



2023年8月24日放送

最近の副作用情報から 医薬品・医療機器等安全性情報 No.402、403

厚生労働省 医薬・生活衛生局 医薬安全対策課
牧野 恵利

令和5年7月発刊の医薬品・医療機器等安全性情報402号、令和5年8月発刊の403号についてご紹介いたします。

402号の1番目は「重篤副作用疾患別対応マニュアルについて」です。

従来の国が実施する安全対策は、医薬品に着目し、医薬品ごとに発生した副作用を収集・評価して、臨床現場に注意喚起する警報発信型、事後対応型の施策が中心でしたが、

①副作用は、臨床医の専門分野とは異なる臓器にも発生し得ること

②重篤な副作用の発生頻度は一般に低く、個々の臨床医によっては副作用に遭遇する機会が少ない場合があり得ること

等により、場合によっては副作用疾患の発見が遅れ、重篤化することが起こり得るという問題がありました。

そのため厚生労働省では、これまでの個々の医薬品に着目した従来の副作用対策に加えて、医薬品の使用により発生する副作用疾患に着目した予測・予防型の副作用対策の整備を行い、さらに副作用発生機序解明研究等を推進するため、平成17年より「重篤副作用疾患総合対策事業」（以下「本事業」という。令和3年度からは「重篤副作用疾患別対応マニュアル整備事業」として継続中。）を実施しております。

「重篤副作用疾患別対応マニュアル」（以下「マニュアル」という。）は、本事業において、平成17年度から平成22年度にかけて、学术论文、各種ガイドライン、厚生労働科学研究事業報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「PMDA」という。）の保健福祉事業報告書等を参考に、厚生労働省の委託により、関係学会においてマニュアル作成委員会を組織し、一般社団法人日本病院薬剤師会とともに議論を重ねて作成されたマニュアル案をもとに、重篤副作用総合対策検討会で検討され、取りまとめられたものです。

平成28年度からは、作成から時間が経過した各マニュアルについて、より一層の活用を

推進するため、関係学会等の協力を得ながら、最新の知見を踏まえた改定等を5年間で実施しており、さらにその後も継続し、必要に応じて更なる改定や新規作成等の他、マニュアルの普及啓発に向けた取り組み等を実施しています。

医療関係者の皆様におかれましては、重篤副作用疾患別対応マニュアルをご活用いただくとともに、必要に応じて患者にお伝えする等、引き続き医薬品の適正使用にご協力をお願いいたします。なお、マニュアルについては厚生労働省及びPMDAのウェブサイトに掲載しております。

402号の2番目は、「医薬関係者からの副作用・感染症・不具合報告、副反応疑い報告はオンラインでPMDAへ【報告受付サイト】」です。

PMDAでは、安全対策業務の一環として、医薬関係者からの副作用・感染症・不具合報告、副反応疑い報告を受け付けております。ご報告いただいた情報は、緊急安全性情報の発出や添付文書の使用上の注意の改訂等、様々な安全対策措置に活用させていただいております。

これらの報告は、PMDAの電子報告システム（以下「報告受付サイト」という。）によるオンラインでの報告が可能となっております。

報告受付サイトでは、以下を対象とする報告の報告書作成からPMDAへの提出まで、オンラインで効率的に行うことができ、一時保存も可能です。サイバーセキュリティにも配慮され、FAX等による報告で心配な誤送信のリスクもありません。皆様に安心してご利用いただけるサイトです。報告対象としては、医薬品、医療機器、再生医療等製品。医薬部外品、化粧品、ワクチンなどの副作用・不具合・感染症・副反応疑いが挙げられます。主な特色としては、

- ・ 作成中の報告書の一時保存、再読み込みが可能
 - ・ 入力補助機能として、一部の項目について選択式やプルダウンで入力可能
 - ・ 臨床検査値のファイル（CSV形式）を読み込み可能
 - ・ 調査票が必要な予防接種後副反応疑い報告については、調査票も併せて入力可能
 - ・ 報告書の提出・受領完了時は、電子メールで通知
 - ・ 報告書のコピー・編集機能を用いて、追加の報告書や類似症例の報告書が作成可能
 - ・ 作成した報告書（作成途中の報告書も含む）はPDFで出力可能
- などが挙げられます。

