

平成20年5月13日

徳島県鳴門市撫養町立岩字芥原115

株式会社 大塚製薬工場

## 自主回収（クラスⅡ）の中止について

平成20年3月8日より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日より、当社製品の自主回収（クラスⅡ）を行っていたところである。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る。

しかし、3月8日より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日より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日より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・提供について徹底する。

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) 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、品質管理を徹底する。

○ 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。(1H-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、廃棄処分する。なお、自主回収開始時に出荷前であり、当社内において出荷停止扱いのまま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る。

[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 $^1\text{H-NMR}$ 及びCEの検査結果一覧

別添3：原薬ロット別のヘパリンナトリウム製剤ロット一覧

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）

平成20年3月8日作成

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 Na ロック用 10 単位/mL シリンジ「オーツカ」5mL
- (2) ヘパリン Na ロック用 10 単位/mL シリンジ「オーツカ」10mL
- (3) ヘパリン Na ロック用 100 単位/mL シリンジ「オーツカ」5mL
- (4) ヘパリン Na ロック用 100 単位/mL シリンジ「オーツカ」10mL
- (5) ヘパフィルド透析用 250 単位/mL シリンジ 20mL

2. 対象ロット、数量及び出荷時期

以下のすべてのロットについて、回収致します。

- (1) ヘパリン Na ロック用 10 単位/mL シリンジ「オーツカ」5mL  
対象ロット：06H71～08A86（計 52 ロット）  
数量：2,242,837 筒  
出荷時期：平成 18 年 9 月 13 日～平成 20 年 3 月 7 日
- (2) ヘパリン Na ロック用 10 単位/mL シリンジ「オーツカ」10mL  
対象ロット：06H92～07L80（計 52 ロット）  
数量：1,816,324 筒  
出荷時期：平成 18 年 9 月 29 日～平成 20 年 3 月 7 日
- (3) ヘパリン Na ロック用 100 単位/mL シリンジ「オーツカ」5mL  
対象ロット：06H72～08A85（計 27 ロット）  
数量：1,155,582 筒  
出荷時期：平成 18 年 9 月 13 日～平成 20 年 3 月 7 日
- (4) ヘパリン Na ロック用 100 単位/mL シリンジ「オーツカ」10mL  
対象ロット：06H78～07F97（計 25 ロット）  
数量：888,210 筒  
出荷時期：平成 18 年 9 月 29 日～平成 20 年 3 月 7 日
- (5) ヘパフィルド透析用 250 単位/mL シリンジ 20mL  
対象ロット：06G74～08A98（計 63 ロット）  
数量：2,082,000 筒  
出荷時期：平成 18 年 7 月 28 日～平成 20 年 3 月 7 日

### 3. 製造販売業者等名称

製造販売業者の名称 : 株式会社大塚製薬工場  
製造販売業者の所在地 : 徳島県鳴門市撫養町立岩字芥原 1 1 5  
薬事の業態 : 第一種医薬品製造販売業  
製造販売業許可番号 : 3 6 A 1 X 0 0 0 0 1

### 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は報告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、主としてポ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副作用は報告されておりません。

(注：ポラス投与：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 2 0 年 3 月 8 日

### 7. 効能・効果又は用途等

- (1) ヘパリン Na ロック用 10 単位/mL シリンジ「オーツカ」5mL  
静脈内留置ルート内の血液凝固の防止
- (2) ヘパリン Na ロック用 10 単位/mL シリンジ「オーツカ」10mL  
静脈内留置ルート内の血液凝固の防止

- (3) ヘパリン Na ロック用 100 単位/mL シリンジ「オーツカ」 5mL  
静脈内留置ルート内の血液凝固の防止
- (4) ヘパリン Na ロック用 100 単位/mL シリンジ「オーツカ」 10mL  
静脈内留置ルート内の血液凝固の防止
- (5) ヘパフィルド透析用 250 単位/mL シリンジ 20mL  
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、本剤は医療上重要な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様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：株式会社大塚製薬工場 信頼性保証部門 品質統括部 小杉時規  
連絡先：株式会社大塚製薬工場 信頼性保証部門 品質統括部  
TEL:088-684-2880 FAX:088-686-8070

別添 2 : ロット毎の  $^1\text{H-NMR}$  及び CE の検査結果一覧

| ヘパリンナトリウム原薬の<br>Lot No.   | $^1\text{H-NMR}$ 試験結果       |  | CE 試験結果    |
|---|-----------------------------|--|------------|
|   | 過硫酸化コンドロイチン硫酸               | デルマトン硫酸                                    |            |
| ロット A   | 不純物ピークを認めず                  | 約 2% <sup>*2</sup>                         | 不純物ピークを認めず |
| ロット B   | 不純物ピークを認めず                  | 約 2% <sup>*2</sup>                         | 不純物ピークを認めず |
| ロット C   | 不純物ピークを認めず                  | 約 2% <sup>*2</sup>                         | 不純物ピークを認めず |
| ロット D   | 不純物ピークを認めず                  | 約 2% <sup>*2</sup>                         | 不純物ピークを認めず |
| ロット E   | 不純物ピークを認めず                  | 約 2% <sup>*2</sup>                         | 不純物ピークを認めず |
| 陽性対照 <sup>*1</sup>  | 2.14ppm にピークを認めた<br>(約 13%) | 2.07ppm にピークを認めた <sup>*2</sup><br>(約 1.3%) | 不純物ピークを認めた |
| <p><b>【備考】</b></p> <p>* 1 : 陽性対照は、輸入販売業者を通じて不純物試験検査用として入手した。</p> <p>* 2 : デルマトン硫酸は FDA 公表の試験法 (25°C) では、目視可能なピークを認めなかったが、J. Pharm. Soc., 1989, 78(2), 101. の文献の試験法 (70°C) では、2.07ppm にピークを認めため、文献を参考に濃度を算出した。</p> |                             |  |            |

