

あすか製薬株式会社が製造販売するバルサルタン錠「AA」の服用による 健康影響評価とその他の医薬品への影響について

平成 30 年 9 月 25 日
医薬安全対策課
監視指導・麻薬対策課

1 背景

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、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、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。）が検出されたことから、同社が製造販売するバルサルタン錠「AA」（20mg、40mg、80mg、160mg）の自主回収を行った旨公表した。

これを受け、これまでにバルサルタン錠「AA」を服用された方の健康への影響について評価を行い、それを踏まえ必要な対応を検討する必要がある。

なお、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いる。また、平成 30 年 8 月 21 日に当該製品の回収を終了している。

また、海外において Huahai 以外の製造所で製造されたバルサルタンの原薬においても NDMA が検出され、自主回収に至った事例が公表されており、国内に流通する医薬品への影響について注視する必要がある。

2 NDMA が検出された原因

Huahai によると、バルサルタンのテトラゾール環の合成過程で NDMA が副生成物として生成されたと推定されている。科学的にも NDMA 生成の可能性はあるという見解を国立医薬品食品衛生研究所から得ている。

3 バルサルタン錠「AA」の服用による健康への影響評価

バルサルタン錠「AA」中に含まれる NDMA の分析結果をもとに、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（資料 2 - 2 参照）。その結果、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^{※1}）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は、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^{※2}に相当すると評価した。

※1 バルサルタンの通常用量は、成人で 1 日 40mg～80mg であり、年齢、症状に応じて 1 日 160mg まで増量できる。

※2 国立がん研究センターのがん統計によると、生涯でがん罹患する確率は、男性 62%（2 人に 1 人）、女性 47%（2 人に 1 人）である。

なお、ナショナルデータベースによると、販売開始（平成 26 年 6 月）から平成 28 年 3 月までの期間にバルサルタン錠「AA」の処方記録があった患者の人数は、約 19,000 人と推計された。

4 バルサルタン錠「AA」を服用された方への対応

- ① 回収対象の製剤を服用している方に対しては、7 月 6 日の自主回収の公表時にあすか製薬より、回収対象の製品の服用による即時的リスクよりも治療の中断によるリスクの方が高いことが示唆されたため、自己判断により服用を中止せず直ちに医師に相談するよう注意喚起を行うとともに、同日、厚生労働省のホームページでも公表を行っている。
- ② 厚生労働省より、当該製剤を服用されている方については、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、薬剤師に相談することの周知をするよう 9 月 7 日に自治体宛に通知している（資料 2 - 3 参照）。
- ③ 海外においても、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いと評価しており、患者向けの情報として、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いる。また、バルサルタン製剤の服用による発がんリスクについて公表している（資料 2 - 4 参照）。現時点でそれ以上の追加の安全対策措置は行っていない。

5 その他の医薬品への影響

海外では、Huahai 以外の製造所においても、Zhejiang Tianyu Pharmaceutical Co., Ltd.（以下、「Tianyu」という。） 、 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る。

我が国では上記のうち Tianyu で製造された原薬を使用している製剤があるが、当該製剤及び原薬について、国立医薬品食品衛生研究所にて分析を行った結果、NDMA は検出されなかった。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 は検出されなかった。

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られる。

6 今後の対応（案）

バルサルタン錠「AA」を服用された方に対して、同錠の服用による健康への影響評価の結果について、必要に応じて、情報提供がなされるようにしておくこととしてはどうか。

あすか製薬から医療関係者に対し、文書にて、以下の内容の周知を行うこととしてはどうか。

- ・ バルサルタン錠「AA」は8月21日に自主回収が終了しており、市場には流通していない旨
- ・ バルサルタン錠「AA」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は、1万5千人から3万人に一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に相当する旨
- ・ 一般的に2人に1人はがんを生涯罹患する可能性があること
- ・ より低用量のバルサルタン錠「AA」を服用している場合や服用期間が短い場合はよりリスクは低くなる旨

その他の参考情報

デンマークにおいてレジストリーデータを用いて、2012年から2018年の6年間において40歳以上の癌既往歴のないHuahai社製バルサルタン原薬を使用した製剤を服用した患者と同社の原薬を含まないバルサルタンを服用していた患者を比較したコホート研究が行われた（資料2-5）。

その結果、がん全般を対象としたリスクの差は見られなかった（ハザード比1.09(95%信頼区間0.85-1.41)）。

なお、著者は長期の発がんリスクを評価するためには、より長期の追跡期間が必要であると述べている。

追跡患者数・期間：5150人、追跡期間の中央値4.6年