

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2013 に準拠して作成

血液凝固阻止剤

ダルテパリン Na 静注 2500 単位/10mL シリンジ「ニプロ」
ダルテパリン Na 静注 3000 単位/12mL シリンジ「ニプロ」
ダルテパリン Na 静注 4000 単位/16mL シリンジ「ニプロ」
ダルテパリン Na 静注 5000 単位/20mL シリンジ「ニプロ」
DALTEPARIN SODIUM INTRAVENOUS SYRINGE

剤 形	水性注射剤
製 剤 の 規 制 区 分	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）
規 格 ・ 含 量	ダルテパリン Na 静注 2500 単位/10mL シリンジ「ニプロ」 1 シリンジ中、ダルテパリンナトリウム(ブタ小腸粘膜由来)2,500 低分子ヘパリン国際単位を含む ダルテパリン Na 静注 3000 単位/12mL シリンジ「ニプロ」 1 シリンジ中、ダルテパリンナトリウム(ブタ小腸粘膜由来)3,000 低分子ヘパリン国際単位を含む ダルテパリン Na 静注 4000 単位/16mL シリンジ「ニプロ」 1 シリンジ中、ダルテパリンナトリウム(ブタ小腸粘膜由来)4,000 低分子ヘパリン国際単位を含む ダルテパリン Na 静注 5000 単位/20mL シリンジ「ニプロ」 1 シリンジ中、ダルテパリンナトリウム(ブタ小腸粘膜由来)5,000 低分子ヘパリン国際単位を含む
一 般 名	和名：ダルテパリンナトリウム 洋名：Dalteparin Sodium
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2010年1月15日 薬価基準収載年月日：2010年5月28日 発売年月日：2010年5月28日
開 発 ・ 製 造 販 売 (輸 入) ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売：ニプロ株式会社
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	
問 い 合 わ せ 窓 口	ニプロ株式会社 企画開発技術事業部 第二商品開発営業部 TEL:06-6373-0092 FAX:06-6373-1581 医療関係者向けホームページ http://www.nipro.co.jp/

本 I F は 2015 年 2 月 改 訂 の 添 付 文 書 の 記 載 に 基 づ き 作 成 し た。

最新の添付文書情報は、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>

にてご確認ください。

I F利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、I Fと略す）の位置付け並びにI F記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてI F記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてI F記載要領2008が策定された。

I F記載要領2008では、I Fを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-I F）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-I Fが提供されることとなった。

最新版のe-I Fは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-I Fを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-I Fの情報を検討する組織を設置して、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、I F記載要領の一部改訂を行いI F記載要領2013として公表する運びとなった。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

〔I Fの様式〕

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②I F記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「I F利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[I Fの作成]

- ①I Fは原則として製剤の投与経路別（内用剤，注射剤，外用剤）に作成される。
- ②I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのI Fの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの，製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下，「I F記載要領2013」と略す）により作成されたI Fは，電子媒体での提供を基本とし，必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[I Fの発行]

- ①「I F記載要領2013」は，平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については，「I F記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂，再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ，記載すべき内容が大きく変わった場合にはI Fが改訂される。

3. I Fの利用にあたって

「I F記載要領2013」においては，PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は，電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のI Fについては，医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが，I Fの原点を踏まえ，医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ，I Fの利用性を高める必要がある。また，随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては，I Fが改訂されるまでの間は，当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等，あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに，I Fの使用にあたっては，最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり，その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし，薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により，製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。I Fは日病薬の記載要領を受けて，当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから，記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は，I Fがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり，インターネットでの公開等も踏まえ，薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名 2
2. 一般名 2
3. 構造式又は示性式 2
4. 分子式及び分子量 2
5. 化学名（命名法） 2
6. 慣用名，別名，略号，記号番号 2
7. CAS 登録番号 2

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 3
2. 有効成分の各種条件下における安定性 3
3. 有効成分の確認試験法 3
4. 有効成分の定量法 4

