

血液凝固阻止剤

* ツイストルアー
ポリエチレンボトル

ヘパリンNa透析用250単位/mL「NS」20mL

生物由来製品
処方箋医薬品（注意—医師等の
処方箋により使用すること）

Heparin Na 250 Units/mL “NS” 20mL for Dialysis

承認番号	22100AMX01264000
薬価収載	2009年9月
販売開始	2009年9月

貯 法：室温保存
使用期限：3年（外箱に記載）

（ヘパリンナトリウム製剤）

【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. 出血している患者
血小板減少性紫斑病、血管障害による出血傾向、血友病その他の血液凝固障害（汎発性血管内血液凝固症候群（DIC）を除く。）、月経期間中、手術時、消化管潰瘍、尿路出血、喀血、流産・分娩直後等性器出血を伴う妊産婦、頭蓋内出血の疑いのある患者等〔出血を助長することがあり、ときには致命的になるおそれがある。〕
2. 出血する可能性のある患者
内臓腫瘍、消化管の憩室炎、大腸炎、亜急性細菌性心内膜炎、重症高血圧症、重症糖尿病の患者等〔血管や内臓の障害箇所に出血が起こるおそれがある。〕
3. 重篤な肝障害のある患者〔凝固因子やアンチトロンビンⅢの産生が低下していることがあるので、本剤の作用が変動（増強又は減弱）するおそれがある。〕
4. 重篤な腎障害のある患者〔排泄が障害され、本剤の作用が持続するおそれがある。〕
5. 中枢神経系の手術又は外傷後日の浅い患者〔出血を助長することがあり、ときには致命的になることもある。〕
6. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
7. ヘパリン起因性血小板減少症（HIT：heparin-induced thrombocytopenia）の既往歴のある患者〔HITが発現しやすいと考えられる。〕（「重要な基本的注意」(5)及び「その他の注意」(3)の項参照）

るおそれがある。併用する場合には神経障害の徴候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) 急に投与を中止した場合、血栓を生じるおそれがあるので徐々に減量すること。

(4) 本剤の抗凝固作用を急速に中和する必要がある場合にはプロタミン硫酸塩を投与すること（特に血液透析、人工心肺による血液体外循環終了時に中和する場合には反跳性の出血があらわれることがある）。

(5) 本剤投与後にヘパリン起因性血小板減少症（HIT：heparin-induced thrombocytopenia）があらわれることがある。HITはヘパリン—血小板第4因子複合体に対する自己抗体（HIT抗体）の出現による免疫学的機序を介した病態であり、血小板減少と重篤な血栓症（脳梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症等）を伴うことが知られている。本剤投与後は血小板数を測定し、血小板数の著明な減少や血栓症を疑わせる異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、投与終了数週間後に、HITが遅延して発現したとの報告もある（「重大な副作用」(3)の項参照）。

2. 相互作用

他の薬剤との相互作用は、可能な全ての組み合わせについて検討されているわけではない。抗凝血療法施行中に新たに他剤を併用したり、休薬する場合には、凝血能の変動に注意すること。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝血剤	本剤の作用が出血傾向を増強するおそれがある。	本剤の抗凝血作用と血液凝固因子の生合成阻害作用により相加的に出血傾向が増強される。
血栓溶解剤 ウロキナーゼ t-PA製剤等		本剤の抗凝血作用とフィブリン溶解作用により相加的に出血傾向が増強される。
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン ジピリダモール チクロピジン硫酸塩等		本剤の抗凝血作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。
テトラサイクリン系抗生物質 強心配糖体 ジギタリス製剤 ニトログリセリン製剤	本剤の作用が減弱するおそれがある。	機序不明
** 筋弛緩回復剤 スガマデクスナトリウム	本剤の抗凝固作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を観察するとともに血液凝固に関する検査値に注意すること。	作用機序は不明であるが、スガマデクスナトリウム4mg/kgと抗凝固剤の併用中に活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）又はプロトロンビン時間（PT）の軽度で一過性の延長が認められている。

【組成・性状】

販売名	ヘパリンNa透析用250単位/mL「NS」20mL
容量	1管20mL
有効成分・含量（1管中）	日本薬局方ヘパリンナトリウム（ブタの腸粘膜由来）5,000ヘパリン単位
添加物（1管中）	クエン酸ナトリウム水和物、等張化剤、pH調整剤
性状	無色～淡黄色澄明の液
pH	6.0～7.6
浸透圧比	0.9～1.1（生理食塩液に対する比）

本剤は、ポリエチレン容器に充填した水性注射剤である。

【効能・効果】

血液透析の体外循環装置使用時の血液凝固の防止

【用法・用量】

本剤は通常下記の投与方法によって投与されるが、それらは症例又は適応領域、目的によって決定される。

通常本剤投与後、全血凝固時間（Lee-White法）又は全血活性化部分トロンボプラスチン時間（WBAPTT）が正常値の2～3倍になるように年齢、症状に応じて適宜用量をコントロールする。

