

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
議事次第

日時：平成20年4月22日（火） 18：00～

場所：中央合同庁舎5号館 共用第8会議室

議事

- 1 ヘパリン製剤等の取扱について
- 2 その他

(配布資料)別添のとおり

平成20年4月22日

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
配布資料一覧

資料1 ヘパリンナトリウム製剤等に関する経緯等について

資料2 ヘパリンナトリウム製剤（企業作成資料）

資料3 低分子ヘパリン製剤等（企業作成資料）

《参考資料》

参考資料1-1 ヘパリンナトリウム製剤の自主回収（クラスⅡ）について
（平成20年3月10日）

参考資料1-2 ヘパリンナトリウム製剤等の品質の確保の徹底について（平
成20年3月10日付け事務連絡）

参考資料1-3 医薬品等の品質の確保及び安定供給について（平成20年4
月14日付け厚生労働省医政局長通知・厚生労働省医薬局長通
知）

参考資料1-4 ヘパリン使用医薬品・医療機器の品質の確保の徹底等につい
て（平成20年4月14日付け厚生労働省医薬食品局安全対策
課、監視指導・麻薬対策課 事務連絡）

参考資料2-1 「ヘパリンロック製剤」の安定供給に関する要望書（平成2
0年3月18日、日本静脈経腸栄養学会）

参考資料2-2 「ヘパリンナトリウム製剤」の安定供給に関する要望書（平
成20年3月24日、社団法人 日本病院薬剤師会）

参考資料2-3 「ヘパリンロック製剤」の安全性の確保並びに安定供給に関
する要望書（平成20年3月25日、社団法人 日本看護協会）

参考資料3 ヘパリンナトリウム製剤等一覧

参考資料3-1 ノボ・ヘパリン注の添付文書

参考資料3-2 透析用ヘパリンナトリウム注の添付文書

参考資料3-3 ヘパフラッシュの添付文書

参考資料3-4 カプロシン注の添付文書

参考資料3-5 フラグミン静注の添付文書

参考資料3-6 ローモリン注の添付文書

参考資料3-7 ローヘパ注の添付文書

参考資料3-8 クレキサン皮下注の添付文書

ヘパリン製剤等に関する経緯等について

平成20年4月22日

厚生労働省医薬食品局

1 経緯の概要

- (1) 米国FDAによれば、米国において、昨年12月以降、米国バクスター社製のヘパリンナトリウム製剤投与後にアレルギー反応等の副作用症例の発生の増加^(注1)が認められたことから、本年1月以来、対象を拡大しつつ米国バクスター社製ヘパリンナトリウム製剤が自主回収されている。なお、米国バクスター社製ヘパリンナトリウム製剤は、日本には輸入されていない。

(注1) FDA主催のヘパリンに関する国際会合(4月17、18日開催)の資料によれば、本年1月1日から3月31日までに771件の副作用報告(うち97%は米国国内からの報告)があり、うち346件が重篤、81名が死亡とされている。また、米国の副作用報告の大部分は、大量のボラス投与(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。本件では、5,000~50,000単位のヘパリンを数分で投与。)によるものとされている。(参考参照)

- (2) 日本においてはヘパリンナトリウム製剤による副作用報告の増加は認められていない^(注2)が、扶桑薬品工業(株)、(株)大塚製薬工場及びテルモ(株)(以下「3社」という。)が製造販売しているヘパリンナトリウム製剤^(注3)は、米国バクスター社の原薬を製造している米国ウィスコンシン州のScientific Protein Laboratories, LLC(以下「米国SP社」という。)で製造されたヘパリンナトリウム原薬が使用されていたことから、以下の対策を実施した。

- ①厚生労働省は、平成20年3月7日、3社に対し、当該製剤の使用に際し、ショック、アナフィラキシー様症状等の副作用に十分注意するよう医療機関への情報提供を指示した。3社は、この指示を受け、3月8日より順次、医療機関への情報提供を実施した。
- ②3社は、予防的な対応として、3月8日より、順次自主回収(クラスII)を実施した。
- ③厚生労働省は、3月10日、都道府県及びヘパリン製剤等(ヘパリンナトリウム製剤、ヘパリンカルシウム製剤、ダルテパリンナトリウム製剤、パルナパリンナトリウム製剤及びレビパリンナトリウム製剤)の製造販売業者に対して、ヘパリンナトリウム製剤等の品質の確保及び安全性に関する情報の収集・提供の徹底について指示した。

(注2) ショック及びアナフィラキシー様症状の副作用については、従来より、添付文書の重大な副作用の欄に記載し、注意を喚起しているところである。

(注3) 扶桑薬品工業(株)の一部のロットの製品は、米国SPL社以外のものを使用しており、自主回収の対象となっていないものがある。

- (3) 3月6日、FDAにより、バクスター社製ヘパリンナトリウム製剤に使用された精製ヘパリンにヘパリン様物質が混入していること及び当該不純物を検出するための検査方法が示され(参考参照。なお、試験方法は4月8日に更新。)、その後、米国、ドイツ、イタリア等で、不純物が検出された原薬及びそれらの原薬を使用した製剤の回収が行われている。

2 ヘパリン製剤等の安全性及び自主回収に関する各国の情報について

(1) ヘパリンナトリウム製剤について

①副作用の発現状況について

- ・この問題の発端となった米国における米バクスター社製ヘパリンナトリウム製剤及びドイツ Rotexmedica 社のヘパリンナトリウム製剤以外には、副作用発生増加の報告はない。
- ・日本においても、国内企業が副作用発生の傾向の変化について医療機関より聞き取り調査を行った結果、これまでのところ増加は認められていない。

②副作用の原因究明について

- ・米国FDA及び米バクスター社が、ヘパリンナトリウム原料(精製ヘパリン)から検出された不純物は「高度に硫酸化されたコンドロイチン硫酸」である旨発表。
- ・米国において、当該不純物とアレルギーとの因果関係について、基礎試験等で検討中。

③不純物の検出による自主回収等について

- ・各国で米国FDAが示す検査法により不純物の検査が行われ、米国SPL社及び中国SPL社以外のヘパリンナトリウム原薬(精製ヘパリン)からも不純物が検出され、ロット単位で自主回収されている^(注4)。

(注4) 米バクスター社のヘパリンナトリウム製剤については、検査法が示される以前から米国内で全ロットが自主回収されており、現在も販売は再開されていない。

- ・国内では、厚生労働省の指示により各企業が検査を実施したとこ

る、これまでに出荷された製剤の原薬からは不純物は検出されていない^(注4)。

(注4) 国内輸入業者が保管していた独CKW社製の原薬から不純物が検出されたが、製剤の製造開始前であった。

ヘパリンナトリウム製剤・原薬の主な回収事例

	製剤メーカー	精製ヘパリン製造メーカー	備考
米国	バクスター社	米国SPL社、中国SPL社	1/17～一部ロット 2/28～全ロット
	B.Braun社	米国SPL社	3/21～不純物検出ロットのみ
	Covidien社	米国SPL社	3/28～不純物検出ロットのみ
欧州	独 Rotexmedica社	中国Yantai社	3月上旬～副作用発生ロット 及び不純物検出ロットのみ
	仏 Parpharmans社	中国Yantai社	3/21～不純物検出ロットのみ
	—	伊Opocrin社	3/14～不純物検出ロットのみ
	—	伊Biofer社	3/21～不純物検出ロットのみ
豪州	Astra Zeneca社	(不明)	3/26～不純物検出ロットのみ
日本	3社	米国SPL社	3/8～全ロット(不純物検出なし)

(2) ヘパリン関連製剤(低分子ヘパリン、ヘパリンCa)について

- ・日本においては、厚生労働省の指示に基づき各企業が原料とされた精製ヘパリン等について検査を実施。これまでに出荷された製剤に使用された精製ヘパリンからは「高度に硫酸化されたコンドロイチン硫酸」は検出されていない^(注5)。

(注5) 国内製造販売業者が保管していた中国SPL社製ダルテパリンナトリウム原薬の製造に使用された精製ヘパリンから不純物が検出されたが、製剤の製造開始前であった。

- ・海外においては、イタリア等において、不純物が検出された精製ヘパリンを原料としていたエノキサパリンナトリウムが自主回収された例がある以外には、回収事例は報告されておらず、また、副作用発生増加は報告されていない。

へパリン製剤に関する国際会議 (FDA 主催、2008 年 4 月 17 日～18 日) 資料抜粋

○ 米国における経緯

US Heparin Timeline Initial Reports

November 19, 2007

St. Louis Children's Hospital reported the first allergic type reactions in pediatric dialysis patients.

January 4, 2008

FDA notified of four allergic reactions in three dialysis patients during the previous three months at the St. Louis Children's Hospital.

US Heparin Timeline January

January 7, 2008

- **Missouri Dept. of Health notified CDC of allergic-type reactions in pediatric hemodialysis patients.**
- **CDC solicited reports nationwide via the hemodialysis clinic listserve.**

January 9, 2008

CDC notified FDA of possible association between Baxter heparin and allergic reactions at dialysis centers.

January 17, 2008

Baxter issued "urgent" voluntary recall for 9 lots.

US Heparin Timeline February (Cont.)

