy and patient safety: Help patients understand. American Medical Association Foundation, 2007.

2) Baruch Fischhoff, Noel T, Brewer & Julie S. Downs 編、中山健夫、杉森裕樹監訳: FDA リスク&ベネフィットコミュニケーション: エビデンスに基づく健康・医療に関する指針、丸善出版 (東京)、2015.

3) 光武誠吾、柴田愛、石井香織、岡崎勘造、岡浩一朗: eHealth Literacy Scale (eHEALS) 日本語版の開発、日

本公衆衛生雑誌、58 巻 5 号、361-370、2011.

2) 藤本学、大坊郁夫：コミュニケーション・スキルに関する諸因子の階層構造への統合の試み、パーソナリティ研究、15 巻 3 号、347-361、2007.

3) わかりやすいニトロソアミン類のリスク表現に関するインタビュー調査 (堀口)：

2つの事例の説明文について、含まれるニトロソアミン類の量や、医薬品がどのような治療に用いられているのかによって受け止め方が異なることが考えられた。また、服用期間が異なることによっても受け止め方が変わる可能性がある。そのため、ひとつの表現に限定せず、併記することで、患者への理解及び医療従事者の負担軽減に有益となると考えられた。インタビューでは、ほとんどの人が同じ発がん物質が含まれる食品を買い控えると回答していた。リスクコミュニケーションではリスクの比較はリスクの受け入れにはつながらないとされている。医薬品に含まれるニトロソアミン類については、患者はリスクを受け入れなければならない状況におかれている。環境や食品との比較を用いたからといってその受け入れ易さに影響を与えるとは考え難く、買い控えという社会的な混乱を引き起こす可能性も考えられる。そのため、比較を用いることなくリスクを表現することが重要であると考えられる。

E. 結 論

現在、我が国では、製薬企業において、医薬品中に含まれるニトロソアミン不純物の測定が行われている。今後ニトロソアミン類が検出された際には、本分担研究で得られた情報提供文書モデル及びガイダンスを活用し、関係機関と連携の上、製薬企業から医療現場等への迅速かつ適切なリスクコミュニケーションが行われる必要がある。

医療従事者を対象とした調査と分析において、高い意識をもつ薬剤師からは、本研究班で作成したニトロソアミン類の情報提供のお知らせモデル案は好意的に評価され、是認された傍証とみなせることが示唆された。また、製薬企

業からの情報提供文書モデル (案) に記載したリスクの表現文について、情報提供者である医療従事者の負担を減らし、より患者の理解を得るために複数の文案を併記することも考慮する必要があることが示唆された。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

資料別添 1. 国内の過去の情報提供文書事例

資料別添 2. 製薬企業から医療現場への情報提供文書モデル案

資料別添 3. ガイダンス案

資料別添 4. 製薬企業から行政に提供する情報について

別添 1

一般名	ラニチジン
製品名	ザンタック
回収	クラス I
患者向け資材有無	有り
項目名	措置
文章	この度、弊社が製造販売する H2 受容体拮抗剤「ザンタック錠 75」「ザンタック錠 150」「ザンタック注射液 50mg」「ザンタック注射液 100mg」（一般名:ラニチジン塩酸塩）について、10 月 9 日よりクラス I 分類へ変更し、全ロットを対象として患者様からも含めた製品の自主的回収を行うことを決定いたしました。
項目名	ニトロソアミン検出報告と措置
文章	ラニチジン塩酸塩を原薬とする製剤については、海外当局より発がん性物質 N-ニトロソジメチルアミン（NDMA）が検出されたとの報告を受け、9 月 19 日より弊社から出荷を停止いたしました。その後、自主的な回収（クラス II）を行ってまいりました。今般、海外から原薬において NDMA が検出されたという中間報告を受け、日本国内の製剤での試験については進行中で結論が出ておりませんが、社会的情勢を踏まえ、更なる予防的措置としてクラス I として回収することを決定いたしました。
項目名	安全性評価
文章	なお弊社のザンタック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。これらの情報には、1981 年以降に収集した臨床試験成績及び自発報告症例が含まれており、安全性監視活動は定期的に行っていますが、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。（2019 年 9 月時点）
項目名	今後の予定
文章	GSK は引き続き、原薬の供給元も含めて NDMA 検出の原因究明に努めており、外部研究機関の協力を得て原薬および最終製品において調査を進めています。私たちは患者さんの安全が最優先であり、今回の事態を大変重く受け止めております。私たちは今後もクオリティの高い製品を患者さんに届けるよう、努力してまいります。
項目名	依頼と謝罪
文章	医療関係者の方々には大変ご迷惑をおかけしております。引き続き、患者様へのご対応と製品回収へのご協力を賜りますようお願い申し上げます。患者さまやその家族の皆さまならびに医療関係者の方々には多大なご心配とご迷惑をおかけしますことを深くお詫び申し上げます。
項目名	問い合わせ先
文章	【お問い合わせ先】 問い合わせ先記載
項目名	回収手順
文章	【回収の手順等】 本自主回収の手順等につきましては、10 月 9 日付けで関係御様にご案内させていただきました。詳細につきましては、本製品の取引御様にご連絡ください。その他につきましては、弊社医薬情報担当者（MR）へお問い合わせください。 【お問い合わせ先】 問い合わせ先記載 【自主回収対象品目】 表出 【対象ロット】 全ロット対象とさせていただきます。

一般名	ニザチジン
製品名	アシノン
回収	クラスI
患者向け資材有無	未入手
項目名	ニトロソアミン検出報告
文章	さて、欧州医薬品庁及び米国医薬品食品局等において、ラニチジン塩酸塩の原薬及び製剤から微量の発がんの恐れのあるN-ニトロソジメチルアミン（NDMA）が検出されたことが公表されました。
項目名	措置
文章	これを受け弊社は、ラニチジンと構造が類似しているニザチジンの原薬及び当社が製造販売する医療用及び一般用のニザチジン含有製剤につき、NDMAを分析しましたところ、医療用医薬品である「アシノン錠75mg」（以下「本製品」）の一部のロットで管理指標を超えたNDMAが検出されたため、当該ロットの製剤について自主回収することにいたしました。つきましては、お手数と存じますが、在庫をご確認いただき、対象製品がございましたら、ご返品いただけますようお願い申し上げます。
項目名	安全性評価
文章	なお、NDMAの管理指標は、生涯における10万人に1人の発がんリスクを無視できるとして、その水準となるよう設定された指標量で、そのリスクの頻度が非常に低いこと、及び回収対象となる製品は本製品の一部であることから、患者さまからの回収は行わないこととしております。現時点で本件による健康被害に関する報告はありません。本製品の他のロットおよびアシノン錠150mgでは問題がないことを、また一般用医薬品であるアシノンZ錠及びアシノンZ胃腸内服液におきましても、原薬レベルで問題がないことを確認しております。
項目名	謝罪
文章	ご多忙の折、大変なご心配とご迷惑をお掛けし、深くお詫び申し上げます。何卒、ご理解賜りますようお願い申し上げます。
項目名	回収対象製品
文章	製品名：アシノン錠75mg 製造番号：下表に示す製造番号の開封品を含むすべての製品
項目名	問い合わせ先
文章	【本件に関するお問い合わせ先】 問い合わせ先記載

一般名	メトホルミン
製品名	メトグルコ錠
回収	クラスI
患者向け資材有無	有り
項目名	措置
文章	さて、弊社が製造販売しておりますメトグルコ®錠 250mg/錠 500mg につきまして、PTP 包装品の一部ロットを自主回収いたしますことを謹んでご案内申し上げます。
項目名	ニトロソアミン検出報告と措置
文章	厚生労働省の2019年12月9日付け事務連絡「メトホルミン塩酸塩における発がん性物質に関する分析について（依頼）」において、メトホルミン塩酸塩を含有する有効期限内の製剤および当該製剤に使用されている原薬について発がん性物質 N-ニトロソジメチルアミン（以下「NDMA」）の分析が指示されました。これを受け、2019年12月27日付け「メトホルミン塩酸塩における発がん物質の検出に対する対応について」において、その時点の対応状況についてご報告いたしましたが、その後、包装品を詳細に分析した結果、PTP 包装品の複数のロットから管理指標を超える NDMA が検出されたため、管理指標を超えたロットおよび超えている可能性のあるロットの PTP 包装品について医療機関および特約店から自主回収をすることとしました。
項目名	原因
文章	原因は明確ではありませんが、本製品の PTP アルミ箔の錠剤接触面の印刷インクに含まれるニトロセルロース系樹脂由来の物質が、錠剤中の原薬に僅かに残留していた原料であるジメチルアミンと反応して NDMA が生成された可能性があると考えています。
項目名	安全性評価
文章	NDMA は発がん性物質であり、重篤な健康被害に至る可能性は否定できませんが、これまでに本製品を服用された患者さんで NDMA に関連した重篤な健康被害等の報告は受けていません。
項目名	依頼と今後の予定
文章	つきましては、メトグルコ®錠 250mg/錠 500mg の当該ロット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。今後、錠剤接触面から NDMA の生成因子を含む印刷インクを排除したアルミ箔を使用した製品に変更する作業を進めています。
項目名	謝罪
文章	多大なご迷惑おかけしますことを心より深くお詫び申し上げます。事情ご賢察いただきご協力賜りますようお願い申し上げます。
項目名	回収対象製品
文章	【回収対象品】 ※回収対象ロットは別紙をご参照ください。
項目名	問い合わせ先
文章	【お問合せ窓口】 問い合わせ先記載

一般名	バレニクリン
製品名	チャンピックス錠
回収	クラスII
患者向け資材有無	未入手
項目名	ニトロソアミン検出報告と措置
文章	今般、日本向けに出荷されたチャンピックス錠 1mgの製造番号：EP9481におきまして、弊社の社内基準値を超えるN-ニトロソバレニクリンが検出されたことから、当該製造番号品について自主回収（クラスII）を開始いたします。回収理由、危惧される健康被害等、詳細につきましては別紙をご参照ください。
項目名	依頼と謝罪
文章	医療関係者の皆様には大変ご心配をおかけいたしますが、何卒、製品回収へのご協力を賜りますようお願い申し上げます。
項目名	今後の予定
文章	また、先般ご案内の通り、本製品の一部の製造番号品でN-ニトロソバレニクリンの社内基準を超えたとの結果を踏まえ、製造所での原因調査の実施、および日本を含め各国へ出荷されたすべての製造番号品について当該成分の定量試験を順次実施しております。また当調査、試験が完了するまでは各国とも出荷を保留しております。日本におきましても本年6月中旬より関係卸様への出荷を一時保留させていただいておりますが、引き続き全ての調査等が完了するまでは弊社からの出荷保留を継続させていただきます。なお、調査、試験結果によりましては今後も適宜速やかな対応を図ってまいります。出荷再開等に関する最終的な措置につきましては、全ての調査が完了した後改めてご連絡申し上げます。
項目名	回収対象製品
文章	【回収対象製品、該当製造番号品】 表出
項目名	問い合わせ先
文章	【本件に関するお問い合わせ先】 問い合わせ先記載
項目名	経緯（ここから別紙）
文章	【これまでの経緯】 医薬品におけるニトロソアミンの混入については、欧米の規制当局から医薬品メーカーに対してリスク評価に関する指示が出ており、ファイザー社では弊社が日本国内で販売する製品を含め、ファイザー社が取り扱う全製品についてICH-M7（R1）※に基づく製品中のニトロソアミンのリスク評価を進めております。その結果、他国に出荷された本製品の特定製造番号品において、N-ニトロソバレニクリン（本製品の有効成分バレニクリンに由来するニトロソアミン）が社内基準値を超えて検出されました。この社内基準値は、ファイザー社がICH-M7（R1）※のガイダンスに基づき設定したものととなります。なお、当該製造番号品は本邦には出荷されておられません。この検出を受け、ファイザー社では、各国で販売された製品および製造中のすべての製造番号品においてN-ニトロソバレニクリンの定量試験を実施することとし、本試験の結果が得られるまでの予防的措置として、本製品の出荷を一時保留しました。弊社もこれを受け、本年6月15日より本製品の出荷を保留しておりました。
項目名	回収理由
文章	ファイザー社にて実施している本製品のN-ニトロソバレニクリンの定量試験で、国内に出荷した製造番号品に社内基準値を超えるN-ニトロソバレニクリンを検出いたしました。弊社ではこの結果を受け、当該製造番号品（チャンピックス錠 1mg、製造番号：EP9481）を自主回収（クラスII）することといたしました。
項目名	ニトロソアミン類のリスクの一般論
文章	N-ニトロソバレニクリンは、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1）。日本および海外（EU、US）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等の量は、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、ファイザー社もこのガイドラインに基づきN-ニトロソバレニクリンの社内基準値を設定しました。

項目名	安全性評価
文章	<p>なお当該社内基準値は、本製品の海外で承認されている最長の投与期間（24 週）を、最大 5 回投与した場合に基づいて設定しておりますが、本邦においては、本製品の用法・用量は 12 週となっております。また、本事象によるベネフィット・リスク評価はこれまでと変わらず、本製品に混入したニトロソアミンによる理論上のリスクよりも、本製品の禁煙治療によるメリットは上回ると判断しております。</p> <p>N-ニトロソバレニクリンを長期間にわたり継続して摂取することにより、がん発症リスクが理論上では増加する可能性がございますが、上記のとおり、本邦における使用実態及び当該製品使用に関するリスク分析結果を踏まえると、当該社内基準値を超えた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判断しております。さらに、本製品は海外も含め 15 年以上の販売実績がございますが、これまで国内外において本製品の投与による発がん性を示唆する事象は認められておりません。</p>

