

平成 20 年 5 月 14 日

住 所 大阪市中央区道修町一丁目 7 番 10 号  
氏 名 扶桑薬品工業株式会社  
代表取締役 戸 田 幹 雄

### 自主回収（クラス II）の中止について

平成 20 年 3 月 8 日から実施していたヘパリンナトリウム製剤に関する自主回収（別添 1 回収の概要参照）について、以下のとおり中止いたしました。

#### 1. 自主回収を中止する理由

当社では、別添 1 のとおり、3 月 8 日から、当社製品の自主回収（クラス II）を行っていたところであります。当該自主回収については、当社製品が、米国内において重篤なアレルギー反応等の副作用報告の急増が報告された海外他社の原薬製造所と同じ製造所で製造されたヘパリンナトリウム原薬を使用していたことから、副作用報告の増加等は確認されていないものの、米国における副作用報告急増の原因等は明らかでない状況を踏まえ、予防的な対応としてとったものであります。

しかし、3 月 8 日から実施してきた自主回収対象品については、4 月 22 日の平成 20 年度第 1 回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会の結果及び 4 月 28 日付け厚生労働省医薬食品局安全対策課及び監視指導・麻薬対策課事務連絡等を踏まえ、

- ・別添 2 のとおり、今回の自主回収の対象となった製品に使用した原薬について、不純物の混入が確認されなかったこと、
- ・医療機関に聞き取り調査等を行ったところ、現在に至るまで、当該製品によるアレルギー等の副作用報告の増加は認められていないこと、
- ・原材料の品質管理を含め、適切な品質管理及び製造管理の下で製造業務が行われていることを確認したこと、

から、3 月 8 日から実施している自主回収（クラス II）を中止し、当該回収対象製品の通常の供給を再開することといたしました。

#### 2. 自主回収を中止するにあたっての措置

- (1) 4 月 22 日の平成 20 年度第 1 回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会の結果及び 4 月 28 日付け厚生労働省医薬食品局安全対策課及び監視指導・麻薬対策課事務連絡に基づき、3 月 8 日から実施している自主回収（クラス II）の中止及び通常の供給の再開にあたっては、以下のとおり、安全性に関する情報の収集・提供について徹底を図ります。

① 安全性に関する情報の提供の徹底

米国等で発生した副作用の原因について調査中であることを踏まえ、改めて以下の内容を医療関係者に情報提供し、注意喚起の徹底を図る。

ア. ヘパリンナトリウム製剤等の添付文書の重大な副作用に記載されているショック等の副作用に十分注意の上使用することとし、使用中及び使用直後は、血圧低下や意識低下などのアナフィラキシー様症状の徴候が見られないか患者を慎重に観察すること。

イ. 米国の副作用報告の大部分は、高用量（5,000～50,000 単位）のボース投与（迅速な作用を期待して静脈内に高用量の薬物を短い時間で投与する方法）によるものとされていることから、ヘパリンナトリウム製剤等を使用する際は、投与量、投与速度について留意すること。

② 安全性に関する情報の収集の徹底

ヘパリンナトリウム製剤等の副作用の情報の収集について徹底を図る。特に、アレルギー等の副作用の発生傾向の変化に留意する。

(2) 今後製造する製剤については、以下のとおり、品質管理を徹底いたします。

○ 取り扱っている医薬品及びその原材料について、安全性確保の観点から品質に問題がないかを、その製造業務が適正な製造管理及び品質管理の下で行われていることの確認を行うこと等により、点検する。（今後は、ヘパリン原薬製造所の実地監査を定期的に行う等、適切な原材料の品質管理が行われているかを含め製造業者に対する管理監督を強化する。）

○ ヘパリンナトリウム製剤等の製造等にあたっては、承認書等で規定される事項の確認に加え、原料として使用される精製ヘパリン等について、当面、米国FDAが公表した試験検査方法を参考として、ロット毎に適切な試験検査によって不純物が含まれていないことを確認する。（<sup>1</sup>H-NMR法において、a single peak at 2.04±0.02ppm、a small dermatan sulfate peak may show near 2.08ppm、No peak should be visible at 2.15±0.02ppm であること、及び、CE法において、a single peak at 5.7min であることを確認する。なお、最新の情報に基づき適宜対応することとする。）

3. その他

(1) 回収した医薬品等の処分方法について

医療機関等より自主回収した製品については、廃棄処分といたします。なお、自主回収開始時に出荷前であり、当社内において保管していたものについては、自主回収中止後に出荷する予定であります。

(2) クラス I 自主回収の継続について

なお平成 20 年 5 月 2 日付けでお知らせいたしました別途へパリンナトリウム製剤の自主回収（クラス I）につきましては継続中であり、医療機関各位の何卒のご理解・ご協力をお願い申し上げます。

