

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 11 月 30 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。

また、平成 30 年 9 月 13 日、欧州医薬品庁、アメリカ食品医薬品局、カナダ保健省が、Huahai の製造所で製造されたバルサルタンの原薬の一部のロットにおいて、新たにヒトに対して発がん性があるとされる *N*-ニトロソジエチルアミン（以下、「NDEA」という。）が検出された旨公表した。

厚生労働省の指示により、あすか製薬株式会社が、これまでに使用した全ての原薬である 9 ロットについて分析を行った結果、5 ロットにおいて微量の NDEA が検出された。

表. バルサルタン錠「AA」の製造に使用した原薬中の NDMA 及び NDEA の分析結果
（試験検査機関：一般財団法人日本食品分析センター）

原薬ロット	NDMA 含量	NDEA 含量
A	69 ppm	0.26 ppm
B	74 ppm	非検出
C	45 ppm	2.3 ppm
D	46 ppm	0.6 ppm
E	46 ppm	1.0 ppm
F	36 ppm	2.5 ppm
G	39 ppm	非検出
H	58 ppm	非検出
I	38 ppm	非検出

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評価を行った（別添 1 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^{※2}のリスクに相当すると評価された。

また、バルサルタン錠「AA」中に検出された NDEA の量は NDMA に比べて微量であり、NDEA の含量を合算しても健康への影響評価の結果に影響するとは考え難いと評価された。

※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 1 万 9 千人と推計された。

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た。
- 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た（別添2参照）。

- 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（別添3参照）。

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 RunduPharmaceutical 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。

なお、国内で NDMA 及び NDEA が検出されたバルサルタン製剤は、あすか製薬のバルサルタン錠「AA」のみであり、他のバルサルタン製剤では検出されていない。

6 調査会での検討結果

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た。

- ・ 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
- ・ NDMA 及び NDEA が検出されたバルサルタン製剤は、バルサルタン錠「AA」のみである旨
- ・ 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
- ・ 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
- ・ NDMA に加えて NDEA が新たに検出されたが、量としては微量であり、発がんリスクの評価結果に影響するとは考え難い旨
- ・ 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」を処方された患者の人数は約1万9千人である旨

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。

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

原薬中に発がん性物質N-ニトロソジメチルアミンが検出された
あすか製薬株式会社が製造販売するバルサルタン錠「AA」の服用によるリスク評価

国立医薬品食品衛生研究所

背景

あすか製薬株式会社が製造販売する高血圧治療薬であるバルサルタン錠「AA」の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(NDMA)が検出されたことを受け、平成30年7月6日に自主回収が行われたが、NDMAが混入した可能性のあるバルサルタン錠「AA」をこれまで服用したことによる発がん性の健康影響評価を行う。

NDMAの生成

NDMAは最も単純なジアルキルニトロソアミンである。産業用あるいは市販品としてはすでに利用されていないが、各種化学反応の副生成物として生成することが知られており、各種産業および公共の廃水処理施設からは副生成物や汚染物質として環境へ放出されている可能性がある。溶解性と分配係数の低さから、NDMAは地下水に浸出し残留する可能性があるが、NDMAは環境中では生物分解され、生物蓄積は起こらない。過去の産業施設周辺での限られた汚染を除き、一般にNDMAは地表水には検出されていない。また、NDMAは魚と窒素の多い野菜類を同時に摂取することにより、ヒトの胃の中で微量生成することが知られており、オランダの研究では0.4~4ng/kg/day程度を摂取している可能性が指摘されている。

NDMAの毒性概要

NDMAは経口あるいは吸入暴露による急性毒性は強く、高用量のNDMAの1ヶ月程度の反復経口投与では、肝障害が死亡率の増加と共に認められ、肝臓、肺、脾臓、心筋などの臓器のうっ血や消化管の出血が報告されている。実験動物における非腫瘍性の毒性を対象とした研究は少ないが、げっ歯類への暴露(経口、吸入、気管内投与)で一貫して催腫瘍性が認められるほか、ラットへの飲水あるいは混餌投与によって肝臓と精巣ライディッヒ細胞の腫瘍発生率の増加、マウスへの飲水投与では肝臓、肺および腎臓の腫瘍発生率の増加等が報告されている。NDMAは細菌および哺乳類細胞を用いたin vitro 遺伝毒性試験で一貫して変異原性と染色体異常誘発作用を示す他、in vivo 試験においても様々な臓器において遺伝子傷害性が報告されている。腫瘍誘発機序は、代謝過程で発生するメチルジアゾニウムイオンによるDNA付加体が関与していると考えられ、この代謝はヒトと動物の間で質的に類似性があると考えられるため、おそらく比較的低い暴露濃度でヒトにも発がん性を示す可能性があると考えられている。NDMA暴露と消化器系及び肺腫瘍との関連性を示唆する疫学調査が限定的に報告されているが、用量反応関係の評価が可能な調査は報告されていない。

