

(別紙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」
に関する質疑応答集 (Q & A)

< 1. 対象となる医薬品について >

Q 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。以下「自主点検通知」という。)の別添1.(1)には「化学合成された医療用医薬品、要指導医薬品及び一般用医薬品」とあるが、有効成分が化学合成されたもののみを対象とするのか。

A 1

自主点検通知の別添1.(1)の「化学合成された医療用医薬品、要指導医薬品及び一般用医薬品」は、基本的には合成原薬又は半合成原薬を有効成分とする医薬品を指す。ただし、人工的な化学反応による合成以外の方法で製造される医薬品であっても、当該医薬品が合成原薬又は半合成原薬を有効成分とする医薬品と比べてニトロソアミン類の混入リスクが低いと一概には言いきれないことを踏まえ、製造方法等の個々の品目の特性を考慮し、混入リスク評価の必要性を適切に判断すること。なお、医薬品の製造販売業者は、医薬品の品質、有効性及び安全性に与える影響並びに人の健康に与える影響に関する適正な評価を行う必要があることから、自主点検通知の対象に含まれない医薬品であっても適切な対応が求められることに留意すること。

Q 2

無機塩類は、今回の自主点検の対象外と考えてよいか。

A 2

基本的には対象外であるが、製造方法を踏まえ適切に対応すること。

Q 3

生薬及びその製剤(漢方エキスを含む)は、今回の自主点検の対象外と考えてよいか。

A 3

よい。ただし、化成品原薬と生薬及びその製剤(漢方エキスを含む)の配合剤は、自主点検の対象である。当該配合剤については、化成品原薬、包装、添加剤、試薬、容器施栓系等における情報に基づき評価を行うこと。

Q 4

特定の一次包装資材としてニトロセルロースを含有するものが挙げられているが、その他リスクの高い包装資材として考えられているものは何があるのか。

A 4

現時点でリスクがあると確認されている包装資材はニトロセルロースのみであるが、最新の知見、関連文献等を参照し適切に対応すること。なお、ニトロセルロースやアミン類はインク等にも使用されることに留意すること。

< 2. 自主点検の基本的な考え方について >

Q 5

自主点検通知の別添 2. (1) には「混入原因 (root causes)、混入リスク評価方法、分析方法開発の原則等については、EMA又はFDAのガイダンスを参照すること。」とあるが、参照するガイダンスの箇所を具体的に示してほしい。

A 5

混入原因 (root causes) は、「Guidance for Industry: Control of Nitrosamine Impurities in Human Drugs」(以下「FDAガイダンス」という。)の「II. BACKGROUND」、「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.」(以下「EMAガイダンス」という。)の「4. What are the currently identified root causes for presence of nitrosamines?」、混入リスク評価方法は、FDAガイダンスの「III. RECOMMENDATIONS」、EMAガイダンスの「7. How should the risk evaluation be performed?」、分析方法開発の原則はFDAガイダンスの「III. RECOMMENDATIONS」、EMAガイダンスの「8. How should confirmatory tests be conducted by MAHs and manufacturers?」及び「9. What are the requirements of the analytical method(s)?」を主に参照すること。

なお、FDAガイダンスやEMAガイダンスについては、最新の情報を参照すること。PMDAのホームページにおける本自主点検の特設サイト (<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0371.html>) には、これらのガイダンスへのリンクが記載されており、また、日本製薬団体連合会のホームページにおける「お知らせ」に、FDA及びEMAガイダンスの日本語訳が掲載されているので、必要に応じ参照すること。

Q 6

原薬若しくは製剤の製造又は包装に係る製造業者及び添加剤、試薬、容器施栓系等の供給業者から適切な情報開示がない場合、ニトロソアミン類の混入リスク評価はどのように行えばよいか。

A 6

医薬品の製造販売業者は、医薬品の品質、有効性及び安全性に与える影響並びに人の健康に与える影響に関する適正な評価を行う必要があることから、必要な情報を入手すること。なお、やむを得ない理由により必要な情報の一部について入手に時間を要する場合、得られている情報に基づく暫定的な評価を実施し、十分な情報に基づく評価と区別できる形で文書化する等、適切に対応すること。