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 5
2. 製剤の組成 5.6
3. 注射剤の調製法 6
4. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意 6
5. 製剤の各種条件下における安定性 6.7
6. 溶解後の安定性 7
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 7
8. 生物学的試験法 7
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 7
10. 製剤中の有効成分の定量法 7
11. 力価 7
12. 混入する可能性のある夾雑物 7
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 7
14. その他 7

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 8
2. 用法及び用量 8
3. 臨床成績 8.9

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 10
2. 薬理作用 10

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 11
2. 薬物速度論的パラメータ 11
3. 吸収 11
4. 分布 12
5. 代謝 12
6. 排泄 12
7. トランスポーターに関する情報 12
8. 透析等による除去率 12

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由 13
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） 13
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 13
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 13
5. 慎重投与内容とその理由 13
6. 重要な基本的注意とその理由及び
処置方法 14
7. 相互作用 14
8. 副作用 15.16
9. 高齢者への投与 16
10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 16
11. 小児等への投与 16
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 16
13. 過量投与 17
14. 適用上の注意 17
15. その他の注意 17
16. その他 17

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 18
2. 毒性試験 18

X. 管理的事項に関する項目		14. 再審査期間	22
1. 規制区分	19	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	22
2. 有効期間又は使用期限	19	16. 各種コード	22
3. 貯法・保存条件	19	17. 保険給付上の注意	22
4. 薬剤取扱い上の注意点	20		
5. 承認条件等	20	XI. 文献	
6. 包装	20	1. 引用文献	23
7. 容器の材質	21	2. その他の参考文献	23
8. 同一成分・同効薬	21		
9. 国際誕生年月日	21	XII. 参考資料	
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	21	1. 主な外国での発売状況	24
11. 薬価基準収載年月日	21	2. 海外における臨床支援情報	24
12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	22		
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及び その内容	22	XIII. 備考	
		その他の関連資料	25

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

血液透析療法では、体外循環時の血液凝固を阻止するために、血液凝固阻止剤が使用されている。この血液凝固阻止剤は透析監視装置に取り付けられたシリンジポンプによって、持続注入されている。

そのため、アンプルやバイアルに入った薬剤をシリンジに詰め替える煩雑な調製作業が必要であるが、細菌汚染や異物混入の可能性、針刺し事故等の可能性は否定できない。このような状況を踏まえ、血液凝固阻止剤として繁用されているヘパリンナトリウム注射液をシリンジ形態にキット化した、ヘパリンNa透析用500単位/mLシリンジ10mL「NP」及びヘパリンNa透析用500単位/mLシリンジ20mL「NP」を既に上市している。

しかしながら従来のヘパリンは抗第Ⅱa因子活性が高いために出血助長の危険性がある。そこでヘパリンに比べ抗第Ⅱa因子活性が低く、凝固時間の延長が軽度な血液凝固阻止剤として、ダルテパリンNa静注2500単位/10mLシリンジ「ニプロ」、ダルテパリンNa静注3000単位/12mLシリンジ「ニプロ」、ダルテパリンNa静注4000単位/16mLシリンジ「ニプロ」及びダルテパリンNa静注5000単位/20mLシリンジ「ニプロ」を開発した。

2010年1月にニプロファーマ(株)が製造販売承認を取得し、2014年2月にニプロ(株)が承継した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 従来のヘパリンに比べ抗第Ⅱa因子活性が低く、第Ⅸa因子活性を選択的に阻害する。
- 全血凝固時間および活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)の延長は軽度である。
- 出血性病変又は出血傾向を有する患者に投与することができる。

またキット製剤として以下の特性を持つ。

- 細菌汚染・異物混入の危険性の軽減
- 調製時の過誤の可能性の軽減
- 調製作業時間・労力負担の軽減
- 調製に必要な器材の削減
- 緊急時の迅速な対応
- 調製者の安全性の確保