国際がん研究機関 (IARC) では NDMA を発がん性の分類としてグループ 2A (ヒトでおそらく発がん性を示す) としている。

NDMA の発がんリスク評価

NDMA は遺伝子障害性に基づく発がん性を示すと考えられていることより、閾値のない毒性として低用量曝露によるユニットリスクを用いて発がんリスクを定量的に推定することが一般的に行われている。ヒトの NDMA 曝露による定量的な疫学研究が利用できないので、実験動物による結果より低用量外挿を行う必要がある。定量評価に使用する発がん性試験としては、詳しい用量反応関係の解析を目的に、ラット雌雄を用いて 15 用量群に各用量群 60 匹 (対照群は 240 匹) からなる大規模な飲水投与の試験が、国際的な様々な評価機関で採用されている。

一方、動物実験データから低用量外挿評価を行う手法は、いくつかの手法が利用可能である。最近 ICH で合意された「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」(M7 ガイドライン) では、化合物特異的なリスク評価に基づく許容摂取量の算定手法として、TD50 値 (腫瘍発生率が 50% となる用量) などのげっ歯類の発がん性データから算出する方法と、10%ベンチマーク用量信頼下限値 (BMDL10: benchmark dose lower confidence limit 10%、げっ歯類における発がん率が 10%以下であると 95%の確率で信頼できる推定最低用量) から直線外挿を行う手法が推奨されている。TD50 と BMDL10 の各指標値はそれぞれ生涯曝露における 50%および 10%発がんリスクに相当する曝露量と定義され、曝露量ゼロまでの直線外挿によりリスクを求める為に使用される。本評価では両手法に基づくリスク計算を行った。また生涯曝露に比べて短い期間の曝露に関するリスクとしては、Haber の法則の原理 (濃度 (C: concentration) × 時間 (T: time) = 定数 (k: constant)) を適用し、生涯を 70 年と仮定した場合の曝露年数の生涯曝露に対する割合を生涯曝露のリスクに乗じることでリスクを算出した。

バルサルタン錠「AA」の服用による曝露量

あすか製薬の報告書により、バルサルタン原薬 9 ロット及びバルサルタン錠 25 ロット中の NDMA 含量測定結果から、販売期間 4 年間を通じて高濃度の原薬を用いた 160mg 錠を毎日一錠服用した場合の NDMA 摂取量を最大のリスクを示す量 (10.7 µg/day) として計算に用いた。

TD50 値を用いたリスク計算

NDMA の TD50 は発がん性データベース (CPDB) より 0.0959mg/kg/day (95.9µg/kg/day) とされている。

10 万分の 1 のリスクに相当する生涯平均曝露量は、体重を 50kg と仮定すると、

$95.9 \div 50,000 \times 50 = 0.0959 \mu\text{g/day}$ と算出される。

10.7 $\mu\text{g/day}$ を 4 年間曝露したときのリスクは、

$(10.7 \div 0.0959) / (70 \text{ year} \div 4 \text{ year}) \times 10^{-5} = 6.376 \times 10^{-5} \approx \underline{6.4 \times 10^{-5}}$ と推定できる。

BMDL10 を用いたリスク評価

1) WHO (2002) の CICADVol.38 評価文書の評価に基づくリスク計算

CICADVol.38 の評価文書では、最も感受性の高い腫瘍性病変として雌ラットの胆管嚢胞腺腫を用いており、評価書では TD05 を算出している。現在では BMDL₁₀ を用いる手法が主流であり、CICADVol.38 の評価文書の Appendix の Table を用いて BMDL₁₀ を再計算した。BMDL の計算には、米国 EPA が開発している BMDS(Ver2.7)とオランダの RIVM が開発している PROAST (Ver. 65.5) が用いられている。

それぞれのソフトウェアにより算出された最小の BMDL₁₀ は、0.038 mg/kg/day (BMDS) および 0.042 mg/kg/day (PROAST) となり、BMDL₁₀ は平均値として 0.04mg/kg/day (40 $\mu\text{g/kg/day}$) とすることが適切と考えられた。