Q 7

2種類のニトロソアミンが検出され、自己点検通知の別添2.(2)①の表で示された許容摂取量に基づき限度値を設定した場合でも、限度値の設定の妥当性を厚生労働省に相談する必要があるのか。

A 7

必要である。自主点検通知の別添2.(2)③のとおり、検出された全てのニトロソアミン類の発がんリスクの合計が10万分の1を超えないよう、科学的に妥当な方法で限度値を設定のうえ、厚生労働省の専用メールアドレス(nitrosamines@mhlw.go.jp)宛に相談すること。

Q 8

限度値を超えるニトロソアミン類が検出され、監視指導・麻薬対策課に報告する必要がある場合、どのように報告すれば良いか。

A 8

報告にあたり形式は問わないが、以下の内容を含めること。

- ・限度値を越えたニトロソアミン類の名称、含量
- ・製品回収の要否
- ・限度値を越えるニトロソアミン類による製品品質への影響評価(具体的な評価方法、基準、測定したロット、限度値を超えたロット、各ロットの流通状況等含む)
- ・製品の流通状況
- ・出荷停止による市場への影響
- ・回収による市場への影響
- ・ニトロソアミン類の混入起源(推定を含む)、海外の措置状況
- ・今後の対応予定(スケジュール)案

< 3. 確認事項、実施期限等について >

Q 9

ニトロソアミン類の混入リスクについて、自主点検通知の別添4.(1)に示す評価期限(令和5年4月30日)以降に新たな混入・生成ルートの知見が得られた場合、リスク評価を再度実施する必要があるのか。また、再評価結果を踏まえ、ニトロソアミン類の測

定を行い、限度値を超えるニトロソアミン類の混入が確認された場合、リスク低減措置はいつまでに行えばいいのか？

A 9

遅滞なく再評価を実施し、必要に応じて、限度値やリスク低減措置等の再検討を行うこと。なお、限度値を変更した場合は厚生労働省に相談すること。

また、再評価結果を踏まえ、ニトロソアミン類の測定を行い、限度値を超えるニトロソアミン類の混入が確認された場合は、速やかに監視指導・麻薬対策課に報告するとともに、リスク低減措置を講じること。なお、リスク低減措置の実施に伴い一部変更承認申請又は軽微変更届出が必要な場合は、当該申請又は届出を適切に行うこと。

Q10

リスク評価の結果、混入リスクが確認されないとされた場合や測定の結果限度値以下であった場合、その旨を厚生労働省に報告する必要があるか。また、リスク評価や測定結果に関する報告書等については、社内でどのように取り扱えばよいか。

A10

報告の必要はないが、リスク評価や測定結果に関する報告書等については、製造販売業者の責任において文書化し適切な期間保管しておくこと。なお、当該報告書等は、一部変更承認申請、GMP調査等の際に提出が求められる場合があることに留意すること。

Q11

ニトロソアミン類の混入リスクが確認されないことは何をもって判断するのか。自主点検の基本的な考え方について「EMA又はFDAのガイダンスを参照すること。」とあるが、解釈が異なる可能性があるため、厚生労働省から評価項目リスト等の提示する予定はないか。

A11

混入リスクの評価方法は、ICH-Q9品質リスクマネジメントに関するガイドラインを参考とすること。また、評価項目リスト等を提示する予定はないが、FDAガイダンスの「III. RECOMMENDATIONS」又はEMAガイダンスの「7. How should the risk evaluation be performed?」のいずれかを参考として評価を行うこと（FDAガイダンスやEMAガイダンスについては、最新の情報を参照すること）。なお、医薬品中に混入するニトロソアミン類の限度値について、自主点検通知の別添2.（2）に限度値が示されているニトロソアミン類については、当該限度値に従うこと。