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

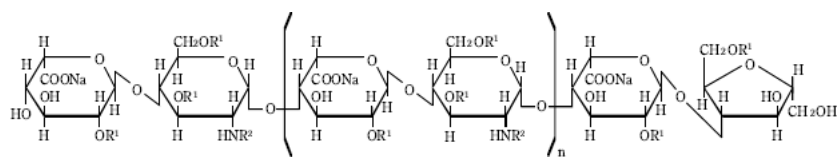
- (1) 和 名 : ダルテパリン Na 静注 2500 単位/10mL シリンジ「ニプロ」
ダルテパリン Na 静注 3000 単位/12mL シリンジ「ニプロ」
ダルテパリン Na 静注 4000 単位/16mL シリンジ「ニプロ」
ダルテパリン Na 静注 5000 単位/20mL シリンジ「ニプロ」
- (2) 洋 名 : DALTEPARIN SODIUM INTRAVENOUS SYRINGE
- (3) 名称の由来 : 特になし

2. 一般名

- (1) 和 名 (命名法) : ダルテパリンナトリウム (JAN)
- (2) 洋 名 (命名法) : Dalteparin Sodium (INN)
- (3) ステム : 低分子量ヘパリンを含むヘパリン誘導体 : -pari

3. 構造式又は示性式

健康なブタの小腸粘膜由来のヘパリンを亜硝酸分解して得た解重合ヘパリンのナトリウム塩である。



$R^1 = \text{H or } \text{SO}_3\text{Na}$

$R^2 = \text{COCH}_3 \text{ or } \text{SO}_3\text{Na}$

$n = 2 \sim 19$

4. 分子式及び分子量

分子式 : 該当しない

分子量 : 平均分子量 4,400~5,600

5. 化学名 (命名法)

該当しない (IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

該当しない

7. CAS 登録番号

ヘパリンナトリウム : 9041-08-1

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～帯灰褐色の粉末又は塊である。

(2) 溶解性

水に溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

吸湿性である。

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点

該当しない。

(5) 酸塩基解離定数

該当しない。

(6) 分配係数

該当しない。

(7) その他の主な示性値

本品 0.2g を水 20mL に溶かした液の pH は 6.0～7.5 である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

(1) ムコ多糖

本品の水溶液(1→20)0.1mL を、トルイジンブルーO 溶液(1→100000)10mL に加えて振り混ぜるとき、液の色は青色から、直ちに紫色に変わる。

(2) ナトリウム塩

本品の水溶液(1→20)はナトリウム塩の定性反応を呈する。

4. 有効成分の定量法

抗第Xa因子活性

本品の抗第Xa因子活性表示単位に従い、その適量を精密に量り、トリス緩衝液(pH8.4)に溶かし、その1mL中に約0.06低分子ヘパリン国際単位(抗第Xa因子活性)を含むように調製する。この液0.2mLをプラスチック製試験管に正確にとり、アンチトロンビンⅢ試液0.1mLを正確に加えて混和し、試料溶液とする。別に低分子量ヘパリン標準品をトリス緩衝液(pH8.4)に溶かし、その1mL中に正確に0.03、0.06及び0.09低分子ヘパリン国際単位(抗第Xa因子活性)を含むように調製する。これらの液及びトリス緩衝液(pH8.4)0.2mLをプラスチック製試験管に正確にとり、アンチトロンビンⅢ試液0.1mLを正確に加えてそれぞれ混和し、標準溶液とする。標準溶液及び資料溶液を $30\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ で4分間加温した後、第Xa因子試液0.1mLを正確に加えて混和し、 $30\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ で4分間加温する。これにあらかじめ $30\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ に加温した発色性合成基質溶液(3→4000)0.1mLを正確に加えて混和し、 $30\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ で正確に5分間加温した後、薄めた酢酸(100)(1→2)0.3mLを正確に加えて反応を停止させ、水を対照とし、紫外可視吸光度測定法により波長405nmにおける吸光度を測定する。各標準溶液から得た吸光度値又は吸光度の対数値をもとに作成した検量線に試料溶液から得た吸光度をあてて本品1mg当たりの低分子ヘパリン国際単位(抗第Xa因子活性)を求める。

