

2022年7月22日

一般社団法人日本呼吸器学会
会員の先生方へ

持田製薬株式会社
代表取締役社長 持田 直幸

ウロナーゼ製剤の供給不足に関するご報告とお願い

謹啓

貴学会におかれましては、益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素より格別のご高配を賜り厚く御礼申し上げます。

さて、弊社が製造販売しております「ウロナーゼ静注用 6万単位」、「同冠動注用 12万単位」(以下、本剤)が以下の理由により、本年2月より供給不足となっており、既に使用実態を把握しておりました関係学会には先行してご案内を差し上げておりました。併せてその他の実臨床での使用実態の情報収集に時間を要しておりましたが、新たに貴学会の領域に置かれましても本剤のご使用を確認致しましたので、遅ればせながら状況に関しましてご報告申し上げます。

本剤は、脳血栓症及び末梢動・静脈閉塞症、あるいは急性心筋梗塞における冠動脈血栓の溶解の効能効果を有しておりますが、同一有効成分の代替薬がございませんので、代替薬、代替治療につきご検討いただけますよう、お願い申し上げます。

供給不足が避けられない理由

本剤の原薬(日局ウロキナーゼ)は、ヒト尿から分離精製して得た糖蛋白質です。本剤の発売当初(1970年)は、国内で尿の収集から原薬製造を行っておりましたが、国内での尿の収集が困難となったため数回製造所を変更し、現在は、中国製造業者で原薬中間体を製造し、ドイツの製造業者で最終原薬を製造しております。なお、ウロキナーゼ製剤の製造販売会社は最大11社でしたが、現在は弊社のみとなっています。

弊社で調査した限りでは、世界で販売されているウロキナーゼ製剤の尿の調達先は全て中国ですが、中国では近代化策に加えて新型コロナウイルスによる採尿機会の激減により、調達が困難な状態となっています。

このような状況の中、これまで原薬はドイツの製造業者より供給されておりましたが、原薬が連続して規格不適合となったため、製剤在庫が不足し、本年2月より供給不足の案内を開始致しました。

供給再開のための対応状況

弊社は、本品の供給再開に向けて、本年3月には弊社担当者がドイツ製造業者を訪問して製造条件・手順等を確認し、考え得る改善策を施した上で再製造を試みましたが、残念ながら規格に適合する原薬が得られませんでした。規格不適合となったロットの原因調査結果から、未だ規格不適合となった原因の特定に至りませんでした。更なる改善策を施した上で再度製造することを検討し、ドイツ製造業者での詳細調査を踏まえ規格に適合する可能性を高めた手順並びに中間体の規格を厳格化した上で原薬製造に着手しました。しかしながら、本年6月に原薬製造に用いる原薬中間体が規格を満たしていないことが判明したため、新たな原薬中間体の製造を開始しております。この原薬中間体を用いた原薬が規格に適合する場合、最短で本年11月以降に限られた数ではありますが製品として供給できるよう進めております。

現時点も継続して原薬製造の正常化に向けて最大限努めていますが、未だ規格不適合となった原因が特定されず、規格に適合する原薬を製造できていないことから、今後規格に適合する原薬ができたとしてもそれが継続するとは言い難い状況です。代替供給方法についても検討しておりますが、いずれもデータ取得や審査手続きに相当の時間を要するものであり、現実的な対応策にはなり得ないものと考えられます。現在、その他の方策がないか、当局と検討を継続しております。

つきましては、甚だ勝手なお願いではございますが、代替薬または代替治療への切り替えをご検討いただけますようお願い申し上げます。

このような状況が長期化しておりますこと、また、医療現場に多大なるご迷惑をお掛けしておりますこと、改めまして深くお詫び申し上げます。今後、新たな情報が得られましたら速やかにご報告致します。

謹白

【参考資料】

本剤の基本情報を以下に示します。

販売名 (承認番号)	ウロナーゼ静注用 6 万単位 (21900AMX01599000)	ウロナーゼ冠動注用 12 万単位 (21900AMX01385000)
承認日 (販売名変更前)	2007/9/27 (1985/11/5)	2007/9/10 (1988/9/20)
薬価収載日 (販売名変更前)	2007/12/21 (1985/12/17)	2007/12/21 (1988/11/16)
薬価	6 万単位 1 瓶:2,683 円	12 万単位 1 瓶:5,637 円
効能効果	次の血栓・閉塞性疾患の治療 ●脳血栓症(発症後 5 日以内で、コンピュータ断層撮影において出血の認められないもの) ●末梢動・静脈閉塞症(発症後 10 日以内)	急性心筋梗塞における冠動脈血栓の溶解(発症後 6 時間以内)
用法用量	本剤を 10mL の日本薬局方 生理食塩液に用時溶解し、静脈内に注射する。 なお、日本薬局方 生理食塩液又は日本薬局方 ブドウ糖注射液に混じて点滴注射することが望ましい。 血栓・閉塞性疾患 ●脳血栓症:1 日 1 回 60,000 単位を約 7 日間投与する。 ●末梢動・静脈閉塞症:初期 1 日量 60,000~240,000 単位、以後は漸減し約 7 日間投与する。	本剤 1 バイアルを 20mL の日本薬局方 生理食塩液又は日本薬局方 ブドウ糖注射液に溶解(6,000 単位/mL)し、通常、ウロキナーゼとして 480,000~960,000 単位を 24,000 単位/4mL/分で冠動脈内に注入する。 なお、症状により適宜増減する。