February 20, 2008

FDA initiated inspection of Changzhu SPL, the supplier of heparin API to Baxter

February 28, 2008

- **Baxter press conference to expand recall**
- **FDA issued Public Health Update**
- **FDA posted Changzhou SPL 483 report to website**

US Heparin Timeline February

February 8, 2008

CDC published in MMWR, "Allergic Reactions Among Patients Undergoing Hemodialysis - - Multiple States, 2007-2008"

February 11, 2008

- **Baxter issued news release, "update on heparin reactions"**
- **FDA issued Public Health Advisory**

US Heparin Timeline March

March 5, 2008

**FDA reported preliminary analytical findings of
“heparin-like compound”**

March 6, 2008

**FDA posted screening test methods (NMR and CE) to
website**

US Heparin Timeline March (Cont.)

March 14, 2008

- **FDA received commitments from manufacturers who currently supply the US market to test all their heparin API using the testing methodologies recommended on the FDA website**
- **Changzhou SPL added to the existing import alert list**
- **FDA issued an import bulletin**

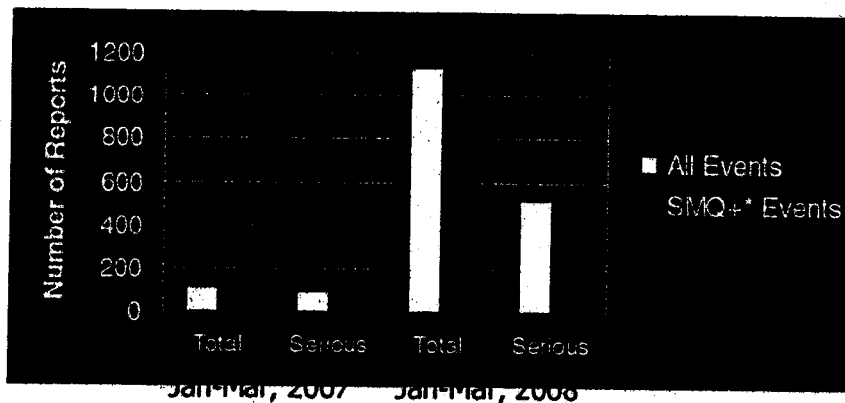
March 28, 2008

Invitations sent out for the International Meeting

[Back](#)

Number of Heparin-Associated Reports Received at FDA January 1-March 31

Duplicates have not been removed



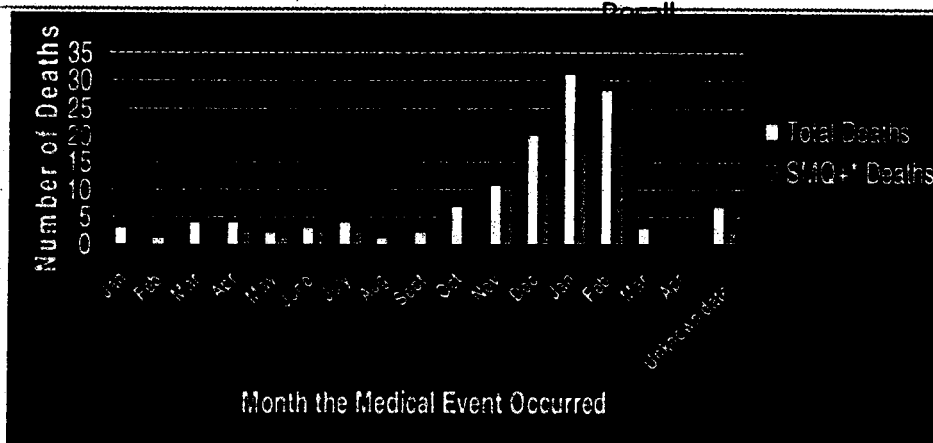
*SMQ+ means events that included one or more allergic and/or hypotensive symptom(s)

Heparin-Associated Deaths by Month of Event: 2007-2008

Received to AERS 1/1/07-4/13/08

Duplicates have been removed

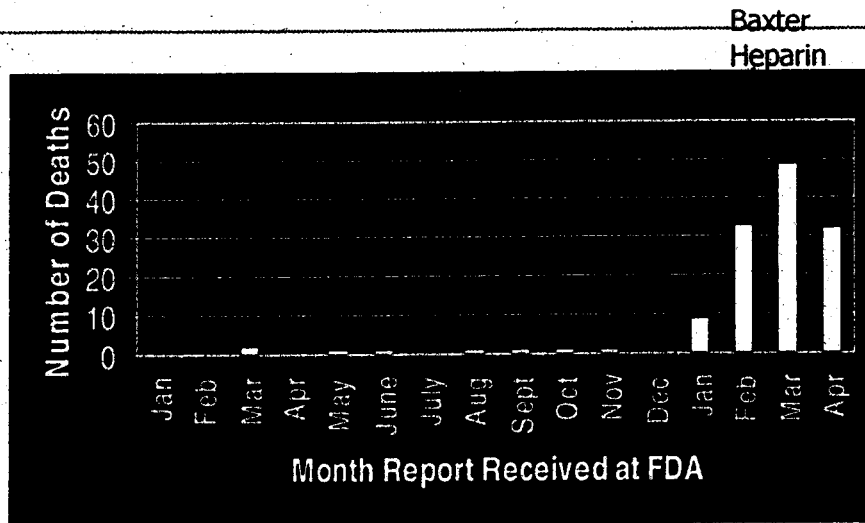
Baxter
Heparin
Dorall



*SMQ+ means events that included one or more allergic and/or hypotensive symptom(s)

Heparin-Associated Deaths by Month of Receipt at FDA: 2007-2008

Duplicates have been removed



*SMQ+ means events that included one or more allergic and/or hypotensive symptom(s)

Preliminary count of SMQ+* AERS reports after heparin received

1/1/08-3/31/08, including duplicates

- Total 771 reports
- 97% from the United States
- 346 with serious outcome
- 81 with death outcome

*SMQ+ is an algorithm that flagged reports that had one or more symptom(s) of hypotension, allergy, gastrointestinal symptoms.

Top 10 Preferred Terms* from 771 heparin-associated AERS reports, including duplicates

Preferred Term (PT)	Number of reports	% Total
Nausea	242	31.4
Hypotension	235	30.5
Dyspnea	163	21.1
Vomiting	153	19.8
Blood pressure decreased	150	19.5
Dizziness	117	15.2
Diarrhea	83	10.8
Headache	79	10.3
Abdominal pain	75	9.7
Flushing	72	9.3

*Each report may be associated with more than one Preferred Term.

Adverse Event Review

FDA Website: <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/heparin/default.htm>
Overview & 2/11/08 Public Health Advisory

- The serious adverse events include:
 - allergic or hypersensitivity-type reactions

- nausea
- vomiting
- sweating
- shortness of breath
- severe hypotension requiring treatment.

*Baxter Press Release
1:10,000*

- High doses (5000-50,000 units) given bolus
- Most events developed within minutes

○ FDAによるヘパリンナトリウム中の不純物検出法

Impurity Evaluation of Heparin Sodium by Capillary Electrophoresis

Instrument:	Hewlett Packard 3D-CE equipped with diode array detector or equivalent
Capillary:	Bare fused silica capillary, internal diameter 50 μ m 64.5cm-total length, 56cm-effective length
Column temp.:	25°C
Detection wavelength:	200nm (band width 10nm)
Polarity:	Negative
Voltage:	30 kV
Injection:	50 mbar pressure for 10 seconds
Filter:	Cellulose acetate membrane filters (0.22 μ m)
Separation Time:	15 minutes
Electrolyte:	36mM Phosphate buffer (pH 3.5): Transfer 1.0g of monobasic sodium phosphate, monohydrate to a beaker and add 195mL of Milli-Q water. Adjust pH with phosphoric acid to pH 3.5. Transfer the solution into 200 mL volumetric flask and dilute to the volume with Milli-Q water. Filter the buffer with a membrane filter. It recommended to degas buffer before use.
Test solution:	Prepare a Heparin sample concentration of approximately 10 mg/mL in Milli-Q water. Filter the sample solution. Between each sample run, flush the capillary for 2 min. with filtered Milli-Q water and 2 min. with filtered electrolyte. Introduce the sample onto the capillary by hydrodynamic injection.
Specification:	The electropherogram of test solution does not exhibit a sharp distinguishable peak in front of the main heparin peak. The migration time of heparin in the test solution is about 5.7 min. See attached for examples.
Reference:	<ol style="list-style-type: none">1. Private communication, Baxter study number 410102. R.P. Patel, C. Narkowica, J.P. Hutchinson, E.F. Hilder, G.A. Jacobson, A simple CE method for the rapid separation and determination of intact low molecular weight and unfractionated heparins, <i>Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis</i> 46 (2008) 30-35

Figure 1: Electropherogram of a sample with an extra peak ("Fail")