試薬、試液

- ・トリス緩衝液(pH8.4)

2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオール6.06gを水約750mLに溶かし、1mol/L塩酸溶液を加えてpH8.4に調製した後、水を加えて1000mLとする。

- ・アンチトロンビンⅢ試液

アンチトロンビンⅢ10単位を水10mLに溶かす。この液の適量を取り、トリス緩衝液(pH8.4)を加え、1mL中に約0.14単位を含む液を製する。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状

区別：水性注射液

規格：10mL 1 シリンジ(10mL)中、ダルテパリンナトリウムを
2,500 低分子ヘパリン国際単位含有する。

12mL 1 シリンジ(12mL)中、ダルテパリンナトリウムを
3,000 低分子ヘパリン国際単位含有する。

16mL 1 シリンジ(16mL)中、ダルテパリンナトリウムを
4,000 低分子ヘパリン国際単位含有する。

20mL 1 シリンジ(20mL)中、ダルテパリンナトリウムを
5,000 低分子ヘパリン国際単位含有する。

性状：無色澄明の水性注射液

(2) 溶液及び溶解時の pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等

pH : 5.0~7.5

浸透圧比：約 1 (生理食塩液に対する比)

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

販売名	ダルテパリン Na 静注 2500 単位 /10mL シリンジ 「ニプロ」	ダルテパリン Na 静注 3000 単位 /12mL シリンジ 「ニプロ」	ダルテパリン Na 静注 4000 単位 /16mL シリンジ 「ニプロ」	ダルテパリン Na 静注 5000 単位 /20mL シリンジ 「ニプロ」
容量	10mL	12mL	16mL	20mL
有効成分 (1 シリンジ中)	ダルテパリン ナトリウム 2,500 低分子ヘパリン 国際単位 (抗第 Xa 因子活性)	ダルテパリン ナトリウム 3,000 低分子ヘパリン 国際単位 (抗第 Xa 因子活性)	ダルテパリン ナトリウム 4,000 低分子ヘパリン 国際単位 (抗第 Xa 因子活性)	ダルテパリン ナトリウム 5,000 低分子ヘパリン 国際単位 (抗第 Xa 因子活性)
添加物 (1 シリンジ中)	クエン酸ナトリウム水和物、等張化剤、pH 調整剤			
備考	ダルテパリンナトリウムは、健康なブタの小腸粘膜に由来する			

(2) 添加物

上記 (1) 参照

(3) 電解質の濃度

該当しない

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

長期安定性試験を以下の条件で実施した。¹⁾

被験検体：ダルテパリン Na 静注 2500 単位/10mL シリンジ「ニプロ」

ダルテパリン Na 静注 5000 単位/20mL シリンジ「ニプロ」

包装形態：内包装 プラスチック製シリンジ(材質：ポリプロピレン)

外包装 紙箱

保存条件：25±2℃

保存期間：36 ヶ月間

結 果：両製剤とも性状、pH、分子量、抗第 X a 因子活性・抗第 II a 因子活性比、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、含量(抗第 X a 因子活性、抗第 II a 因子活性)の全ての試験項目において開始時と比べ変化はなく、本品は通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。

加速試験を以下の条件で実施した。²⁾

被験検体：ダルテパリン Na 静注 2500 単位/10mL シリンジ「ニプロ」

ダルテパリン Na 静注 3000 単位/12mL シリンジ「ニプロ」

ダルテパリン Na 静注 4000 単位/16mL シリンジ「ニプロ」

ダルテパリン Na 静注 5000 単位/20mL シリンジ「ニプロ」

包装形態：内包装 プラスチック製シリンジ(材質：ポリプロピレン)

