

## (参考配布)

平成16年11月9日

厚生労働省担当者 殿

### 医薬品（血液凝固阻止剤）の自主回収について (クラスI)

本日14時30分頃、茨城県より、別添のとおり伊藤ライフサイエンス株式会社  
が医薬品の自主回収に着手し、茨城県庁内記者クラブにおいて発表  
を行った旨の連絡がありましたのでお知らせいたします。

平成16年11月9日

報道関係者各位 殿

伊藤ライフサイエンス株式会社  
代表取締役社長 佐藤 静治  
茨城県守谷市久保ヶ丘一丁目2番地1

医療用医薬品

リザルミン注 1000 の自主回収について

1. 回収の概要 (クラス I)

弊社が本年9月に製造しました「血液凝固阻止剤 リザルミン注 1000」について、出荷全製品 (700 瓶、ロット番号: DN091) に異物混入の可能性があるため、当該品を回収することといたしました。

これは、出荷製品と同一ロットの未出荷品の検査においてカビ様異物を発見したためであり、加えて、製品の製造工程の一部に不備が認められたための措置です。

なお、カビ様異物については、現在同定中です。

2. 回収する業者

会社名称 伊藤ライフサイエンス株式会社  
本社住所 茨城県守谷市久保ヶ丘一丁目2番地1  
事業形態 医薬品製造業  
資本金 8億円  
従業員数 50人  
事業所 伊藤ライフサイエンス株式会社  
事業所住所 茨城県守谷市久保ヶ丘一丁目2番地1  
業許可番号 08AZ6008

3. 製品の概要

(1) 名称等

販売名 リザルミン注 1000  
承認年月日 平成16年2月25日  
承認番号 21600AMZ00305000  
許可年月日 平成16年6月14日

(2) 製造委託先及び販売委託先会社名

本製品については、原料医薬品を弊社が輸入し、溶液 (注射液) 調製、容器への充填は以下の委託先で行い、表示、包装及び最終製品検査は弊社が行っております。また、販売は以下の販売委託先が行っております。

ます。

<製造委託先> マルコ製薬株式会社（本社所在地：愛知県名古屋市  
西区児玉一丁目5番17号）

<販売委託先> 扶桑薬品工業株式会社（本社所在地：大阪市中央区  
道修町一丁目7番10号）

#### 4. 回収対象品

##### (1) 対象ロット等

製造年月日 平成16年9月8日

ロット番号 DN091

製造数量 15,050瓶

出荷数量 700瓶

##### (2) 出荷先

医療機関

※出荷先は全部で10医療機関であり、出荷先に対しては本品を使用しないよう既に依頼済みです。

#### 5. 回収理由、原因等

出荷製品と同一ロットの未出荷品（14,350瓶）の検査においてカビ様異物を発見いたしました。

また、製造工程を調査したところ、容器に使用する滅菌済みゴム栓を滅菌袋から取り出す際に使用したハサミが滅菌不良の可能性があることが確認されました。これについては、現在、詳細な調査を進めておりますが、当該ハサミを消毒用アルコールで清拭消毒していたため、構造上消毒しきれなかった部分があった可能性があると考えております。

従って、全製品（但し、製造した製品は当該ロットのみ）を回収することに致しました。

#### 6. 危惧される健康被害等

出荷した700瓶については、出荷時の検査（全品検査）で異常は認められませんでした。カビ様異物の原因となる菌等が混入していた場合、何らかの感染症等の重篤な健康被害が発生することが危惧されます。

