

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

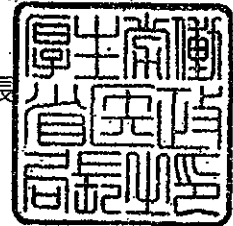
医政発第0414006号

薬食発第0414001号

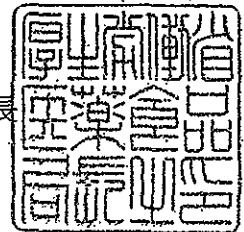
平成20年4月14日

各都道府県知事 殿

厚生労働省医政局長



厚生労働省医薬食品局長



#### 医薬品等の品質の確保及び安定供給について

先般、米国においてヘパリンナトリウム製剤に係る重篤なアレルギー反応等の副作用報告の急増が認められ、自主回収が行われたことを受け、我が国においても、当該原薬の製造所の一部が重複するものについて、予防的な対応として、関係製剤の自主回収（クラスII）が行われているところです。

医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器（以下「医薬品等」という。）については、その特性から、品質に問題がある場合には患者の生命及び健康に重大な影響を及ぼし、また、医薬品及び医療機器については、供給が滞ることにより医療上支障が生じる可能性が高いことから、下記の点について貴管下関係業者について指導等お願いいたします。

記

## 1. 医薬品等及びその原材料の品質の再点検について

品質に問題がある医薬品等によって健康被害が発生することを防ぐため、医薬品等の製造販売業者は、医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質管理の基準に関する省令（平成16年厚生労働省令第136号）等に基づき、品質管理業務を実施することとされているが、改めて、その取り扱っている医薬品等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、速やかに点検すること。なお、薬事法（昭和35年法律第145号）第14条の1第1項に規定する原薬等登録原簿に登録を受けた原薬等登録業者についても、その他の製造業者等と同様に、製造販売業者による管理監督の対象であることに留意すること。

## 2. 医薬品及び医療機器の安定供給について

医薬品及び医療機器の安定供給の確保の観点から、その製造に使用する原材料につき、調達先の複数確保、備蓄の推進等の必要な対応を講じることにより、緊急の場合においても、医療現場への供給が滞る事態が生じることがないように適切に対処すること。

事 務 連 絡  
平成20年4月14日

各都道府県衛生主管部（局）薬務主管課 御中

厚生労働省医薬食品局  
監視指導・麻薬対策課  
安 全 対 策 課

#### 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

先般、米国FDA等により、米国において、昨年12月以降、米国バクスター社製ヘパリン製剤投与後にアレルギー等の重篤な副作用の発生の増加が認められ、当該事象の原因は調査中であるものの、ヘパリンナトリウム製剤に使用される原薬（以下「ヘパリン原薬」という。）中に、通常ヘパリン原薬に含まれていない不純物としてヘパリン様物質の混入が確認されたこと等が公表された。

これを受け、我が国においては、本年3月10日に、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（以下「ヘパリン製剤等」という。）の製造販売業者に対してヘパリン製剤等の品質確保及び安全性に関する情報の収集・提供の徹底のため、適切な措置を採るよう指示したところである。

今般、諸外国においても、ヘパリン原薬へのヘパリン様物質の混入が相次いで報告されている状況を考慮し、ヘパリン製剤等以外のヘパリンナトリウム及びヘパリンカルシウムを原料又は材料（添加剤等として製造工程において使用されるものを含む。以下同じ。）として使用する医薬品及び医療機器（以下「ヘパリン使用医薬品・医療機器」という。）についても、その品質確保及び安全性に関する情報の収集・提供の徹底のため、下記のとおり適切な措置をとることについて、貴管下製造販売業者を指導されるようお願いいたします。

#### 記

##### 1. ヘパリン使用医薬品・医療機器の確認

ヘパリン使用医薬品・医療機器の製造販売業者は、該当するヘパリン使用医薬品・医療機器の一般的名称、販売名、承認番号、製造販売業者名、担当部署名、担当者氏名、電話番号、FAX番号、メールアドレス及びその他必要な事項を本年5月末日までに監視指

導・麻薬対策課へ報告すること。

## 2. ヘパリン使用医薬品・医療機器の品質確保の徹底

ヘパリン使用医薬品・医療機器に係る製造販売業者又は製造業者は次に掲げる事項を実施し、製品の品質の確保を図ること。

(1) ヘパリン使用医薬品・医療機器に原料又は材料として使用するヘパリンナトリウム及びヘパリンカルシウム（以下「原料ヘパリン」という。）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、原薬製造施設等を把握すること。