一般名	シタグリブチン
製品名	ジャヌビア錠
回収	回収なし
患者向け資材有無	未入手
項目名	ニトロソアミン検出報告
文章	さて、シタグリブチン含有製品においてニトロソアミン類が確認された件について、以下の情報をご報告いたします。 最近、シタグリブチン含有製品でニトロソアミン類に分類される化学物質（7-Nitroso-3-(trifluoromethyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo-[4,3-a]pyrazine（以下「NTTP」という。））の含有が、確認されました。
項目名	ニトロソアミン類のリスクの一般論
文章	ニトロソアミン類は、化学反応によって生じ、医薬品の製造過程で生成されることがあります。シタグリブチン含有製品の特定のロットにおいてNTTPが確認された根本原因について、現在、調査を行っております。ニトロソアミン類のうちのいくつかは、実験室での試験に基づいてヒト発がん性物質の可能性があるとされていますが、NTTPについては発がん性を直接評価したデータはありません。現在、弊社では追加の非臨床試験の実施について検討しております。
項目名	安全性評価
文章	既知のニトロソアミン類については、ニトロソアミンごとに1日許容摂取量が設定されておりますが、NTTPに関してはグローバルの基準はありませんでした。最近、米国食品医薬品局（FDA）と欧州医薬品庁(EMA)により1日許容摂取量（37 ng/日）が設定されましたが、患者さんに対する適切な治療が確保されるよう、FDAは暫定許容摂取量を最大246.7 ng/日とするガイダンスを提供しました。FDAは、暫定許容摂取量として最大246.7 ng/日のNTTPに曝露した場合のリスクについて評価し、37 ng/日のNTTPに生涯曝露された場合と比較して、発がんリスクの増加は最小限と結論づけています。また、弊社は、弊社が実施したNTTPに関連する科学的および医学的なリスク評価に基づき、現在確認されているNTTPレベルでは、これらの薬剤を長年服用している患者さんを含め、患者さんの安全性に対するリスクはほとんどないと判断しております。
項目名	措置と今後の予定
文章	弊社では、追加の品質管理を実施しNTTPを暫定の許容摂取量（最大246.7 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、処方停止やその他の措置は必要ないと判断しております。 今後、さらに、NTTPレベルを1日許容摂取量（37 ng/日）以下に抑えるために、製造プロセスの管理を強化していく予定です。既に、国内当局に報告し、今後の方針について相談をしております。その結果を踏まえて適切な対応を進めてまいります。
項目名	措置（患者対応）
文章	FDAは、2型糖尿病患者さんが医療専門家に相談せずにシタグリブチンの服用を中止することは危険である可能性があるとして指摘しており、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シタグリブチンの処方を継続することを推奨しています。
項目名	その他
文章	弊社は、製品の安全性、品質、有効性、および弊社製品を使用される人々の健康を最優先にしております。 何とぞ、ご理解賜りますよう、宜しくお願い申し上げます。
項目名	問い合わせ先
文章	本件に関するお問い合わせ先 問い合わせ先記載

一般名	アモキシサピン
製品名	アモキシサンカプセル、細粒
回収	クラス II
患者向け資材有無	有り
項目名	ニトロソアミン検出報告と措置
文章	別紙にお示ししたとおり、弊社で実施した調査におきまして、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ました。つきましては、医療関係者の皆様におかれましては、今後、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おかれましては、他の抗うつ薬等への切り替えをご検討いただきますよう、お願い申し上げます。
項目名	対象製品
文章	表出
項目名	問い合わせ先
文章	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。 問い合わせ先記載
項目名	背景（ここから別紙）
文章	【弊社対応の背景】 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、自主点検の実施が指示されております。
項目名	原因
文章	今般、アモキシサンカプセル及び細粒（以下、本製品）に、主成分であるアモキシサピンに由来するニトロソアミン（N-ニトロソアモキシサピン）が検出されました。原因は、アモキシサピンの化学構造と本製品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。
項目名	安全性評価と措置
文章	本製品の患者様の投与期間を考慮いたしますと、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ないことから、今後の本製品のご使用につきましては、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おかれましては、下記の【今後の患者様への本製品のご処方につきまして】に記載しました理由（離脱症状等の副作用）を踏まえ、一定の期間を設けて他の抗うつ薬等への切り替えをお願いさせていただくことといたしました。 また、患者様の本製品から他の抗うつ薬等への切り替えに対する一定の期間を経て、本製品の使用期限内のすべての製造番号品の自主回収を進めることを予定しております。自主回収の詳細につきましては、決定次第改めてご案内いたします。 なお、本件への弊社の対応については、厚生労働省ならびに公益社団法人 日本精神神経学会に報告しております。
項目名	ニトロソアミン類のリスクの一般論
文章	【危惧される健康被害】 N-ニトロアモキシサピンは、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 2)）摂取量を超えないことが推奨されており、このガイドラインに基づき N-ニトロソアモキシサピンの基準が設定されています。
項目名	安全性評価
文章	なお、本製品は国内において 40 年以上の販売実績がございますが、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。

項目名	措置
文章	<p>【今後の患者様への本製品のご処方につきまして】</p> <p>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、この既知の副作用の発生のリスクをできる限り減らすため、一定の期間は弊社より本製品の出荷を継続する予定です。 (アモキシサンカプセル・同細粒 添付文書(抜粋))</p> <p>8. 重要な基本的注意</p> <p>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。</p>
項目名	依頼事項
文章	<p>< 処方元の先生方へのお願い ></p> <ul style="list-style-type: none"> ・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。
項目名	依頼事項
文章	<p>< 薬剤師の先生方へのお願い ></p> <ul style="list-style-type: none"> ・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) <ol style="list-style-type: none"> 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月頃から本製品の自主回収が予定されている。 <ul style="list-style-type: none"> ・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。
項目名	代替薬
文章	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

一般名	ノルトリプチリン
製品名	ノオリトレン錠
回収	回収なし
患者向け資料有無	有り
項目名	ニトロソアミン検出報告
文章	この度、弊社で実施した調査におきまして、ノリトレン®錠 10mg/錠 25mg（以下、本製品）から、海外当局のガイドラインの限度許容量を超えるニトロソアミン化合物が検出されました。
項目名	措置
文章	医療関係者の皆様におかれましては、本製品の状況に鑑み、新規の患者様への本製品のご処方をご控えさせていただきますようお願い申し上げます。また本製品は投与量の急激な減少ないしは投与の中止により、離脱症状があらわれることがあるため、本製品を服用中の患者様には一定の期間を設けて漸減中止し、他の抗うつ薬等への切り替えをご検討いただきますようお願い申し上げます。
項目名	謝罪
文章	この度は、医療関係者の皆様ならびにノリトレン®錠を服用されている患者様とご家族の皆様に多大なるご心配、ご迷惑をお掛けしますことを、深くお詫び申し上げます。何卒事情をご理解いただきますよう、よろしくお願い申し上げます。
項目名	対象製品
文章	表出
項目名	問い合わせ先
文章	問い合わせ先記載
項目名	背景（ここから別紙）
文章	【本件の背景】 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り 1)、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ました。
項目名	原因
文章	これを受け、弊社において、ノリトレンに混入のおそれがあると考えたニトロソアミン類（N-ニトロソノルトリプチリン）を測定する試験系を確立し、実測いたしましたところ、原薬および製剤中から同物質が検出されました。原因については現在調査中です。
項目名	安全性評価と措置
文章	検出された N-ニトロソノルトリプチリン自体の発がん性に関するデータは存在しませんが、本製品の患者様の服用期間を考慮いたしますと、本製品の服用を継続いただくことにより発がん性のリスクが高まる可能性を完全に払拭することはできないことから、新規の患者様への本製品のご処方をご控えいただくとともに、本製品を服用中の患者様におかれましては、離脱症状を避けるため、一定の期間を設けて漸減中止し、他の抗うつ薬等への切り替えをお願いさせていただくことといたしました。 なお、本件への弊社の対応につきましては、厚生労働省に報告しております。
項目名	ニトロソアミン類のリスクの一般論
文章	【健康に与える影響】 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 1)。ニトロソアミン類は、環境中（水、魚や肉を加工した食品など）にも含まれておりますので、日常生活においても一定量のニトロソアミン類を摂取されておりますが、長期間にわたって許容量を超えて摂取した場合には、発がん性のリスクを高める可能性があると考えられています。

項目名	安全性評価
文章	<p>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。</p> <p>【想定される発がんリスクについて】</p> <p>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、発がんリスクを許容できる（10万分の1以下2））摂取量を超えないことが推奨されております。今般検出されたN-ニトロソノルトリブチリンそのものの発がん性に関する情報はありますが、欧州当局からは、N-ニトロソノルトリブチリンの構造類似物質であるN-メチル-N-ニトロソフェネチルアミンのTD50値を参考に1日許容摂取量の暫定値として8ng/dayが提示されており、弊社が販売している製品はこの許容摂取量を超えていることが分かりました。この許容摂取量を基準とし、検出されたN-ニトロソノルトリブチリンの平均値を用いたノリトレン製剤の1日最大投与量である150mg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2.3万人に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。なお、N-ニトロソノルトリブチリン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。</p> <p>ただし、離脱症状を避けるための切り替えの期間を確保するため、回収等を行わず製品の供給を継続することとしております。供給の継続にあたっては、N-ニトロソノルトリブチリンへの必要以上の曝露は防ぐ必要があると考えているため、暫定管理値を設定し、これを超える製品については流通させないこととします。この暫定管理値については、今後の測定結果等を踏まえ更に低減を図ることが可能か検討いたします。また、毒性評価や低減措置等の実施についても検討することとします。</p>
項目名	依頼事項
文章	<p>【先生方へのお願い】</p> <p>ノリトレン®錠をご処方される先生方へのお願い</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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、今後、新規の患者様への本製品のご処方をお控えいただきたくお願い申し上げます ・また本製品は、投与量の急激な減少ないしは投与の中止により、離脱症状があらわれることがあるため、本製品を服用中の患者様には、一定の期間を設けて漸減中止し、他の抗うつ薬等への切り替えを重ねてお願い申し上げます。加えて、安全性の観点から患者様のご判断でノリトレン®錠の服用を中止することがないよう、ご指導いただきたくお願い申し上げます。 ・本製品の処方の際に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。 <p>※ノリトレン®錠 添付文書（一部抜粋）</p> <p>8. 重要な基本的注意</p> <p>8.5 投与量の急激な減少ないし投与の中止により、嘔気、頭痛、倦怠感、易刺激性、情動不安、睡眠障害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。</p>
項目名	依頼事項
文章	<p>ノリトレン®錠を調剤される先生方へのお願い</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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、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） <ol style="list-style-type: none"> 1. 本製品においてニトロソアミン化合物が検出されており、新規患者様へのご処方を控えること、服用中の患者様について他の抗うつ薬への切り替えをお願いする案内が発出されている。 2. 本製品の急激な減少ないしは投与中止による「離脱症状」の発生を考慮して、一定の期間を設けて漸減中止し、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。 <ul style="list-style-type: none"> ・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「ノリトレン専用ダイヤル」へ、処方元の先生の連絡先等を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。
項目名	代替薬
文章	本邦で使用されるノルトリブチリン以外の代表的な抗うつ薬

別添 2

2024 年 3 月

医療関係者 各位

リスコム株式会社

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】

リスコム株式会社 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。

【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 $X \text{ ng/day}$ 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

別添 2

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います。

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いました。

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いました。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】

リスコム株式会社 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）

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
(案)

令和6年3月

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ダ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) 本ガイダンスは、全ての医薬品の製造販売業者を対象とする。
- (2) 本ガイダンスは、「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）における自主点検の対象となっている医薬品を対象とする。
- (3) 本ガイダンスにおいて「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であること。

3 本ガイダンス制定の背景

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・食品衛生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、本ガイダ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異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。報告にあたっては、「「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、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や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、プレスリリース及び患者向け説明資料や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へも情報提供を行い、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、別添の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。

第4 その他

1 適用日

本ガイダンスは令和6年●月●日から適用するものとする。

2 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）

製造販売業者から行政に提供する情報について

1. 対象製品

- 1) 販売名
- 2) 承認取得日
- 3) 有効成分
- 4) 効能効果
- 5) 用法用量

2. 検出されたニトロソアミン類

- 1) 名称(英名併記)
- 2) 変異原性・発がん性の有無(不明含む)
- 3) 1日摂取許容量(AI)と根拠

3. 測定結果とAIの比較

4. 理論上の発がんリスクの上昇程度

5. 対象製品における現在までの発がんに関する副作用報告及び文献報告等の状況

6. 過去に服用していた患者の健康影響評価

7. 海外におけるこれまでの対応(海外でも販売されている製品の場合)

8. 服用に関する判断

直ちに服用停止、又は治療を優先し服用を中断しない選択があり得る、さらには継続して服用しても問題ない等

9. 措置及び供給関連

- 1) 市場措置：①回収、②出荷停止 or 継続、③情報提供のみ
- 2) 製造方法の変更等のリスク低減策の要否
- 3) 供給の見通し(供給再開時期の見通し)

10. 参考資料等

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）

「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」

分担研究報告書

毒性学的観点から踏まえた製薬企業から医療現場への情報提供項目に関する研究

研究代表者 本間正充 国立医薬品食品衛生研究所
研究分担者 増村健一 国立医薬品食品衛生研究所安全性予測評価部
間宮弘晃 国際医療福祉大学薬学部
研究協力者 大平隆史 日本製薬団体連合会（武田薬品工業株式会社）

研究要旨

本分担研究では、現在企業から報告が相次いでいる医薬品へのニトロソアミン類の混入に対して、Carcinogenic Potency Categorization Approach (CPCA)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、製薬企業から医療現場への情報提供文書モデル及びガイダンス案を作成した。医薬品からニトロソアミン類が検出された場合には、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が整理された本ガイダンス案及び医療現場への情報提供文書モデルを活用し、迅速かつ適切なリスクコミュニケーションを行うことが求められる。

A. 研究目的

2018年7月、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。厚生労働省は、令和3年10月8日に通知を発出し¹⁾、①ニトロソアミン類の混入リスクを令和5年4月末までに評価すること、②ニトロソアミン類の混入リスクのある品目について、ニトロソアミン類を測定し、限度値を超える混入が確認された場合は、速やかに厚生労働省に報告すること、③リスク低減措置を令和6年10月末までに講じることとした。現在、製薬企業において、ニトロソアミン類の測定が行われているが、

当初の見込みを超えて企業からの厚生労働省への報告が相次いでいる。

また、多くのニトロソアミン原薬関連不純物 (Nitrosamine Drug Substance-Related Impurities: NDSRI) には発がん性リスクを算出する根拠となる毒性データが存在しないことが課題であり、医薬品への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、国内外において体系的な手法は確立していなかった。2020年6月に欧州医薬品庁 (EMA) が公表した「Lessons learnt from presence of *N*-nitrosamine impurities in sartan medicines」では²⁾、ベストプラクティスを通じて情報提供の内容の改善を図る必要があることが示されているが、その後ガイダンス等としてまとめられたものは公表されていない。厚生労働省におい

ては、個別に薬事・食品衛生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。2023年7月に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³⁾、米国食品医薬品局 (FDA) も8月4日に **NDSRI**s の許容摂取量に係るガイダンスを公表し⁴⁾、リスク評価手法として **CPCA** を推奨した。日本でも8月4日付け事務連絡により⁵⁾、EMAより示された **CPCA** を用いたリスク評価を行うことが推奨され、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ところである。

こうした背景のもと、本分担研究では、
(1) 毒性学的観点から情報提供すべき項目の検討を行い、その結果を踏まえて(2) 製薬企業から医療現場への情報提供文書モデル及びガイダンス案の検討を行うことで、ニトロソアミン類混入について、製薬企業から医療現場等への迅速かつ適切な情報提供に資するガイダンスを作成することを目的とした。

- 1) 「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)
- 2) European Medicines Agency Science Medicines Health, EMA/526934/2019, Lessons learnt from presence of N-nitrosamine impurities in sartan medicines, 23 June 2020
- 3) 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