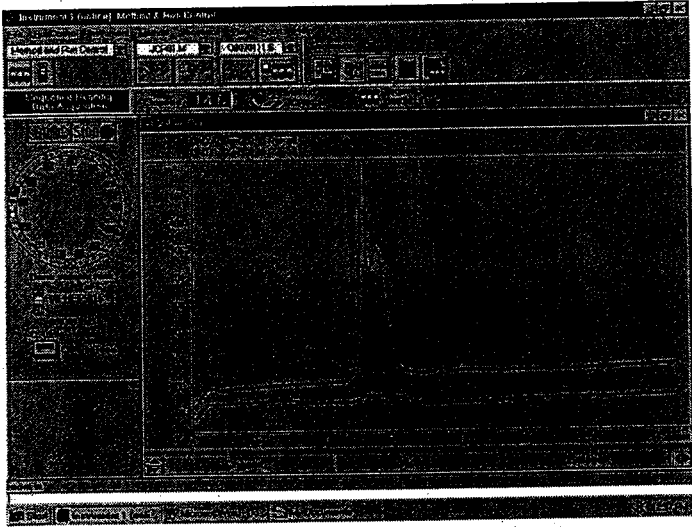
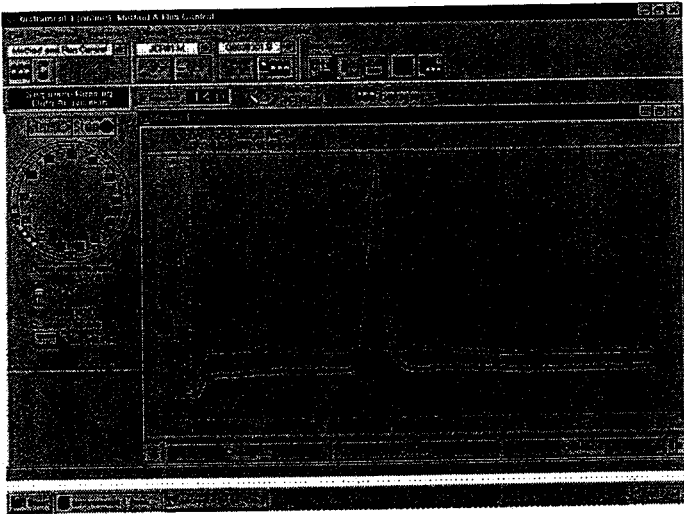


Figure 2: Electropherogram of control sample ("Pass")



Impurity Evaluation of Heparin Sodium by $^1\text{H-NMR}$ Spectroscopy

Instrument:

500 MHz NMR, less than 500MHz can be used if appropriately qualified material shows good separation between the N-acetyl protons of over sulfated chondroitin sulfate, dermatan sulfate and heparin sodium

Reagents:

Solvent: D_2O (Deuterated water)

Internal reference standard: TSP (tri-methyl-silyl propionate, sodium salt) to be referenced at 0.00 ppm.

Preparation of Test solutions:

Weigh between 10 and 40 mg of heparin sodium into a 5 mm NMR tube and dissolve in 0.6 ml of D_2O spiked with 0.05 to 0.10% by weight TSP. Sample may require several minutes of constant agitation to dissolve.

$^1\text{H-NMR}$ analysis:

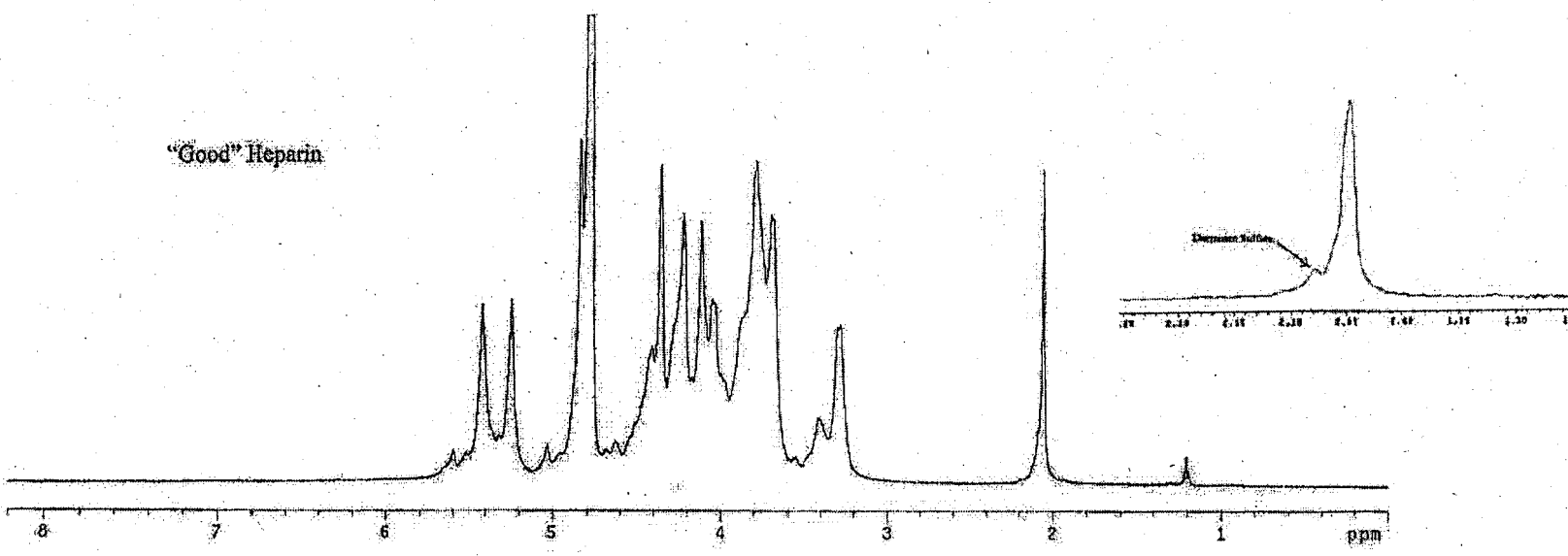
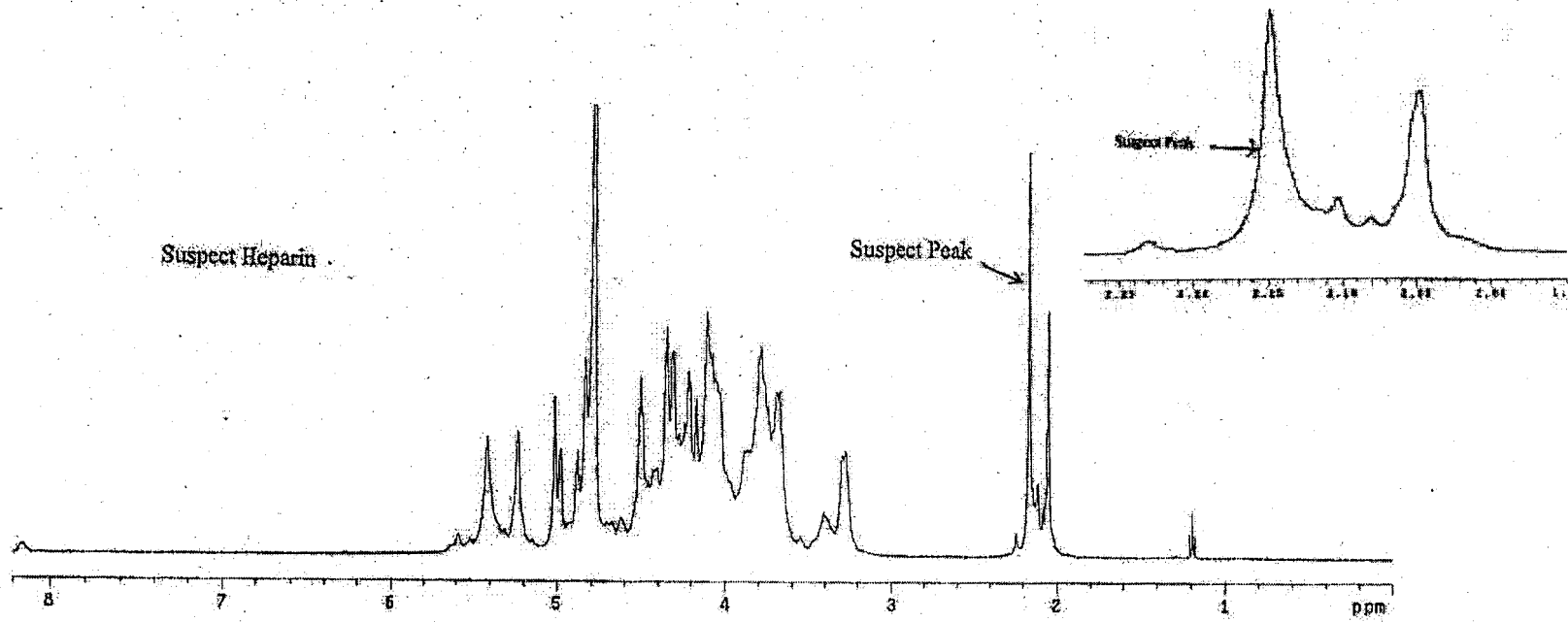
Collect $^1\text{H-NMR}$ spectrum on a 500 MHz NMR instrument.

Spectral parameters should include no less than 16 transients, 90 degree pulse width, acquisition time of at least one second, time between transients of 20 seconds and a spectral window of 8000 hz. The number of transients should be adjusted until the signal-to-noise is at least 200/1 in the region near 2 ppm.

The sample should be run at 25 °C.