〔添付資料〕

別添 1：3 月 8 日提出回収の概要（インターネット掲載原稿）

別添 2：ロット毎の<sup>1</sup>H-NMR及びCEの検査結果一覧

医薬品回収の概要

(クラス II)

1. 一般名及び販売名

一般名：ヘパリンナトリウム

販売名：(1)ヘパリンナトリウム注「フソー」\*

(2)透析用ヘパリンNa注250単位/mL

(3)ヘパリンNa透析用150単位/mL「フソー」20mL

(4)ヘパリンNa透析用200単位/mL「フソー」20mL

(5)ヘパリンNa透析用250単位/mL「フソー」20mL

(6)ヘパリンNa透析用150単位/mLシリンジ20mL「フソー」

(7)ヘパリンNa透析用200単位/mLシリンジ20mL「フソー」

(8)ヘパリンNa透析用250単位/mLシリンジ20mL「フソー」

2. 対象ロット、数量及び出荷時期

1. ヘパリンナトリウム注「フソー」\*：

(1)10mLバイアル 05G12C～08A16C(75,002 ケース)－2005/9/1～2008/3/7 出荷

(2)50mLバイアル 05C10A～05E23A(10,290 ケース)－2005/3/29～2005/7/25 出荷

05G28A～05I07A(7,521 ケース)－2005/8/12～2005/10/26 出荷

06A25A～06B22A(7,603 ケース)－2006/2/9～2006/3/30 出荷

06D24A～06E15A(7,610 ケース)－2006/5/17～2006/6/30 出荷

08A15N(1,792 ケース)－2008/3/7 出荷\*\*

(3)100mLバイアル 05C29A～05E30A(10,795 ケース)－2005/4/14～2005/7/11 出荷

05H05A～05I13A(8,163 ケース)－2005/8/22～2005/11/8 出荷

06A17A～06C03A(13,509 ケース)－2006/2/1～2006/3/27 出荷

06D10A～06E19A(8,047 ケース)－2006/4/25～2006/7/5 出荷\*

08A08N～08A28N(2,997 ケース)－2008/3/7 出荷\*\*

2. 透析用ヘパリンNa注250単位/mL：

(1)10本入 50302C～70904C(53,282 ケース)－2005/3/18～2007/10/24 出荷

(2)50本入 50302C～70905C(167,648 ケース)－2005/3/18～2007/10/24 出荷

3. ヘパリンNa透析用150単位/mL「フソー」20mL：
  - (1)10本入 60720C～70703C(1,470 ケース)－2007/6/19～2008/3/7 出荷
  - (2)50本入 60719C～70703C(4,609 ケース)－2007/6/19～2008/3/7 出荷
4. ヘパリンNa透析用200単位/mL「フソー」20mL：
  - (1)10本入 60723C～70704C(1,470 ケース)－2007/6/19～2008/3/7 出荷
  - (2)50本入 60722C～70704C(4,664 ケース)－2007/6/19～2008/3/7 出荷
5. ヘパリンNa透析用250単位/mL「フソー」20mL：
  - (1)10本入 71120C～80207C(7,050 ケース)－2007/12/14～2008/3/7 出荷
  - (2)50本入 71120C～80208C(33,734 ケース)－2007/12/14～2008/3/7 出荷
6. ヘパリンNa透析用150単位/mLシリンジ20mL「フソー」：
  - (1)10本入：70602A～80113A(2,268 ケース)－2007/6/19～2008/3/7 出荷
  - (2)30本入：70602A～80207A(5,591 ケース)－2007/6/19～2008/3/7 出荷
7. ヘパリンNa透析用200単位/mLシリンジ20mL「フソー」：
  - (1)10本入：70101A～80210A(6,133 ケース)－2007/1/24～2008/3/7 出荷
  - (2)30本入：70101A～80210A(16,928 ケース)－2007/1/24～2008/3/7 出荷
8. ヘパリンNa透析用250単位/mLシリンジ20mL「フソー」：
  - (1)10本入：61208A～80204A(11,736 ケース)－2007/1/11～2008/3/7 出荷
  - (2)30本入：61208A～80209A(27,890 ケース)－2007/1/11～2008/3/7 出荷

### 3. 製造販売業者等名称

製造販売業者の名称：扶桑薬品工業株式会社

製造販売業者の所在地：大阪府大阪市城東区森之宮二丁目3番11号

許可の種類：第一種医薬品製造販売業

許可番号：27A1X00039

### 4. 回収理由

米国内において海外他社が販売しているヘパリン製剤について、重篤なアレルギー反応等の副作用報告の急増が報告されたことから、先日より当該海外他社が自主回収を行っています。今般、当該回収対象製品の原薬製造所の一つが、当社製品に使用する原薬の製造所と同一であることが判明しました。