- 4) Food and Drug Administration, Recommended Acceptable Intake Limits for Nitrosamine Drug Substance-Related Impurities (NDSRI)s, Guidance for Industry, 4 August, 2023
- 5) 「「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)

B. 研究方法

(1) 毒性学的観点から情報提供すべき項目の検討

CPCA 等に基づく発がん性リスク評価と限度値を超える混入が確認された場合の情報提供項目について、類型化を行った。また、発がんリスクについて、新たな **CPCA** 等に基づく許容摂取量をもとに行われた評価の結果が、国際的なガイドライン (「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」 (ICH-M7 ガイドライン)) において許容可能とされている発がんリスク (一生涯の曝露で「おおよそ10万人に1人の増加」) を超えるか否かにより判断されることを踏まえ、情報提供すべき内容を整理した。

(2) 製薬企業から医療現場への情報提供文書モデル及びガイダンス案の検討

ニトロソアミン類の混入に関する国内外の過去の対応事例の収集・整理を行い、医療従事者・患者への伝達ポイントを整理した。その上で、製薬企業からの情報提供文書モデルを作成するとともに、(1)の検討内容も踏まえて製薬企業から医療現場等への情報提供に

おける留意事項をまとめたガイダンス案の作成を行った。

なお、本分担研究のうち、毒性学的観点から情報提供すべき項目の検討は本間正充と増村健一が、製薬企業から医療現場への情報提供文書モデル及びガイダンス案の検討は大平隆史の協力の下で間宮弘晃が、主として担当した。

C. 研究結果

(1) 毒性学的観点から情報提供すべき項目の検討

情報提供すべき項目として、以下のとおり類型化を行った。

A) 情報提供の背景

B) 検出されたニトロソアミン類の名称

C) 想定される健康への影響

(ア) 検出されたニトロソアミン類の発がん性の有無（不明を含む）

(イ) 検出されたニトロソアミン類の 1 日許容摂取量（acceptable intake: AI）（原則として以下のいずれかにより設定）

- 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）

D) 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

E) 当該製剤に対する措置

(ア) 製品の出荷の継続の可否（回収の有無）とその理由

(イ) 過去に服用した患者のリスク

(ウ) 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

(エ) 今後の供給の見通し

(2) 製薬企業から医療現場への情報提供文書モデル及びガイダンス案の検討

国内の過去の情報提供文書について、表に整理して取りまとめた（資料別添 1）。海外の過去の情報提供文書については、米国、欧州、イギリス、カナダ、オーストラリア、シンガポールの公開情報を収集した。これらの情報に加えて、他の分担研究にて得られた医療従事者からの意見やリスクコミュニケーション学的考察を考慮して、製薬企業から医療現場への情報提供文書モデル案を措置あり／措置なしの 2 パターン作成した（資料別添 2）。

ガイダンス案（資料別添 3）については、3つのパートに分類し、第 1 の基本的事項として、ガイダンスの適用範囲や位置づけを記載した。続いて、第 2 のニトロソアミン類の混入発生時の関係機関への報告・連携では、製造販売業者から厚生労働省への報告の流れの他、関係機関とのやり取りについて留意すべき事項を記載した。第 3 の医療機関等へ情報提供すべき項目では、前述の毒性学的観点から情報提供すべき項目及び情報提供文書モデルを踏まえた項目を記載した。

また、製薬企業から行政（厚生労働省・PMDA）へ情報提供する項目を参考として例示した（資料別添 4）。

D. 考察

本分担研究では、ニトロソアミン類の検出の際に、毒性学的観点から情報提供すべき項目の検討を行い、その結果を踏まえて製薬企

別添 4

業から医療現場への情報提供文書モデル及びガイドランス案の作成を行った。

毒性学的観点から情報提供すべき項目は、現時点での科学的知見及び各国ガイドランスに基づいた AI 設定手法を反映したものであり、今後のガイドランス改定等によって新たなリスク評価手法が使用できるようになる可能性に留意する必要がある。

情報提供文書モデル及びガイドランス案は、現時点での知見に基づき考慮すべき事項をまとめたものであるが、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必要がある。例えば、情報提供文書モデルにおいてはあくまで一般的に情報提供されることが適切である事項を記載しているが、個々の医薬品の状況に応じて、各ロットの検出値や代替薬などを記載する対応も考えられる。また、今後の新たな情報等に基づき、必要があればガイドランスの見直しが行われるべきものである。

E. 結論

現在、我が国では、製薬企業において、医薬品中に含まれるニトロソアミン不純物の測定が行われている。今後ニトロソアミン類が検出された際には、本分担研究で得られた情報提供文書モデル及びガイドランスを活用し、関係機関と連携の上、製薬企業から医療現場等への迅速かつ適切なリスクコミュニケーションが行われる必要がある。

F. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

資料別添 1. 国内の過去の情報提供文書事例

資料別添 2. 製薬企業から医療現場への情報提供文書モデル案

資料別添 3. ガイドランス案

資料別添 4. 製薬企業から行政に提供する情報について

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）

「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」

分担研究報告書

医療従事者等を対象としたニトロソアミン類の体系的リスクの適正な情報提供（お知らせ
文書モデル）に関する留意事項の検討

研究分担者：杉森裕樹 大東文化大学スポーツ・健康科学部看護学科 教授
研究協力者：伊藤直子 大東文化大学スポーツ・健康科学部看護学科 教授
研究協力者：小田嶋剛 日本赤十字社中央血液研究所研究企画部信頼性保証課
研究協力者：平尾磨樹 大東文化大学スポーツ・健康科学部健康科学科 教授

研究要旨：【目的】発がん性を有するニトロソアミン類の医薬品への混入リスク問題が喫緊の課題である。厚労科研（本間班）では、製薬企業から提供される医療従事者向けのニトロソアミン類に関する情報提供文（お知らせ文書モデル）案を策定し、ガイダンスの標準化を図る検討がなされている。本研究では、医療従事者調査を行い、情報提供の留意点を検討した。

【方法】インターネット調査会社の医療業パネル（男 232 人、女 181 人；医師 52 人、薬剤師 361 人）を対象とした。基本属性（性別、年代等）に加え、医療従事者のコミュニケーションスキルを評価する項目として米国医師会（AMA）「保健医療専門家による患者に対するわかりやすいコミュニケーション項目」、米国食品医薬品庁（FDA）「科学的根拠にもとづくリスクコミュニケーション項目」、ENDCOREs、eHealth Literacy Scale（eHEALS）の 4 つの指標を用いた。さらに薬剤師（n=361）に限定して「お知らせ文書」案に対する回答意見を求め、肯定的（ポジティブ）/否定的（ネガティブ）の回答 2 群と、基本属性およびコミュニケーションスキル評価項目との関連性について χ^2 検定を用いて検討した。

【結果】お知らせ文書モデル案についての全体（413 人）の回答では、「とてもわかりやすい」29.8%、「ややわかりやすい」33.2%の肯定的群の回答が半数を占めた。さらに薬剤師（361 人）に限定した、文書案に対する肯定的群と否定的群の比較では、基本属性においては差を認めなかったが、コミュニケーションスキルの評価項目である AMA 項目では「患者への説明時に 1 回の情報量を制限して繰り返す（ $p=0.006$ ）」において、FDA 項目では「一致させた期間を使い説明する（ $p=0.012$ ）」、「ピクトグラムや他のビジュアルな助けを使う（ $p=0.010$ ）」、「一致させた期間を使い説明する（ $p=0.012$ ）」において、ENDCOREs の項目では自己統制（ $p=0.013$ ）、解読力（ $p=0.030$ ）、他者受容（ $p=0.004$ ）、関係調整（ $p=0.017$ ）において有意差を認めた。なお、基本属性や eHEALS では有意差を認めなかった。

【結論】患者とのコミュニケーション（リスコミ）に関して「意識が高い」薬剤師群では、研究班策定のニトロソアミン類の情報提供文（お知らせ文書モデル）案に対して肯定的（ポジティブ）な回答が有意に多く、好意的に評価されたことが示唆された。

A. 研究目的

2018年7月、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。厚生労働省は、令和3年10月8日に通知を發出し、①ニトロソアミン類の混入リスクを令和5年4月末までに評価すること、②ニトロソアミン類の混入リスクのある品目について、ニトロソアミン類を測定し、限度値を超える混入が確認された場合は、速やかに厚生労働省に報告すること、③リスク低減措置を令和6年10月末までに講ずることとした。現在、製薬企業において、ニトロソアミン類の測定が行われているが、当初の見込みを超えて企業からの厚生労働省への報告が相次いでいる。その背景として、最近検出されるニトロソアミン類は nitrosamine drug-substance-related impurities (NDSRIs) と呼ばれる有効成分そのものがニトロソ化した不純物の混入の報告が急増していることが挙げられる。

ニトロソアミン類の混入は海外でも同様に大きな問題であり、欧州医薬品庁 (EMA) からニトロソアミン類の化合物のリスクを迅速かつ簡便なリスク評価を可能とする Carcinogenic Potency Categorization Approach (CPCA) が公表された。わが国でも事務連絡により、CPCA を用いたリスク評価を行うことが推奨された。

ニトロソアミン類の混入が認められた場合でも、患者自身の自己判断により服用を安易に中止しないことが重要である。そのためには、まずは専門的な発がん性リスクの評価結果を医療従事者に分かりやすく伝達し (医療従事者へのリスクコミュニケーション: リスコミ)、さらには患者への適切な安全性情報の伝達 (患者へのリスコミ) につなげることが喫緊の課題である。

研究班は、製薬企業から医療現場等への迅

速かつ適切な情報提供に資するガイダンス策定を目指して、ニトロソアミン類の混入に関する国内外の過去の対応事例の収集・整理を行い、医療従事者・患者への伝達ポイントを整理することを目的とする。

本分担研究は、以上を踏まえて、作成された製薬企業から提供される医療従事者 (薬剤師及び医師) 向けの情報提供文「お知らせ文書モデル」案に関して、医療従事者への調査を行い、その結果を整理して情報提供に当たり留意すべき点 (ガイダンス等) を検討するものである。

B. 研究方法

本分担研究は、研究班で提案された、医療従事者向けのニトロソアミン類の混入に関する「お知らせ文書モデル」案に対する検討を行った。「お知らせ文書モデル」は、次の2つのパターンモデル案で検討した。

- ・「措置あり」…自主回収等を行う場合
- ・「措置なし」…リスク・ベネフィットバランスを踏まえて、回収を行わずに使用を継続する場合

さらに、本分担研究では、以下の①及び②の二本立ての分析を行った。

- ① 医療従事者 (薬剤師・医師) を対象としたアンケート調査による分析
- ② 医療業パネル (薬剤師・医師) を対象としたインターネット調査による分析

①医療従事者 (薬剤師・医師) を対象としたアンケート調査による分析

調査対象：薬剤師 (n=3)、医師 (n=4)

調査期間：令和6年2月15日～2月29日

調査内容：2つの情報提供書「お知らせ文書モデル」案 (措置あり/措置なし) ごとに、5つの半構造化アンケートを行い、自由記載により分かりにくい点や工夫すべき点についてコメントを求めた。

5つのアンケート項目の内容は以下とした。

別添 4

- 1) 文書モデル案はわかりやすいでしょうか？
- 2) 文書モデル案は適切に医療従事者に伝達されますでしょうか？
- 3) 文書モデル案に課題点はございますでしょうか？
- 4) 文書モデル案の、リスクは十分に説明されているでしょうか？
- 5) 文書モデル案の、リスクとベネフィットのバランスはとれているでしょうか？

②医療業パネル（薬剤師・医師）を対象としたインターネット調査による分析

1. 対象者

インターネット調査会社（株式会社マクロミルケアネット：〒108-0075 東京都港区港南 2-16-1 品川イーストワンタワー11F）に登録されている医療業パネルのうち、薬剤師 361 名および医師 52 名を対象パネルとした。対象選定にあたっての要件は、医師および薬剤師としての業務経験が 1 年以上ある者とした。

2. 調査内容

調査は 2024 年 3 月 12 日からアンケートサイトをオープンし、3 月 14 日に回答を締切り終了とした。アンケート項目は以下の通りである。対象となる医療従事者の属性として、基本属性に加えて、(リスク) コミュニケーションスキルの項目を調査した。

さらに、薬剤師に限定して「お知らせ文書」案に対する回答意見（肯定的/否定的）と薬剤師の基本属性および（リスク）コミュニケーションスキルとの関連性を分析した。

なお、対象医療従事者のコミュニケーションスキルを評価する設問項目として、米国医師会（AMA）「保健医療の専門家による患者に対するわかりやすいコミュニケーション項目」¹⁾、米国食品医薬品庁（FDA）「科学的根拠にもとづくリスクコミュニケーション

項目」²⁾、eHealth Literacy Scale (eHEALS)³⁾、ENDCOREs⁴⁾ の 4 つを利用した。

<基本属性およびコミュニケーションスキルに関する設問>

1) 属性

- ・性、年代
- ・医療業務経験年数：携わっている/携わっていた期間

2) 所属施設について

- ・所属施設の所在地：都道府県別
- ・所属施設の経営形態：大学病院、一般病院、医院・診療所・クリニック、保険薬局、ドラッグストア、研究機関、その他
- ・所属施設における 1 日の対応患者（対象者）数

3) 患者（対象者）への説明時におけるコミュニケーション項目¹⁾

米国医師会（AMA）の「保健医療の専門家による患者に対するわかりやすいコミュニケーション項目」より、以下の 7 項目に対して、「いつもできている」「まあまあできている」「あまりできていない」「できていない」の 4 件法で回答を求めた。

- ① 「ゆっくりと時間をかけること」
- ② 「わかりやすい言葉、専門用語以外を使う」
- ③ 「絵を見せたり描いたりする」
- ④ 「1 回の情報量を制限して、繰り返す」
- ⑤ 「ティーチバック (teach back) を心がける」
- ⑥ 「質問しても恥ずかしくない環境をつくる」
- ⑦ 「Ask Me 3 (アスク・ミー・3) を心がける」

4) 患者（対象者）への説明時に重要であると思う項目²⁾

米国食品医薬品庁（FDA）が提言した『科

別添 4

学的根拠にもとづくリスクコミュニケーション項目』の10項目から3つまで選択するよう求めた。

- ① リスクと便益（ベネフィット）の数値的可能性（確率など）を提供する
- ② 相対リスクだけでなく、絶対リスクを提供する
- ③ 比較のための分母を一致させる
- ④ 一致させた期間をつかう
- ⑤ 可能であればピクトグラムや他のビジュアルな助けをつかう
- ⑥ ベースラインと治療後のリスクと便益の差違を明瞭にする
- ⑦ 可能な限り、情報量を減らすポジティブとネガティブ両面の背景（フレーム）を提供する
- ⑧ 重要な情報の意味を伝えるための解説ラベル
- ⑨ またはシンボルの利用を考慮する
- ⑩ 使用する前にコミュニケーション・テストをする