二次包装 ハードブリスター

保存条件：40±1℃，75±5%RH

保存期間：6 ヶ月間

結 果：全製剤とも全ての試験項目において、開始時に比べ変化は認められなかった。従って本製剤は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 カ月）の結果、通常の市場流通下において、3 年間安定であることが推測された。

光安定性試験を以下の条件で実施した。³⁾

被験検体：ダルテパリン Na 静注 2500 単位/10mL シリンジ「ニプロ」

包装形態：プラスチック製シリンジ(材質：ポリプロピレン)

保存条件：25±2℃，60±5%RH，120 万 lx・hr

保存期間：6 日間

結 果：性状、pH、分子量、抗第 X a 因子活性・抗第 II a 因子活性比、含量(抗第 X a 因子活性、抗第 II a 因子活性)のいずれの試験項目においても、曝光による変化は認められなかった。

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

Ⅲ-3. 有効成分の確認試験法の項参照

10. 製剤中の有効成分の定量法

Ⅲ-4. 有効成分の定量法の項参照

11. 力価

抗第 X a 因子活性を低分子ヘパリン国際単位で表示する。

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

X-4. 薬剤取扱い上の注意点の項参照

14. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

1. 血液体外循環時の灌流血液の凝固防止(血液透析)
2. 汎発性血管内血液凝固症(DIC)

2. 用法及び用量

1. 血液体外循環時の灌流血液の凝固防止(血液透析)

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。

2. 汎発性血管内血液凝固症(DIC)

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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ(2009年4月以降承認品目)

該当しない

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ヘパリンカルシウム、ヘパリンナトリウム、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、アンチトロンビンⅢ、ダナパロイドナトリウム、ガベキサートメシル酸塩、ナファモスタットメシル酸塩

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

血液凝固阻止作用

ダルテパリンナトリウムは平均分子量 5,000 の低分子量ヘパリン製剤である。ダルテパリンナトリウムはアンチトロンビンⅢ (ATⅢ) と結合することにより、第Ⅹa 因子や第Ⅱa 因子(トロンビン)等の凝固系を阻害する。抗凝固作用の主因は抗第Ⅹa 因子活性、抗第Ⅱa 因子活性にあるが、従来のヘパリンと異なり抗第Ⅱa 因子活性が低いため、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) を延長させずに抗凝固作用を発揮する。

臨床的には体外循環内の凝血予防に用い、出血リスクの高い患者でも従来のヘパリンに比べ、出血助長の危険性が少なく、穿刺部出血時間が短縮される。

また、従来のヘパリンは血清脂質代謝にも影響を及ぼすとされるが、低分子量ヘパリンは血清脂質代謝に及ぼす影響が少なく、高脂血症になりにくいとされている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当しない（注射剤のため）

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当しない

4. 分布

- (1) 血液－脳関門通過性
該当資料なし
- (2) 血液－胎盤関門通過性
該当資料なし
- (3) 乳汁への移行性
該当資料なし
- (4) 髄液への移行性
該当資料なし
- (5) その他の組織への移行性
該当資料なし

5. 代謝

- (1) 代謝部位及び代謝経路
該当資料なし
- (2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種
該当資料なし
- (3) 初回通過効果の有無及びその割合
該当資料なし
- (4) 代謝物の活性の有無及び比率
該当資料なし
- (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ
該当資料なし

6. 排泄

- (1) 排泄部位及び経路
該当資料なし
- (2) 排泄率
該当資料なし
- (3) 排泄速度
該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

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（「10. 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(汎発性血管内血液凝固症(DIC)を除く)[症状が悪化するおそれがある。]
2. 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 がより発現しやすいと考えられる。](「15. その他の注意」の項参照)
3. 本剤の成分又はヘパリン、他の低分子量ヘパリンに対し過敏症の既往歴のある患者
4. 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。]

