

薬生薬審発 1109 第 6 号
薬生安発 1109 第 4 号
薬生監麻発 1109 第 1 号
平成 30 年 11 月 9 日

別記 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長

厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長

サルタン系医薬品における発がん性物質に関する
管理指標の設定について（依頼）

バルサルタン錠「AA」の服用による健康への影響評価及び今後の対応については、平成 30 年 9 月 25 日に開催された平成 30 年度第 8 回医薬品等安全対策部会安全対策調査会（以下「調査会」という。）の結果を踏まえ、平成 30 年 10 月 5 日付け厚生労働省医薬・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・麻薬対策課事務連絡により、お知らせしたところです。

バルサルタン製剤を含む、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（以下「サルタン系医薬品」という。）については、下記に記載の経緯のとおり、発がん性物質 *N*-ニトロソジメチルアミン（以下「NDMA」という。）や *N*-ニトロソジエチルアミン（以下「NDEA」という。）が検出されたことを受け、国際的にも回収等が行われているところです。

こうした国際的な動向を踏まえ、今般、平成 30 年 11 月 5 日に開催された平成 30 年度第 9 回調査会において、サルタン系医薬品における NDMA 及び NDEA の管理指標が設定されました。

つきましては、NDMA 及び NDEA の生成リスクのあるサルタン系医薬品を製造販売する事業者には、管理指標に基づき、当該医薬品において NDMA 及び NDEA が管理値以下となるように製造管理及び品質管理を実施するよう貴下会員等関係者への周知方をお願いします。

（別添）参考 第 9 回医薬品等安全対策部会安全対策調査会資料

「NDMA及びNDEAの管理指標の設定について」

記

1. 経緯

今般、中国の製造所「Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co., Ltd. (以下「Huahai」という。)」で製造されたバルサルタン原薬において、NDMAやNDEAが検出され、世界的に当該原薬を使用した製剤の回収が行われております。

また、米国及び欧州ではHuahai以外の原薬製造所のバルサルタン原薬やその他のサルタン系医薬品の原薬からもNDMAやNDEAが検出され、回収が行われております。

このことを踏まえ、国際的にも、バルサルタン製剤以外のサルタン系医薬品における発がん性物質混入の有無の調査が行われていることから、NDMA及びNDEAについて、我が国としての管理指標の設定について調査会で検討を行いました。

2. 管理対象の範囲

製造工程においてNDMA及びNDEAの生成のリスクが想定されるサルタン系医薬品を製造販売する事業者等を対象とします。

サルタン系医薬品等を製造販売する事業者等は、原薬製造業者等と連携の上、原材料、製造方法を踏まえ、NDMA及びNDEAの生成リスクの有無を確認してください。

なお、今後、国際的な動向等も踏まえ、必要に応じ、個々に追加的に管理を要請する場合がありますので、対応に遺漏なきようご配慮願います。

3. NDMA及びNDEAの管理とその考え方

発がん性を有する不純物の管理の考え方については、既に国際的に調和されたガイドラインが存在することから、NDMA及びNDEAの生成リスクのある有効成分の原薬に対し、当該ガイドラインの考え方を適用し、NDMA及びNDEAの管理指標を設定しています。

発がん性データベースにおけるNDMA及びNDEAのデータに当該ガイドラインの考え方を外挿し、ヒトにおけるNDMA及びNDEAの許容摂取量は、それぞれ0.0959 µg/日、0.0265 µg/日となります。

個々の医薬品成分における管理値は、この許容摂取量以下となるよう、個々の成分の国内における一日の最大用量から算出します。管理に当たっての不純物の測定は、算出された管理値以下であることを確認できるような検査水準にて行うようお願いいたします。

また、検査の結果、既に市場に流通している製品について管理値を上回ることが否定できない場合には、回収等の必要な対応を行ってください。

なお、仮に今後NDMA及びNDEA以外の発がん性物質の混入が判明した場合であっても、同様の考え方にに基づき、迅速な対応を図ることとしています。

参考情報：

○平成30年度第8回医薬品等安全対策部会安全対策調査会 資料

https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000206683_00001.html

○欧米におけるNDMA及びNDEAの分析法

(1)米国

<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM623198.pdf> (GC/MS法)

<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM623578.pdf>
(GC/MS/MS法)

(2)欧州

<https://www.edqm.eu/en/news/new-omcl-method-simultaneous-determination-ndma-and-ndea-sartans> (LC/MS/MS法等)

○海外におけるNDMAの生成リスクに関する情報

https://www.ema.europa.eu/documents/referral/valsartan-article-31-referral-chmp-list-questions-be-addressed-api-manufacturers-valsartan_en.pdf

以上

(別記)

日本製薬団体連合会 会長

日本製薬工業協会 会長

日本ジェネリック製薬協会 会長

日本医薬品原薬工業会 会長

米国研究製薬工業協会 在日技術委員会 委員長

欧州製薬団体連合会 会長

(社) 東京医薬品工業協会 会長

関西医薬品協会 会長