なお、現在までに本品につき、健康被害等に関する連絡は受けておりません。

#### 7. その他

回収した製品は、弊社で廃棄処分いたします。

## 8. 連絡先

伊藤ライフサイエンス株式会社

茨城県守谷市久保ヶ丘一丁目2番地1

電 話 0297-45-6342

FAX 0297-45-6353

担当者 緒形 孝弘

### 【備考】

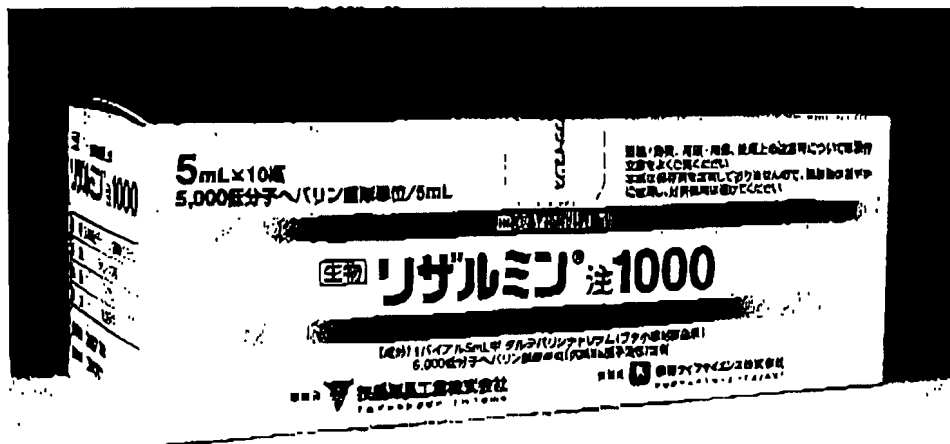
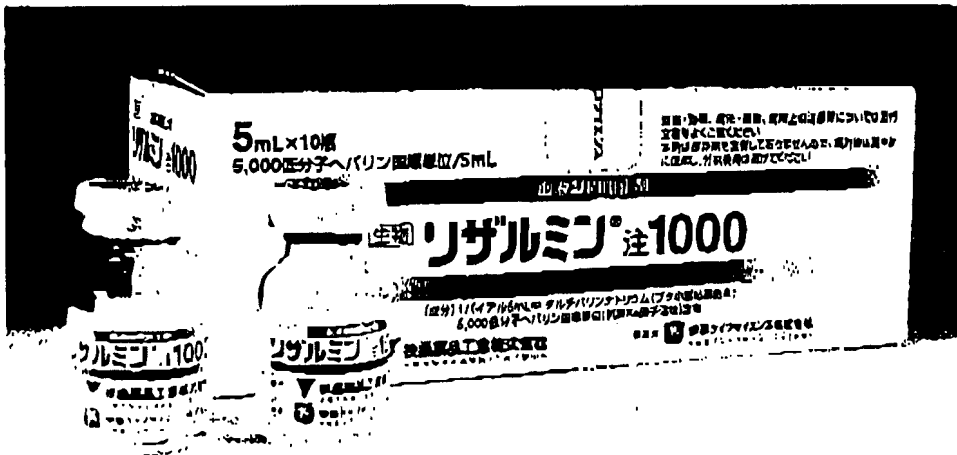
医薬品等の回収に当たっては、回収される製品によりもたらせる健康への危険性の程度により、以下のとおり個別回収ごとにI, II又はIIIの数字を割り当てること（以下「クラス分類」という。）となっております。

クラスI：クラスIとは、その製品の使用等が、重篤な健康被害又は死亡の原因となり得る状況をいう。

クラスII：クラスIIとは、その製品の使用等が、一時的な若しくは医学的に治癒可能な健康被害の原因となる可能性があるか又は重篤な健康被害のおそれはず考えられない状況をいう。

