

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の高単位数をボラス投与※※※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する方法。

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。

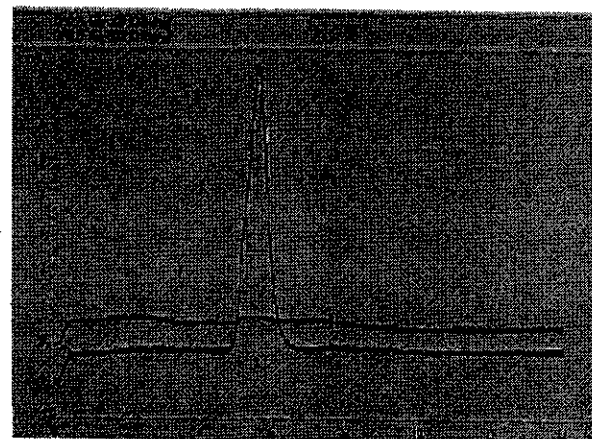
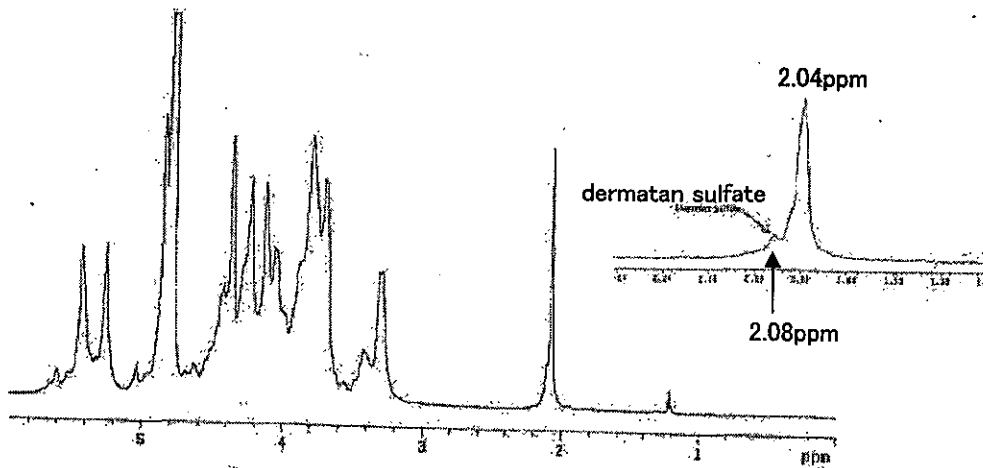
- 1月17日より米国Baxter社が9ロットのヘパリン製剤を自主回収。(1/25 FDA発表)
その後、回収した製剤の原薬は中国SPL社製であることが判明。(2/18 FDA発表)
- 2月28日より米国Baxter社がヘパリンロック用製剤を含め全ロットを回収。
(2/28 FDA発表)
- 3月5日付米国Baxter社発表資料により、中国SPL社製及び米国SPL社製の原薬を使用していること、当該原薬にヘパリン様物質が混入していたことが判明(1H-NMR法・CE法)。従来試験では検出不能。ヘパリン様物質と副作用との因果関係は調査中。
(3/5 米国Baxter社発表)
- 米国Baxter社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

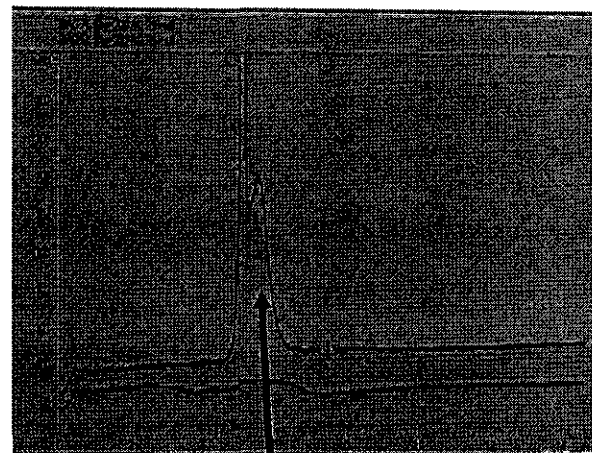
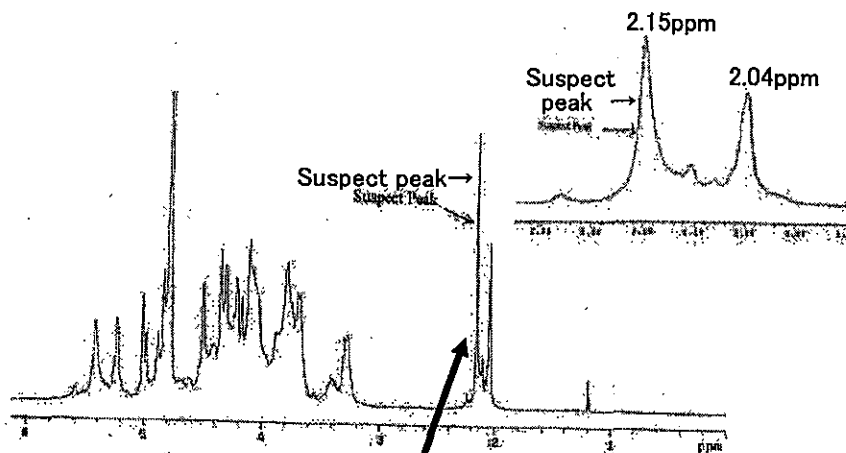
¹H-NMR法 (2008.4.15付)
(核磁気共鳴分析法)