10 万分の 1 のリスクに相当する生涯平均曝露量は、体重を 50kg と仮定すると、

$40 \div 10,000 \times 50 = 0.20 \mu\text{g/day}$ と算出される。

10.7 $\mu\text{g/day}$ を 4 年間曝露したときのリスクは、

$(10.7 \div 0.20) / (70 \text{ year} \div 4 \text{ year}) \times 10^{-5} = 3.057 \times 10^{-5} \approx \underline{3.1 \times 10^{-5}}$ と推定できる。

2) Zeilmaker ら (2010) の評価に基づくリスク計算

NDMA による発がん性は胆管嚢胞腺腫以外に肝細胞癌など複数の種類のがんを肝臓に有意に誘発することが知られている。肝臓におけるトータルの発がん率を指標として BMDL₁₀ を算出した。算出には Peto ら (1991) の Table 8 を用いた。

それぞれのソフトウェアにより算出された最小の BMDL₁₀ は、PROAST では 0.024 mg/kg/day と算出できたが、BMDS では適合したモデルにより BMDL₁₀ は求められなかった (適合度の判定基準を低くすれば 0.025 mg/kg/day が求められる)。Zeilmaker らの解析では 16 群のすべてのデータを計算に使用しているが、NDMA の高用量投与群では早期に発がんで死亡する動物が多いために、低用量域の定量評価に適していないと考えられている。WHO (2002) の評価でも、低用量側のデータのみを用いて BMDL₁₀ を算出していることから、同様のアプローチを全肝臓がんに対する BMDL 計算に用いたところ、それぞれのソフトウェアにより算出された最小の BMDL₁₀ は、0.023 mg/kg/day (BMDS) および 0.025 mg/kg/day (PROAST) と算出でき、平均値として 0.024 mg/kg/day (24 $\mu\text{g/kg/day}$) を BMDL₁₀ とすることは妥当であると考えられた。

10 万分の 1 のリスクに相当する生涯平均曝露量は、体重を 50kg と仮定すると、

$24 \div 10,000 \times 50 = 0.12 \mu\text{g/day}$ と算出される。

10.7 $\mu\text{g/day}$ を 4 年間曝露したときのリスクは、

$(10.7 \div 0.12) / (70 \text{ year} \div 4 \text{ year}) \times 10^{-5} = 5.059 \times 10^{-5} \doteq \underline{5.1 \times 10^{-5}}$ と推定できる。

総合評価

NDMA 混入濃度の高い原薬から製造された 160mg 錠を 4 年間毎日一錠服用したときの最大発がんリスクは、おおよそ 3.1×10^{-5} から 6.4×10^{-5} の間であることが推定できた。これは 1 万 5 千人から 3 万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。

参考文献

Zeilmaker MJ1, Bakker MI, Schothorst R, Slob W. (2010) Risk assessment of N-nitrosodimethylamine formed endogenously after fish-with-vegetable meals. Toxicol Sci. 116(1):323-35.

Peto R Gray R Brantom P Grasso P (1991) Dose and time relationships for tumor induction in the liver and esophagus of 4080 inbred rats by chronic ingestion of N-nitrosodiethylamine or N-nitrosodimethylamine Cancer Res. 51: 6452-6469.

International Agency for Research on Cancer (IARC) (2000) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Humans, Vol. 77, Some Industrial Chemicals, Lyon, France IARC Press.

WHO, (2002) Concise International Chemical Assessment Document (CICAD) No38 N-Nitrosodimethylamine, Geneva, International Programme n Chemical Safety.