Criteria:

The N-acetyl protons of heparin should show a single peak at 2.04 ppm ($\pm 0.02\text{ppm}$). A small dermatan sulfate peak, corresponding to N-acetyl protons of dermatan sulfate, may show near 2.08 ppm. **No peak should be visible at 2.15 ± 0.02 ppm.**



諸外国におけるヘパリンナトリウム製剤に係る主な対応

項目	米国	カナダ	オーストラリア	ドイツ・フランス・イタリア
自主回収の状況 (回収理由)	○米 Baxter 社製 全ロット (副作用の急増) ○米 B.Braun Medical 社 一部ロット (ヘパリン様物質の混入) ○米 Covidien 社製 一部ロット (ヘパリン様物質の混入)	○B.Braun Medical 社製 一部ロット (ヘパリン様物質の混入)	○豪 AstraZeneca 社製 一部ロット (ヘパリン様物質の混入)	○独 Rotexamedica 社製 一部ロット (副作用の急増) 一部ロット (ヘパリン様物質の混入) ○伊 Opocrin 社製 一部ロット (ヘパリン様物質の混入)
副作用の状況	○2007年末以降、副作用報告の増加が認められた2008年3月以降、その件数は減少。 ○米 B.Braun Medical 社及び Covidien 社製ヘパリン製剤について、副作用報告の増加は認められていない。	○副作用報告の増加は認められていない。	○副作用報告の増加は認められていない。	○独 Rotexamedica 社製の数ロットのヘパリンナトリウム製剤について、副作用報告の増加が認められた。(ドイツ) ○副作用報告の増加は認められていない。(仏・伊)
品質検査に関する状況	全てのヘパリン原薬の検査	全てのヘパリン原薬の検査	全てのヘパリン原薬の検査	全てのヘパリン原薬の検査
出典	http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/heparin/default.htm	http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2008/2008_49_e.html (3/20) http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2008/2008_52_e.html (3/27) http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2008/heparin_nth-aah_e.html	Urgent safety advisory on use of Heparin Products(4/7 更新) http://www.tga.gov.au/alerts/medicines/heparin.htm	3/12, 14 Rapid Alert Notification 3/7 WHO Information Exchange System Alert No.118

注) 低分子ヘパリンについては、仏 Sanofi-Aventis 社製のエノキサパリン製剤の一部ロットについて、ヘパリン様物質の混入による自主回収あり。

平成19年度のヘパリンナトリウム製剤等におけるアレルギー等の副作用について

1. 薬事法に基づく副作用報告の状況

	平成19年度のアレルギー等の副作用報告数（症例）				合計
	H19年4月～6月	H19年7月～9月	H19年10月～12月	H20年1月～3月	
ヘパリンナトリウム	2	2	0	1	5
ヘパリンカルシウム	0	0	0	0	0
ダルテパリンナトリウム	0	0	0	0	0
パルナパリンナトリウム	0	0	0	1	1
レビパリンナトリウム	1	0	0	1	2
エノキサパリンナトリウム	—	—	—	—	—
合計	3	2	0	3	8

注) ○ 死亡例はない

○ 報告された副作用名は、ショック、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー反応、血圧低下及び血管浮腫。

2. 平成20年3月10日付け厚生労働省医薬食品局 監視指導・麻薬対策課、安全対策課 事務連絡「ヘパリンナトリウム製剤等の品質の確保の徹底等について」等に基づく安全性に関する調査の結果について

ヘパリンナトリウム製剤、低分子ヘパリン製剤等の製造販売業者による平成19年度のアレルギー等の副作用の発現状況に関する聞き取り調査結果について、当該製品を使用したことによると思われるアレルギー等の副作用が増加していることが確認された施設はなかった。

ヘパリンナトリウム製剤

1. 主な用法・用量
2. 自主回収に至った経緯
3. FDA公表の試験法
4. 各国の主な回収状況
5. 本邦での対応
6. 製造の流れ
7. 品質管理について
8. 供給について
9. 今後の対応案

味の素(株)、(株)大塚製薬工場
シオノケミカル(株)、大洋薬品工業(株)
田辺三菱製薬(株)、テルモ(株)
ニプロファーマ(株)、富士製薬工業(株)
扶桑薬品工業(株)、持田製薬(株) (10社)

平成20年4月22日(火)

1. 主な用法・用量

	人工透析	ヘパリンロック
用法・用量		
初期投与	1,000～3,000 U	—
持続投与 (時間当たり)	500～1,500 U	—
1処置当たりの ヘパリン使用量	2,000～6,000 U ※	50～1,000 U ※※

米国での重篤な副作用は、人工透析において5,000～50,000 Uの高単用量をボラス投与※※※した場合に多発。(2/11 FDA発表)

→ 本邦での使用状況と異なる。

※ 2003年12月透析学会の統計資料によれば、約90%がこの範囲で使用されている。

※※ ヘパリンロック用プレフィルドシリンジ製剤を使用した場合。

※※※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方法。

2. 自主回収に至った経緯

2007年末から米国でBaxter社製ヘパリン製剤に関する副作用情報が頻発し以下の情報を入手し、対応した。

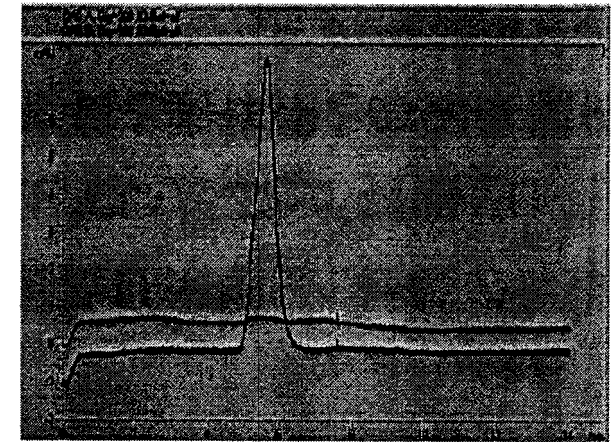
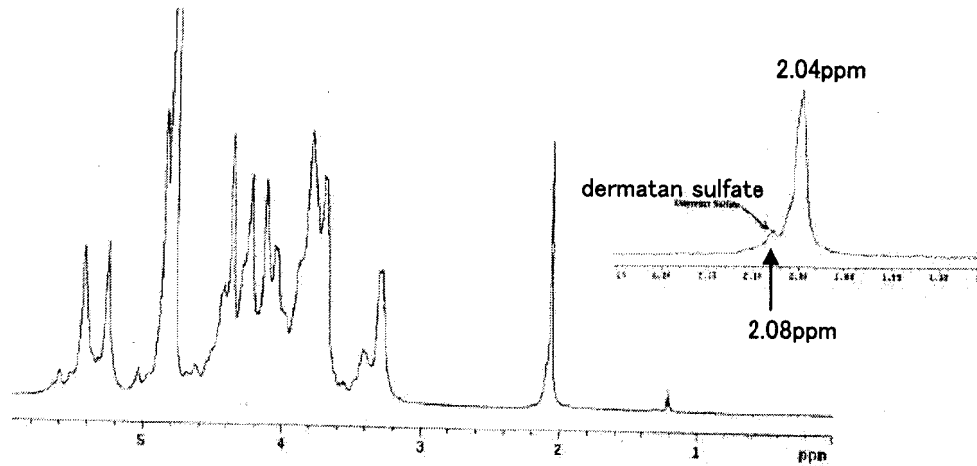
- 1月17日より米国Baxter社が9ロットのヘパリン製剤を自主回収。(1/25 FDA発表)
その後、回収した製剤の原薬は中国SPL社製であることが判明。(2/18 FDA発表)
- 2月28日より米国Baxter社がヘパリンロック用製剤を含め全ロットを回収。
(2/28 FDA発表)
- 3月5日付米国Baxter社発表資料により、中国SPL社製及び米国SPL社製の原薬を使用していること、当該原薬にヘパリン様物質が混入していたことが判明(1H-NMR法・CE法)。従来試験では検出不能。ヘパリン様物質と副作用との因果関係は調査中。
(3/5 米国Baxter社発表)
- 米国Baxter社が回収した製剤に使用している原薬の製造所の1つが同一であるため、予防的な対応として米国SPL社製原薬を使用している国内3社(大塚製薬工場、テルモ、扶桑薬品工業)が自主回収を決定し、情報提供を開始。(3月8・9日より)

3. FDA公表の試験法

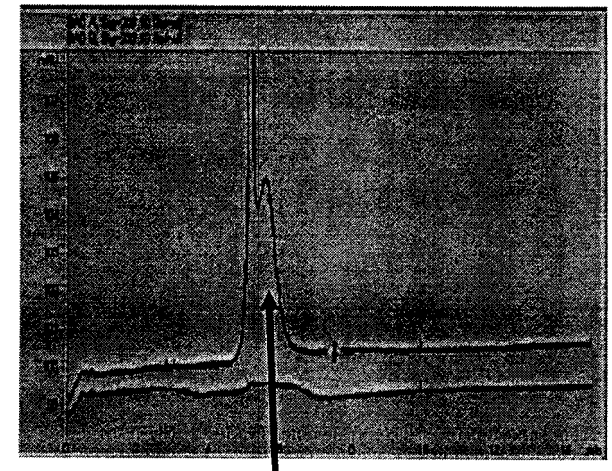
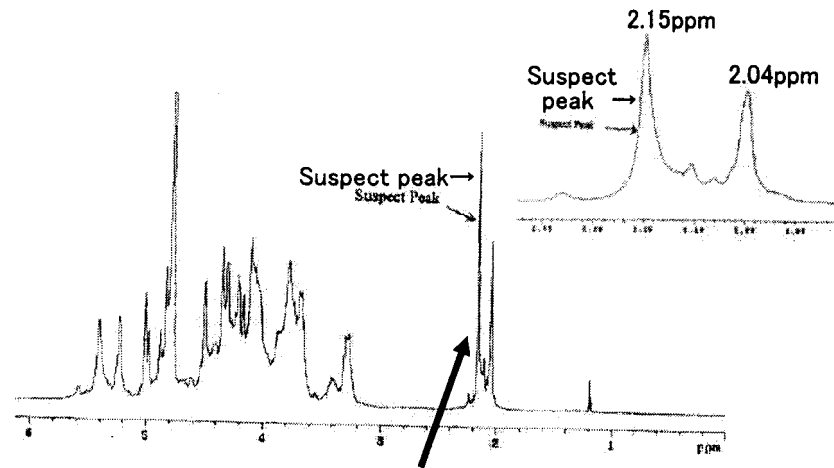
¹H-NMR法 (2008.4.15付)
(核磁気共鳴分析法)