(2) 原料ヘパリン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、原材料の品質管理を含め、その適合状況を確認すること。また、その結果に応じ、必要により適切な措置を講ずること。

(3) ヘパリン使用医薬品・医療機器の製造にあたっては、出荷前に、承認書等で規定される事項の確認に加え、ヘパリン様物質の混入がないことを適切な試験検査によって確認すること。ヘパリン様物質に関する試験検査については、当面、米国FDAが公表した試験検査方法を参考とすること。万一、当該物質の混入などの異常が認められた場合には、出荷停止・自主回収等の措置をとるとともに、速やかにその旨を監視指導・麻薬対策課へ報告すること。

既に出荷済みの製品についても、有効期間及び市場流通状況を勘案し、全ての保存サンプルを検査する等品質の確認を行うこと。

(参考)

米国FDAのHP

<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/heparin/default.htm>

<http://www.fda.gov/cdrh/safety/heparin-notice.html>

## 3. 安全性に関する情報の収集・提供の徹底

米国においてヘパリン製剤等によるアレルギー等の重篤な副作用が発生していることにかんがみ、ヘパリン使用医薬品・医療機器（医薬品については、ヘパリンナトリウム又はヘパリンカルシウム等が添加剤として配合されているものに限り、また、外用剤及び体外診断用医薬品を除く。）についても、アレルギー等の副作用に十分注意して使用するよう医療関係者に情報提供し、注意の喚起を図ること。また、副作用等の情報の収集に努め、アレルギー等の副作用の発現やその発生傾向の変化が認められた場合には、薬事法に基づく副作用等報告を行うとともに、当分の間、当該報告の前に第一報として、速やかに独立行政法人医薬品医療機器総合機構安全部へFAXにより報告すること。

以上

# 医薬品・医療機器等 安全性情報

Pharmaceuticals  
and  
Medical Devices  
Safety Information

No. 247

## 目次

1. 使用上の注意の改訂について (その197)	
カルバマゼピン他 (3件) .....	3
2. 市販直後調査の対象品目一覧 .....	5
(参考資料)	
ヘパリンナトリウム製剤等について .....	7

この医薬品・医療機器等安全性情報は、厚生労働省において収集された副作用等の情報をもとに、医薬品・医療機器等のより安全な使用に役立てていただくために、医療関係者に対して情報提供されるものです。  
医薬品・医療機器等安全性情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ  
(<http://www.info.pmda.go.jp/>) 又は厚生労働省ホームページ (<http://www.mhlw.go.jp/>) から入手可能です。

平成20年(2008年)6月

厚生労働省医薬食品局

●連絡先

☎100-8916 東京都千代田区霞が関1-2-2

厚生労働省医薬食品局安全対策課

☎

03-3595-2435 (直通)

03-5253-1111 (内線) 2755, 2753, 2751

(Fax) 03-3508-4364

## ヘパリンナトリウム製剤等について

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（平成20年4月22日開催）における「ヘパリンナトリウム製剤等について」の検討結果等の概要を紹介します。なお、検討結果等の「全文」及び当該調査会の資料は、厚生労働省ホームページ（<http://www.mhlw.go.jp/>）に掲載していますので、こちらも併せて御参照ください。

## ヘパリンナトリウム製剤等について

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、レビパリンナトリウム製剤及びエノキサパリンナトリウム製剤（以下「ヘパリンナトリウム製剤等」という。）については、我が国においてはこれまで副作用発生の増加は認められておらず、また、これまでに国内で出荷された製剤に使用された精製ヘパリンからは不純物（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との報告を受けた。

米国等におけるアレルギー等の副作用発生増加の原因は現時点においては解明されていないが、ヘパリンナトリウム製剤等は救命的な目的に使用される等医療上重要な医薬品であることに鑑み、当調査会は、ヘパリンナトリウム製剤等について、当面の間、以下の対応をとることが適当であると考えます。

### 1. 品質管理の徹底について

(1) 厚生労働省は製造販売業者等に対して、ヘパリンナトリウム製剤等の品質管理の徹底を図るよう、以下のとおり改めて指導すること。

ア. 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、速やかに点検すること。

イ. 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こと。



(2) 厚生労働省は、欧米の規制当局と連携しつつ、国立医薬品食品衛生研究所の協力も得て、上記(1)イ.の試験検査方法について、製造販売業者に対し、適切な指導を行うこと。

