

「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