CE法 (2008.3.5付)
(キャピラリー電気泳動分析法)

適合



不適合



二重ピークが検出される(ヘパリン様物質由来)

4. 各国の主な回収状況

- 3/上旬: Rotexmedica GmbH社が、ドイツにてヘパリン製剤を17ロット回収(副作用の増加あり)。(3/12Rotexmedica GmbH社発表)
- 3/21: B. Braun社が、カナダ、米国にてヘパリン様物質の混入したヘパリン原薬を使用したヘパリン製剤23ロットを回収(米国SPL社製原薬1ロット、副作用の増加なし)。
(3/20Health Canada発表、3/21FDA発表)
- 3/21: Panpharma社が、フランスにてヘパリン様物質の混入したヘパリン原薬を使用したヘパリン製剤を回収(副作用の増加なし)。(3/21Panpharma社発表)
- 3/25: 伊Opocrin社が、イタリア、デンマークにてヘパリン様物質の混入したヘパリン原薬を回収。(3/25REUTERS発表)
- 3/26: Astra Zeneca社が、豪州にてヘパリン様物質の混入したヘパリン原薬を使用したヘパリン製剤4ロットを回収(副作用の増加なし)。(3/27豪TGA発表)
- 3/28: 米国 Covidien社が、米国にてヘパリン様物質の混入したヘパリン原薬を使用したヘパリン製剤32ロットを回収(米国SPL社製原薬2ロット、副作用の増加なし)。
(3/28FDA発表)

5. 本邦での対応

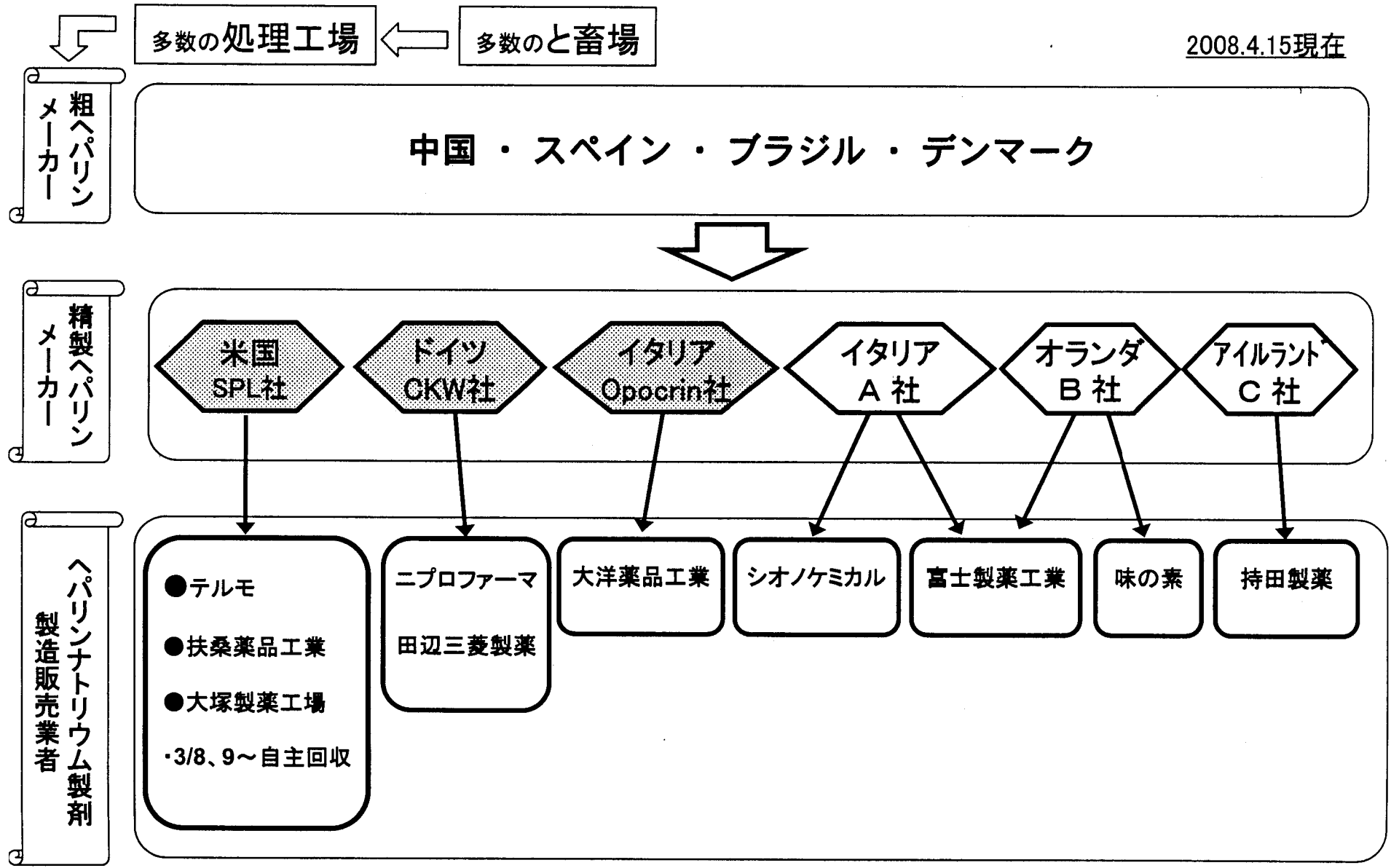
3/6 : FDAがヘパリン様物質の検出法(¹H-NMR法/CE法)を公表

3/10: 厚生労働省 事務連絡発出

- ① 製剤及び原薬の製造所における製造管理及び品質管理の方法について、原材料の品質管理等、その適合状況を確認すること。
- ② FDA公表の試験法に基づきヘパリン原薬を確認し、ヘパリン様物質の混入が認められた場合は自主回収等を実施すること。
→ 各社、混入は認められなかった(過去1~3年間)。
今後出荷するものについては、試験を実施のうえ、
出荷する。
- ③ 副作用の発生状況について、聞き取り調査を実施すること。
→ 各社、増加傾向は認められなかった。

6. 製造の流れ

2008.4.15現在



7. 品質管理について

①原材料の把握

- ・原材料として使用するヘパリンナトリウムについて、動物の原産地、組織の入手方法、原材料作製機関名等を把握してきた。

②製造業者等に関する管理監督

- ・従来、製造販売業者は、製造業者(輸入業者含む)における製造管理及び品質管理が適切に実施されていることを確認してきた。
- ・受け入れ時には、ヘパリン原薬製造所が実施した出荷試験成績書等をロット毎に確認してきた。
- ・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な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。

③ヘパリン原薬の受け入れ試験の強化

- ・承認書等に規定される事項の確認に加え、不純物の混入がないことを¹H-NMR法及びCE法で確認する。

8. 供給について

- ①現在、自主回収を行っている3社においては、ヘパリン原薬製造所の追加、変更等の準備を行っているところであり、また、他社においては増産を実施している。
- ②自主回収を行った3社のヘパリンナトリウム製剤の製造・出荷が再開できず、医療機関が今まで通り使用された場合、規格によっては将来的には供給不足の可能性がある。

9. 今後の対応案

1) ヘパリン原薬の品質確保のためロット毎に下記基準に従い合否を判断し使用する。(最新の情報に基づき適宜対応)

① 承認書等に記載された事項の適合確認

② $^1\text{H-NMR}$ 法(核磁気共鳴分析法)

基準: a single peak at $2.04\pm 0.02\text{ppm}$

a small dermatan sulfate peak may show near 2.08ppm

No peak should be visible at $2.15\pm 0.02\text{ppm}$

③ CE法(キャピラリー電気泳動分析法)

基準: a single peak about 5.7 min

2) アレルギーの原因について調査中であることを踏まえ、引き続き、医療機関に対し副作用への注意喚起を行なうとともに、情報収集に努める。

以上

ヘパリンナトリウム製剤 別紙

出典一覧

スライド	発表名	出典
1. 主な用法・用量	2/11FDA発表	FDA Public Health Advisory Important Warnings and Instructions for Heparin Sodium Injection (Baxter) http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/heparin.htm
2. 自主回収に至った経緯	1/25FDA発表	Recall -- Firm Press Release Baxter Issues Urgent Nationwide Voluntary Recall of Heparin 1,000 Units/ml 10 and 30ml Multi-Dose Vials http://www.fda.gov/oc/po/firmrecalls/baxter01_08.html
	2/18 FDA発表	FDA Media Briefing on Heparin Moderator: Karen Riley Monday, February 18, 2008, 1 p.m. EST http://www.fda.gov/bbs/transcripts/2008/heparin_transcript_021808.pdf
	2/28 FDA発表	Recall -- Firm Press Release Baxter to Proceed with Recall of Remaining Heparin Sodium Vial Products http://www.fda.gov/oc/po/firmrecalls/baxter02_08.html
	3/5 米国Baxter社発表	UPDATE ON INVESTIGATION March5, 2008 http://www.baxter.com/products/biopharmaceuticals/downloads/heparin_03-05-08.pdf
4. 各国の主な回収状況	3/12Rotexmedica GmbH社、Panpharma社発表	Recall of Heparin -- Solution for injection http://www.rotexmedica.com/index.php?page_id=18
	3/20Health Canada発表	B. Braun Recalls Contaminated Heparin Products in Canada http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2008/2008_49_e.html
	3/25 REUTERS発表	ロイター通信Heparin recalled in France, Italy, Denmark: report http://www.reuters.com/article/healthNews/idUSN2540439520080325?feedType=RSS&feedName=healthNews&rpc=22&sp=true
	3/27 豪TGA発表	Heparinised saline 50IU/5ml, packs of 50 ampoules http://www.tga.gov.au/recalls/2008/heparin.htm
	3/28 FDA発表	Recall -- Firm Press Release Covidien Initiates Voluntary Recall of Pre-Filled Syringes Containing Heparin http://www.fda.gov/oc/po/firmrecalls/covidien03_08.html