## 2. 安全性に関する情報の収集・提供の徹底について

厚生労働省は製造販売業者に対して、上記1.(1)イ.により確認されたヘパリンナトリウム製剤等について、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とともに、副作用等の情報の収集について徹底を図るよう、改めて指導すること。また、関係学会等の協力も得て、注意喚起に努めること。

- ・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。
- ・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。

3. 厚生労働省は、引き続き、ヘパリンナトリウム製剤等に関する国内外の品質・安全性に関する情報の収集に努め、必要に応じ、迅速かつ適切な対応をとること。

医療機器回収の概要  
(クラス II)

1. 一般名及び販売名

- (1) 一般的名称：ヘパリン使用人工心肺用回路システム  
販売名：カメーダカスタムパック
- (2) 一般的名称：ヘパリン使用大腿動静脈カニューレ  
販売名：カニューレ (CBAS)

2. 対象ロット、数量及び出荷時期

(1) カメーダカスタムパック

対象型番	製造番号	数量
CB1Y06R14	9872639	2
CB1Z42R15	9568381	1
CB1Z69R12	9805685	2
CB1Z69R12	9819156	1
CB1Z85R16	9816273	1
CB2K59R8	9816253	1
CB2K59R8	9819175	1
CB3E29R5	9819173	2
CB4F32R3	9819157	6
CB4F32R3	9819650	5
CB4F32R3	9867648	4
小計	26 個	

(2) カニューレ (CBAS)

対象型番	製造番号	数量
CB96535-015	9890940	2
CB96345-023	9890955	4
CB96345-029	9866550	3
小計	9 個	

合計 35 個

平成 20 年 2 月 4 日～平成 20 年 4 月 28 日

3. 製造販売業者等名称

製造販売業者の名称 : 日本メドトロニック株式会社  
製造販売業者の所在地 : 東京都港区東新橋 2-14-1 コモディオ汐留 5 階  
許可の種類 : 第一種医療機器製造販売業  
許可番号 : 13B1X00261  
輸入先製造元 : Medtronic, Inc. (米国)

#### 4. 回収理由

ヘパリン原材料供給元からの報告により、弊社ヘパリンコーティングに使用した原材料のヘパリンの一部に、微量（1.6～2.2%）の不純物（高度に硫酸化されたコンドロイチン硫酸）が混入していたことが判明しました。このため、弊社では該当する原材料を用いて製造された製品について、自主的に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

米国では、アレルギー反応等の副作用報告の急増が認められたヘパリンナトリウム製剤においては、原料に用いられた精製ヘパリンに不純物（高度に硫酸化されたコンドロイチン硫酸）の混入が認められたことが報告されております。米国における副作用は、主としてポーラス投与（注）を受けた患者において報告されております。また、不純物（高度に硫酸化されたコンドロイチン硫酸）と副作用との関係は現在米国において基礎試験等により確認中です。

（ポーラス投与：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）

しかしながら、回収対象製品に施されたカメーダヘパリンコーティングは、

- ・ コーティングの際に使用するヘパリンの量が比較的少量であること。
- ・ ヘパリン分子のアルデヒド基をコーティング基材のアミノ基に末端共有結合させることでヘパリン分子を固定した非溶出性のコーティング表面技術であり、使用時に高度に硫酸化されたコンドロイチン硫酸が溶出する可能性は極めて低いこと。
- ・ 製造過程において、原材料ヘパリンを含む薬液の灌流が行われた後、精製水によって十分な洗浄処理が行われるため、原材料ヘパリンに混入した高度に硫酸化されたコンドロイチン硫酸が残留しないこと

等から、重篤な副作用を招く可能性はないものと思われまます。

尚、これまでに国内外において当該事象による健康被害報告は受けておりません。

#### 6. 回収開始年月日

平成20年5月8日（情報提供開始）

#### 7. 効能・効果又は用途等

本品は、開心術または心肺補助の際に、体外循環用回路として使用、もしくは、体外循環の際に、脱血、送血の目的で使用する。

#### 8. その他

当該品を納入しました16施設はすべて特定されておりますので、文書にて通知のうえ回収をおこないます。

#### 9. 担当者及び連絡先

担当者：CVプラザ外統括部 品質保証グループ 浅野 正明

連絡先：日本メドトロニック株式会社 東京オペレーションセンター

東京都大田区平和島3-5-1 株式会社ヤマタネ東京団地倉庫B棟2階

電話番号：03-6404-3161

FAX 番号：03-6404-3160