

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<sup>1)</sup>、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<sup>2)</sup>、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<sup>3)</sup>、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<sup>4)</sup>、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<sup>5)</sup>、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