低分子ヘパリン製剤^{注1)}、 ヘパリンカルシウム製剤について

1. 各有効成分における主な用法・用量
2. 製造の流れ
3. 品質確保と安全性確認
4. 各社の検査結果
5. 供給について
6. 今後の対応策

味の素(株)、アボットジャパン(株)、伊藤ライフサイエンス(株)、エール薬品(株)、サノフィ・アベンティス(株)、
沢井製薬(株)、大洋薬品工業(株)、日医工(株)、日新製薬(株)、日本臓器製薬(株)、バイエル薬品(株)、
光製薬(株)、ファイザー(株)、マイラン製薬(株) (50音順)

注1) 成分名: ダルテパリンナトリウム、パルナパリンナトリウム、レビパリンナトリウム、
エノキサパリンナトリウム

1. 各有効成分における 主な用法・用量

ダルテパリンナトリウムの用法・用量

効能・効果：血液体外循環時の灌流血液の凝固防止（血液透析）

用法・用量	血液透析	
	出血傾向なし	出血傾向あり
体外循環開始時 （ボース投与）	750～1,000 IU	500～750 IU
体外循環開始後 （持続投与）	1,125～1,500 IU	1,125 IU
1症例あたりの ダルテパリンナトリウムの使用量 注1)	1,875～2,500 IU	1,625～1,875 IU

注1) 体重50kgの患者に3時間投与したと仮定した場合の推定単位数

効能・効果：汎発性血管内血液凝固症（DIC）

1日投与量（静注）：**3,750 IU**（体重50kgの患者に投与した際の単位数）

なお、当該効能・効果に対する用法・用量は以下のとおり

[用法・用量] 通常、成人にはダルテパリンナトリウムとして1日量75国際単位/kgを24時間かけて静脈内に持続投与する。なお、症状に応じ適宜増減する。

パルナパリンナトリウムの用法・用量

効能・効果：血液体外循環時の灌流血液の凝固防止（血液透析、血液透析ろ過、血液ろ過）

用法・用量	血液透析		
	出血傾向なし		出血傾向あり
投与方法	単回投与方法	持続注入法	持続注入法
体外循環開始時 (ボース投与)	1,050～1,950 IU	750～1,000 IU	500～750 IU
体外循環開始後 (持続投与)	投与なし	900～1,200 IU	900～1,350 IU
1症例あたりの パルナパリンナトリウムの使用量 <small>注1)</small>	1,050～1,950 IU	1,650～2,200 IU	1,400～2,100 IU

注1) 体重50kgの患者に3時間投与したと仮定した場合の推定単位数

レビパリンナトリウムの用法・用量

効能・効果：血液体外循環時の灌流血液の凝固防止（血液透析）

用法・用量	血液透析	
	出血傾向なし	出血傾向あり
体外循環開始時 (ボース投与)	800 IU	650～800 IU
体外循環開始後 (持続投与)	1,200 IU	1,050～1,200 IU
1症例あたりの レビパリンナトリウムの使用量 <small>注1)</small>	2,000 IU	1,700～2,000 IU

なお、体外循環路内の血液凝固状況などに応じ適宜増減する。

注1) 体重50kgの患者に3時間投与したと仮定した場合の推定単位数

エノキサパリンナトリウムの用法・用量

【効能・効果】

下記の下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制

➤股関節全置換術、膝関節全置換術、股関節骨折手術

【用法・用量】

通常、エノキサパリンナトリウムとして、1回**2,000 IU**を、原則として12時間毎に1日2回連日皮下注射する。

ヘパリンカルシウムの主な用法・用量

主な効能・効果：血液体外循環時の灌流血液の凝固防止（血液透析）

用法・用量	血液透析
透析開始時	1,000～3,000 IUを投与
透析中	毎時500～1,500 IUを持続注入
1症例、1治療あたりの ヘパリンカルシウムの使用量 注1)	2,500～7,500 IU

