

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

NDMA及びNDEAの管理指標の設定について

平成 30 年 11 月 5 日
医薬品審査管理課
医薬安全対策課
監視指導・麻薬対策課

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、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、世界的に当該原薬を使用した製剤の回収が行われている。

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からも NDMA が検出され、回収が行われている。この他、米国及び欧州ではインドの製造所「Aurobindo Pharma Ltd」で製造されたイルベサルタン原薬において、NDEA が検出された旨公表している。

このことを踏まえて、本件については、国際的にも、バルサルタン製剤以外のアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (以下「サルタン系医薬品」という。) における発がん性物質混入の有無の調査が行われてきている。その結果、国際的にも、一部の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検討した。

2. NDMA 及び NDEA の管理の考え方

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 ICH において国際的に調和された M7 ガイドライン (以下「ICH-M7」という。別紙参照。) 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、この ICH-M7 の考え方を適用し、NDMA 及び NDEA の管理指標の設定を行う。

3. 管理指標の設定

(1) 許容摂取量の設定

ICH-M7 における不純物管理の考え方としては、①生涯における 10 万分の 1 未満の発がんリスクを無視できるものとし、この水準となるよう、想定される発がんリスクのある不純物の許容摂取量を設定した上で、②許容摂取量を超えないよう、原薬又は製剤中の不純物の限度値 (許容限度値) を設定

し、製造工程の管理を行う、こととされている。

国際がん研究機関（IARC）ではNDMA及びNDEA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）とされ、ICH-M7に基づく、既知の変異原性発がん物質であるNDMA及びNDEAについては、クラス1に分類されることとなり、こうした物質については化合物特異的な許容限度値以下で管理することとされている。

発がん性データベース（CPDB）毒性データから動物試験におけるNDMA及びNDEAのTD₅₀はそれぞれ0.0959 mg/kg/日、0.0265 mg/kg/日とされていることから、ICH-M7の考え方に基づくNDMA及びNDEAの許容摂取量は以下のとおり。

NDMA 0.0959 µg/日（根拠データ：TD₅₀=0.0959 mg/kg/日（ラット）¹）

NDEA 0.0265 µg/日（根拠データ：TD₅₀=0.0265 mg/kg/日（ラット）²）

なお、根拠データについては、平成30年9月25日に開催された本調査会において、使用された数値を用いている。

（2）不純物の限度値（許容限度値）の設定

現状、NDMA及びNDEAの検出量や、それぞれの測定法における定量限界の関係から、製剤での限度値設定は困難な面もあることから、原薬において、限度値を設定し、限度値以下であることを求める。

例えば、バルサルタン原薬においては、以下のとおりの限度値となる。

（例）バルサルタン原薬での限度値算出

・ 一日最高用量：160 mg

・ 160mg錠を毎日摂取すると仮定

ア) NDMA：バルサルタン原薬中のNDMAの含有率をAとすると、160 × Aが一日当たりの摂取量。

一日当たりの摂取量を0.0959 µg以下とするためには、

$0.0959 \times 10^{-3} \geq 160 \times A$ より、 $A \leq 5.99 \times 10^{-7} = 0.599 \text{ ppm}$

イ) NDEA：バルサルタン原薬中のNDEAの含有率をBとすると、160 × Bが一日当たりの摂取量。

一日当たりの摂取量を0.0265 µg以下とするためには、

$0.0265 \times 10^{-3} \geq 160 \times B$ より $B \leq 1.66 \times 10^{-7} = 0.166 \text{ ppm}$

同様な考え方でいくつかのサルタン系医薬品原薬について、各成分の原薬中の限度値を算出すると下表のとおり。

成分名	1日最高用量	NDMA 限度値（原薬中）	NDEA 限度値（原薬中）
バルサルタン	160 mg	0.599 ppm	0.166 ppm

¹ <https://toxnet.nlm.nih.gov/cpdb/chempages/N-NITROSODIMETHYLAMINE.html>

² <https://toxnet.nlm.nih.gov/cpdb/chempages/N-NITROSODIETHYLAMINE.html>

イルベサルタン	200 mg	0.479 ppm	0.133 ppm
オルメサルタン	40 mg	2.39 ppm	0.663 ppm
ロサルタン	100 mg	0.959 ppm	0.265 ppm

なお、管理に当たっての不純物の測定は、各限度値以下であることを確認できる検査水準にて行う必要がある。国内では、例えば、GC/MS法が用いられている。また、米国及び欧州において、NDMA及びNDEAの検査法が公表されている³。

このように、国際的に調和されたガイドラインに沿った対応を行うことにより、科学的にも妥当性の認められた最新のリスク管理が行うことができる。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、ICH-M7の考え方に基づき、迅速な対応を図ることができると考えられる。

4. 管理対象の範囲及び対応

NDMA及びNDEAの生成のリスクのあるサルタン系医薬品を製造販売する事業者等を対象とする。安全性管理の観点から、3.の管理指標の考え方に基づき設定された管理値以下であることを求めることとする。

³ 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)

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

ICH M7（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）の概要

○ICH M7が対象とする物質は、低レベルでDNAに直接損傷を与える変異原物質（Mutagens）である。

○つまり、含まれる物質がDNA反応性物質の場合には、本ガイドラインに則り、その許容限度値が定められることとなる。

○許容限度値を定めるに当たっては、その構造や投与期間といったものが考慮されている。

（参考1）

クラス	定義	提案される管理措置
1	既知の変異原性発がん物質	化合物特異的な許容限度値以下で管理する
2	発がん性が不明の既知の変異原性物質（細菌を用いる変異原性試験で陽性※であり、げっ歯類の発がん性データがない物質）	許容限度値（適切なTTC）以下で管理する
3	警告構造を有し、原薬の構造とは関連しない警告構造であり、変異原性試験のデータが存在しない	許容限度値（適切なTTC）以下で管理する、又は細菌を用いる変異原性試験を実施する 変異原性がない場合はクラス5 変異原性がある場合はクラス2
4	警告構造を有するが、試験によって変異原性がないことが示されている原薬又は原薬に関連する化合物（工程中間体など）と同じ警告構造である	非変異原性不純物として扱う
5	警告構造を有しないか、警告構造を有するが変異原性もしくは発がん性のないこと示す十分なデータが存在する	非変異原性不純物として扱う

※又は遺伝子突然変異誘発と関連したDNA反応性を示唆する、その他の関連する陽性の変異原性データ（例えば、*in vivo* 遺伝子突然変異試験における陽性所見など）

○国内では、平成28年1月15日以降に申請される新医薬品の製造販売承認申請（製造販売事項一部変更申請を含む。以下「申請」という。）及び同日以降に届け出られる治験の計画の届出に適用されている。本ガイドラインは回顧的に適用すること（すなわち、本ガイドラインの発出前に上市された製品に対する適用）を意図していないが、ある種の承認後の変更については変異原性不純物に関する安全性の再評価が必要となるとしている。