5) eHealth Literacy Scale (eHEALS)³⁾

インターネット上の健康情報について、適切に健康情報を検索、評価し、活用していく能力（eヘルスリテラシー）を測定する尺度である。8問の設問に対し「全く思わない（1点）」「そう思わない（2点）」「どちらともいえない（3点）」「そう思う（4点）」「かなりそう思う（5点）」の5件法で回答を求め、8項目の合計得点（8～40点）をeHEALS得点とした。

6) ENDCOREs⁴⁾

基本的なコミュニケーション・スキルを測定するために、信頼性妥当性が実証されている藤本らのENDCOREs尺度を用いた。自己統制・表現力・解読力・自己主張・他者受容・関係調整の6つのスキルにつき各4項目の設問があり、合計24項目について「とても得意（7点）」から「とても苦手（1点）」の7件

法で回答を求めた。

3. 統計解析

薬剤師に限定した、「お知らせ文書（自主回収あり）」案に対する回答意見（肯定系/否定的）と基本属性およびコミュニケーションスキルレベルとの関連性の分析では、「お知らせ文書」案に関する設問において、『肯定的（ポジティブ）回答』群と『否定的（ネガティブ）回答』群を比較し、有意差検定を行った。「お知らせ文書」案に対する薬剤師の特性を抽出する目的で検討した。

『肯定的（ポジティブ）回答』群は、「お知らせ文書モデル（自主回収等措置あり）はわかりやすいですか」の設問について、「とてもわかりやすい」「ややわかりやすい」と回答した者を、『否定的（ネガティブ）な回答をした薬剤師』群は「わかりやすいともわかりにくいとも言えない」「ややわかりにくい」「とてもわかりにくい」と回答した者とした。 χ^2 検定を用いて個人属性およびコミュニケーションスキルに関する評価項目との関連を検討した。統計解析には、SAS version 9.4 (SAS Institute Inc. Cary, NC, USA) を用いた。

4. 倫理的配慮

調査の概要、調査への回答は任意であること、中途離脱は可能でありその際のデータは消去されること、個人情報の取り扱い、研究成果の公開方法について調査画面上のトップページで説明を行った。その上で、画面上の同意を問う設問に対して「同意する」を回答した者のみが調査に参加した。なお本研究の実施にあたっては、大東文化大学「人を対象とする生命科学・医学系研究倫理審査委員会」の承認を得た（DHR23-025）。

C. 結果

①医療従事者（薬剤師・医師）を対象とした

アンケート調査による分析

表 1 に医療従事者を対象とした「お知らせ文書モデル案」アンケート調査結果を示した。

表 2 に同（自由記載）を示した。なお、記載コメントにある 2) などの片括弧の番号は、表 1 の該当するアンケート番号の内容に対するコメントである。

②医療業パネル（薬剤師・医師）を対象としたインターネット調査による分析

表 3 に、対象者の基本属性（②インターネット調査）を示した。

1. 属性（表 3）

分析対象者は、413 人（男性 232 人、女性 181 人）、このうち医師 52 人（12.6%）、平均年齢 53.5±9.2 歳、薬剤師 361 人（87.4%）、平均年齢 43.5±11.1 歳であった。経験年数では、20 年以上が 40.7%であり、次いで 5～10 年 17.9%、15～20 年未満 16.0%であった。

所属施設の経営形態は、保険薬局が 214 人（51.8%）と半数であり、一般病院 122 人（29.5%）、医院・診療所・クリニック 34 人（8.2%）であった。所属している施設における 1 日の対応患者（対象者）数は、101 人以上と回答した者が 27.6%であり、次いで 41～50 人が 12.8%であった。

2. 薬剤師および医師を対象とした「お知らせ文書モデル」案に対する回答意見

図 1～図 10 に、2つの「お知らせ文書モデル（措置あり、措置なし）」案それぞれに対する、研究方法で上述した 5つのアンケート内容、すなわち 1) わかりやすいか？ 2) 適切に医療従事者に伝達されるか？ 3) 課題点はあるか？ 4) リスクは十分に説明されているか？ 5) リスクとベネフィットのバランスはとれているか？ごとの回答結果を円グラフで示した。

措置ありの文書について、とてもわかりやすい 29.8%、ややわかりやすい 33.2%、

わかりやすいともわかりにくいとも言えない 27.8%、ややわかりにくい 7.3%、とてもわかりにくい 1.9%であった。（図 1）

措置なしの文書については、とてもわかりやすい 19.9%、ややわかりやすい 24.7%、わかりやすいともわかりにくいとも言えない 32.7%、ややわかりにくい 17.9%、とてもわかりにくい 4.8%であった。（図 6）

3. 薬剤師に限定した「お知らせ文書（措置あり）」案に対する回答意見（肯定系/否定的）と基本属性およびコミュニケーションスキル評価項目との関連性の分析

薬剤師（361 名）に限定した分析ではあるが、『肯定的（ポジティブ）な回答をした』群と『否定的（ネガティブ）な回答をした』群に性別や年代による差は認めなかった。e-HEALS でも有意差は認めなかった。（表 4）

一方で、ENDCOREs のコミュニケーションスキル項目である Self-control（自己統制）（ $p=0.013$ ）、Decipherer ability（解読力）（ $p=0.030$ ）、Other Acceptance（他者受容）（ $p=0.004$ ）、Regulation of Interpersonal Relationship（関係調整）（ $p=0.017$ ）においては有意差を認めた。

また、表 5 に米国医師会コミュニケーション項目との分析結果を示したが、「患者への説明時に 1 回の情報量を制限して繰り返すことができている」と回答した者において、『肯定的（ポジティブ）』群と『否定的（ネガティブ）』群の間に有意な差がみられた（ $p=0.006$ ）。また、「質問しても恥ずかしくない環境をつくることができている」と回答した者においても有意差が認められた（ $p=0.042$ ）。

さらに、表 6 に FDA 項目の比較を示したが、患者への説明時に重要であると思う項目として、「一致させた期間を使い説明すること」（ $p=0.012$ ）、「ピクトグラムや他のビ

別添 4

「ジュアラルな助けを使うこと」(p=0.010) を選択した者において『肯定的 (ポジティブ)』群と『否定的 (ネガティブ)』群の間に有意差を認めた。

D. 考察と結論

コミュニケーションスキルを評価する設問項目として、米国医師会 (AMA) 「保健医療の専門家による患者に対するわかりやすいコミュニケーション項目」¹⁾、米国食品医薬品庁 (FDA) 「科学的根拠にもとづくリスクコミュニケーション項目」²⁾、eHealth Literacy Scale (eHEALS)³⁾、ENDCOREs⁴⁾ の4つを利用したが、いくつかの調査内容のサブ項目で『肯定的 (ポジティブ)』群と『否定的 (ネガティブ)』群の間に有意差が示された。詳細に検討すると、患者との (リスク) コミュニケーションに対して高い意識をもつ薬剤師群で、今回作成した「お知らせ文書モデル (自主回収措置あり)」案に対して、有意に『肯定的 (ポジティブ)』な回答をしていることが示された。患者とのコミュニケーション (リスコミ) に関して「意識が高い」薬剤師群では、研究班策定のニトロソアミン類の情報提供文 (お知らせ文書モデル) 案に対して肯定的 (ポジティブ) な回答が有意に多く、好意的に評価されたことが示唆された。

E. 政策提言および実務活動 (研究班全体)

「製薬企業から医療現場等へのニトロソアミン類混入に関する情報提供における留意事項 (リスクコミュニケーションガイドライン)」策定

F. 研究発表 (本研究に関わるもの)

1. 学会発表 (予定、演題登録済)

杉森裕樹、伊藤直子、小田嶋剛、堀口逸子、間宮弘晃、大平隆史、増村健一、平尾磨樹、本間正充. 医療従事者等を対象としたニトロソアミン類の適正な安全性情報提供に関する

検討. 第83回日本公衆衛生学会総会. (2024年10月29日~31日、札幌コンベンションセンター)

2. その他
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

<参考文献>

- 1) Barry D. Weiss: Health literacy and patient safety: Help patients understand. American Medical Association Foundation, 2007.
- 2) Baruch Fischhoff, Noel T, Brewer & Julie S. Downs 編、中山健夫、杉森裕樹 監訳: FDA リスク&ベネフィットコミュニケーション: エビデンスに基づく健康・医療に関する指針、丸善出版 (東京)、2015.
- 3) 光武誠吾、柴田愛、石井香織、岡崎勘造、岡浩一朗: eHealth Literacy Scale (eHEALS) 日本語版の開発、日本公衆衛生雑誌、58 巻 5 号、361-370、2011.
- 4) 藤本学、大坊郁夫: コミュニケーション・スキルに関する諸因子の階層構造への統合の試み、パーソナリティ研究、15 巻 3 号、347-361、2007.

別添 4

表1. 医療従事者を対象とした「お知らせ文書モデル案」アンケート調査結果

所属	1. 措置あり					2. 措置なし				
	1) 文書モデル案(措置あり)はわかりやすいでしょうか?	2) 文書モデル案(措置あり)は適切に医療従事者に伝達されますでしょうか?	3) 文書モデル案(措置あり)に課題点はございますでしょうか?	4) 文書モデル案(措置あり)の、リスクは十分に説明されているでしょうか?	5) 文書モデル案(措置あり)の、リスクとベネフィットのバランスはとれているでしょうか?	1) 文書モデル案(措置なし)はわかりやすいでしょうか?	2) 文書モデル案(措置なし)は適切に医療従事者に伝達されますでしょうか?	3) 文書モデル案(措置なし)に課題点はございますでしょうか?	4) 文書モデル案(措置なし)の、リスクは十分に説明されているでしょうか?	5) 文書モデル案(措置なし)の、リスクとベネフィットのバランスはとれているでしょうか?
薬局、薬剤師	ややわかりやすい	やや適切	あまり課題はない	とても十分	あまりとれていない	ややわかりやすい	やや適切	課題があるとも課題がないとも言えない	とても十分	とれているともとれてないとも言えない
大学医学部附属病院、准教授	とてもわかりやすい	とても適切	あまり課題はない	とても十分	非常にとれている	とてもわかりやすい	とても適切	全く課題はない	とても十分	非常にとれている
大学医学部附属病院、助教	とてもわかりやすい	とても適切	まったく課題はない	とても十分	あまりとれていない	とてもわかりやすい	とても適切	全く課題はない	とても十分	非常にとれている
国立病院、薬剤部長	とてもわかりやすい	とても適切	まったく課題はない	とても十分	非常にとれている	ややわかりにくい	やや不適切	かなり課題がある	とても十分	非常にとれている
医療系大学、医師	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
大学医学部附属病院 薬剤師	とてもわかりやすい	やや適切	あまり課題はない	とても十分	非常にとれている	とてもわかりやすい	やや適切	全く課題はない	とても十分	非常にとれている
国立病院、医師	とてもわかりやすい	適切とも不適切とも言えない	かなり課題がある	やや不十分	とれているともとれてないとも言えない	とてもわかりやすい	とても適切	全く課題はない	とても不十分	まったくとれていない

表2. 医療従事者を対象とした「お知らせ文書モデル案」アンケート調査結果（自由記載）

所属	自由記載（措置あり）	自由記載（措置なし）
薬局、薬剤師	<ul style="list-style-type: none"> 【本件の背景】について、日常生活におけるゴトロソアミン類の含まれる食品及びおよその含有量等の別があるという点ではないでしょうか。 理由：諸事情により医薬品が回収となった場合において、服用した・服用中の患者に説明を求められるケースがあります。そうした場合において直ちに影響がない旨を伝えかつ患者に安心して頂く材料になるのではないかと考える（当然ながら自身で調べれば良いのですが） 【想定される健康リスクについて】 上記記載に関しては、「リスク」という文言は危機感の文言であるため、本通知文の趣旨に沿って遊ぶ必要があるかと思いますが、患者から情報を求められた場合に本通知文を患者にお示しすることも考慮すると後者を記載しておくことがいいのではないかと考える。 （リスク記載事例）についても（2）がより具体的に、患者に説明する際に有用であると考える。 算出には平均値を用いているとのことではあるが、できる事ならば各ロットの検出値を記載して頂くことがいいと考える。 理由：回収となった場合において、当該医薬品服用中患者における薬物治療の継続や変更及び中止を処方医と共同して検討する際に服用ロットの検出値があることで明確根拠となり、最適な対応が取れるのではないかと考える。またその対応理由を明確に患者に説明できるのでないでしょうか。 	<p>この様な事象は、日々業務をしている中で少なくなく、昨今は国民の情報収集能力も格段に上がっていることから、地域住民や患者から相談されることがあります。</p> <p>そうした中で、この様な情報文書を頂けるのは大変ありがたいです。</p> <p>しかしながら、この様な情報を受けた薬剤師のリテラシーにより患者説明に薬剤師思考バイアスがかかることは否めないと思います。</p> <p>「安全だけと安全じゃない」といった非常にあいまいな状況なのかなと思います。</p> <p>備録ではございますが本文書で問題ないと思いますが、薬剤師自身が詳細な情報収集し患者にわかりやすく説明するために咀嚼する必要があると思います。</p> <p>よって、本資料等の制作者のお手間にならないのであればより詳細な情報が記載されていると助かるなと思います。</p>
大学医学部附属病院、准教授	<ul style="list-style-type: none"> 自主回収によって、本剤の流通がどうなるのか（一時的か恒久的に供給がなくなるのか）、対処方法（類似薬への置換など）についても記載があると、主治医も患者様にとっても有益だと思います。 	
大学医学部附属病院、助教	<ul style="list-style-type: none"> 発がんのリスク増大の程度と他剤への変換による症状悪化のリスクの程度との比較数値の余地なく自主回収措置を取るという結論に至っている点が不適切である。 	
国立病院、薬剤部長	<ul style="list-style-type: none"> 3) 自主回収後の代替品などの提示があると良い 5) リスク記載事例2の方が、健康への影響についてわかりやすい 	<ul style="list-style-type: none"> 1) 文章が良いと読まない可能性がある。医薬品名、健康への被害はほとんどないと判断した部分や、製品の出荷継続、処方停止などの措置は必要ない箇所を強調するなど工夫があると読みやすくなるのではないかと。 2) 処方医等への伝達が必要であれば、その旨を明記したほうが良い。何も明記されていないと、伝達されない可能性があると思う。 3) 「措置あり」文書のように、熟読しなくてもパッと見てある程度理解できる校正が好ましいと思う。また、患者から問い合わせがあった場合の回答内容を記載してもいいのではないかと思う。
医療系大学、医師	<ul style="list-style-type: none"> 総論として、現時点 医療関係者へのお知らせ文書を読んで理解できる内容と感じております。 意見 患者への情報提供が最も重要であり、患者お知らせ文書・お知らせカード（案）は開発予定でしょうか医療関係者から患者家族へのリスクコミュニケーションが説明時間によって口頭伝達・説明だけでなく、そこで患者の自己判断中止が発生致します。その点本研究班では、放射線のリスク図ではございますが、どの患者でもわかりやすい図表もあると大変医療関係者は負担軽減ならびに均質な情報提供をしながら患者への教育的指導ができるものと期待しております。 	
大学医学部附属病院 薬剤師	<ul style="list-style-type: none"> 1) 構造として、1枚目に回収の通知、次のページからその理由が書かれていることがわかりやすいです。近年語所の理由で、医薬品の回収は流通不足のお知らせが四八時中薬剤部に届いておりますので、急ぎは回収ページでわかる点が望ましいです。 2) の質問は中身に關してではなく、伝達されているかということですか。回答はYESです。 3) 「あまり課題はない」にしたのは、薬剤師以外の医療従事者はお知らせとして見るのは、長い文章は好みません。ご提示いただいた案は、薬剤師にはこれくらいの内表が必要と思いますが、他の医療従事者に関しては1枚に収める方が読んでいただけると思います。ポイントを絞り、1枚にまとめた方がいいと思います。 5) 薬剤師薬剤師への通知は、理由も含めてしっかりとした内容が必要で、その上で、他の医療者にはパッと読んで状況が掴めるものが望ましいと考えております。病院では薬に関して、医師は薬剤師に連絡してきます。薬剤師はその時に十分対応できるような状況を作りたいですし、医師はスピードを明確な状況を求めます。 	<ul style="list-style-type: none"> 2) 文書モデル案（措置なし）であれば、できれば1枚でお願いします。 3) 「あまり課題はない」としたのは、やはり文章の長さです。インフォメーションの内容にもよりますが、長ければより読まなくなります。
国立病院、医師	<ul style="list-style-type: none"> 2) 【本件の背景】には発がん性のリスクを高めるので厚生労働省から通達が出ていると書かれていますが【想定される健康リスク・・・】には、発がん性に関する情報は無いと認してあるため、どちらが正しいのか？と疑問を持ちました。 3) 2) で記した内容に加えて、下記も修正が必要と思います。 3) 3) 目 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 ⇒ これまでに発がん性を示唆する事象は確認されていませんが良いと思います。 4) 2) と3) で記したとおりです。リスクが何なのかが伝わってきにくいです。 5) ベネフィットがよく見えてきません 	<ul style="list-style-type: none"> 4) 措置無しの記事だけを見れば問題はないと思います。措置ありの記事と比較するとリスクを低く見積もっているように感じます。 5) 措置無しの記事にはリスクとベネフィットが記載されていますが、措置ありの記事にはベネフィットが記載されていません。こうした2つの案を並行して評価すると、措置無しの文章が優れているように評価されてしまいます。 これは一種の誘導なのではないかと、感じました。

