

事 務 連 絡
令和 6 年 12 月 26 日

各都道府県衛生主管部（局） 御中

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課
厚生労働省医薬局医薬安全対策課
厚生労働省医薬局監視指導・麻薬対策課

「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」に関する質疑応答集（Q&A）について

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は、「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 日付け医薬薬審発 1226 第 1 号・医薬安発 1226 第 7 号・医薬監麻発 1226 第 1 号厚生労働省医薬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「ニトロソアミン類薬事手続通知」という。）において、貴管下の医薬品製造販売業者に対して実施するよう、ご指導をお願いしているところですが、今般、当該薬事手続に関する質疑応答集（Q&A）を別添のとおりまとめましたので、貴管下の医薬品製造販売業者に対し周知願います。

「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」に関する質疑応答集（Q&A）

No.	質問	回答
1	<p>医薬品に含まれるニトロソアミン類の量を測定した結果、ニトロソアミン類の混入が確認されたものの、限度値の10%未満であれば、製剤の規格（承認書の「規格及び試験方法」欄）へのニトロソアミン類の規格値の追加を不要とすることは可能か。また、限度値の30%未満であれば、スキップ試験を適用することは可能か。</p>	<p>製剤の規格へのニトロソアミン類の規格値の追加によらない管理やスキップ試験の適用は、ニトロソアミン類の混入原因（root causes）が十分に理解されていることが前提であり、製剤におけるニトロソアミン類の実測値が限度値に対してある一定の割合を下回ることのみでは可能とは判断できない。</p> <p>なお、限度値を超えないニトロソアミン類の混入が確認された品目について、製剤の規格へのニトロソアミン類の規格値の追加を不要とする、あるいは、スキップ試験を適用する場合には、リスク要因を特定し、適切なリスク管理措置を承認書に承認事項として反映する必要がある。その薬事手続については、原則、一部変更承認申請を行う必要があるが、懸念がある場合には、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の担当審査部（以下単に「担当審査部」という。）に相談すること。</p>
2	<p>製剤の規格にニトロソアミン類の規格値を追加する場合は、軽微変更届出での対応が可能とされているが、新たに外部試験機関を追加する必要がある場合でも、軽微変更届出での対応が可能か。</p>	<p>ニトロソアミン類の試験に係る施設を追加する場合は、医薬品審査管理課に相談すること。</p>

3	<p>リスク管理措置の一つとして、原薬の規格にニトロソアミン類の規格値を追加することも考えられるが、この場合はどのように対応すべきか。</p>	<p>本通知で求められているニトロソアミン類のリスク管理措置は、原薬の管理のみならず、添加剤の管理や、製剤の製造工程中や保管中にニトロソアミン類が生成・増加しないことなど、市場に出荷される製剤の全ての側面におけるリスク管理措置である。その上で、質問のように原薬に関する管理や薬事手続に絞ってその妥当性を確認したい場合には、担当審査部に相談すること（後発医薬品MF確認相談等）。</p>
4	<p>製剤の規格にニトロソアミン類の規格値を追加しない場合であっても、安定性モニタリングにおいて経時的なニトロソアミン類の変動を測定すべきか。</p>	<p>製剤の規格にニトロソアミン類の規格値を追加しない場合であっても、少なくともニトロソアミン類の混入が確認された品目については、安定性モニタリングにおいて経時的なニトロソアミン類の変動を測定し、有効期間を通じて限度値を超えないことを確認すべきである。</p>
5	<p>日局品の添加剤に亜硝酸含量の規格値を追加する場合、「成分及び分量又は本質」欄に記載する規格は「日局」ではなく、「別紙規格」となるか。</p>	<p>「成分及び分量又は本質」欄の規格には「日局」と記載し、テキスト欄に「なお、〇〇（成分名）の亜硝酸含量の規格及び試験方法は別紙規格に記載する。」と記載すること。</p> <p>「別紙規格」欄には以下の例を参考に亜硝酸含量の規格及び試験方法を記載すること。</p> <p>【別紙規格】</p> <p>【名称】 : 〇〇</p> <p>【規格及び試験方法】</p> <p>【試験名】 : 日本薬局方</p> <p>【規格及び試験方法】 日本薬局方「〇〇」によるほか、以下のとおり。</p> <p>【規格及び試験方法】</p> <p>【試験名】 : 亜硝酸</p> <p>【規格及び試験方法】 . . . (以下、規格及び試験方法の内容</p>

		<p>を具体的に記載する。)</p> <p>【規格及び試験方法】</p> <p>【試験名】 : 備考</p> <p>【規格及び試験方法】 本規格及び試験方法は、別に規定するもののほか、日局の通則及び一般試験法を準用する。</p>
6	<p>リスク管理措置として、原薬や添加剤等にニトロソアミン類やアミン類、亜硝酸等の含量の規格値を追加する（規格値に合わせて製造工程を変更する場合を含む）場合において、一部変更承認までの間、当該規格値又は、製剤にニトロソアミン類の規格値を社内規格として設定しても、承認書との相違とはしないという理解でよいか。</p>	<p>当該規格値を追加する一部変更承認申請中の品目については、その理解でよい。</p>
7	<p>リスク管理措置として現行の承認書に記載のない事項を変更する場合（例：ニトロセルローズを含まないインクへの変更など）、どのように対応すればよいか。</p>	<p>薬事手続の要否等について、担当審査部に相談すること。</p>
8	<p>ニトロソアミン類薬事手続通知の記の2末尾のなお書きについて、これは、製造方法欄に詳細な記載のあるダイレクトOTC以外は2.(1)（製剤の規格にニトロソアミン類の規格値を追加）の対応を求める趣旨と理解しているが、医療用医薬品と同一製剤である要指導医薬品・一般用医薬品についても同様に考えることでよいか。</p>	<p>ご理解のとおり。製造方法欄に詳細な記載のある要指導医薬品・一般用医薬品については2.(2)の対応も認められる。ただし、原薬の製造方法欄の記載の変更であって、2.(2)で示した一部変更承認申請ではなく、軽微変更届出での対応を希望する場合は、あらかじめ担当審査部に相談すること。</p>