クラスIII：クラスIIIとは、その製品の使用等が、健康被害の原因となるとはず考えられない状況をいう。

リザルミン注 1000 の外観



日本医薬品分類番号

B73334

薬価標準収載

血液凝固阻止剤

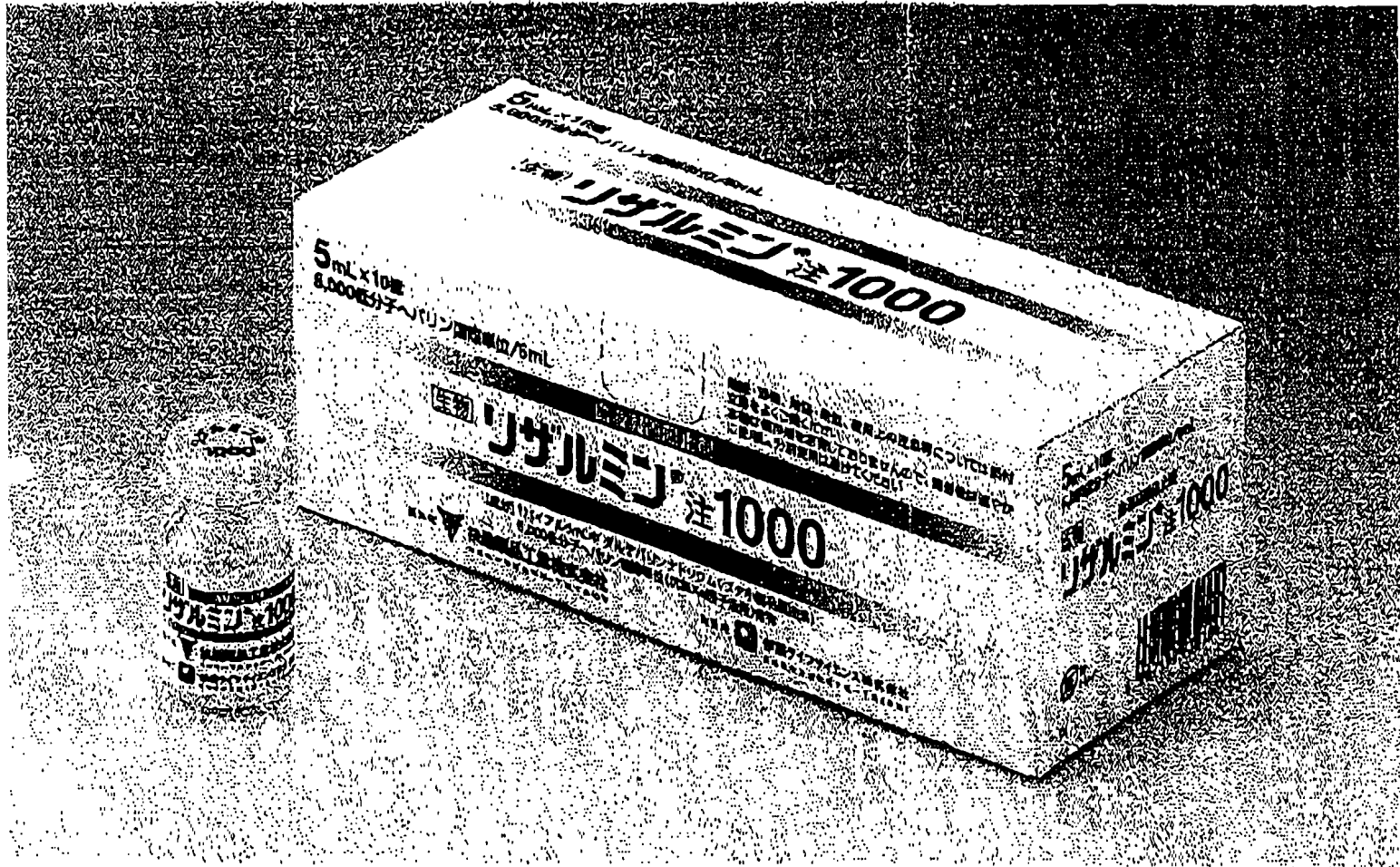
生物由来製剤  
指定医薬品

リザルミン® 注1000

新発売

RESOLMIN® INJECTION 1000

〈ダルテパリンナトリウム注射液〉



【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

- (1) 高度な出血症状を有する患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- (2) 本剤に過敏症状又は過敏症の既往歴のある患者
- (3) 重篤な肝障害又はその既往歴のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。〕

効能・効果、用法・用量、使用上の注意などは裏面のDIをごらんください。

販売元



扶桑薬品工業株式会社

大阪市中央区船場南町一丁目ノ番10号

製造元



伊藤ライフサイエンス株式会社

茨城県守谷市久保ヶ丘一丁目2番地1

2004年10月作成

## 開発の経緯

ヘパリンはその分子量が低分子領域から高分子領域(分子量5,000~20,000)まで広い分布を有する多分散の硫酸化ムコ多糖類であり、血液中でアンチトロンビンⅢ(ATⅢ)と複合体を形成し、血液凝固因子(第Ⅹa因子、第Ⅱa因子)を阻害することにより血液凝固阻止作用を発現します。

