

事 務 連 絡
平成 30 年 9 月 7 日

各都道府県衛生主管部（局） 御中

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

バルサルタン製剤における発がん物質の検出に対する対応について

平成 30 年 7 月 6 日にあすか製薬株式会社（以下、「あすか製薬」という。）が原薬製造所で製造している原薬中に、ヒトに対して発がん性があるとされる N - ニトロソジメチルアミン（以下、「NDMA」という。）が検出されたことを受け、同社が製造販売する高血圧治療薬のバルサルタン錠「AA」を自主回収した旨公表しましたが、本事案のその後の対応状況は以下のとおりですので、お知らせします。

1. 経緯

平成 30 年 7 月 6 日にあすか製薬が、中国の製造所「Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co., Ltd.（以下、「Huahai」という。）」で製造しているバルサルタンの原薬において、NDMA が検出されたことを受け、同社が製造販売するバルサルタン錠「AA」（20mg、40mg、80mg、160mg）の自主回収を行いました。なお、国内で当該原薬を使用して製造している製剤は、あすか製薬が製造販売するバルサルタン錠「AA」のみです。

2. 原因について

Huahai によると、バルサルタンの原薬の合成過程で NDMA が副生成物として生成されたと推定されており、科学的にも NDMA 生成の可能性はあるという意見を国内の専門家から頂いております。

3. あすか製薬が製造販売するバルサルタン錠「AA」中の NDMA の含量について

あすか製薬が外部試験検査機関で GC/MS 法により分析を行った結果、各製剤

及び原薬中に含まれる NDMA の含量は以下のとおりでした。

20mg 錠中：0.7～1.1 μ g、40mg 錠中：1.5～2.7 μ g
80mg 錠中：3.1～5.3 μ g、160mg 錠中：5.1～10.7 μ g
原薬中：36～74ppm

なお、あすか製薬は自社においても予備的試験として HPLC 法により分析を行っており、各製剤中に含まれる NDMA の含量は以下のとおりでした。

20mg 錠中：1.2～2.1 μ g、40mg 錠中：2.4～4.4 μ g
80mg 錠中：3.9～8.0 μ g、160mg 錠中：7.6～12 μ g

これを踏まえ、あすか製薬及び厚生労働省では、これまでに当該製剤を服用された方の健康への影響について現在評価を行っているところです。

なお、欧州医薬品庁（EMA）では、暫定的な評価として、NDMA を 60ppm 含有する原薬を用いて製造されたバルサルタン製剤を 1 日 320mg^{※1}、7 年間服用し続けた場合に、5000 人に 1 人が生涯その暴露により過剰にがんを発症する程度のリスクと推定しております。

※1 日本の最大投与量は 1 日 160mg

参考 URL：

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2018/08/news_detail_003000.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

また、アメリカ食品医薬品局（FDA）では、回収されたバルサルタン製剤を 1 日 320mg、4 年間服用し続けた場合に、8000 人に 1 人が生涯その暴露により過剰にがんを発症する程度のリスクと推定しております。

参考 URL：

https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm613916.htm?utm_campaign=FDA%20updates%20recalled%20valsartan-containing%20product%20information%20to%20incorporate%20recalls%20of%20certain&utm_medium=email&utm_source=Eloqua

4. その他のバルサルタン製剤について

海外では、Huahai 以外の製造所においても、Zhejiang Tianyu Pharmaceutical Co.,Ltd.、Hetero Labs Limited、Zhuhai Rundu Pharmaceutical Co.,Ltd. で製造されたバルサルタンの原薬において、NDMA が

検出されたことを受け、当該原薬を使用している製剤の回収が行われている国があります。

(1) Zhejiang Tianyu Pharmaceutical Co., Ltd. (以下、「Tianyu」という。)について

ドイツにおいて、1ロットにおいて最終製品中に NDMA が検出されたため当該ロットの回収が行われました。

参考 URL:

https://www.bfarm.de/SharedDocs/Pressemitteilungen/DE/2018/pm8-2018.html;jsessionid=CB1BD8F2D9653C93CE42432CDE8BD38B.2_cid329

我が国において、Tianyu で製造されたバルサルタンの原薬を使用している製剤は、バルサルタン錠「ケミファ」(20mg、40mg、80mg、160mg)、バルサルタン錠「サノフィ」(20mg、40mg、80mg、160mg)、バルサルタン錠「サワイ」(20mg、40mg、80mg、160mg)^{※2}、バルサルタン錠「オーハラ」(80mg)^{※2}、バルサルタン錠「DSEP」(80mg)^{※2}、アテディオ配合錠です。

※2 当該原薬を使用して現在製造中又は今後製造予定ではあるが、これまで製造販売した製剤はない。

Tianyu で製造されたバルサルタンの原薬及び当該原薬を使用した製剤があればその製剤について国立医薬品食品衛生研究所にて分析を行った結果、NDMA は検出されていません(原薬の検出限界 0.2ppm、製剤の検出限界 0.1ppm)。また、当該原薬の原薬等国内管理人であるコーア商事株式会社において、これまで国内に供給した原薬の全てのロットについて分析を行った結果でも、NDMA は検出されていません(検出限界 0.1ppm)。

(2) Hetero Labs Limited (以下、「Hetero」という。)について

米国で最終製品中に NDMA が検出されたため、回収が行われました。

参考 URL:

https://www.fda.gov/Safety/Recalls/ucm616405.htm?utm_campaign=FDA%20updates%20recalled%20valsartan-containing%20product%20information%20to%20incorporate%20recalls%20of%20certain&utm_medium=email&utm_source=Eloqua

我が国において、Hetero で製造されたバルサルタンの原薬を使用して製造された医薬品はこれまでありません。

(3) Zhuhai Rundu Pharmaceutical Co., Ltd. (以下、「Rundu」という。)に

ついて

台湾で最終製品中に NDMA が検出されたため、回収が行われました。

参考 URL :

<https://consumer.fda.gov.tw/GMPList/ProductList.aspx?nodeID=533>

我が国において、Rundu で製造されたバルサルタンの原薬を使用して製造された医薬品はこれまでありません。

また、2. で示した推定原因を踏まえ、国内の全てのバルサルタン製剤の製造方法を確認しており、NDMA が検出されたバルサルタンの製造方法と比較して、上記以外のバルサルタン製剤については NDMA の生成の可能性は相当程度低いものと考えております。

5. あすか製薬が製造販売するバルサルタン錠「AA」を服用されている方への対応について

EMA では、回収対象となっているバルサルタン製剤の服用による即時的なリスクはなく、医師や薬剤師に相談なく当該製剤の服用を中止しないよう注意喚起を行っております。

また、FDA では医師や薬剤師からの薬剤の変更や治療方法の変更がなされるまでは、当該製剤の服用を続けるよう呼びかけております。

国内において、あすか製薬が製造販売するバルサルタン錠「AA」を服用している方につきましては、その他のバルサルタン製剤への切り替え等必要な対応について、医師、薬剤師に相談して頂くよう周知方お願いします。

なお、あすか製薬が製造販売するバルサルタン錠「AA」は、平成 30 年 4 月に薬価削除されており、同年 6 月に承認整理されております。また、回収の状況については、平成 30 年 8 月 21 日に回収を終了しております。