註） 記載コメントにある2) などの番号は、表1の該当するアンケート番号の内容に対するコメント

別添 4

表 3. 対象者の基本属性 (②インターネット調査)

	n	(%)	
医師	52	(12.6)	53.5±9.2 歳 (32~72 歳)
薬剤師	361	(87.4)	43.5±11.1 歳 (25~74 歳)
性別			
男性	232	(56.2)	
女性	181	(43.8)	
経験年数			
1~5 年未満	47	(11.4)	
5~10 年未満	74	(17.9)	
10~15 年未満	58	(14.0)	
15~20 年未満	66	(16.0)	
20 年以上	168	(40.7)	
所属施設の経営形態			
大学病院	17	(4.1)	
一般病院	122	(29.5)	
医院・診療所・クリニック	34	(8.2)	
保険薬局	214	(51.8)	
ドラッグストア	20	(4.8)	
研究機関	3	(0.7)	
その他	3	(0.7)	
所属施設における 1 日の対応者 (患者) 数			
1~20 人	56	(13.6)	
21~40 人	65	(15.7)	
41~60 人	83	(20.1)	
61~80 人	28	(6.8)	
81~100 人	33	(8.0)	
101 人以上	114	(27.6)	
わからない・答えたくない	34	(8.2)	

別添 4

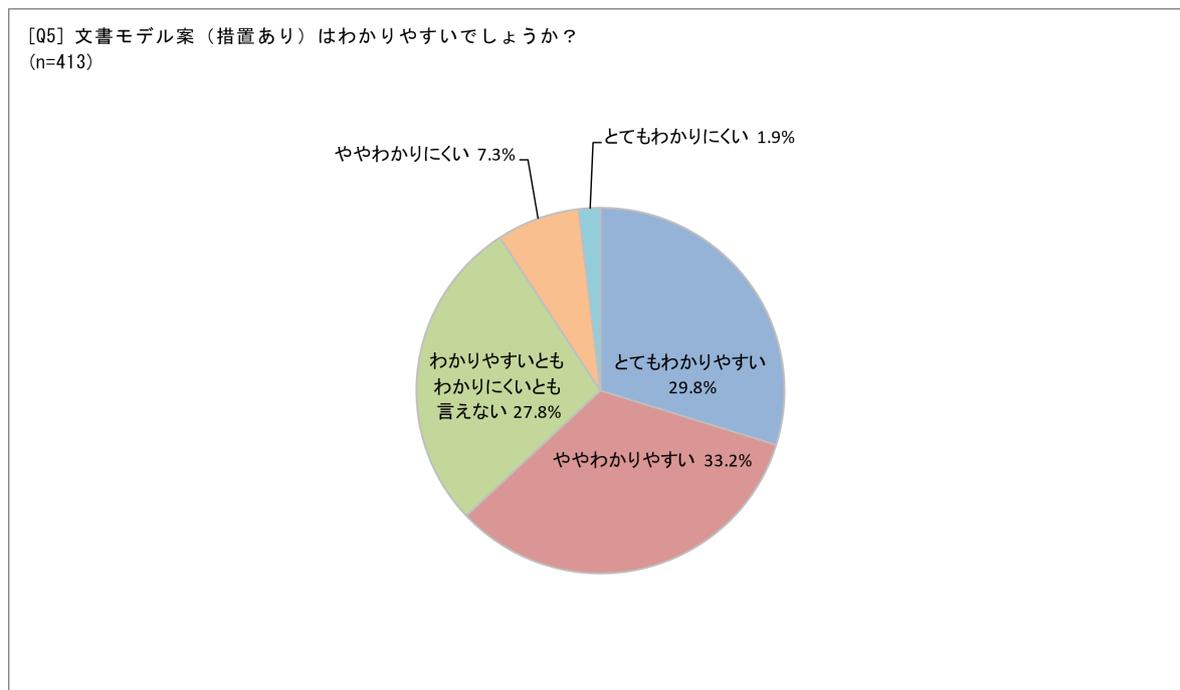


図 1. 文書モデル（措置あり）はわかりやすいか

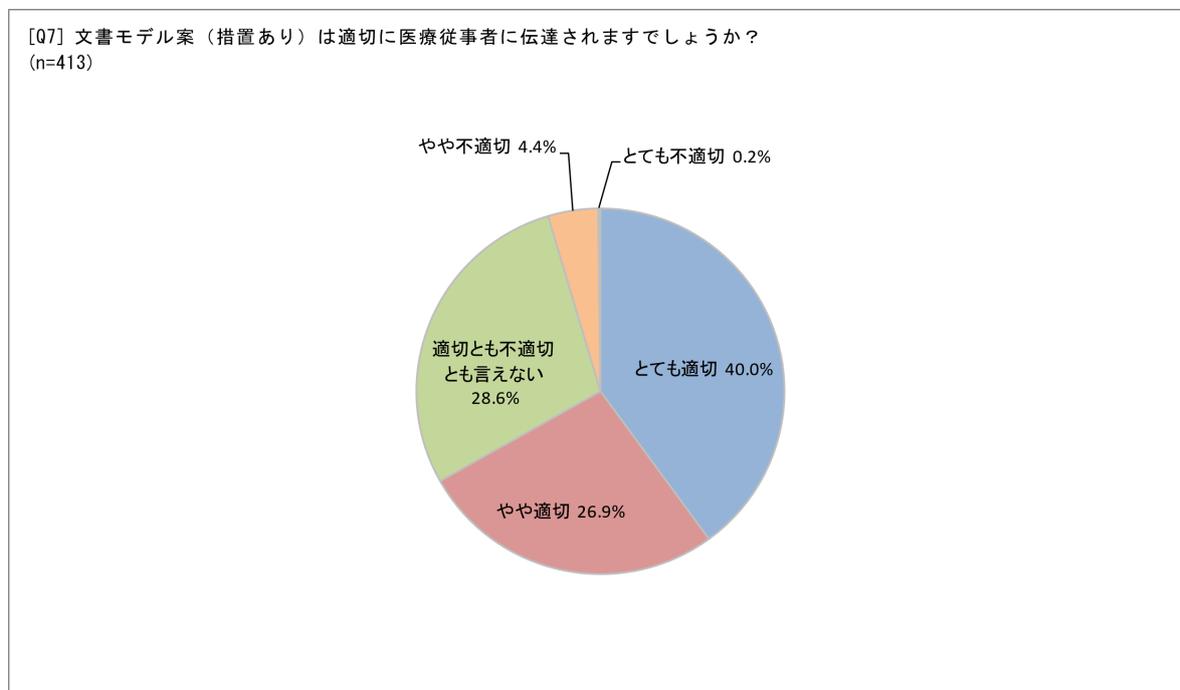


図 2. 文書モデル（措置あり）は適切に医療従事者に伝達されるか

別添 4

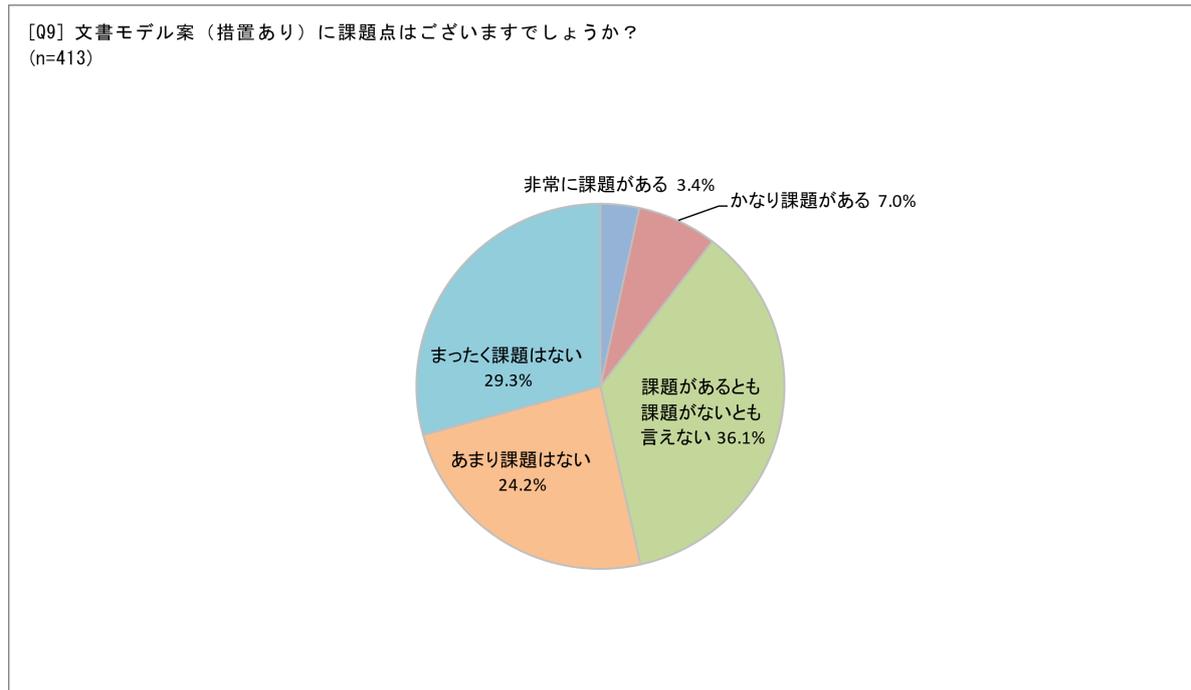


図 3. 文書モデル（措置あり）に課題点はあるか

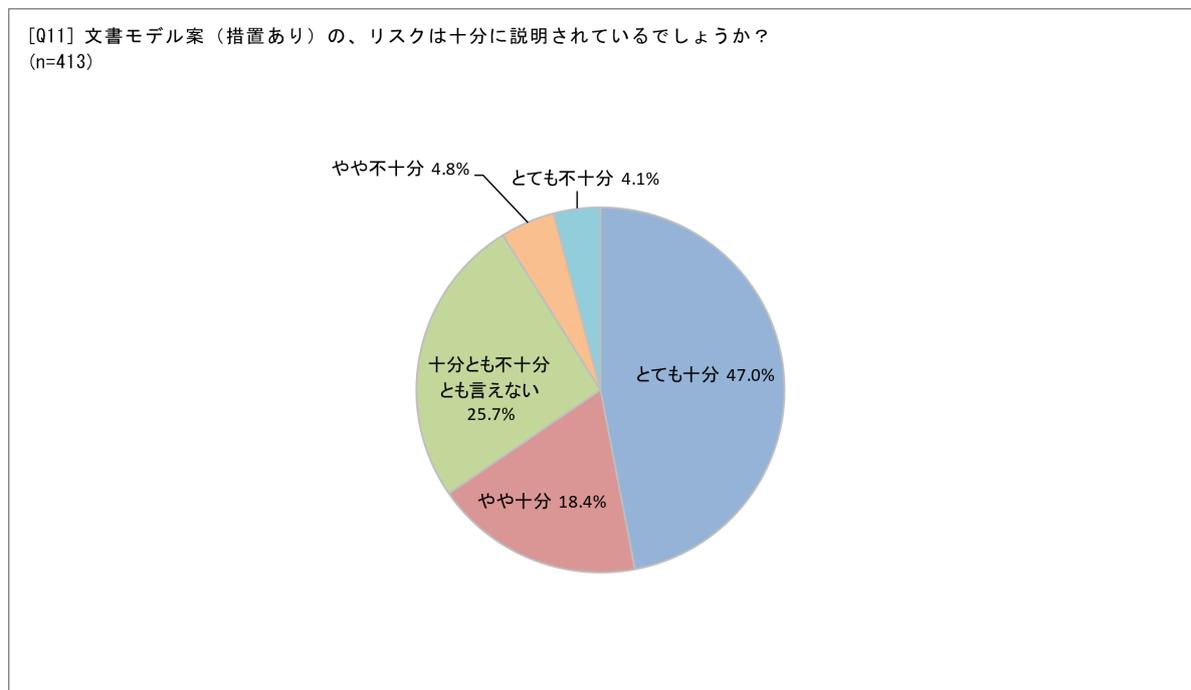


図 4. 文書モデル（措置あり）の、リスクは十分に説明されているか

別添 4

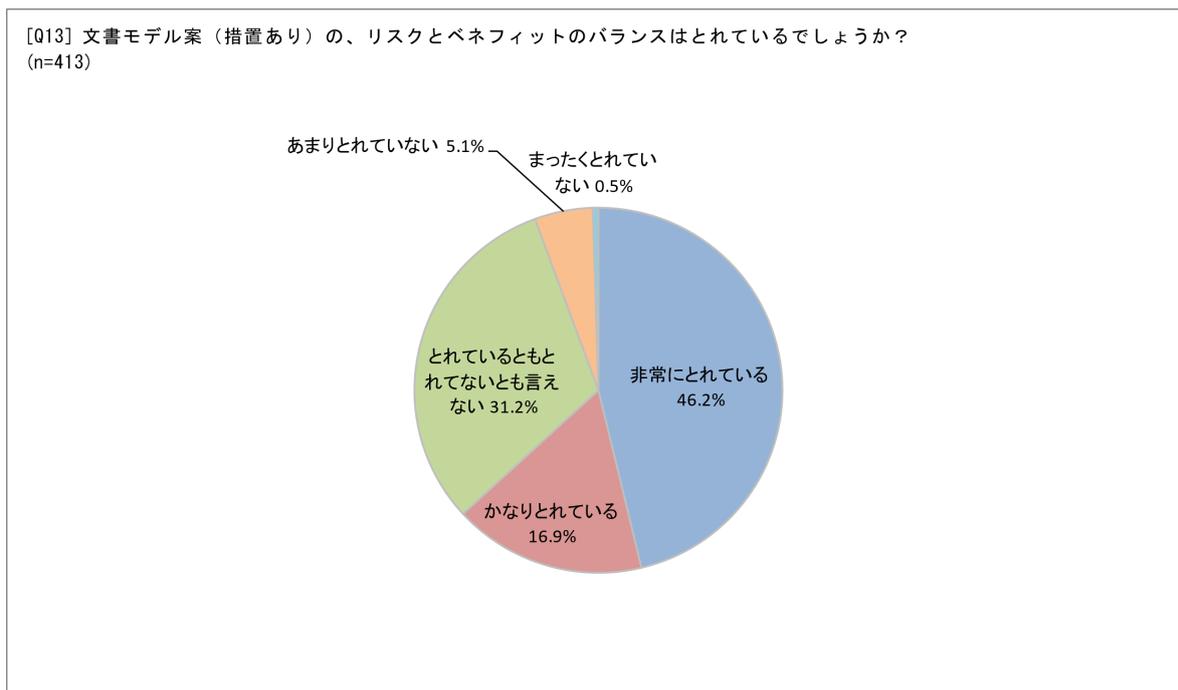


図 5. 文書モデル（措置あり）のリスクとベネフィットのバランスはとれているか

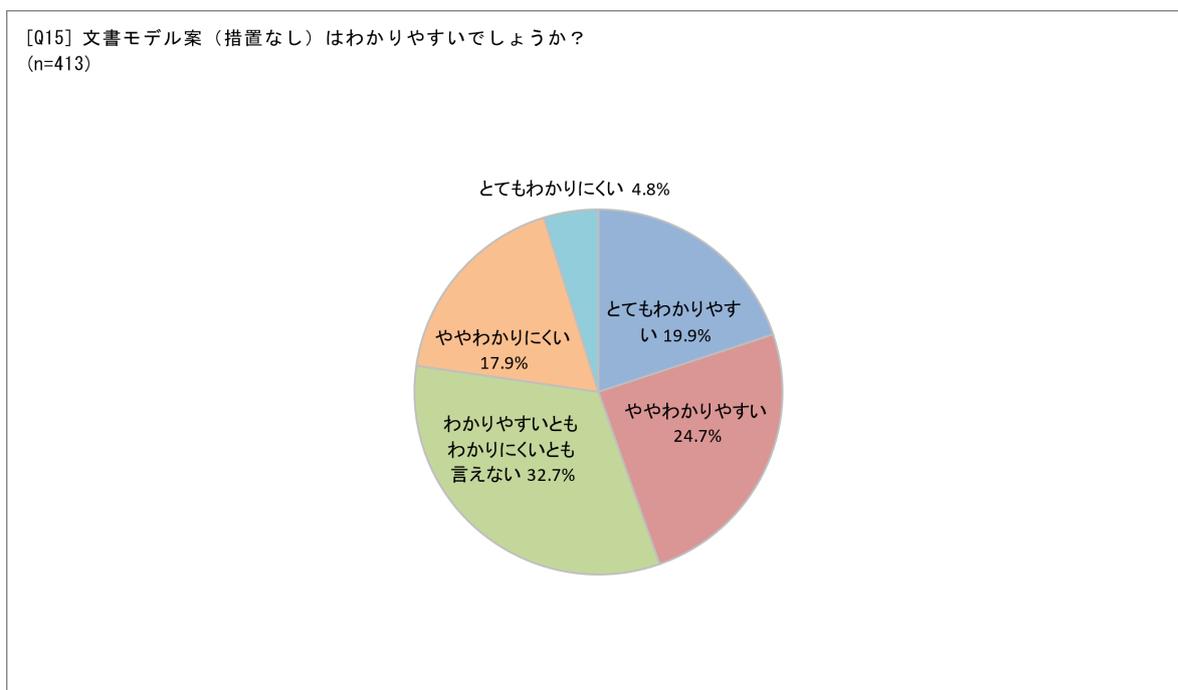


図 6. 文書モデル（措置なし）はわかりやすいか

別添 4

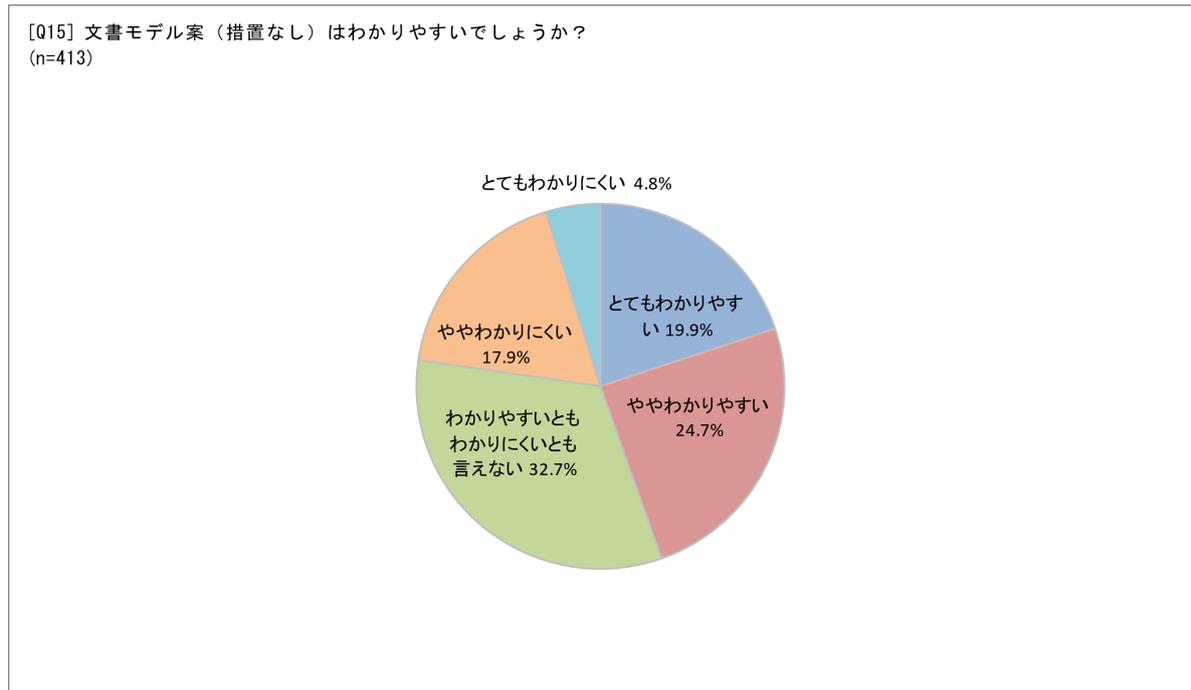


図 7. 文書モデル（措置なし）は適切に医療従事者に伝達されるか

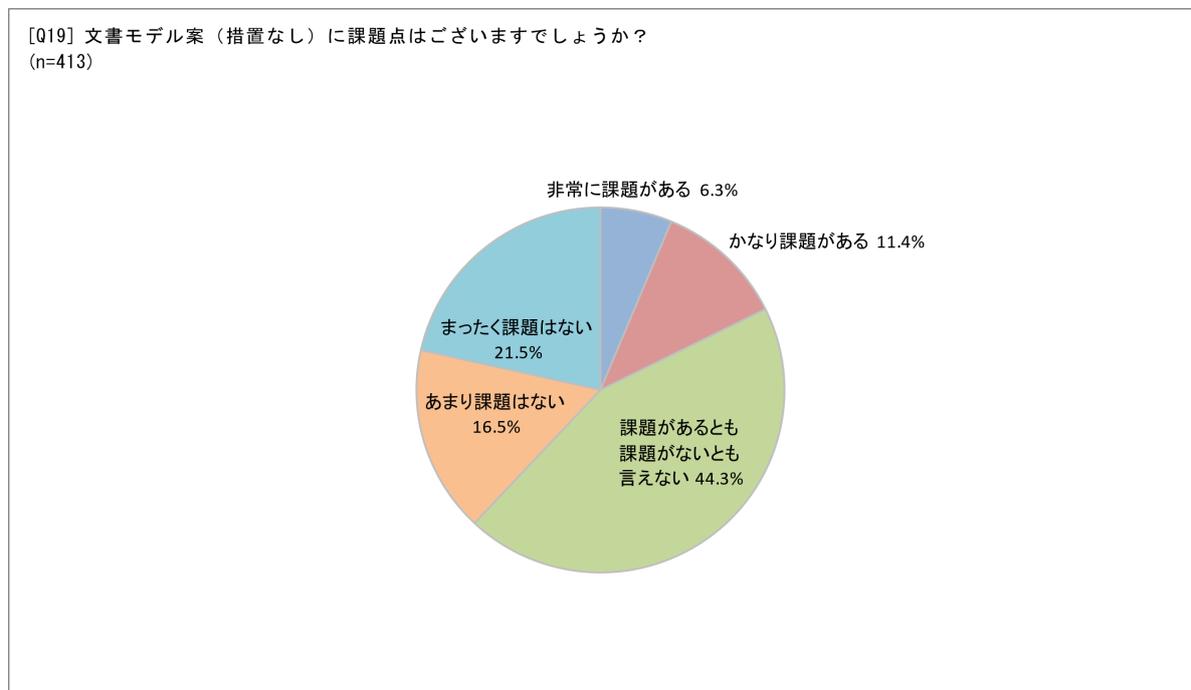


図 8. 文書モデル（措置なし）に課題点はあるか

別添 4

[Q21] 文書モデル案（措置なし）の、リスクは十分に説明されているでしょうか？
(n=413)

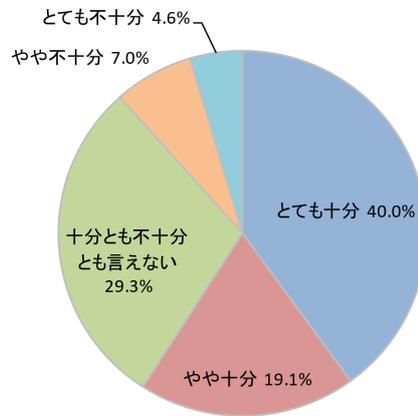


図 9. 文書モデル（措置なし）のリスクは十分に説明されているか

[Q23] 文書モデル案（措置なし）の、リスクとベネフィットのバランスはとれているでしょうか？
(n=413)

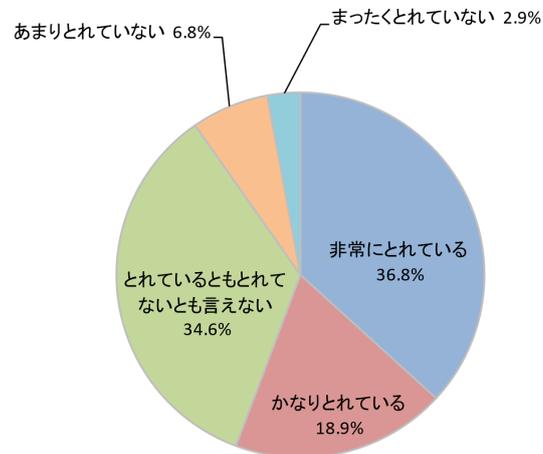


図 10. 文書モデル（措置なし）のリスクとベネフィットのバランスはとれているか

表 4. お知らせ文書（措置あり）の回答別と各項目の比較（薬剤師対象）

	否定的 (ネガティブ)		肯定的 (ポジティブ)		Chi- square p 値 ^{d)}
	n	(%)	n	(%)	
性別					0.828
男性	189	68 (36.0)	121	(64.0)	
女性	172	60 (34.9)	112	(65.1)	
年齢^{a)}					0.137
42 歳未満	177	56 (31.6)	121	(68.4)	
42 歳以上	184	72 (39.1)	112	(60.9)	
ENDCOREs^{b)}					
Self-control (自己統制)					0.013*