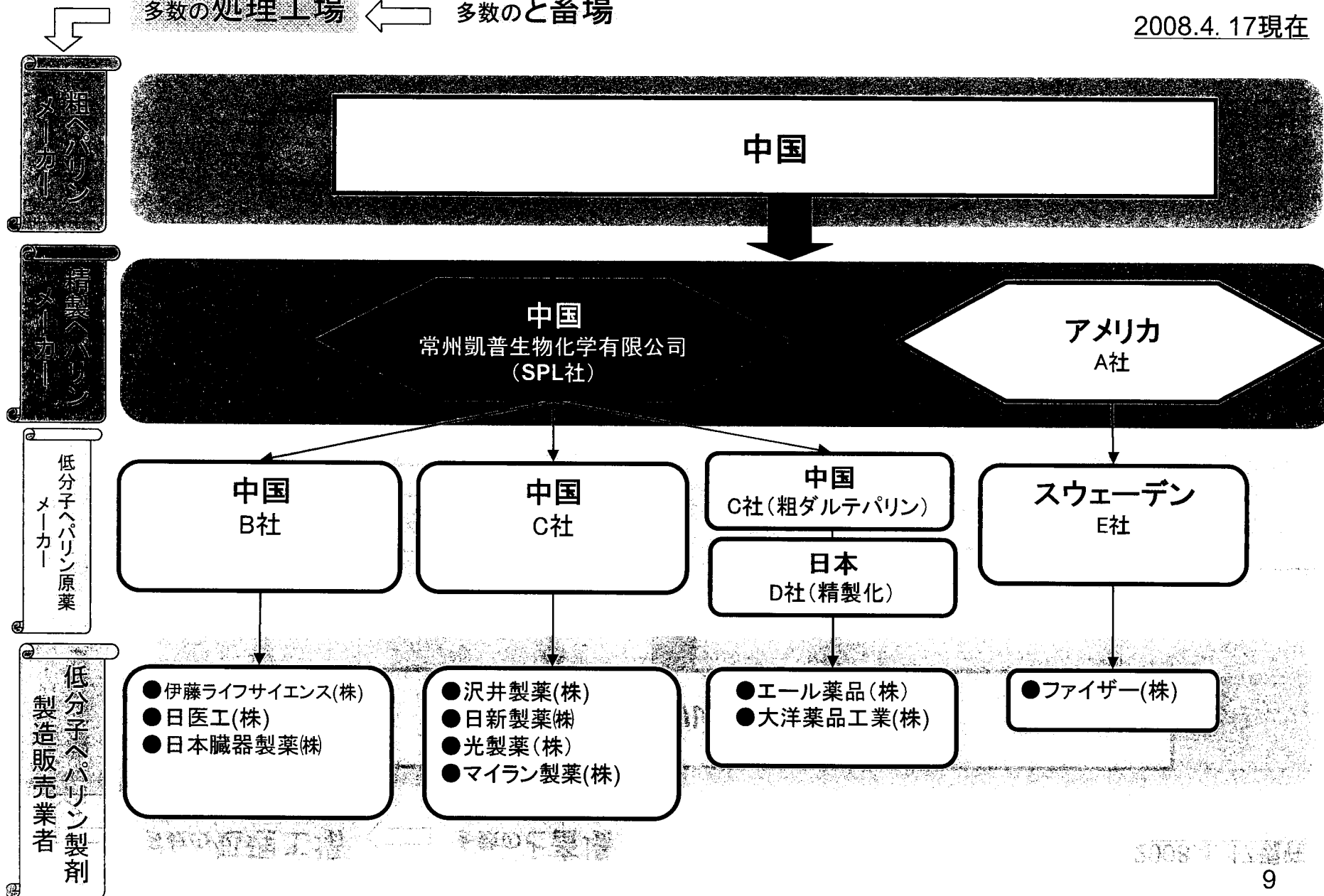
注1) 患者が3時間透析したと仮定した場合の推定単位数

2. 製造の流れ

低分子ヘパリン(成分名:ダルテパリンナトリウム)製造の流れ

多数の処理工場 ← 多数のと畜場

2008.4. 17現在



低分子ヘパリン(成分名:パルナパリンナトリウム)製造の流れ

2008.4.17現在

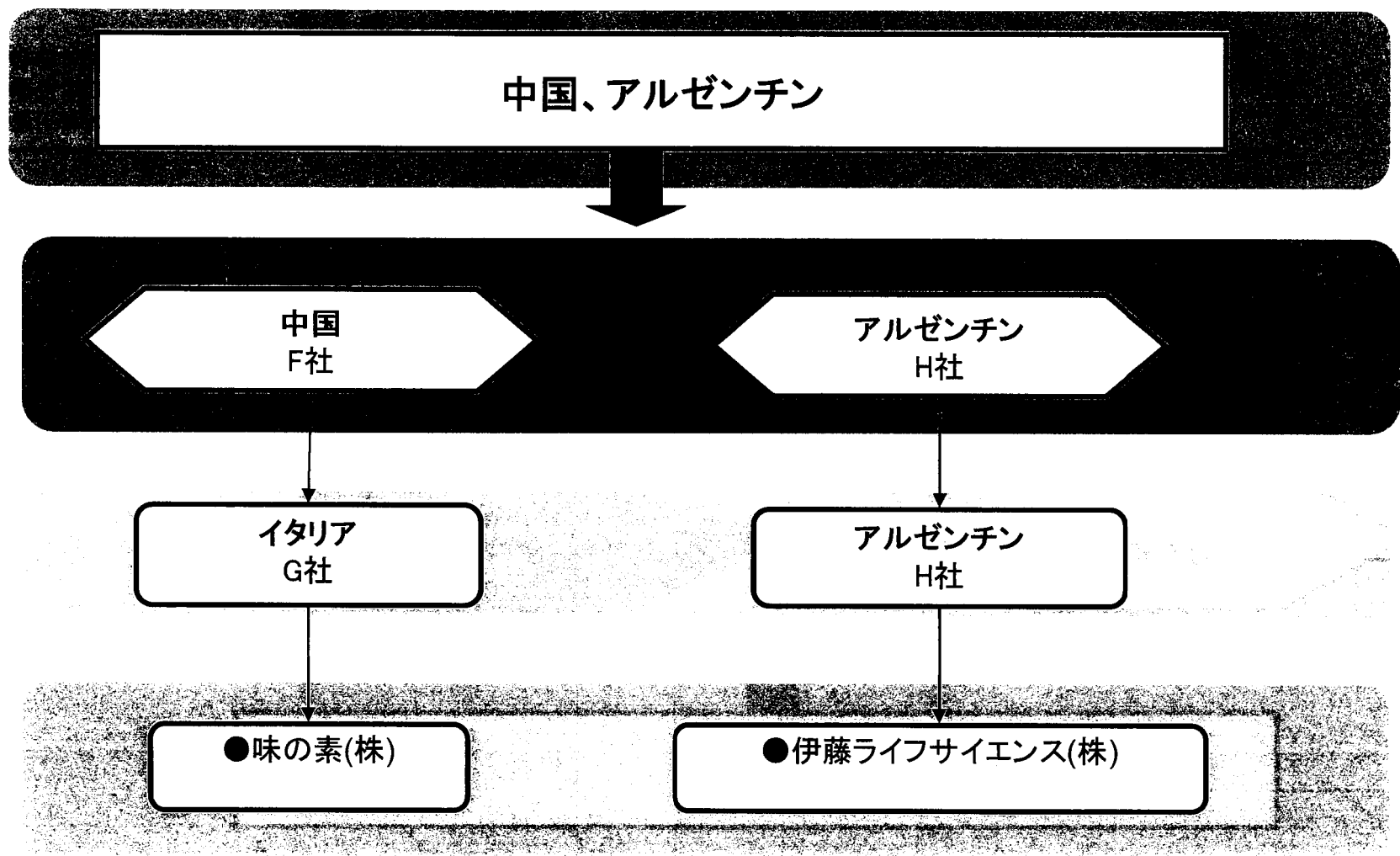
多数の処理工場 ← 多数のと畜場

粗ヘパリン
メーカー

精製ヘパリン
メーカー

低分子ヘパリン原薬
メーカー

低分子ヘパリン製剤
製造販売業者



2008.4.17現在

低分子ヘパリン(成分名:レビパリンナトリウム)製造の流れ

多数の処理工場 ← 多数のと畜場

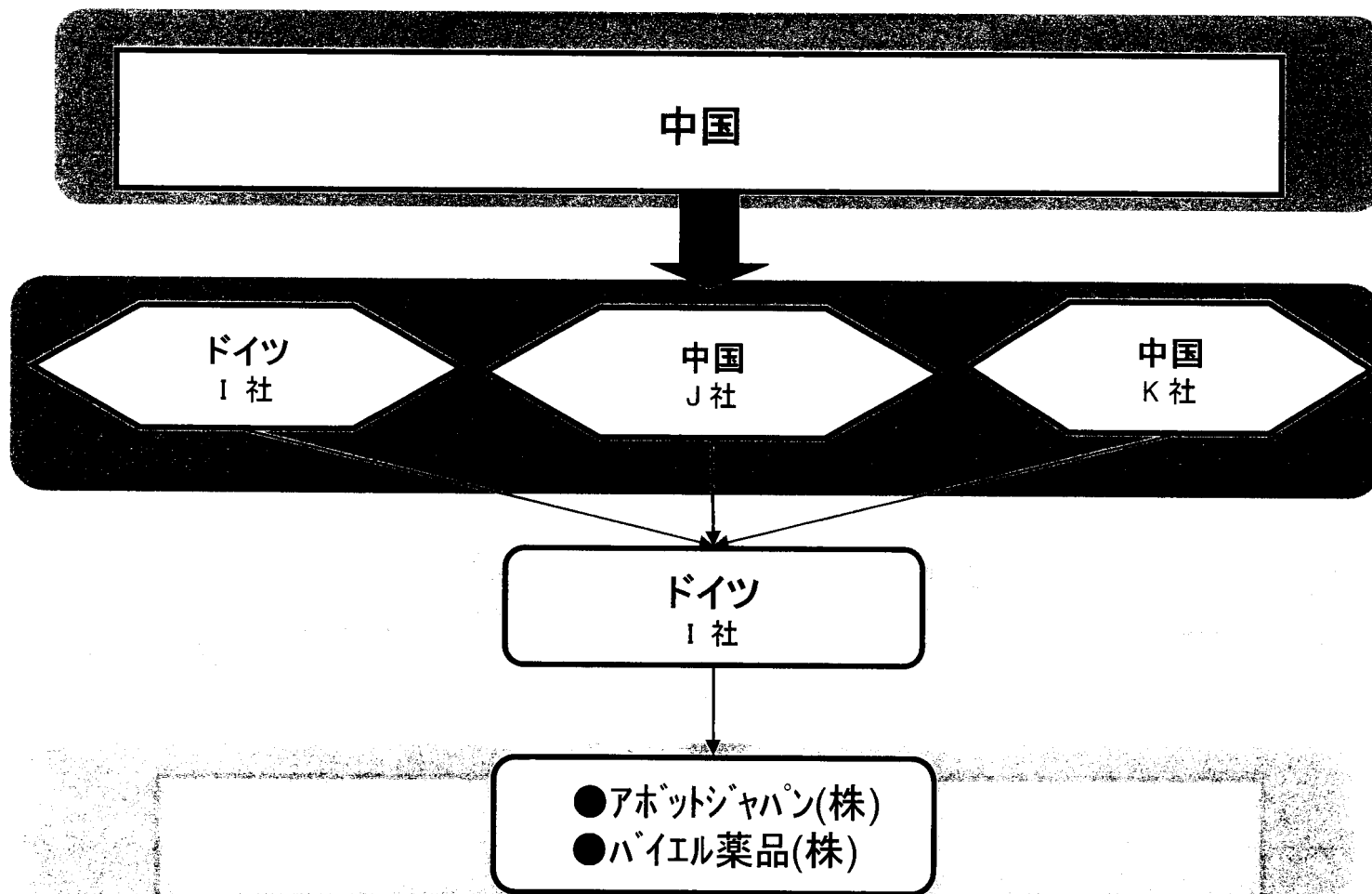
2008.4.17現在

粗ヘパリン
メーカー

精製ヘパリン
メーカー

低分子ヘパリン原薬
メーカー

低分子ヘパリン製剤
製造販売業者



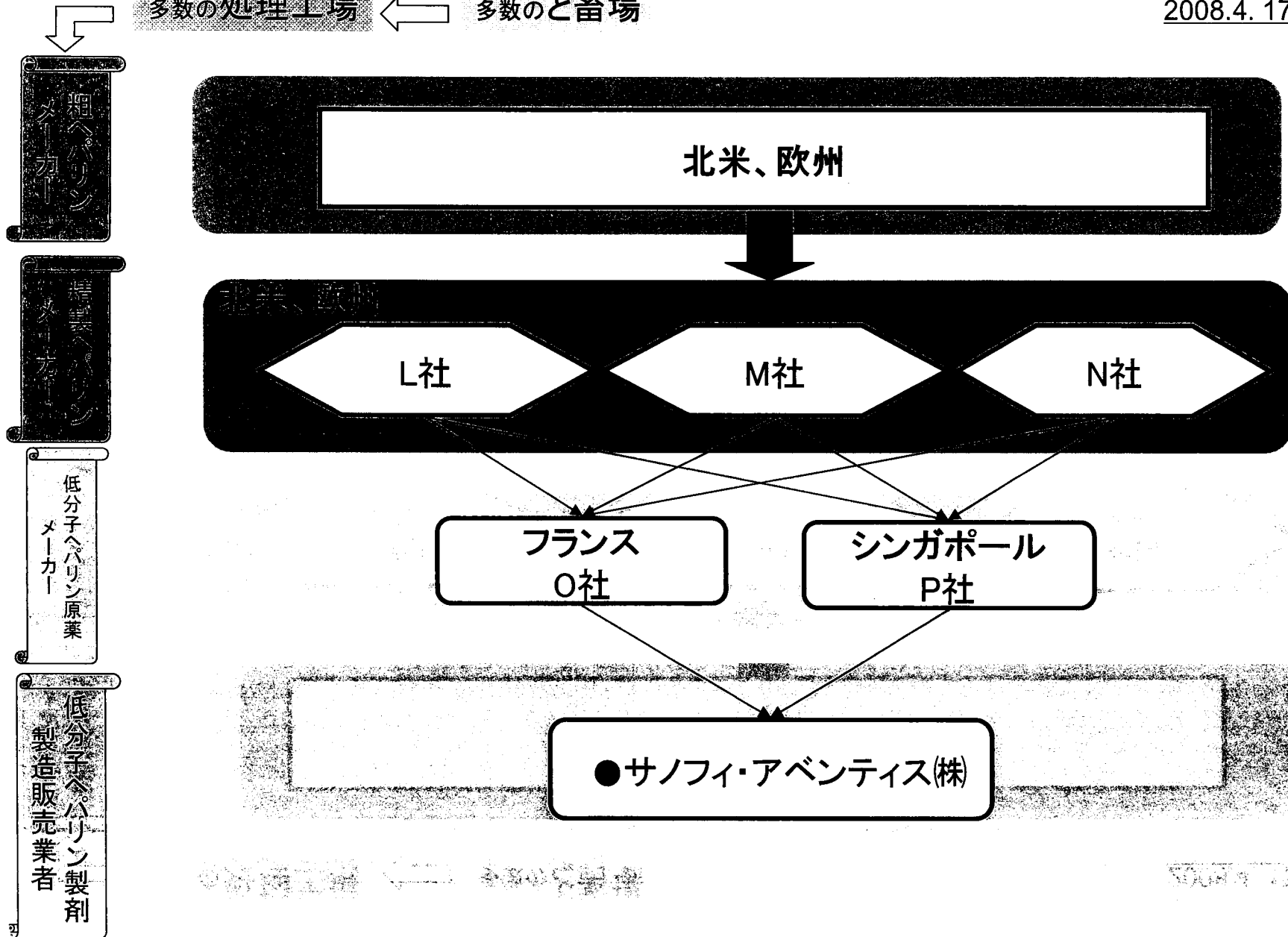
多数の処理工場 ← 多数のと畜場

2008.4.17現在

低分子ヘパリン(成分名:エノキサパリンナトリウム)製造の流れ

多数の処理工場 ← 多数のと畜場

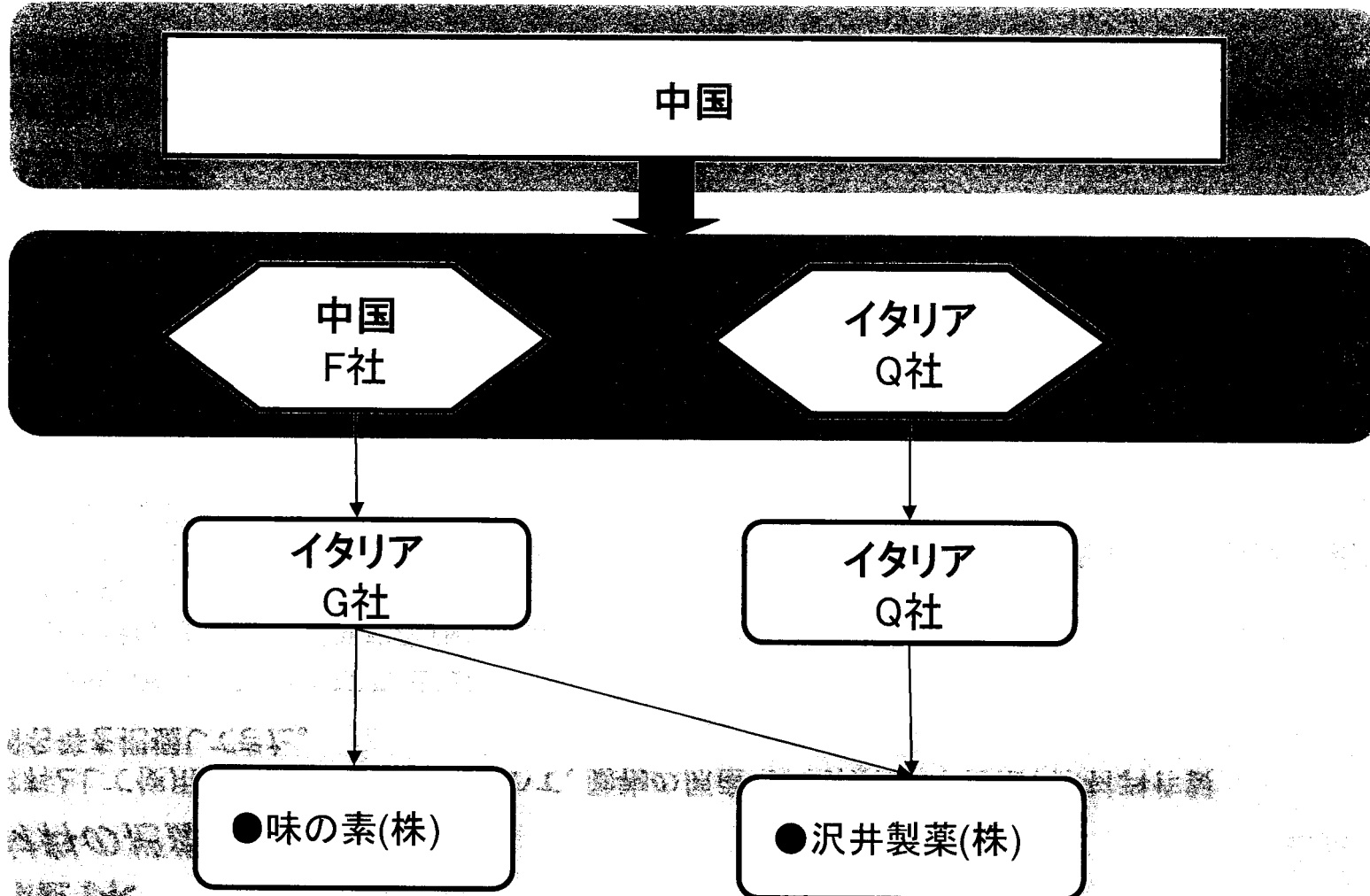
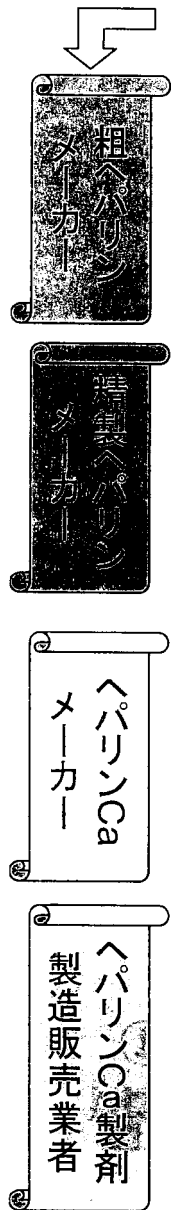
2008.4. 17現在



ヘパリンカルシウム製造の流れ

2008.4.17現在

多数の処理工場 ← 多数のと畜場



3.品質確保と安全性確認

品質確保

①原材料の把握

- 原材料として使用するヘパリン原薬について、動物の原産地、組織の入手方法、原材料作製機関名等を把握してきた。

②製造業者等に対する管理監督

- 従来、製造販売業者は、製造業者(輸入業者含む)における製造管理及び品質管理が適切に実施されていることを確認してきた。
- 受け入れ時には、低分子ヘパリン原薬及びヘパリンカルシウム原薬製造所等が実施した出荷試験成績書等をロット毎に確認してきた。
