

ニトロソアミン類に係る今後の対応について

厚生労働省 医薬局医薬品審査管理課

Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan

これまでの対応

- 「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日付け薬審課・安対課・監麻課連名通知。以下、「自主点検通知」という。)に基づき、以下の対応を求めている。
 - ① 自社にて製造販売する品目について、ニトロソアミン類の混入リスク評価を行うこと(令和5年4月30日まで※1)
 - ② ①にて混入リスク「有」となったものは、実測を行い、限度値を超えた場合には速やかに監麻課に報告すること
 - ③ 限度値を超える場合には、規格値※3の設定や製造方法の変更等のリスク低減措置をとること
(令和6年10月31日まで※2→令和7年8月1日までに延長)
- 薬事手続き検討の参考にするため、令和6年、業界に対して取り組み状況の確認アンケートを2回実施。
- 薬事手続については、令和6年12月、通知※4及び事務連絡※5で以下のとおり示しているところ。
 - ① 限度値を超える場合
一変申請を行うこと。また、監麻課(知事承認品目については都道府県にも)に報告すること。
 - ② 実測はされたが、限度値を超えない場合
 - 1) 規格値を設定する場合は軽変
 - 2) 規格値設定以外の対応(製造方法の変更等)を行う場合は、原則一変
*薬事手続をしないことは原則想定していないが、現行の承認内容で、特定されたリスク要因に対して適切にリスク管理できていると説明できるのであれば、対応をしないことも可

※1 令和5年4月30日以降に承認された場合には、速やかに評価を行い、薬事手続が必要な場合には令和6年10月31日※2までに行うこと

※2 「「自主点検通知」の実施期限延長について」(令和6年7月30日付け薬審・安対・監麻連名通知)により、令和7年8月1日まで延長。

※3 規格値:承認書に規定する値。原則、限度値以下。 限度値:自主点検通知に記載の値やCPCAの考え方にに基づき定められる値÷一日摂取許容量

※4 「ニトロソアミン類の混入リスクに関する自主点検に基づくリスク管理措置に係る薬事手続について」(令和6年12月26日3課連名通知)

※5 「「ニトロソアミン類・・・薬事手続について」に関する質疑応答集(Q&A)について」(令和6年12月26日3課連名事務連絡)

今回の通知の趣旨

NDSRI(ニトロソアミン原薬関連不純物)が次々見つかったことに加え、空气中の窒素化合物との反応などニトロソアミン類の新たな発生要因の可能性が指摘されるなど、今後も新たな知見が得られることが想定されることから、ニトロソアミンの対応は、自主点検期限をもって完全に終了できるものではなく、今後も継続的に対応していかなければならない課題と認識



上記を踏まえ、自主点検期限(2025年8月1日)を迎えるにあたり、今後の対応方針をお示しするもの

今後の対応①

【通知記1.】

今後の基本的な考え方について

- (1)新規に医薬品の承認を取得しようとするとき
- (2)製造方法、処方又は一次包装の変更等ニトロソアミン類の混入に影響があると考えられる変更を行おうとするとき
- (3)ニトロソアミン類について新たな知見が得られたとき など

都度、ニトロソアミン類の混入リスクを評価し、必要に応じて適切なリスク低減措置についての検討及び薬事手続を行い、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従前通り回収等の対応を行う。

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の対応や、管理戦略及びリスク低減措置の設定については、引き続き過去の関連通知及び事務連絡も参照すること。

【通知記2.】

混入が想定される又は確認されたニトロソアミン類に係る対応について

(1)国内外での知見を踏まえ、混入が想定される又は確認されたニトロソアミン類(以、「混入が想定／確認されたニトロソアミン類」という。)については、審査の際に当該ニトロソアミン類に係る対応状況について確認する。

具体的には、NDSRIについてはその由来となる有効成分を含む医薬品を対象に、それ以外のニトロソアミン類については当該ニトロソアミン類を含有するリスクがある医薬品を対象に、審査の際に確認する。

なお、混入が想定／確認されたニトロソアミン類の一覧については、PMDAのウェブサイト「医薬品におけるニトロソアミン類混入リスクへの対策」

(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0371.html>) の「4. 通知に基づき参照すべきニトロソアミン類の一覧」に掲載する予定であるため、適宜参照すること。

【通知記2.】

混入が想定される若しくは確認されたニトロソアミン類に係る対応について

(2)国内外で限度値を超えるニトロソアミン類が確認された医薬品(以下、「特にリスクの高い品目」という。当該医薬品と同一の有効成分を含む医薬品を含む。)については、その医薬品が他社製剤であっても、原則、規格値を設定する必要があるが、規格値を設定しない場合又は規格値設定以外の方法により対応する場合には、その妥当性について医薬品品質相談又は後発医薬品品質相談にて確認を受けること。

(3)それ以外の品目についても、当局で把握している知見に基づき、承認審査時に自主点検にて行われたリスク評価結果及びリスク低減措置の適切性を確認し、必要に応じて対応を求めることがあるため、留意すること。