体外循環時（血液透析）における使用方法

人工腎では各患者の適切な使用量を透析前に各々のヘパリン感受性試験の結果に基づいて算出するが、全身ヘパリン化法の場合、通常透析開始に先だって、1,000～3,000単位を投与し、透析開始後は、1時間当り500～1,500単位を持続的に、又は1時間毎に500～1,500単位を間歇的に追加する。局所ヘパリン化法の場合、1時間当り1,500～2,500単位を持続注入し、体内灌流時にプロタミン硫酸塩で中和する。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- (1) 血液凝固能検査等出血管理を十分に行いつつ使用すること。
- (2) 脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等との併用により、穿刺部位に血腫が生じ、神経の圧迫による麻痺があらわれ

3. 副作用

本剤は使用成績調査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（頻度不明）

- ** 1) ショック、アナフィラキシー：ショック、アナフィラキシーが起こることがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、意識低下、呼吸困難、チアノーゼ、蕁麻疹等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) **出血**：脳出血、消化管出血、肺出血、硬膜外血腫、後腹膜血腫、腹腔内出血、術後出血、刺入部出血等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、異常が認められた場合には本剤を減量又は中止し、適切な処置を行うこと。なお、血液凝固能が著しく低下し、抗凝血作用を急速に中和する必要がある場合には、プロタミン硫酸塩を投与する。

3) **血小板減少、HIT等に伴う血小板減少・血栓症**：本剤投与後に著明な血小板減少があらわれることがある。ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）の場合は、著明な血小板減少と脳梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症等の血栓症やシャント閉塞、回路内閉塞等を伴う。本剤投与後は血小板数を測定し、血小板数の著明な減少や血栓症を疑わせる異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) **その他の副作用**

	頻度不明
過敏症 ^{注)}	痒痒感、蕁麻疹、悪寒、発熱、鼻炎、気管支喘息、流涙等
皮膚	脱毛、白斑、出血性壊死等
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等
長期投与	長期投与により、骨粗鬆症、低アルドステロン症
投与部位	皮下又は筋肉内注射により、局所の疼痛性血腫

注) このような場合には投与を中止すること。

4. **高齢者への投与**

高齢者では出血の危険性が高まるおそれがあるので、慎重に投与すること。

5. **妊婦、産婦、授乳婦等への投与**

妊娠中の投与に関する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

6. **適用上の注意**

(1) **調製時**：本剤は、抗ヒスタミン剤と試験管内で混合すると反応し沈殿を生じることがあるので、混注は避けること。

(2) **投与前**：

- 1) 投与に際しては、感染に対する配慮をすること（患者の皮膚や器具消毒）。
- 2) 開封後直ちに使用し、残液は決して使用しないこと。

7. **その他の注意**

- (1) 外来透析患者では、穿刺部の止血を確認してから帰宅させること。
- (2) コレステロール結晶塞栓症（CCE）は、大動脈内に存在する粥状硬化巣が崩壊・流失し、微細なコレステロール結晶が全身臓器の塞栓を起こすことによって発症するとされており、その主な原因は血管内カテーテル操作であるとされているが、ヘパリン等の抗凝固療法が誘因となり発症することも報告されている。
- (3) HIT発現時に出現するHIT抗体は100日程度で消失～低下するとの報告がある（「原則禁忌」7. 及び「重要な基本的注意」(5)の項参照）。

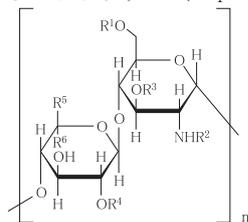
*【薬効薬理】¹⁾

ヘパリンナトリウムは抗凝血薬である。血液凝固系には第Ⅰから第Ⅹまでの血液凝固因子やプレカリクレイン、高分子キノーゲンなどが働いているが、多くの因子がこれらを調節している。これらの調節因子のうち、アンチトロンビンⅢ（ATⅢ）がヘパリンにより活性化され、トロンビンをはじめ第Ⅸa～Ⅹa因子及びカリクレインを阻害することによって、血液凝固を抑制する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ヘパリンナトリウム（Heparin Sodium）

* 構造式：



R¹, R³, R⁴ = SO₃Na 又はH

R² = SO₃Na 又は

R⁵ = CO₂Na, R⁶ = H

又は R⁵ = H, R⁶ = CO₂Na

性状：本品は白色～帯灰褐色の粉末又は粒で、においはない。水にやや溶けやすく、エタノール（95）又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。本品は吸湿性である。

【取扱い上の注意】

安定性試験²⁾

ヘパリンNa透析用250単位/mL「NS」20mLは、最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度75%、6ヵ月）の結果、室温保存において3年間安定であることが推測された。また、最終包装製品を用いた長期保存試験（室温保存、3年）の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、室温保存における3年間の安定性が確認された。

*【包装】

ヘパリンNa透析用250単位/mL「NS」20mL
（ツイストルアーポリエチレンボトル） 50管

【主要文献】

- *1) 第十六改正日本薬局方解説書、C-4472、廣川書店（2011）
- *2) 日新製薬株式会社 社内資料：安定性に関する資料

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。
日新製薬株式会社 安全管理部
〒994-0069 山形県天童市清池東二丁目3番1号
TEL 023-655-2131 FAX 023-655-3419
E-mail : d-info@yg-nissin.co.jp

ポリエチレン容器の使用方法

①ポリエチレン容器の結合部分をねじって切り離して下さい。

②頭部をねじ切して下さい。

③注射筒をセットし、直接吸引することもできます。吸引しにくい場合は、容器を押して下さい。

製造販売元

日新製薬株式会社

山形県天童市清池東二丁目3番1号