具体的な利用方法については、冊子を御覧ください。

医薬関係者の皆様のご報告は、明日の医療の源です。報告受付サイトを積極的にご活用いただき、副作用等の報告にご協力をお願いいたします。

402号の3番目以降には「重要な副作用等に関する情報」「使用上の注意の改訂について（その342）」、「市販直後調査の対象品目一覧」を掲載しています。

これらの詳細については、医薬品・医療機器等安全性情報 402 号をご覧ください。

冊子は厚生労働省や PMDA のホームページ、PMDA メディナビからダウンロードすることができます。

続いて、403 号の 1 番目は「医薬品におけるニトロソアミン類混入リスクへの安全対策について」です。

近年、国内外において、サルタン系医薬品、ラニチジン、ニザチジン、メトホルミン等から、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) 等の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ます。厚生労働省は、これらの事例を踏まえ、医薬品中のニトロソアミン類の混入を低減・管理するため取組を進めており、その最新の情報について紹介します。

厚生労働省は、令和 3 年 10 月 8 日付けで都道府県に対し、管内の製造販売業者にニトロソアミン類の混入リスクに関する自主点検を行うよう指導するよう通知しています。すでに市販されている医薬品に関する自主点検は、主に次の 3 つを行うこととしています。

- (1) ニトロソアミン類の既知の混入原因を参考に、製造方法等を踏まえて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、当該医薬品に含まれるおそれのあるニトロソアミン類の量を適切なロット数にて測定すること。
- (3) 上記 (2) の結果、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、厚生労働省に速やかに報告するとともに、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リスク低減措置を令和 6 年 10 月 31 日までに講じること。(承認事項の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令和 6 年 10 月 31 日までに行う。)

医薬品における発がんリスクのある不純物のリスク評価については、一般に、国際的な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ます。

このリスク評価には、動物にその不純物を投与して発がん性を検討した毒性試験のデータ等が用いられます。しかし、昨今、毒性試験データが存在しないニトロソアミン類の混入が報告されています。この場合には、当該ニトロソアミン類が動物において発がん性を有するかは不明ではあるものの、構造が類似する化合物の毒性データ等を用いて、暫定的なリスク評価が実施されています。当該ニトロソアミン類の発がん性を明らかにするためには、一般に、細菌を用いて突然変異性を検出する試験やトランスジェニック動物を用いた遺伝子突然変異試験により、遺伝毒性による発がん性を有するか否かの確認が行われ、発がん性が否定されなければ、発がん性の強さを明らかにするために動物を用いたがん原性試験の実施も検討されます。このがん原性試験は年単位の期間を必要とします。

毒性試験のデータに基づくリスク評価や暫定的なリスク評価により、発がんリスクの観

点から許容される量を超えるニトロソアミン類が混入していると判断される場合には、製造販売業者等から医療現場に周知することとしています。最近の事例では、ノルトリプチリン製剤において、ニトロソアミン類に分類される化合物であるN-ニトロソノルトリプチリンの混入が認められ、発がん性を有すると仮定した場合の発がんリスクの上昇の程度が、「おおよそ10万人に1人の増加」のリスクを上回っていることが明らかとなりました。ノルトリプチリンは、三環系抗うつ剤であり、投与量の急激な減量又は服用の中止により離脱症状等を生じる可能性があるため、患者自身の自己の判断のみにより服用を中止しないよう説明いただきたいこと、また、現在服用している患者にはリスクの程度とともに他の治療選択肢についても医師又は薬剤師より説明いただき検討いただくようお願いしています。

発がんリスクが懸念されるニトロソアミン類について、混入リスクを可能な限り低減することが非常に重要な課題となっています。厚生労働省では、これらのニトロソアミン類への混入への対応について、海外の規制当局等とも連携し、引き続き、必要な措置を実施・検討することとしています。仮に、「おおよそ10万人に1人の増加」のリスクを超えるニトロソアミン類の混入が判明した場合であっても、一般的に、患者自身の自己の判断のみにより服用を中止しないことが重要と考えており、医療従事者の皆様におかれては、個々の医薬品ごとに提供される情報に基づき、患者とコミュニケーションを図り、適切な医薬品の使用につなげていただきますようお願いいたします。

403号の2番目以降には「重要な副作用等に関する情報」「使用上の注意の改訂について(その343)」、「市販直後調査の対象品目一覧」を掲載しています。

これらの詳細については、医薬品・医療機器等安全性情報403号をご覧ください。

冊子は厚生労働省やPMDAのホームページ、PMDAメディアナビからダウンロードすることができます。