今後の対応④

【通知記3.】

期限までに自主点検通知及び薬事手続通知に示す対応が完了しない場合の対応について

令和7年8月29日までに別紙の報告様式を用いて下記内容を厚生労働省の専用メールアドレス(nitrosamines@mhlw.go.jp)に報告すること

(1)対象品目の品目名及び承認番号

(2)対応状況につき、以下のいずれに該当するか

- ① リスク評価が完了していない
- ② リスク評価の結果、ニトロソアミン類の混入リスクがあるが、当該医薬品に含まれるニトロソアミン類の量の測定が完了していない
- ③ 規格値の設定、ニトロソアミン類の量を低減するための製造方法の変更等の適切なリスク低減措置が完了していない

(3)混入が想定/確認されたニトロソアミン類の名称

(4)規格値の設定、ニトロソアミン類の量を低減するための製造方法の変更等の適切なリスク低減措置に係るスケジュール

今後の対応⑤

【通知記3.】

期限までに自主点検通知及び薬事手続通知に示す対応が完了しない場合の対応について

別紙:報告様式

	A	B	C	D	E	F	G	H
1	別紙	報告様式						
2								
3		製造販売業者名						
4								
5		品目名	承認番号	対応状況 (プルダウンの3択から選択してください。)	対応状況に関する補足説明	混入が想定される若しくは確認されたニトロソアミン類の名称	規格値の設定、ニトロソアミン類の量を低減するための製造方法の変更等の適切なリスク管理措置に係るスケジュール	スケジュールに関する補足説明
6								
7								
8								
9								
10								
11								
12								
13								
14								
15								
16								
17								
18								
19								

今後の対応⑥

自社管理品目の対応について

- 実測や管理措置の検討が必要な場合であって、その対応が完了するまでの間(概ね3年間とするが、それ以上の期間を求める場合には個別に厚生労働省に相談すること)については、
 - ✓ 承認事項ではなく各社で「限度値」を設定して自社管理
 - ✓ リスクと製造量を考慮した頻度で定期的に測定(原則、年1ロット以上)
 - ✓ 経時的な増加が想定される場合には、出荷時の測定に加え、安定性モニタリングでの測定を実施
- 各社で設定する「限度値」※1を超えたものが確認された場合、その品目は「特にリスクの高い品目」として扱うこととし、規格値の設定や製造方法の変更等を求めるほか、当該ロットの回収※2や医療機関への情報提供といった必要な対応の検討を求める。
- ただし、自社管理品目については、承認事項のスキップ試験ではないため、測定していないロットまで即時回収する必要はなく、個々を測定し、その結果が「限度値未滿」であれば、自主的なものを含め回収までの対応は不要とする。(個々を測定し、限度値超えの場合は即時回収)
- 分析の真度・精度を担保できるのであれば、必ずしもGMP調査対象施設での測定は求めないが、審査・調査に耐えうるだけの必要データの取得を求める。

※1 各社で「限度値」を設定して自社管理:承認事項とはしないものの自社管理にて規定する値。原則として、自主点検通知及びQA15(CPCAの考え方)に基づき設定されるものとし、これまで示されている限度値と同値で設定する。

規格値:承認事項として規定する値。これまでどおり、基本的には自主点検通知及びQA15(CPCAの考え方)に基づき設定されるもの。なお、QA16(LTLの考え方)に基づき設定する場合は相談すること。

※2 各社で設定した「限度値」を超えたものについてはあくまでも自社管理となるため、回収の要否等の対応についての最終判断は製販に委ねることになるものの、その値を超えた場合には当局への報告は必須とする。

まとめ

現状

● 自主点検の実施

令和7年8月1日までに薬事手続を完了

- ① ニトロソアミン類混入のリスク評価
- ② ①にて混入リスク「有」の場合は実測
- ③ 限度値を超える場合は、低減措置

● 現在の薬事上の対応

	承認書に係る対応		市販後の対応
	規格値の追加	製法、処方変更等	
限度値以上	基本的に 必要 一変	必要 一変	当局に報告 原則回収
限度値未満 検出限界以上	原則いずれかは 必要		
	軽変	一変	
検出限界未満	不要	不要	

今後

● 対応方針

- ① 申請・変更等の都度、混入のリスクを評価し、必要に応じて薬事手続を行う
- ② 混入が想定／確認されたニトロソアミン類については審査で確認
- ③ 自主点検期限までに対応が完了しなかった品目については報告を求める
- ④ 実測の結果等、対応が必要になった場合にはその対応完了まで（概ね3年）の間は自主管理とする

● 今後の薬事上の対応 特にリスクの高い品目については各社対応完了まで当局側でフォローアップ

特にリスクの高い品目 = 現在の運用			特にリスクの高い品目 以外 の品目			
	承認書に係る対応		市販後の対応	承認書に係る対応		市販後の対応
	規格値の追加	製法、処方変更等		規格値の追加	製法、処方変更等	
限度値以上	基本的に 必要 一変	必要 一変	当局に報告 原則回収	「特にリスクの高い品目」に移行する		
限度値未満 検出限界以上	原則いずれかは 必要			不要 各社「限度値」 で自主管理	必要に応じて 一変	
	軽変	一変				
検出限界未満	不要	不要		不要	不要	