現在、ヘパリンは主に血液透析や人工心臓などの体外循環装置使用時の血液凝固防止に使用されていますが、出血の助長、脂質代謝への影響、血小板減少などの副作用が指摘されています。特に出血の助長の副作用発現には、ヘパリン(未分画ヘパリン)中の高分子領域のヘパリンによる第Ⅱa因子活性の阻害が関係しています。

Anderssonらは従来の未分画ヘパリンが第Ⅹa因子活性・第Ⅱa因子活性のいずれも阻害するのに対し、低分子ヘパリンは未分画ヘパリンに比べて第Ⅹa因子活性をより選択的に阻害することを明らかにしました。

本剤「リザルミン®注1000」は、出血助長の副作用の低減を目的として、未分画ヘパリンを化学処理して得られた低分子ヘパリン(有効成分:ダルテパリンナトリウム)です。

## 特徴

- ① 未分画ヘパリンと比較して、第Ⅹa因子活性をより選択的に阻害します。
- ② 第Ⅱa因子活性と比較して、第Ⅹa因子活性を選択的に阻害します。
- ③ 未分画ヘパリンと比較して、血漿カルシウム再加時間・活性化部分トロンボプラスチン時間(ATPP)の延長は軽度です。
- ④ 透析終了時の凝固時間の延長は軽度で、穿刺部止血時間が短縮できます。

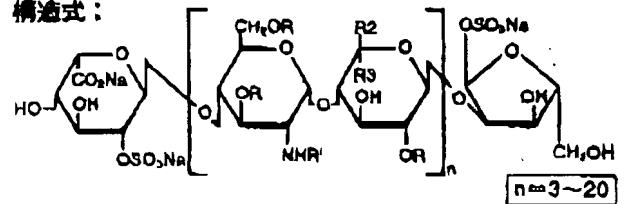
## 組成・性状

有効成分	ダルテパリンナトリウム
含量 (1瓶5mL中)	5,000低分子ヘパリン 硫酸単位 (抗第Ⅹa因子活性)
添加物 (1瓶5mL中)	等張化剤 45mg pH調整剤 適量
pH	5.0~7.5
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	0.9~1.1
性状	無色澄明の水溶性注射液

本剤の有効成分であるダルテパリンナトリウムはブタ小腸粘膜由来のヘパリンを化学的に分解し、分離・精製して得たものである。

## 有効成分に関する理化学的知見

一般名:ダルテパリンナトリウム(dalteparin sodium)  
分子量:平均相対分子量約5,000  
構造式:



R=SO<sub>2</sub>Na or H; R'=SO<sub>2</sub>Na or COCH<sub>3</sub>  
R<sub>2</sub>=H and R<sub>3</sub>=CO<sub>2</sub>Na or R<sub>2</sub>=CO<sub>2</sub>Na and R<sub>3</sub>=H

性状:ダルテパリンナトリウムは白色~帯灰褐色の粉末又は塊で、においはなく、吸湿性である。水に溶けやすく、エタノール(99.5)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

本質:ブタ小腸粘膜由来のヘパリンを重硝酸により分解した後、還元処理した解重合ヘパリンのナトリウム塩;平均相対分子量は約5,000で、硫酸エステル化の度合いは二糖当たり2~2.5である。

## 効能・効果

血液体外循環時の滞流血液の凝固防止(血液透析)

## 用法・用量

本剤を直接又は生理食塩液により希釈して投与する。

### 1. 出血性病変又は出血傾向を有しない患者の場合

通常、成人には体外循環開始時、ダルテパリンナトリウムとして15~20国際単位/kgを回路内に単回投与し、体外循環開始後は毎時7.5~10国際単位/kgを抗凝固薬注入ラインより持続注入する。