### 別添3：原薬ロット別のヘパリンナトリウム製剤ロット一覧

#### ヘパリンナトリウム原薬：ロットAを用いたヘパリンナトリウム製剤

|  |                               |
|--|-------------------------------|
| ヘパリン Na ロック用 10 単位/mL シリンジ<br>「オーツカ」 5mL   | 06H71                         |
| ヘパリン Na ロック用 100 単位/mL シリンジ<br>「オーツカ」 5mL  | 06H72                         |
| ヘパリン Na ロック用 100 単位/mL シリンジ<br>「オーツカ」 10mL | 06H78 06H79 06K89 06K90 06K91 |
| ヘパフィルド透析用 250 単位/mL シリンジ<br>20mL           | 06G74 06G81 06G88 06G89 06G90 |

#### ヘパリンナトリウム原薬：ロットBを用いたヘパリンナトリウム製剤

|   |   |
|---|---|
| ヘパリン Na ロック用 10 単位/mL シリンジ<br>「オーツカ」 5mL  | 06H99 06J86 06J87 06J88 06J89<br>06J92  |
| ヘパリン Na ロック用 10 単位/mL シリンジ<br>「オーツカ」 10mL | 06H92 06H93 06I94 06I95 06I96<br>06I97 06J99 06J00 06K70 06K71<br>06K72             |
| ヘパリン Na ロック用 100 単位/mL シリンジ<br>「オーツカ」 5mL | 06H00 06J94 06J95   |
| ヘパフィルド透析用 250 単位/mL シリンジ<br>20mL          | 06I83 06I84 06I87 06I88 06I89<br>06J71 06J72 06J73 06J74 06K82<br>06K83 06K84 07D86 |

#### ヘパリンナトリウム原薬：ロットCを用いたヘパリンナトリウム製剤

|   |  |
|---|--|
| ヘパリン Na ロック用 10 単位/mL シリンジ<br>「オーツカ」 5mL  | 06L84 06L87 06L88 06L89 06L90<br>06L91 06L94 06L95 07B88 07B89<br>07B90 07C70 07C71 07C74 07C75<br>07C76 07C77 07G95 07G96 07G99<br>07G00 07H70 07H71 07H75 07I82<br>07I83 07I87 07I89 07I90 07J73<br>07J74 07J78 07J79 07J80 07K74<br>07K75 |
| ヘパリン Na ロック用 10 単位/mL シリンジ<br>「オーツカ」 10mL | 07A84 07A85 07A86 07A87 07A88<br>07A91 07A92 07A93 07A94 07A95<br>07A98 07B71 07B74 07B75 07B76<br>07B77 07C92 07C95 07C96 07C97<br>07C98 07C99 07D75 07D78 07D79<br>07D80 07D81   |

|   |   |
|---|---|
| ヘパリンNa ロック用 100 単位/mL シリンジ<br>「オーツカ」 5mL  | 06L96 06L97 07B91 07B92 07B95<br>07B96 07B97 07G94 07H97 07I72<br>07I73 07I74 07I75 07I96 07J81<br>07J84 07J85 07K76 07K77  |
| ヘパリンNa ロック用 100 単位/mL シリンジ<br>「オーツカ」 10mL | 06K91 06K92 06K93 06K96 06K97<br>06K98 06K99 07A99 07A00 07B70<br>07C85 07C88 07C89 07C90 07C91<br>07D71 07D72 07D73 07D74  |
| ヘパフィルド透析用 250 単位/mL シリンジ<br>20mL          | 06L74 06L75 06L76 06L77 07A78<br>07A79 07A80 07B81 07B82 07B83<br>07B84 07D85 07D86 07D87 07D88<br>07D89 07G86 07G87 07G88 07G89<br>07H89 07H90 07H91 07H92 07J91<br>07J92 07J93 07J94 07J95 07K82<br>07K83 07K84 07K85 07K88 |

ヘパリンナトリウム原薬：ロットDを用いたヘパリンナトリウム製剤

|   |   |
|---|---|
| ヘパリンNa ロック用 10 単位/mL シリンジ<br>「オーツカ」 5mL   | 07D96 07E76 07E77 07E78 07E79<br>07K98 07K99 08A77 08A86                                  |
| ヘパリンNa ロック用 10 単位/mL シリンジ<br>「オーツカ」 10mL  | 07E90 07E91 07E92 07E93 07E94<br>07E97 07E98 07E99 07F76 07F89<br>07F90 07F91 07F94 07L80 |
| ヘパリンNa ロック用 100 単位/mL シリンジ<br>「オーツカ」 5mL  | 07D93 07D94 07D95 08A85   |
| ヘパリンNa ロック用 100 単位/mL シリンジ<br>「オーツカ」 10mL | 07F96 07F97   |
| ヘパフィルド透析用 250 単位/mL シリンジ<br>20mL          | 07D89 07E83 07E84 07E85 07E86<br>07K88 07L86 07L89 07L90 07L94<br>08A93 08A94 08A97 08A98 |

ヘパリンナトリウム原薬：ロットEはヘパリンナトリウム製剤には使用されて  
いません（工場保管品）。