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。

海外当局の対応状況

	欧州医薬品庁 (EMA)	アメリカ食品医薬品局 (FDA)	その他の海外当局
(1) 国内流通製剤への対応状況	<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co.,Ltd.</u>で製造された原薬にN-ニトロソジメチルアミンが検出されたため、当該原薬を使用している製剤をEU全域で回収 (2018年7月5日公表)。 ・ <u>Zhejiang Tianyu Pharmaceutical Co.,Ltd.</u>が製造するバルサルタン原薬において、微量ながらもNDMAが検出された (2018年8月10日公表)。ドイツにおいて、1ロットにおいて最終製剤中にNDMA が検出されたため当該ロットの回収が行われた。 	<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co.,Ltd.</u>で製造された原薬を使用している製剤を回収 (2018年7月13日公表。以降、随時、回収対象製剤とロットの情報を更新)。 ・ <u>Htero Labs Limited</u>で製造された原薬にNDMAが検出されたため、当該原薬を使用している製剤を回収 (2018年8月9日公表)。 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 台湾、カナダ、スイス、タイ、中国において <u>Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co.,Ltd.</u>で製造された原薬を使用している製剤を回収。 ・ 台湾において <u>Zhuhai Rundu Pharmaceutical Co.,Ltd.</u>で製造された原薬を使用している製剤を回収。 ・ 韓国において <u>Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co.,Ltd.</u>、<u>Zhuhai Rundu Pharmaceutical Co.,Ltd.</u>で製造された原薬を使用した製品の販売を停止。
(2) 発がんリスク評価の状況	<ul style="list-style-type: none"> ・ 暫定的な評価として、NDMAを平均レベルの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、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とのリスクと推定している。今後、分析データに基づき、リスクについての情報を公表予定 (2018年8月2日公表)。 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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とのリスクと推定している (2018年7月27日公表)。 	<p>(カナダ)</p> <p>1錠中60 ppmのNDMAを含有するバルサルタン製剤320mg錠を3年間服用し続けた場合に、11600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とのリスクと推定している。最小用量の40mg錠の場合、3年間の服用で93400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とのリスクと推定している (2018年9月10日公表)。</p>
(3) リスクコミュニケーションの状況	<p>患者に対して</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ バルサルタン製剤の原薬中に予期せぬ不純物が検出された。 ・ EU域内の一部のバルサルタンが影響を受け、回収されている。 ・ 医師または薬剤師に相談することなく、バルサルタンの服用を止めないこと。 <p>・ 次回処方時に別のバルサルタン製剤 (あるいは別の治療法) が提案されるだろう。</p> <p>・ 治療法について何らかの疑問がある場合は、薬剤師に自身の薬が回収対象であるか確認すること。</p> <p>・ バルサルタンを使用した治験に参加している場合、質問はその治験の担当の医師にすること。</p> <p>・ EMAは不純物による健康への影響評価を今後行う。新しい情報があればその都度提供する。</p> <p>医療従事者に対して</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Zhejiang Huahai Pharmaceutical社で製造したバルサルタンの原薬においてNDMAが検出された。 ・ EU域内において、Zhejiang Huahai Pharmaceutical社の原薬を使用しているバルサルタン製剤の回収を行っている。 ・ 回収対象の製品についての情報はそれぞれの国において薬剤師に提供している。 ・ EMAはNDMAの暴露による患者への影響について現在評価を行っている。さらなる情報があればその都度提供する。 <p>と情報提供している (2018年7月5日公表)。</p>	<p>患者に対して、</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 医師または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こと。 <p>・ 全てのバルサルタン製剤が問題があるわけではなく、回収されていないこと。</p> <p>・ バルサルタン製剤を服用している方は、処方された容器の情報と回収対象の製剤のリストの情報を比較し、回収対象の製剤であるかを確認すること。</p> <p>・ 回収対象の製剤を所有している場合、薬剤師に相談すること。薬剤師より別の会社のバルサルタン製剤に代えてもらうか、別の治療法について医師と相談すること。</p> <p>医療従事者に対して、</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ FDAは患者に対して回収対象の製剤とは別の会社の製剤を使用するか、患者の状態に応じて他の治療法を検討することを推奨していること。 ・ 回収対象の製剤がある場合は、その製剤を隔離し、患者に処方しないようにすること。 <p>を注意喚起している (2018年7月18日公表)。</p> <p>また、NDMAは水や食品にも含まれ、下記食品の1日摂取量におけるNDMA推定含有量を示している (2018年8月20日公表)。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 保存処理された肉 (0.004~0.23 μg)、燻製肉 (0.004~1.02 μg)、焼肉 (0.006~0.13mg)、ベーコン (0.07~0.09 μg) 	<p>(カナダ) 国民に対して、</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 医師または薬剤師から服用の中止の指示がない限り、服用を中止しないこと。 <p>・ バルサルタン製剤を服用している場合、薬剤師に自身の薬が回収対象であるか確認すること。</p> <p>・ 回収対象の製品を使用している場合、早めに医療関係者に連絡し、治療法について相談すること。</p> <p>・ バルサルタンを使用した治験に参加している場合、質問はその治験の担当の医師にすること。</p> <p>・ カナダ当局への副作用報告は電話、オンライン、メール、FAXにて行うこと。</p> <p>・ カナダ当局への製剤に対する相談は、電話するか、オンラインで申請すること。</p> <p>について情報提供している。</p>