

平成 30 年 11 月 7 日

各位

日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会

代表理事 武藤 正樹

バルサルタン 原薬問題に関する声明文

拝啓 時下ますますご健勝のこととお慶びを申し上げます。

弊会は、2003年の創設以来、甚だ微力ではございますが、是々非々の立場から一貫して日本におけるジェネリック医薬品・バイオシミラー製剤の健全な普及を目指して活動を行っている学術団体でございます。

さて、すでに皆様ご周知のとおり、平成30年7月にあすか製薬にて販売しておりました、バルサルタン製剤におきまして、原薬に由来する発がん性物質「N-ニトロソジメチルアミン」(以下、NDMA)の含有による回収が実施されました。

本件は、該当製品の原薬製造メーカー「Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co.,Ltd.」の製造過程内における混入が原因との結論付けがなされました。しかし、その後さらに、海外で、Zhejiang Tianyu Pharmaceutical Co.,Ltd.においてもNDMAの混入が報告され、国立医薬品食品衛生研究所で原薬及び製剤の分析を行った結果、わが国で使用されている医薬品では検出されなかったと報告されました。

今回の健康被害への影響については、国立医薬品食品衛生研究所において、バルサルタン錠「AA」の服用による健康への影響について評価を行った結果、最もNDMA混入濃度の高い原薬から製造された160mg錠(最大用量)を販売期間の4年間毎日1錠服用したときの発がんリスクでも、1万5千人から3万人に一人(0.0033%~0.0067%)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に相当するとの結果が報告されました。その後、さらにイルベサルタン原薬において「N-ニトロソジエチルアミン」(以下、NDEA)が検出されたこと、他のサルタン系医薬品からも発がん性物質が検出されていることを踏まえ、わが国では、サルタン系医薬品の原薬についてNDMAやNDEAの管理指標が設定されました。

今回の健康被害評価は、国立医薬品食品衛生研究所発表のレベルではありましたが、今後同様の事件が発生した場合、重大な被害がもたらされる可能性がある事は否めません。そのため、弊会では本件を、医薬品の信頼を損ないかねない重大事故として判断し、平成30年8月よりその動向を注視するとともに、その原因と再発防止策について学会内における議論を重ねてまいりました。

化学合成される原薬中における有機不純物の管理に関しては、ICHQ3Aガイドラインが平成9年4月以後に製造承認申請された新有効成分含有医薬品に適用され、その後、ジェネ

リック医薬品への適用が推奨されてきたところですが、不純物の中でも DNA 反応性不純物については、ICHM7：「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性(変異原性)不純物の評価及び管理ガイドラインについて」が平成 28 年 1 月以後の新医薬品の承認申請から適用されています。

弊会では、今回の事件が海外で発覚していること、諸外国では医薬品に用いる原薬は DNA 反応性不純物の管理が必要と記載して、ICHM7 を広く適用する方向にあること、今回の原薬製造メーカーが比較的大手であり、通常の GMP 遵守状態に問題が無いとみなされる場合に相当すると思われることなどを考慮すると、

1. 基本的に、現在の ICHM7 の考え方を、新医薬品にとどまらず、既存薬やジェネリック医薬品などにもより広く適用する方策を探ること。
2. 医薬品製造所への国内機関による定期的な GMP 適合性査察をより強化し、製法変更時の適切な対応などの管理によりリスクを軽減すること。

など、この機会に医薬品全体の安全性を、より確実に維持、管理できるシステムを構築する必要があると考えています。

今後益々、医薬品製造における海外依存度が高まりつつある中で、日本において将来にわたり医薬品全体を安心して使用できる環境を整備するため、関係機関に置かれましては、是非この機に、適切なお対応を切にお願いいたします。

敬具

2018/11/8 追記

参考：

ICHQ3A

<https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0043.html>

ICHM7

<https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0036.html>