現在のところ、米国における副作用報告急増の原因等は明らかになっておらず、また、当社製品で同様の副作用報告の増加等は確認されておりませんが、上記の状況を踏まえ、弊社といたしましては、予防的安全確保措置として、同一の原薬製造所で製造された原薬を使用した当社製品の回収を行うことといたしました。

## 5. 危惧される具体的な健康被害

米国内で自主回収の対象となっている製品については、これまでに、主としてボラス投与を受けた患者について、アレルギー反応等の副作用報告の急増が報告されています。

なお、ショック、アナフィラキシー様症状等は、ヘパリン製剤のそもそもの副作用として、添付文書の使用上の注意に記載されています。

また、現在のところ、当社製品においては同様の副作用報告の増加等は確認されておりません。

(注：ボラス投与：迅速な作用を期待して、静脈内に高用量の薬物を短い時間で投与する方法。5,000～50,000 単位のヘパリンを数分で投与する。)

## 6. 回収開始年月日

平成 20 年 3 月 8 日

## 7. 効能・効果又は用途等

### 1. ヘパリンナトリウム注「フソー」\* \*\* : (1)汎発性血管内血液凝固症候群の治療

(2)血栓閉塞症(静脈血栓症, 心筋梗塞症, 肺閉塞症, 脳梗塞症, 四肢動脈血栓閉塞症, 手術中・術後の血栓閉塞症等)の治療及び予防

(3)血液透析・人工心肺その他の体外循環装置使用時の血液凝固の防止

(4)血管カテーテル挿入時の血液凝固の防止

(5)輸血及び血液検査の際の血液凝固の防止

### 2. (1)透析用ヘパリンNa注 250 単位/mL

: 血液透析その他の体外循環装置使用時の血液凝固の防止

(2)ヘパリンNa 透析用 150 単位/mL 「フソー」 20 mL

(3)ヘパリンNa 透析用 200 単位/mL 「フソー」 20 mL

: 血液透析の体外循環装置使用時の血液凝固の防止

(4)ヘパリンNa 透析用 250 単位/mL 「フソー」 20 mL

: 血液透析その他の体外循環装置使用時の血液凝固の防止

### 3. (1)ヘパリンNa 透析用 150 単位/mL シリンジ 20 mL 「フソー」

(2)ヘパリンNa 透析用 200 単位/mL シリンジ 20 mL 「フソー」

(3)ヘパリンNa 透析用 250 単位/mL シリンジ 20 mL 「フソー」

: 血液透析の体外循環装置使用時の血液凝固の防止

## 8. その他

すべての納入先は特定できておりますので、納品先施設に文書をもって通知の上、回収を行います。

また、本剤は医療上重要であり救命的な目的で使用される医薬品であることから、直ちに他の製剤への代替が困難との理由で本剤を使用せざるを得ない等の場合については、今回の自主回収の背景、理由及び本剤の安全性に関する情報について患者へ十分に説明するとともに、ショック、アナフィラキシー様症状等の副作用に注意するよう、医療機関等に対して適切に情報提供を行います。

## 9. 担当者及び連絡先

担当者：信頼性保証本部 品質保証部 松浦伸雄

信頼性保証本部 安全管理統括部 原 伸哉

連絡先：大阪府大阪市城東区森之宮二丁目3番11号

電話番号：06-6969-1131

FAX 番号：06-6969-3139

別添2 ロット毎の<sup>1</sup>H-NMR及びCEの検査結果一覧

自主回収対象(使用期限内製品)のヘパリンナトリウム製剤に使用した全原薬(SPL社製ヘパリンナトリウム)11ロットに対する不純物確認試験を実施いたしました。

原薬ロット	<sup>1</sup> H-NMR		CE (a single peak at 5.7min)	製品名	容量種別	製造番号
	デルマタン 硫酸含量(%)	過硫酸化コンドロ イチン硫酸含量(%)				
1	1.58	陰性	適合	ヘパリンナトリウム注「フソー」	10mLVL	05G12C 05H22C 05I18C 05I19C 05J24C 05K21C
				透析用ヘパリンNa注250単位/mL		20mLPL
2	1.31	陰性	適合	ヘパリンナトリウム注「フソー」	100mL VA	05C29A

						05D18A 05D18A 05D26A 05E30A
					50mL VA	05C10A 05D05A 05D20A 05E23A
				ヘパリンNa透析用200単位/mLシリンジ20mL「フソー」	20mLシリンジ	50401A 50402A 50403A 50301A 50302A 50303A
3	1.94	陰性	適合	ヘパリンナトリウム注「フソー」	100mL VA	05H05A 05H26A 05I13A
					50mL VA	05G28A 05H20A 05I07A
4	0.85	陰性	適合	透析用ヘパリンNa注250単位/mL	20mLPL	51211C 60215C 60216C 60217C 60218C