18 点未満	174	73 (42.0)	101	(58.1)	
18 点以上	187	55 (29.4)	132	(70.6)	
Expressivity (表現力)					0.182
16 点未満	144	57 (39.6)	87	(60.4)	
16 点以上	217	71 (32.7)	146	(67.3)	
Decipherer ability (解読力)					0.030*
17 点未満	153	64 (41.8)	89	(58.2)	
17 点以上	208	64 (30.8)	144	(69.2)	
Assertiveness (自己主張)					0.170
17 点未満	177	69 (39.0)	108	(61.0)	
17 点以上	184	59 (32.1)	125	(67.9)	
Other Acceptance (他者受容)					0.004**
18 点未満	150	66 (44.0)	84	(56.0)	
18 点以上	211	62 (29.4)	149	(70.6)	
Regulation of Interpersonal Relationship (関係調整)					0.017*
18 点未満	178	74 (41.6)	104	(58.4)	
18 点以上	183	54 (29.5)	129	(70.5)	
e-HEALS^{c)}					0.863
24 点未満	146	51 (34.9)	95	(65.1)	
24 点以上	215	77 (35.8)	138	(64.2)	

a)年齢：中央値により 2 群に分けた

b)文献 4) コミュニケーション・スキルに関する諸因子の階層構造への統合の試み、中央値により 2 群に分けた

別添 4

c)文献 3) eHealth Literacy Scale (eHEALS)日本語版の開発、中央値により 2 群に分けた

d) * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

表 5. お知らせ文書（措置あり）の回答別と米国医師会コミュニケーション項目の比較（薬剤師対象）

『米国医師会（AMA）の保健医療の専門家による患者とのわかりやすいコミュニケーション項目』を普段心がけているか？	否定的 （ネガティブ）		肯定的 （ポジティブ）		Chi-square p 値
	n	(%)	n	(%)	
ゆっくりと時間をかけること					0.741
できていない	165	60 (36.4)	105	63.6 (63.6)	
できている	196	68 (34.7)	128	65.3 (65.3)	
わかりやすい言葉、専門用語以外を使う					0.297
できていない	50	21 (42.0)	29	58.0 (58.0)	
できている	311	107 (34.4)	204	65.6 (65.6)	
絵を見せたり描いたりする					0.464
できていない	274	100 (36.5)	174	63.5 (63.5)	
できている	87	28 (32.2)	59	67.8 (67.8)	
1 回の情報量を制限して、繰り返す					0.006*
できていない	138	61 (44.2)	77	55.8 (55.8)	
できている	233	67 (28.8)	156	67.0 (67.0)	
「ティーチバック（teach back）」*を心がける					0.402
できていない	238	88 (37.0)	150	63.0 (63.0)	
できている	123	40 (32.5)	83	67.5 (67.5)	
質問しても恥ずかしくない環境をつくる					0.042*
できていない	122	52 (42.6)	70	57.4 (57.4)	
できている	239	76 (31.8)	163	68.2 (68.2)	
「Ask Me 3（アスク・ミー・3）」を心がける					0.891
できていない	247	87 (35.2)	160	64.8 (64.8)	
できている	114	41 (36.0)	73	64.0 (64.0)	