### 2. 出血性病変又は出血傾向を有する患者の場合

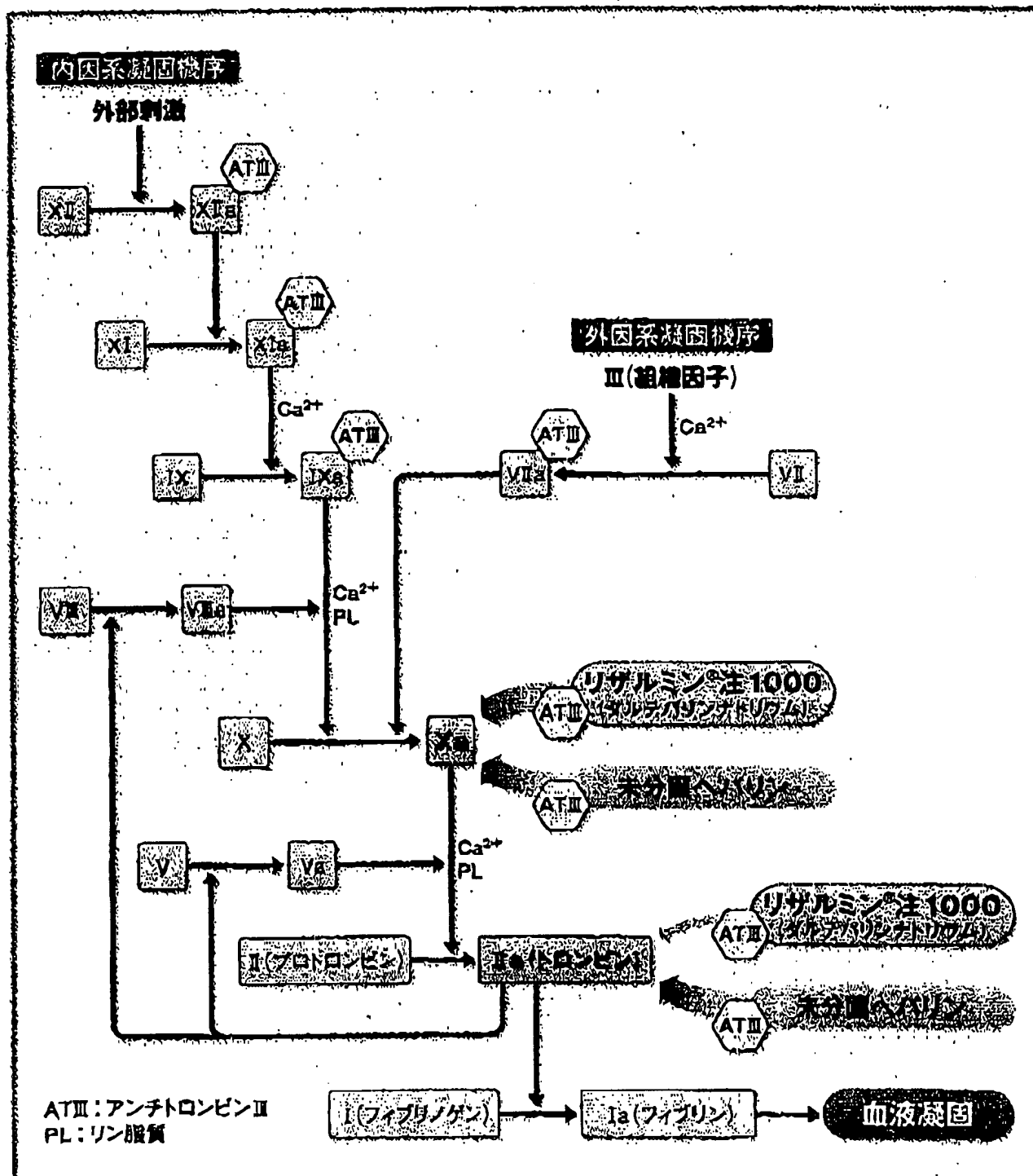
通常、成人には体外循環開始時、ダルテパリンナトリウムとして10~15国際単位/kgを回路内に単回投与し、体外循環開始後は毎時7.5国際単位/kgを抗凝固薬注入ラインより持続注入する。

使用上の注意などにつきましては、裏面のDfをごらんください。

作用機序(2)