						60421C 60422C 60617C 60618C
5	1.15	陰性	適合	ヘパリンナトリウム注「フソー」	100mL VA	06A17A 06A31A 06B17A 06B17A 06B28A 06C03A
					50mL VA	06A25A 06B06A 06B22A
6	0.65	陰性	適合	透析用ヘパリンNa注250単位/mL	20mLPL	60620C 60621C
				ヘパリンナトリウム注「フソー」	100mL VA	06D10A 06D12A 06E19A
					50mL VA	06D24A 06E09A 06E15A
7	0.68	陰性	適合	ヘパリンナトリウム注「フソー」	10mLVL	06G24C 06G25C 06H21C 06H22C

		06L04C 06L05C
透析用ヘパリンNa注250単位/mL	20mLPL	60904C 60905C 60906C 61109C 61110C 61111C
ヘパリンNa透析用150単位/mL「フソー」20mL	20mLPL	60721C 60720C 60719C
ヘパリンNa透析用200単位/mL「フソー」20mL	20mLPL	60722C 60723C 60724C
ヘパリンNa透析用150単位/mLシリンジ20mL「フソー」	20mLシリンジ	70602A 70603A 70604A 70701A 70702A
ヘパリンNa透析用200単位/mLシリンジ20mL「フソー」	20mLシリンジ	70102A 70101A 70107A 70202A 70201A 70206A

					70208A
					70207A
					70302A
					70301A
					70307A
					70306A
					70401A
					70402A
					70407A
					70406A
					70503A
					70504A
					70609A
					70610A
					70611A
					70612A
					70707A
					70708A
					70709A
					70710A
			ヘパリンNa透析用250単位/mLシリンジ20mL「フソー」	20mLシリンジ	61208A
					61209A
					70103A
					70104A
					70105A

70108A

70109A

70203A

70205A

70204A

70209A

70210A

70211A

70303A

70304A

70305A

70308A

70309A

70310A

70311A

70404A

70403A

70405A

70408A

70409A

70410A

70411A

70412A

70501A

70502A

						70505A 70601A 70605A 70606A 70608A 70607A 70614A 70613A 70615A 70616A 70703A 70704A 70705A 70706A 70711A 70712A 70713A 70714A
8	1.08	陰性	適合	ヘパリンナトリウム注「フソー」	10mLVL	07C12C 07C13C 07D16C 07E23C 07F18C 07F25C 07G18C

				透析用ヘパリンNa注250単位/mL	20mLPL	70201C 70202C 70315C 70316C 70317C 70516C 70517C 70601C 70705C		
				ヘパリンNa透析用150単位/mL「フソー」20mL	20mLPL	70703C		
				ヘパリンNa透析用200単位/mL「フソー」20mL	20mLPL	70704C		
9	0.69	陰性	適合	ヘパリンナトリウム注「フソー」	100mL VA	08A08N 08A28N		
					50mL VA	08A15N		
10	2.11	陰性	適合	ヘパリンナトリウム注「フソー」	10mLVL	07I06C 07J18C 07K29C 08A16C		
						透析用ヘパリンNa注250単位/mL	20mLPL	70904C 70905C
						ヘパリンNa透析用250単位/mL「フソー」20mL	20mLPL	71120C 71121C 71122C
						ヘパリンNa透析用150単位/mLシリンジ20mL「フソー」	20mLシリンジ	70715A 70801A



					71012A
					71013A
					71106A
					71107A
					71108A
					71109A
					71110A
					71201A
					71202A
					71203A
					71204A
					71214A
					80101A
					80102A
					80105A
					80106A
					80111A
					80112A
					80202A
					80203A
			ヘパリンNa透析用250単位/mLシリンジ20mL「フソー」	20mLシリンジ	70714A
					70807A
					70808A
					70809A
					70810A

70901A

70902A

70904A

70905A

70906A

70907A

71001A

71002A

71005A

71006A

71007A

71008A

71015A

71016A

71101A

71102A

71103A

71104A

71105A

71113A

71114A

71115A

71116A

71205A

71206A

						71207A 71208A 71209A 71210A 71211A 71212A 80103A 80104A 80107A 80108A 80109A 80110A 80114A 80115A 80201A 80204A 80205A 80208A 80209A
11	1.40	陰性	適合	ヘパリンNa透析用250単位/mL「フソー」20mL	20mLPL	71211C 71212C 80206C 80207C 80208C
				ヘパリンNa透析用200単位/mLシリンジ20mL「フソー」	20mLシリンジ	80210A

					80211A 80301A 80302A 80303A
				ヘパリンNa透析用250単位/mLシリンジ20mL「フソー」	20mLシリンジ 80209A 80212A 80213A 80214A 80215A