- 今後は、低分子ヘパリン原薬及びヘパリンカルシウム原薬製造所等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な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。

③精製ヘパリンの受け入れ試験の強化

- 承認書等に規定される事項の確認に加え、不純物の混入がないことを¹H-NMR法(核磁気共鳴分析法)及びCE法(キャピラリー電気泳動分析法)で確認する。

安全性確認

- ◇副作用の発生状況について、聞き取り調査を実施した結果、アレルギー等の増加傾向は認められなかった。

4.各社の検査結果

FDA公表の試験法に基づき、¹H-NMR法(核磁気共鳴分析法)又は、CE法(キャピラリー電気泳動分析法)で各社、不純物の混入がないことを確認した。

(3月末現在、市場に流通していると考えられるものを対象に実施)

成分名	精製ヘパリンの結果
ダルテパリンナトリウム	検出せず
パルナパリンナトリウム	検出せず ^{注1)}
レビパリンナトリウム	検出せず
エノキサパリンナトリウム	検出せず
ヘパリンカルシウム	検出せず

注1): パルナパリンナトリウム1社に関しては原薬で実施。検出せず。

5.供給について

- 各社低分子ヘパリン製剤等については、当面今まで通りの供給量を継続できる。

6. 今後の対応策

1. 原薬の品質確保のためロット毎に下記基準に従い合否を判断し使用する。(最新の情報に基づき適宜対応)

① 承認書等に記載された事項の適合確認

② 下記試験にて適合した精製ヘパリンを用いて、低分子ヘパリン原薬及びヘパリンカルシウム原薬が製造されていることを確認する。

・ **$^1\text{H-NMR}$ 法(核磁気共鳴分析法)**

基準： a single peak at 2.04 ± 0.02 ppm

a small dermatan sulfate peak may show near 2.08 ppm

No peak should be visible at 2.15 ± 0.02 ppm

・ **CE法(キャピラリー電気泳動分析法)**

基準： a single peak about 5.7 min

2. アレルギーの原因について調査中であることを踏まえ、引き続き、医療機関に対し副作用への注意喚起を行なうとともに、情報収集に努める。

以上