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

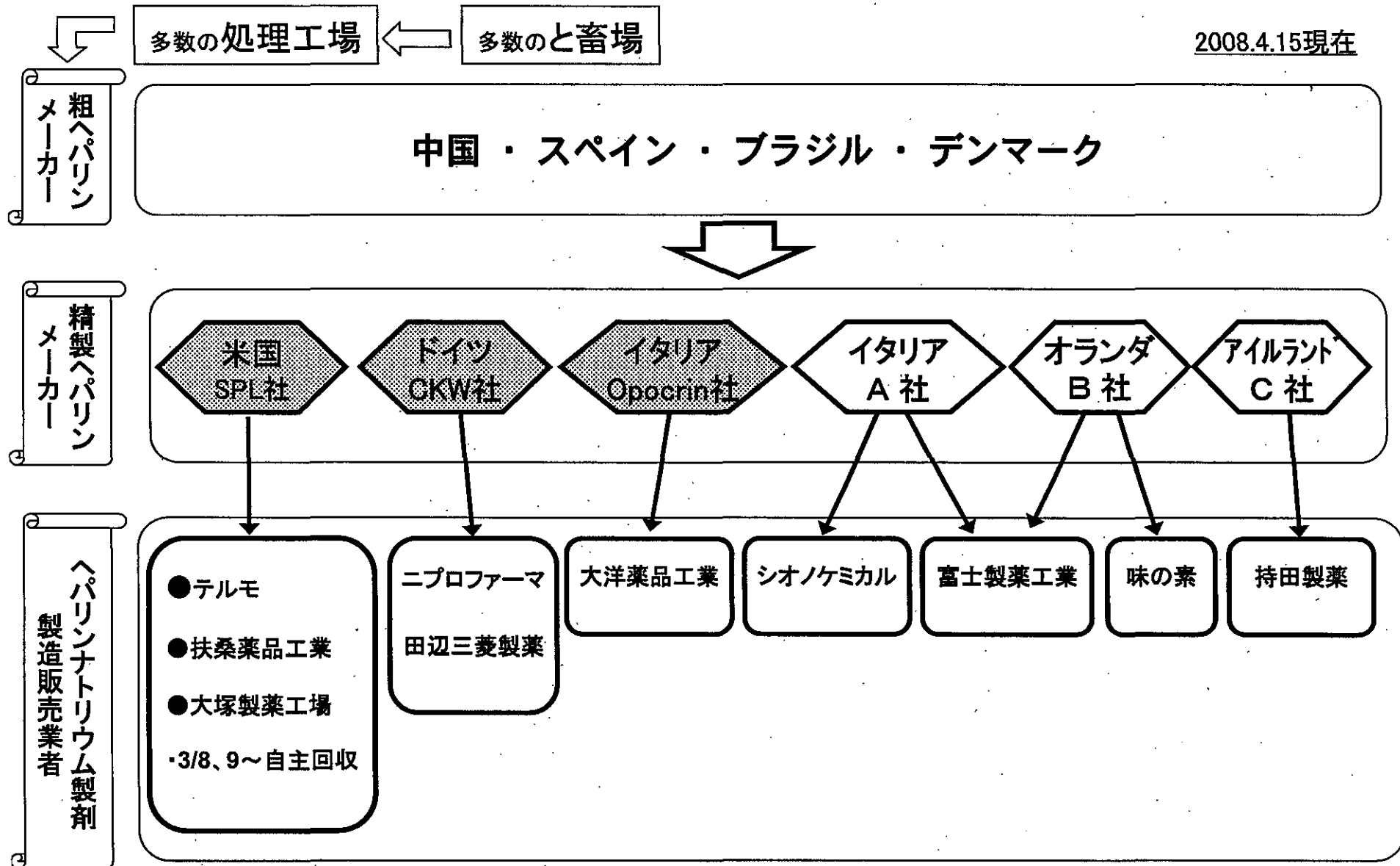
3/6 : FDAがヘパリン様物質の検出法(¹H-NMR法/CE法)を公表

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