医薬薬審発 1226 第 1 号
医薬安発 1226 第 7 号
医薬監麻発 1226 第 1 号
令和 6 年 12 月 26 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）
厚生労働省医薬局医薬安全対策課長
（ 公 印 省 略 ）
厚生労働省医薬局監視指導・麻薬対策課長
（ 公 印 省 略 ）

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

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の取扱いについては、「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」（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。）、「「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）、「「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）及び「「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」の実施期限延長について」（令和 6 年 7 月 30 日付け医薬薬審発 0730 第 3 号・医薬安発 0730 第 1 号・医薬監麻発 0730 第 1 号厚生労働省医薬局医薬品審査管理

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「自主点検期限延長通知」という。)によりお示ししてきたところです。

自主点検通知及び自主点検期限延長通知においては、ニトロソアミン類の混入リスクを令和5年4月30日までに評価し、その結果、ニトロソアミン類の混入リスクがある品目については、当該医薬品に含まれるニトロソアミン類の含量を測定し、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、令和7年8月1日までにそのリスク低減措置を講じることとされています。

今般、関連業界団体へのアンケートの結果、多くの品目においてリスク管理措置の要否を検討されている段階であること及び薬事手続を要する措置が一定程度検討されていることを踏まえ、下記のとおり、今後のリスク管理措置に関する薬事手続上の取扱いを定めました。

ついで、下記に示す事項も踏まえ、引き続き自主点検の対応を遅滞なく進めていただくことについて、貴管下の製造販売業者に対して、御指導お願いいたします。

記

1. 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・麻薬対策課に報告すること。また、知事承認品目については、承認権者となる都道府県にも併せて報告すること。その上で、必要なリスク管理措置を講じて、原則、一部変更承認申請を行うこと。原薬等登録原簿(MF)の変更を伴う場合、製造販売業者は必要な一部変更承認申請を行えるよう原薬等国内管理人と調整すること。原薬等国内管理人は、速やかに必要なMF変更登録申請を行い、製造販売業者へ報告すること。なお、新規のニトロソアミン類の限度値の設定に当たっては、Carcinogenic Potency Categorization Approach (CPCA) に基づく場合を除き、従前のとおりその妥当性について事前に厚生労働省に相談すること。
2. 限度値を超えないニトロソアミン類の混入が確認された品目については、今後も限度値を超える製品が流通しないよう、以下に掲げる場合に依り、適切なリスク管理措置を講じる必要があること。
 - (1) 製剤の規格(承認書の「規格及び試験方法」欄)にニトロソアミン類の規格値を追加する場合
速やかに必要な薬事手続を完了させる観点から、令和7年8月31日までに届出するものに限り、軽微変更届出での対応を可能とする

が、追加するニトロソアミン類の試験方法に関しては個別に分析法バリデーションを実施し、適格性を確認しておく必要があることに留意すること。

軽微変更届出を行う際には、届出書の「備考」欄に「令和6年12月26日医薬薬審発1226第1号・医薬安発1226第7号・医薬監麻発1226第1号「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」による届出」と記載すること。

- (2) 上記(1)以外のリスク管理措置（例えば、添加剤の亜硝酸含量の規格値設定、原薬のニトロソアミン類の規格値設定や製法変更、造粒等の加温を伴う操作の製造パラメータ（温度、時間等）の変更、抗酸化剤等を添加する処方変更等）を講じる場合

原則、一部変更承認申請（必要に応じてMFの変更登録申請）を行うこと。原薬及び製剤の保管中にニトロソアミン類が生成又は増加する可能性がある場合は、一部変更承認申請時に当該リスク管理措置の妥当性を説明するにあたり、安定性データ等も提出すること。

なお、上記(1)のように製剤の規格にニトロソアミン類の規格値を追加し、かつ、その他のリスク管理措置を講じる場合は、軽微変更届出にて対応することで差し支えない。

なお、「医薬品の承認申請について」の一部改正について（令和6年10月9日付け医薬発1009第1号厚生労働省医薬局長通知）第1の2で規定する要指導・一般用医薬品のうち新有効成分含有医薬品（再審査期間中に申請されるものを含む。）を除く要指導・一般用医薬品については、上記(1)の方法にて対応すること。

3. リスク管理措置に係る薬事手続や、一部変更承認申請時に提出する資料等について懸念がある場合には、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の担当審査部に相談をすること。なお、自主点検の実施期限までに一部変更承認申請又は軽微変更届出を行えるよう遅滞なく相談をすること。