* p<0.05, ** p<0.01

表 6. お知らせ文書（措置あり）の回答別と FDA 項目の比較（薬剤師対象）

『科学的根拠に基づくリスクコミュニケーションの提言項目』（FDA） の 10 項目を普段心がけているか？	否定的 (ネガティブ)		肯定的 (ポジティブ)		Chi-square p 値
	n	(%)	n	(%)	
	リスクと便益（ベネフィット）の数値的可能性を提供する				
いいえ	85	(35.4)	155	(64.6)	
はい	43	(35.5)	78	(64.5)	
相対リスクだけでなく、絶対リスクを提供する					0.996
いいえ	106	(35.5)	193	(64.5)	
はい	22	(35.5)	40	(64.5)	
比較のための分母を一致させる					0.364
いいえ	119	(36.2)	210	(63.8)	
はい	9	(28.1)	23	(71.9)	
比較のため一致させた期間をつかう					0.012*
いいえ	121	(37.7)	200	(62.3)	
はい	7	(17.5)	33	(82.5)	
可能であればピクトグラムや他のビジュアルな助けをつかう					0.010**
いいえ	113	(38.6)	180	(61.4)	
はい	15	(22.1)	53	(77.9)	
ベースラインと治療後のリスクと便益の差違を明瞭にする					0.576
いいえ	103	(34.8)	193	(65.2)	
はい	25	(38.5)	40	(61.5)	
可能な限り、情報量を減らす					0.926
いいえ	77	(35.6)	139	(64.4)	
はい	51	(35.2)	94	(64.8)	
ポジティブとネガティブ両面の背景（フレーム*）を提供する					0.067
いいえ	96	(38.6)	153	(61.4)	
はい	32	(28.6)	80	(71.4)	
重要な情報の意味を伝えるための解説ラベルまたはシンボルの利用を考慮する					0.935
いいえ	107	(35.5)	194	(64.5)	
はい	21	(35.0)	39	(65.0)	
説明する資料を、事前にコミュニケーション・テストをする					0.524
いいえ	112	(34.9)	209	(65.1)	
はい	16	(40.0)	24	(60.0)	

<追加資料>

であった。

資料 1. 患者（対象者）への説明時におけるコミュニケーション項目

わかりやすい言葉、専門用語以外を使うことができていると回答した者が最も多く、「いつもできている」と「まあまあできている」を合わせて 86.7%の自己評価であった。次いで、質問しても恥ずかしくない環境をつくる、1 回の情報量を制限する、ゆっくりと時間をかけるの順で実施していた。一方、絵を見せたり描いたりすると回答した者は、「いつもできている」と「まあまあできている」を合わせて 28.1%の自己評価であった。

資料 2. 患者（対象者）への説明時に重要であると思う項目

可能な限り情報量を減らす最も多く 37.5%、次いでリスクの数値的可能性を提供する 34.9%、ポジティブとネガティブ両面の背景を提供する 31.5%であった。持つ比較のための分母を一致させるは 8.2%で、最も少なかった。

資料 3. ENDCOREs

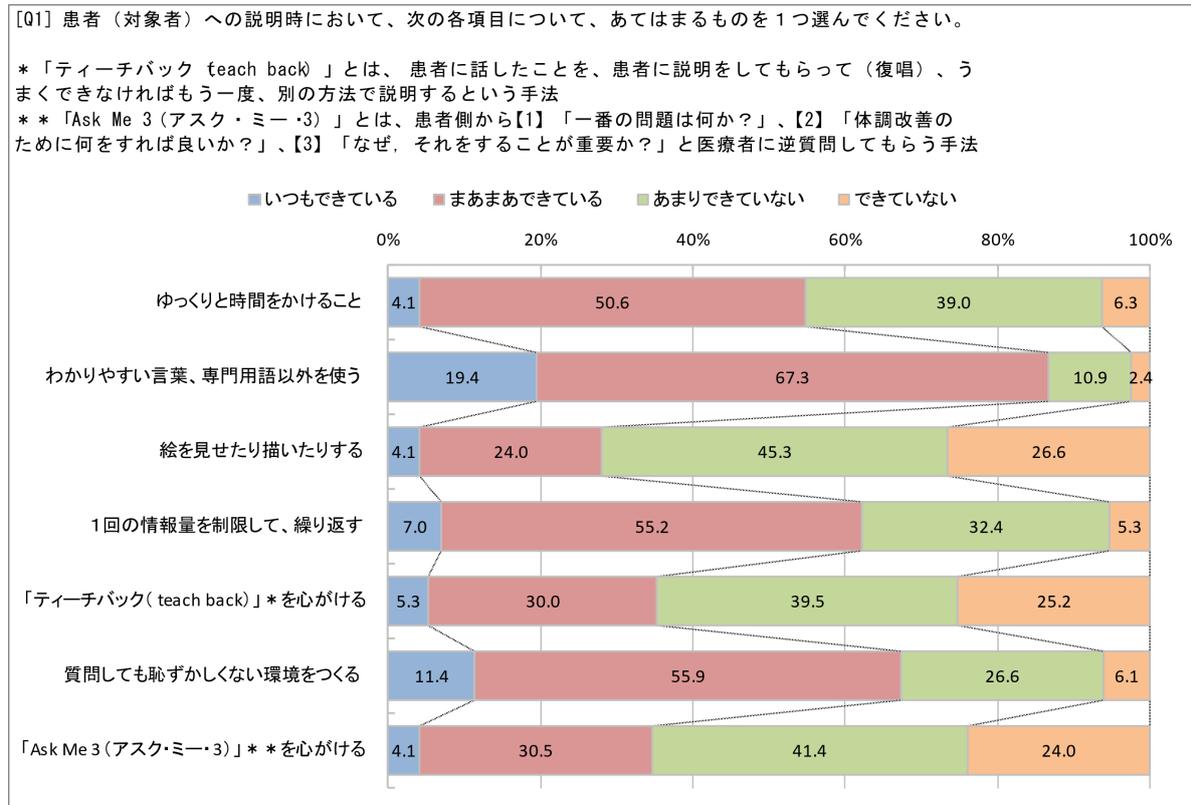
コミュニケーションのスキル項目のうち、かなり得意～得意～やや得意と評価したのは、「善悪の判断に基づいて正しい行動を選択する」「周りの期待に応じた振る舞いをする」の下位尺度である自己統制の項目が高かった。「会話の主導権を握って話を進める」「まわりとは関係なく自分の意見や立場を明らかにする」自己主張の項目は得意である割合が低かった。

資料 4. eHealth Literacy Scale (eHEALS)

インターネットでの健康情報の利用について、項目間による大きな差はみられなかった。「自分自身の健康状態についての疑問を解決するためにどのようにインターネットを使用すればよいかを知っている」について、全くそう思わない～そう思わないが 27.9%