低分子ヘパリンに分類されるリザルミン®注1000の血液凝固因子に対する阻害作用は、未分画ヘパリンと同様にアンチトロンピンⅢ(ATⅢ)と結合することにより生じます。これらの阻害作用はその分子量により変動することが確認されており、分子量の低下に伴い第Ⅱa因子の阻害作用が低くなる傾向を示します。

● 血液凝固カスケードとリザルミン®注の作用機序



ATⅢ:アンチトロンピンⅢ  
 PL:リン脂質

参考文献

- 1) Anderson, L.-O. et al.: Thromb. Res., 9, 575 (1976)
- 2) Thomas, D.F. and Merton, R.E.: Thromb. Res., 28, 343 (1982)



薬名 和名	リザルミン <sup>®</sup> 注1000	製造会社名	伊藤ライフサイエンス株式会社
薬名 洋名	RESOLMIN <sup>®</sup> INJECTION 1000	販売会社名	扶桑薬品工業株式会社
一般名	ダルテパリンナトリウム注射液	承認番号 承認年月	21600AMZ00305000 : 2004年2月
規制区分	生物由来製品、指定医薬品	薬価収載	2004年7月
日本標準 商品分類	873334	販売開始	2004年9月

**禁忌** (次の重篤には投与しないこと)  
妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の注意事項〕

**原則禁忌** (次の重篤には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)  
(1) 高度な出血症状を有する患者〔症状が悪化するおそれがある。〕  
(2) 本剤に過敏症状又は過敏症の既往歴のある患者  
(3) 重篤な肝障害又はその既往歴のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。〕

**組成・性状**

有効成分	ダルテパリンナトリウム
含量 (1mL中)	5,000単位ヘパリン国際単位 (抗Ⅹa因子活性)
塩化物 (1mL中)	等量塩化ナトリウム 45mg 注射用水 適量
pH	5.0~7.5
比重 (20℃水中に溶解した時)	0.8~1.1
性状	無色透明の水性注射液

本剤の有効成分であるダルテパリンナトリウムはブタ小腸粘膜由来のヘパリンを化学的に分解し、分離・精製して得たものである。

**2. 有効成分に関する理化学的知見**  
一般名：ダルテパリンナトリウム (dalteparin sodium)  
分子式：平均相対分子重量約5,000

**構造式：**

注：n=3~20  
R = SO<sub>3</sub>Na or H; R' = SO<sub>3</sub>Na or COO<sup>-</sup>  
R<sub>2</sub> = H and H<sub>2</sub>O = OAcMe or H<sub>2</sub>O  
R<sub>3</sub> = OAcMe and H<sub>2</sub>O = H

① 性状：ダルテパリンナトリウムは白色〜薄灰褐色の粉末又は塊で、においはなく、吸湿性である。水に溶けやすく、エタノール (99.5) 又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

② 製法：ブタ小腸粘膜由来のヘパリンを過酸化水素により分解した後、還元処理した解遊離ヘパリンのナトリウム塩と平均相対分子重量は約5,000で、硫酸エステル化の度合いは二硫酸化率2~2.5である。

**効能・効果** 血液体外循環時の凝流血塊の凝集防止 (血液透析)

**用法・用量**

本剤を直接又は生理食塩液により希釈して投与する。

1. 出血性疾患又は出血傾向を有しない患者の場合  
成人には体外循環開始時、ダルテパリンナトリウムとして15~20国際単位/kgを(回路内)に単回投与し、体外循環開始後は毎時7.5~10国際単位/kgを抗凝薬投入ラインより持続注入する。

2. 出血性疾患又は出血傾向を有する患者の場合  
通常、成人には体外循環開始時、ダルテパリンナトリウムとして10~15国際単位/kgを(回路内)に単回投与し、体外循環開始後は毎時7.5国際単位/kgを抗凝薬投入ラインより持続注入する。

