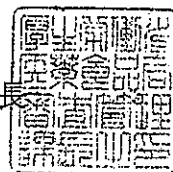




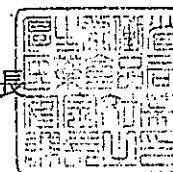
薬食審査発1028第6号
 薬食安発1028第4号
 薬食監麻発1028第1号
 平成25年10月28日

各〔都道府県
 保健所設置市〕衛生主管部(局)長殿
 〔特別区〕

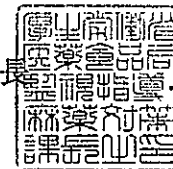
厚生労働省医薬食品局審査管理課長



厚生労働省医薬食品局安全対策課長



厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長



デキストロメトルファンを含有する医薬品の品質及び安全性の確保について

今般、WHOより、パラグアイにおいて、インドのKonduskar Laboratories社が製造した、レボメトルファンにより汚染されたデキストロメトルファン原薬(レボメトルファン含有量:9.5~22.6%)を含有する医薬品を服用した小児において、意識変容、チアノーゼ、呼吸窮迫、発作などの重篤な副作用が発生したとの報告が別添のとおりあったところです。当該事例は、平成24年12月にパキスタンにおいて当該原薬を含む咳止めシロップの乱用目的での服用により約50名が死亡したことを受けて、本年1月にインド政府により同社に対して製造、流通、販売及び使用の禁止措置がとられていたものの、その前に出荷された原薬が使用されたことにより発生したものです。

Konduskar Laboratories社は薬事法第十三条の三に基づく外国製造業者の認定を受けておらず、現時点では同社製のデキストロメトルファン原薬が日本国内で販売されている医薬品に使用されていたとの事実は確認されておらず、また、現在までデキストロメトルファン含有医薬品において、関連する副作用の発生状況に変化は認められていないことから、当該原薬が日本国内で販売されている医薬品に使用されている可能性は低いと考えられますが、デキストロメトルファンを含有する医薬品の品質及び安全性の確保を図るため、下記のとおり貴管内関係業者等に対して指導方お願いい



たします。

また、下記2. により、製造販売業者からKonduskar Laboratories社製のデキストロメトルファン原薬の使用について報告があった場合には、速やかに厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告いただくようお願いいたします。

記

デキストロメトルファンを使用する医薬品の製造販売業者は、製造業者等の関係者と連携して、次に掲げる自己点検を本通知後1ヶ月以内を目処に実施し、製品の品質及び安全性の確保を図ること。

1. インドのKonduskar Laboratories社製のデキストロメトルファン原薬が使用（医薬品の製造に用いるデキストロメトルファン原薬の製造に当該原薬を使用している場合を含む。）されていないかどうか確認すること。
2. 1. の結果、当該デキストロメトルファン原薬が医薬品の製造に使用されていたことが判明した場合には、速やかにその旨を管轄の都道府県等に報告すること。また、併せて、品質及び安全性の確保を図るために必要な措置を講ずるとともに、その内容を管轄の都道府県等に報告すること。



Ref. RHT/SAV/MD//IEA.127

17 October 2013

Information Exchange System

Drug Alert No. 129

Contaminated Dextromethorphan active pharmaceutical ingredient

Background

On 24 January 2013 WHO Drug Alert number 126 was published following the discovery in Pakistan of two types of locally produced cough syrups containing the contaminated active pharmaceutical ingredient (API) Dextromethorphan.

This led to the death of approximately 50 persons in Pakistan, all with a history of drug addiction, who had been abusing dextromethorphan containing syrups for many years without any reported unexpected adverse reactions.

The subsequent investigation identified that both manufacturers in Pakistan were obtaining Dextromethorphan API from Konduskar Laboratories in India.

Full laboratory testing of the Dextromethorphan showed that it was contaminated with Levomethorphan, the enantiomer of Dextromethorphan, which is a potent opioid analgesic internationally controlled under schedule 1 of the single convention on Narcotic Drugs 1961.

In January 2013, as a result of this incident, the Indian Regulatory authorities suspended the manufacture, distribution, sale or use of Dextromethorphan by Konduskar Laboratories.

The WHO Drug Alert number 126 called on all countries to increase vigilance for Dextromethorphan in general, and specifically if it had been obtained from Konduskar Laboratories, to ensure that the API met all required quality specifications.

Update

On the 26 September 2013 WHO HQ were notified of suspected drug intoxications involving 11 paediatric patients in Paraguay. All of the patients were experiencing influenza-like symptoms and had consumed medical products produced by a local manufacturer (INDUFAR C.S.I.A.) containing Dextromethorphan. The children were aged between 2-9 years and serious adverse reactions included altered consciousness, cyanosis, respiratory distress, and seizures. The onset of symptoms occurred between 2-7 hours of ingesting the Dextromethorphan. Since then the number of patients experiencing adverse reactions has risen to 44 confirmed cases, and ranging in age from 5 months to 48 years. There has been one fatality that may be linked to this event.

The Paraguayan Ministry of Health has issued warnings concerning the medicines thought to be connected to this incident.

Investigations by the Paraguayan authorities indicated the source of the API Dextromethorphan, to be Konduskar Laboratories, India. The batch number of the Dextromethorphan API manufactured by Konduskar and used by the Paraguayan manufacturer was the same as one of the contaminated batches found in Pakistan. However, the Paraguayan manufacturer appears to have ordered the API from Konduskar in 2012, prior to the events in Pakistan.

According to the local manufacturer in Paraguay none of the products have been exported, however it could possibly be available in neighbouring countries through local traders and travellers.

WHO requests extra vigilance for the API Dextromethorphan in general, and in particular that originating from Konduskar Laboratories, and strongly advises that extreme caution should be exercised by importing countries and manufacturers in determining that it is carefully tested for the presence of the contaminant Levomethorphan, and meets the recognized specifications.

Samples of contaminated Dextromethorphan API from the original Pakistan incident have been analysed at the request of WHO and revealed limits of Levomethorphan varying between 9.5%-22.6%. All of the samples tested so far in both incidents have failed to comply with the requirements for the specific optical rotation as specified in the monograph for Dextromethorphan hydrobromide published in *The International Pharmacopeia* (see <http://apps.who.int/phint/en/p/about/>).

For any further information concerning this Alert, or if you have imported Dextromethorphan from Konduskar Laboratories, India please contact rapidalert@who.int.