別添 4

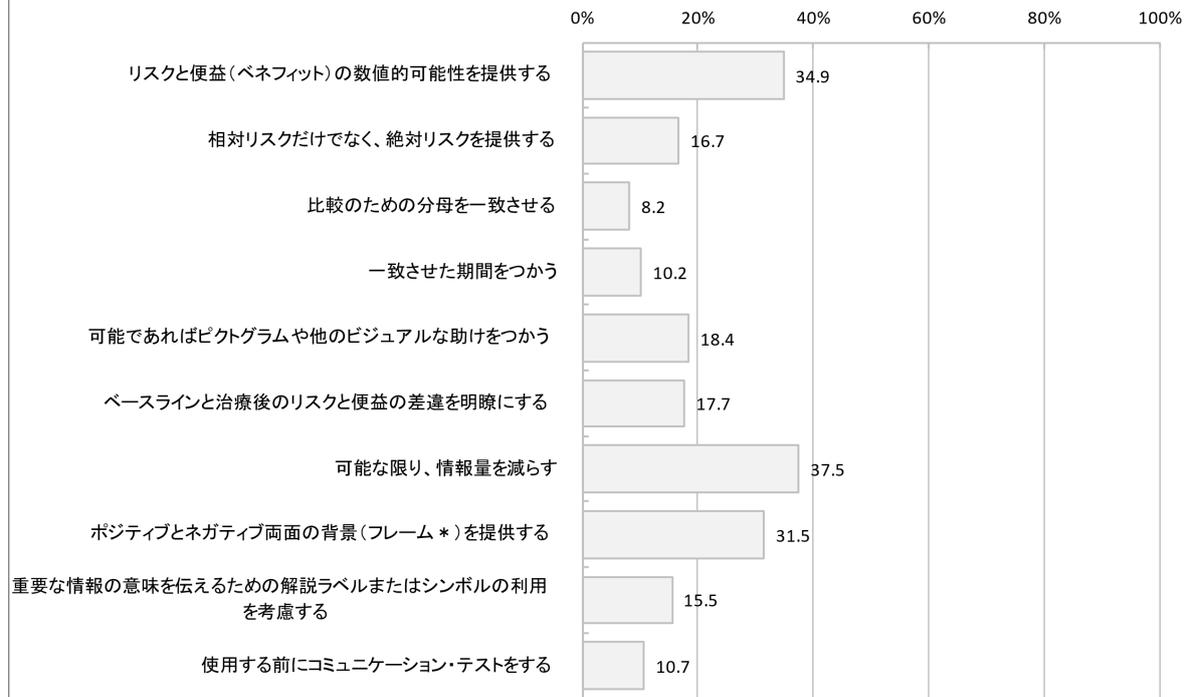
資料 1. 患者（対象者）への説明時におけるコミュニケーション項目



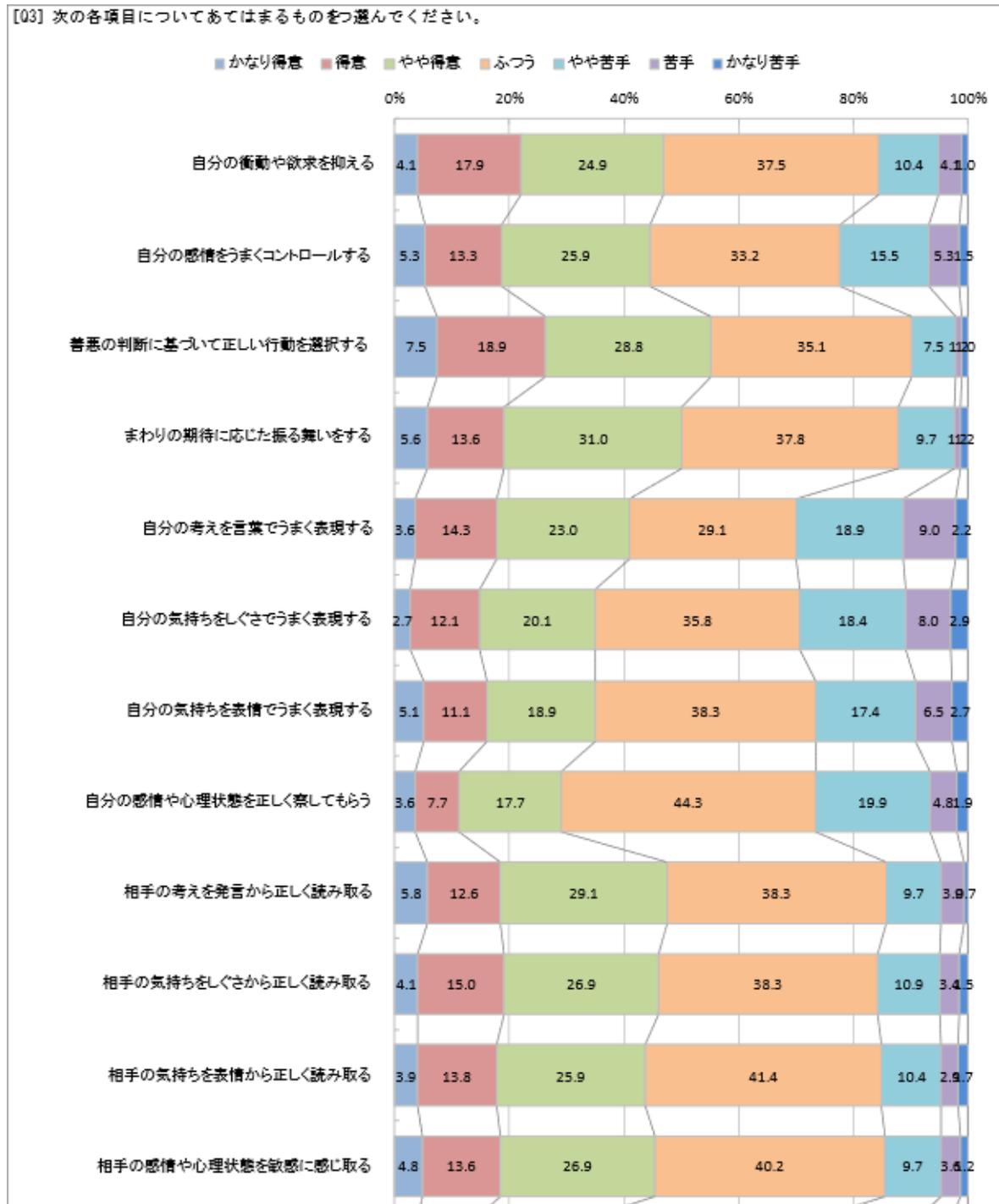
別添 4

資料 2. 患者（対象者）への説明時において重要であると思う項目

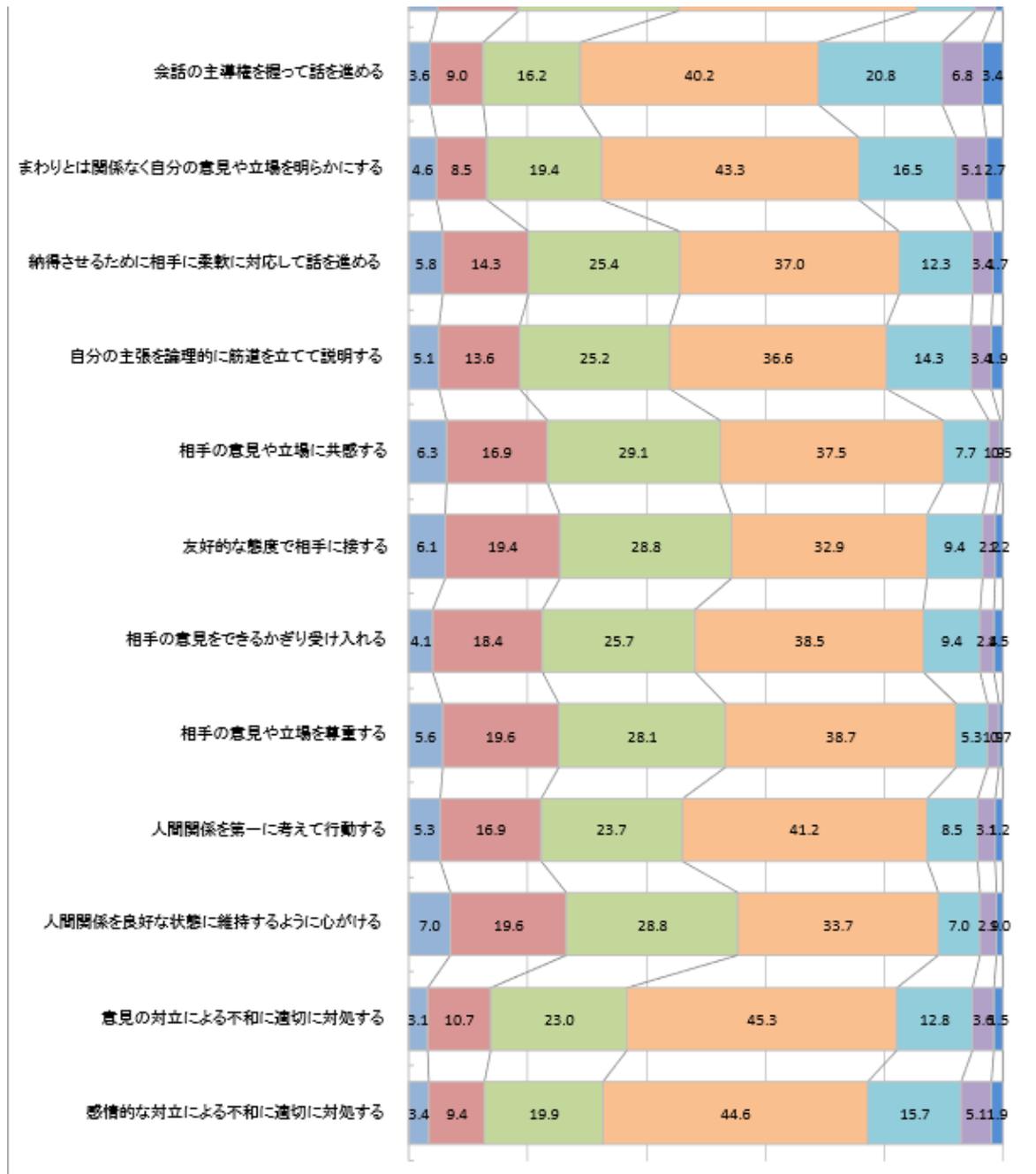
[Q2] 患者（対象者）への説明内容について、あなたがより重要であると思う項目は、次のうちどれですか。
 (5つまで)
 ※あてはまるものがつもないという方も、強いて重要であると思うものをお選びください。
 * フレームとは、100人中5人がリスクがあること（ネガティブ）、と同時に、逆100人中95人はリスクが無いこと（ポジティブ）も両面を説明する手法
 (n=413)



資料 3. ENDCOREs

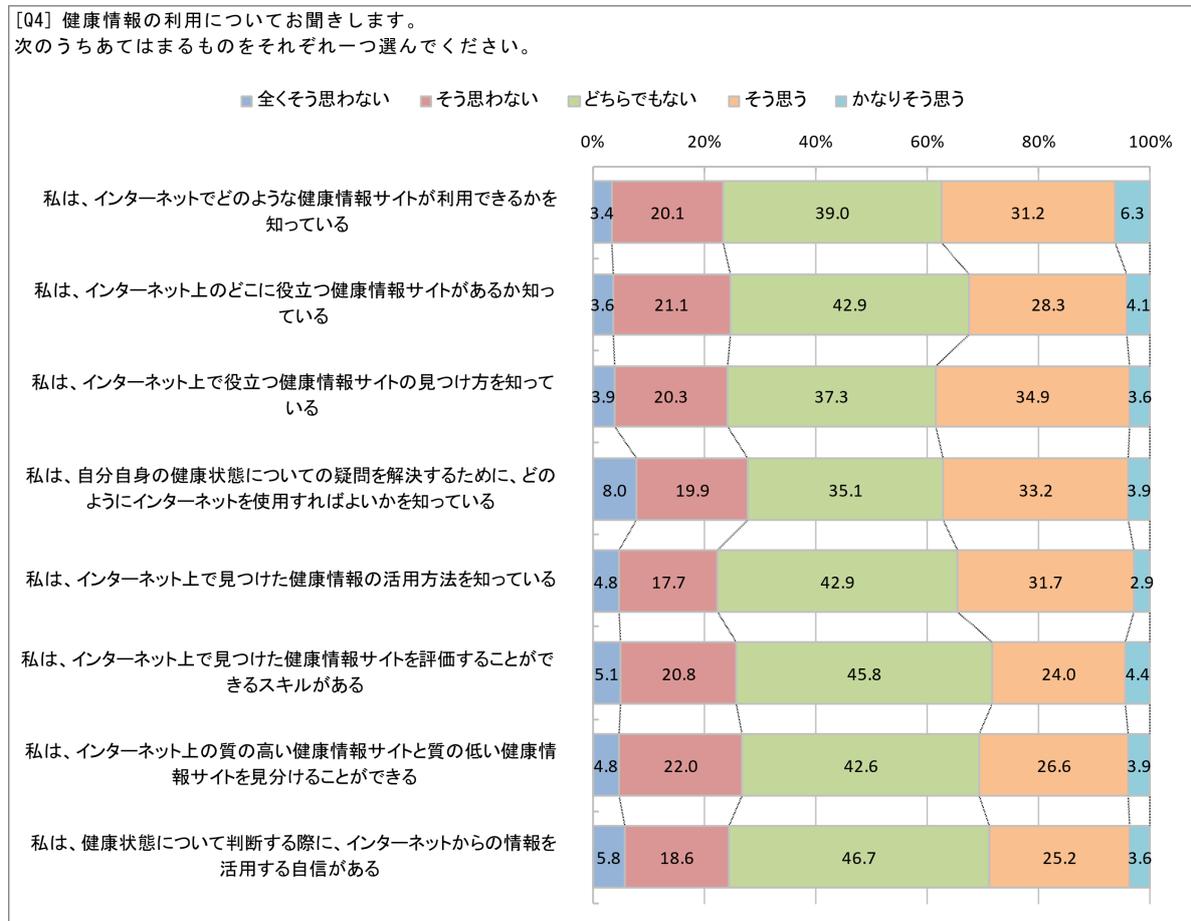


別添 4



別添 4

資料 4. eHealth Literacy Scale (eHEALS)



厚生労働行政調査事業費補助金（厚生労働特別科学研究事業）
分担研究報告書

わかりやすいニトロソアミン類のリスク表現に関するインタビュー調査
研究分担者 堀口逸子 慶應義塾大学医学部

研究要旨：製薬企業から医療現場等への迅速かつ適切な情報提供に資するガイダンス（案）に添付する製薬企業からの情報提供文書モデル（案）におけるニトロソアミン類のリスクについての表現について、どのような表現が患者にとって好ましいのか、留意すべき点を検討した。検討にあたってチャットを利用した個別インタビューを実施した。完成された2種類の表現文はどちらも同程度の理解が得られる一方、含まれるニトロソアミン類の量や治療目的、そして服用期間も受け止め方に影響を与えたと考えられた。そのため、ひとつの表現に限定せず、併記することで、患者への理解及び医療従事者の負担軽減に有益と考えられた。

A. 研究目的

2018年以降、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。厚生労働省は、令和3年10月8日に通知を発出し、製薬企業において、ニトロソアミン類の測定が行われている。厚生労働省においては、個別に薬事・食品衛生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。ニトロソアミン類の混入が認められたとしても、患者自身の自己の判断のみにより服用を中止しないことが重要である。そのため、極めて専門的な発がん性リスク評価の結果をまずは医療従事者に分かりやすく伝え、彼らを通して患者とのコミュニケーションを図る必要がある。

急増するニトロソアミン類混入について、今年度、製薬企業から医療現場等への迅速かつ適切な情報提供に資するガイダンス（案）を作成する。

患者は、医学的、薬学的知識が十分でないと考えられ、例えば医療従事者がニトロソアミン類の

リスクについて理解できたとしても、それを説明する際の表現によって誤解を生じる可能性がある。そのためガイダンス（案）では製薬企業からの情報提供文書モデル（案）も作成し提示こととし、ニトロソアミン類のリスクについてどのような表現が患者にとって好ましいのか、医療用医薬品長期服用者へのインタビューを行いながら、留意すべき点を検討することを目的とした。

B. 研究方法

研究班のメンバー間でのディスカッションにおいて、いくつかの表現を抽出する。そして、その各々の表現について、性は不問とし、20歳代から60歳代、1か月以上の医療用医薬品長期服用患者を対象に個別インタビューを実施する。

最終インタビューでは、ガイドライン（案）に記載した2つの文をたずね、確認をとることとした。最終インタビューに際しては、インタビューガイドを作成した。「服用期間」「医薬品の説明を主として誰から聞いているのか」「服用してい

る医薬品について自身で調べたことがあるか」をたずねたあとに、飲んでいる医薬品に発がん物質が含まれていたことが最新の調査で判明したことを前提に、その説明について以下2つの文を提示し、それぞれについてわかりやすいのか、どちらを好むのか等についてたずねた。

最終インタビューは令和6年3月に実施した。
(説明文)

①発がん物質が、1日あたり健康に影響がない上限の量とくらべて、最大○倍

②お薬に含まれる発がん物質によってがんを発症するリスクは、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

また、「その発がん物質が食品などにも日常含まれていることを説明された場合に、それらの食品を買い控えるかどうか」についても質問した。

インタビューは株式会社ジャストシステムが運用する定性調査 Sprint を利用し、チャットで実施した。

C. 研究結果

最終インタビューは男女同数の10人を対象とした。服用期間は半年以上であった。医薬品の主たる説明は、医師のみとした人が1人おり、また詳しい内容までの説明は医師と回答した人、医師薬剤師両者から同じ説明を受けている人がいた。また自身で医薬品について調べた経験がある人は少なかった。説明文では、①と回答した人が多かったが、発がん物質の量によるという指摘があった。そしてどちらかといえばと回答できるが、そのどちらもわからない場合があるとの指摘もあった。そして、食品の買い控えについては、気にしない1名を除いては、すべての人が買い控えると回答した。

D. 考察

2つの事例の説明文であるが、含まれるニトロソアミン類の量や、医薬品がどのような治療に用いられているのかによっても受け止め方が異なることが考えられた。そして、また服用期間が異なることによっても受け止め方がかわる可能性がある。そのため、ひとつの表現に限定せず、併記することで、患者への理解及び医療従事者の負担軽減に有益と考えられた。

ニトロソアミン類は環境や食品中にも含まれている。2023年には欧州食品安全機関 (EFSA) が食品中のN-ニトロソアミン類のリスク評価に関する科学的意見書を公表し、2024年3月には農林水産省ホームページにニトロソアミン類の解説を掲載した。医薬品と食品では、その評価法も異っており、両者を理解できる人は極少数であると考えられる。

インタビューからほとんどの人が同じ発がん物質が含まれる食品を買い控えると回答していた。リスクコミュニケーションではリスクの比較はリスクの受け入れにはつながらないとされている。医薬品に含まれるニトロソアミン類については、患者はリスクを受けなければならない状況におかれている。環境や食品との比較を用いたからといってその受け入れやすさに影響を与えるとは考え難く、買い控えという社会的な混乱を引き起こす可能性も考えられる。そのため、比較を用いることなく、リスクを表現することが重要であると考えられる。

(参考)

1)EFSA Risk assessment of N - nitrosamines in food

<https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/7884>

2)農林水産省 ニトロソアミン類について

https://www.maff.go.jp/j/syouan/n_nas/about

html

E. 結論

製薬企業からの情報提供文書モデル(案)に記載したリスクの表現文の①②について、どちらがより理解しやすいとは断定できなかった。すなわち、情報提供者である医療従事者の負担を減らし、またより患者の理解を得るために併記することも考慮する必要があることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

別添5

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
該当無し							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
該当無し					

厚生労働大臣 殿

機関名 国立医薬品食品衛生研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 本間 正充

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 厚生労働科学特別研究事業

2. 研究課題名 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

3. 研究者名 (所属部署・職名) 所長

(氏名・フリガナ) 本間 正充 ・ ホンマ マサミツ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和6年3月29日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立医薬品食品衛生研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 本間 正充

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 厚生労働科学特別研究事業

2. 研究課題名 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

3. 研究者名 (所属部署・職名) 安全性予測評価部・部長
(氏名・フリガナ) 増村 健一・マスムラ ケンイチ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2024年 3月 29日

厚生労働大臣 殿

機関名 国際医療福祉大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 鈴木 康裕

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 厚生労働科学特別研究事業

2. 研究課題名 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
ガイダンス策定のための研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 薬学部薬学科 准教授
(氏名・フリガナ) 間宮 弘晃 (マミヤ ヒロアキ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 慶應義塾大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 伊藤 公平

次の職員の令和5年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 厚生労働科学特別研究事業
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・非常勤講師
(氏名・フリガナ) 堀口 逸子・ホリグチ イツコ
4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2024年 5月24日

厚生労働大臣
—(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
—(国立保健医療科学院長) —

機関名 大東文化大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 高橋 進

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 厚生労働科学特別研究事業

2. 研究課題名 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

3. 研究者名 (所属部署・職名) スポーツ・健康科学部看護学科 ・ 教授

(氏名・フリガナ) 杉森 裕樹 ・ スギモリ ヒロキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大東文化大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。