**使用上の注意**

1. 重要な基本的注意  
(1) 本剤の使用にあたっては、観察を十分に行い、出血の悪化がみられた場合には投与を中止すること。  
(2) 腎臓・肝臓・肺・腸管・神経系等の副作用により、腎臓・肝臓・肺・腸管・神経系等の副作用が生じ、神経の圧迫による麻痺があらわれるおそれがある。併用する場合には神経麻痺の悪化及び症状について十分注意し、異常が認められた場合には直ちに適切な処置を行うこと。  
(3) 本剤の抗凝作用を急激に中和する必要がある場合にはプロタミンを投与する。プロタミン1mgは本剤の100国際単位の効果を中和する。

2. 相互作用  
他の薬剤との相互作用は、可能なすべての組合せについて検討されているわけではない。抗凝薬療法中に新たに他剤を併用したり、休薬する場合には、薬剤師の助言に従うこと。  
併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名	相互作用/併用方法	備考/危険因子
抗凝薬 ヘパリンナトリウム ワルファリン 血小小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン ジピリダゼン <sup>®</sup> 等	出血傾向が増加するおそれがある。	併用時に抗凝薬作用が増加する。
プロトキサクリン系抗生物質 マクロライド系抗生物質 ジギタリス製剤	本剤の作用が増強するおそれがある。	併用不可

3. 副作用  
本剤は使用成績観察等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。  
(1) 重大な副作用  
① ショック (頻度不明) : ショックが起こることがある。呼吸困難、浮腫等のアナフィラキシー様症状を伴うことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、血圧の維持、体位の補正、吸気道の確保等の適切な処置を行うこと。  
② 出血 (頻度不明) : 脳内出血、消化管出血等の重篤な出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、出血又は出血の悪化等異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。血液凝固因子が著しく低下し、抗凝薬作用を急激に中和する場合は、凝固プロタミンを投与すること。  
③ 血小板減少 (頻度不明) : 血小板減少があらわれることがあるので血小板数を測定し、著明な減少が認められた場合には投与を中止すること。  
④ 血栓症 (頻度不明) : 著明な血小板減少とそれに伴う血栓症の発症が報告されている。  
(2) その他の副作用

項目	頻度不明
血液検査	ALT (AST)の上昇、AST (ALT)の上昇、ALPの上昇
尿検査	血尿、尿糖不尿

注：このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

4. 高齢者への投与  
特に高齢者では生理機能が低下しているため慎重に投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与  
(1) 妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕  
(2) 産婦：投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験 (ラット) で、乳汁中へ移行することが確認されている。〕

6. 小児等への投与  
小児等に対する安全性は確立していない (使用経験がない)。

7. 適用上の注意  
(1) 調製時：本剤は、抗ヒスタミン剤と混合するとおそれ、副作用を生じるおそれがあるため、混注は避けること。  
(2) 使用時：保存剤を添加していないので、残液を保存しないこと。

8. その他の注意  
(1) 動物実験での反復投与試験 (ラット) において高用量で対照薬 (ヘパリン) に比べて腎臓の増大がみられたとの報告がある。  
(2) 体外透析患者では、透析剤の止血を確保してから投与すること。

**薬効薬理**

1. 血液凝固防止作用  
本剤は、ヒト血液において第Ⅹa因子の活性化を阻害する。本剤の活性部分トロンボプラスチン時間 (APTT) の延長はヘパリンナトリウム製剤に比して軽度である。

2. 作用機序  
低分子ヘパリンに分類される本剤の血液凝固因子に対する阻害作用は、ヘパリンナトリウムと同様にアンチトロンビンⅢ (ATⅢ) と結合することにより生じる。これらの阻害作用はその分子重により変動することが確認されており、分子量の低下に伴い第Ⅹa因子の阻害作用が低くなる傾向を示す。ヘパリンナトリウム (平均分子量 約15,000) がATⅢを介して第Ⅹa因子の活性化を阻害するのに対し、本剤 (ダルテパリンナトリウム) は第Ⅹa因子の阻害作用はヘパリンナトリウムと同様である。

**取扱い上の注意**

貯 蔵：室温保存  
使用期限：密封、外箱に表記 (使用期限内であった場合、開封後はなるべく速やかに使用すること)。  
注 意：本剤は使用期限を定めていないので、分別使用に注意すること。

**包 装**

5,000単位ヘパリン国際単位 5mL 10瓶