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

該当しない

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- 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減量又は投与を中止すること。
- 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) 本剤の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を投与する。プロタミン 1mg は本剤の 100 国際単位の効果を抑制する。

7. 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。抗血液凝固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。

(1) 併用禁忌とその理由

該当資料なし

(2) 併用注意とその理由

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 ・ヘパリンナトリウム ・ワルファリン 等	出血傾向が増強するおそれがある。	相加的に抗凝血作用が増強される。
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 等		血小板凝集抑制作用を有するため、抗凝血作用が増強される。
非ステロイド性消炎鎮痛薬 ・イブプロフェン 等		血小板凝集抑制作用を有するため、抗凝血作用が増強される。 (特に腎不全のある患者)
血栓溶解剤 ・ウロキナーゼ ・t-PA 製剤 等		血栓溶解作用と、本剤の抗凝血作用の相加的作用による。
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	本剤の作用が減弱するおそれがある。	機序不明

8. 副作用

(1) 副作用の概要

本剤は、副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状

(1) ショック、アナフィラキシー様症状

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、体液の補充管理、気道の確保等の適切な処置を行うこと。

(2) 出血

頭蓋内出血、消化管出血、後腹膜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適切な処置を行うこと。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場合は、プロタミンを投与すること。

(3) 血小板減少

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

著明な血小板減少とそれに伴う血栓症の発現が報告されている。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、回路内閉塞を伴う。本剤投与後は血小板数を測定し、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。

(3) その他の副作用

種類\頻度	頻度不明
過敏症 ^{注1)}	そう痒感、発熱、発疹
肝臓	AST(GOT)・ALT(GPT)・A1-P上昇
消化器	嘔気、食欲不振
皮膚	脱毛
その他	骨粗鬆症 ^{注2)}

注1) 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。

注2) 類薬（ヘパリン等）の長期投与で報告がある。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

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)

3. 本剤の成分又はヘパリン、他の低分子量ヘパリンに対し過敏症の既往歴のある患者

(2) 重大な副作用と初期症状

(1) ショック、アナフィラキシー様症状

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、体液の補充管理、気道の確保等の適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

種類\頻度	頻度不明
過敏症 ^{注1)}	そう痒感、発熱、発疹

注1) 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。

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので慎重に投与すること。

10. 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) 授乳婦

投与中は授乳を避けさせること。[動物試験(ラット)で、乳汁中へ移行することが確認されている。]

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児等に対する安全性は確立していない(低出生体重児、新生児、乳児又は幼児に対しては使用経験がない。小児には使用経験が少ない)。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

- 1) ブリスター包装開封後直ちに使用し、使用後の残液は決して使用しないこと。
- 2) **調製時**
本剤は、抗ヒスタミン剤と混合すると反応し沈殿を生じるおそれがあるので、混注は避けること。
- 3) **投与方法**
シリンジポンプを用いて投与する場合は、下記の点に注意すること。
 - (1) シリンジポンプにセットする際、本剤が使用可能な設定であることを必ず確認するとともにシリンジポンプ等の取扱説明書に従って投与すること。
 - (2) シリンジポンプの送り機構(スライダー)のフックに確実にセットすること。
[正しくセットされていない場合にサイフォニング(自然落下による急速注入)や逆流が起こるおそれがある。]
 - (3) 本シリンジは、**抗凝固薬注入ラインが血液ポンプの下流に設置された血液回路に用いる**こと。[血液回路の閉塞などにより極端な陰圧が発生した場合、ガasketがプランジャーから外れたりシリンジポンプの送り機構(スライダー)のフックからプランジャーが外れ、本剤が急速注入されるおそれがある。]