また、限度値が示されていないニトロソアミン類が確認された場合又は複数のニトロソアミン類が確認された場合に限度値を設定する際には、その妥当性について厚生労働省の専用メールアドレス宛に相談すること。なお、妥当性の説明にあたり、EMA又はFDAガイダンスに記載された限度値とした場合には、その旨も記載すること。

Q12

自主点検通知の別添 3. (2) には「限度値を超えるニトロソアミン類の混入が確認された品目については、速やかに監視指導・麻薬対策課宛て報告すること。」とあるが、知事承認品目についても監視指導・麻薬対策課に報告することによいか。

A12

知事承認品目については、承認権者となる都道府県の薬務主管課及び監視指導・麻薬対策課に報告すること。また、報告する際には、A 8 に示した内容も含めること。

< 4. その他 >

Q13

ニトロソアミン類に関する自主点検について、原薬等登録原簿（以下「MF」という。）の登録者（登録者が外国製造業者の場合はMF 国内管理人）が直接相談することは可能か。

A13

原則として、医薬品に係る業界団体等にてとりまとめたうえで、必要であれば厚生労働省の専用メールアドレス宛に相談すること。また、企業秘密に係る内容等、業界団体等によるとりまとめが困難な場合は、MF の登録者が相談しても差し支えない。なお、MF の登録者が外国製造業者である場合は、MF 国内管理人が相談すること。

Q14

ニトロソアミン類の混入リスク評価方法等について、自主点検通知及び本 Q & A に記載された内容以外に相談したい事項がある場合、相談することは可能か。

A14

原則として、医薬品に係る業界団体等にてとりまとめたうえで、必要であれば厚生労働省の専用メールアドレス宛に相談すること。なお、企業秘密に係る場合等、業界団体等によるとりまとめが困難な場合は、個別に相談しても差し支えない。

Q15

自主点検通知の別添 2. (2) には「がん原性試験データを利用出来ない場合は構造活性相関又は遺伝毒性試験に基づき限度値を設定する等、科学的に妥当な方法で限度値を設定すること。」と記載されているが、今般、EMA ガイダンスが更新され、The Carcinogenic Potency Categorization Approach (CPCA) for N-nitrosamines (Annex 2) が示されたことを受け、本邦における限度値設定においてもこれを利用して差し支えないか。

A15

十分ながん原性試験データのないニトロソアミン類については、今回EMA より示された CPCA を利用して限度値を設定することは差し支えない。自主点検通知の別添 2. (2) ②

の場合において CPCA を利用して限度値を設定する場合、その妥当性に関する厚生労働省への相談は不要である。なお、科学的な妥当性があるとみなせる場合には、従来の構造活性相関に基づく限度値の設定を否定するものではない。

Q16

自主点検通知の別添 2. (2) には「がん原性試験データを利用出来ない場合は構造活性相関又は遺伝毒性試験に基づき限度値を設定する等、科学的に妥当な方法で限度値を設定すること。」と記載されているが、欧州 EMA のガイダンスにおいて、承認された医薬品で限度値を超えるニトロソアミン類が検出された場合に、リスク管理措置を講じるまでに時間を要することを考慮し、医薬品の供給が途絶えるリスクを回避するために、使用期間に応じた暫定的な管理値を設定するアプローチが許容されている。本邦においてもこれを利用して差し支えないか。

A16

許容摂取量に基づく限度値を超えるニトロソアミン類が検出されたものの、リスク管理措置を講じるまでに時間を要し、医薬品の供給が途絶えるリスクがある医薬品については、厚生労働省と協議した上で、EMA より示されている暫定的な管理値を設定するアプローチに基づき、暫定管理値を設定することは可能である。ただし、暫定管理値を設定する際には、リスク管理措置を講じる具体的なスケジュールとともに、その妥当性を説明する必要がある。

Q17

欧州 EMA のガイダンス及び米国 FDA のガイダンスで示されている Enhanced Ames 試験について、相談することは可能か。

A17

Enhanced Ames 試験について、厚生労働省の専用メールアドレス宛に相談しても差し支えない。なお、妥当性の説明にあたり、試験報告書を提出する必要がある。