15. その他の注意

- 1) 動物試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)に比べて軽度の骨多孔症がみられたとの報告がある。
- 2) 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。
- 3) ヘパリン起因性血小板減少症(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、重篤な血栓症(脳梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症等)を伴うことがある。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2.」の項参照)。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。
- 4) 本剤は未分画ヘパリンや他の低分子量ヘパリン又は合成多糖類と製造工程、分子量の分布が異なり、同一単位(抗第Xa因子活性)でも他のヘパリン類とは必ずしも互換性がないため、投与量の設定の際には本剤の用法・用量に従うこと。

16. その他

該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

- (1) 薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)
- (2) 副次的薬理試験
該当資料なし
- (3) 安全性薬理試験
該当資料なし
- (4) その他の薬理試験
該当資料なし

2. 毒性試験

- (1) 単回投与毒性試験
該当資料なし
- (2) 反復投与毒性試験
該当資料なし
- (3) 生殖発生毒性試験
該当資料なし
- (4) その他の特殊毒性
該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ダルテパリン Na 静注 2500 単位/10mL シリンジ「ニプロ」

ダルテパリン Na 静注 3000 単位/12mL シリンジ「ニプロ」

ダルテパリン Na 静注 4000 単位/16mL シリンジ「ニプロ」

ダルテパリン Na 静注 5000 単位/20mL シリンジ「ニプロ」

規制区分：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）

有効成分：ダルテパリンナトリウム

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：製造後 3 年（長期安定性試験結果に基づく）

IV-5. 製剤の各種条件下における安定性の項参照。

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

【取扱い上の注意】

シリンジ製品に関する注意

- 1) ブリスター包装は使用直前まで開封しないこと。使用に際しては、開封口からゆっくり開けること。
- 2) シリンジが破損するおそれがあるため、強い衝撃を避けること。
- 3) ブリスター包装から取り出す際、プランジャーを持って引き出さないこと。[ガasketが変形し、プランジャーが外れたり、薬液が漏出するおそれがある。]
- 4) 薬液が漏れている場合や、薬液に混濁や浮遊物等の異常が認められるときは使用しないこと。
- 5) シリンジに破損等の異常が認められるときは使用しないこと。
- 6) シリンジ先端のキャップを外した後、シリンジ先端部に触れないこと。
- 7) 注入前後ともにプランジャーを引かないこと。
- 8) 開封後の使用は一回限りとし、使用後の残液は容器とともに速やかに廃棄すること。
- 9) シリンジの再滅菌・再使用はしないこと。
- 10) 注射針等を接続する場合は誤刺に注意し、しっかりと固定すること。

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

該当しない

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

10mL(2,500 低分子ヘパリン国際単位)×10 シリンジ

12mL(3,000 低分子ヘパリン国際単位)×10 シリンジ

16mL(4,000 低分子ヘパリン国際単位)×10 シリンジ

20mL(5,000 低分子ヘパリン国際単位)×10 シリンジ

7. 容器の材質

シリンジ : ポリプロピレン
プランジャー : ポリプロピレン
ガスケット : ゴム
キャップ : ゴム

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬 : フラグミン静注 5000 単位/5mL

(ファイザー=キッセイ薬品工業)

同効薬 : 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

ナファモスタットメシル酸塩製剤

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日 : 2010 年 1 月 15 日

承認番号 : 10mL 22200AMX00220000

12mL 22200AMX00221000

16mL 22200AMX00222000

20mL 22200AMX00223000

[注]2014 年 2 月 28 日に製造販売承認をニプロ(株)に承継。

11. 薬価基準収載年月日

薬価基準収載年月日 : 2010 年 5 月 28 日

販売年月日 : 2010 年 5 月 28 日

12. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

	HOT（9桁）番号	薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード
10mL	119948201	3334403G2022	621994801
12mL	119949901	3334403G3029	621994901
16mL	119950501	3334403G4025	621995001
20mL	119951201	3334403G5021	621995101

17. 保険給付上の注意

本剤は、保険診療上の後発医薬品に該当する。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) ニプロ(株)社内資料：長期安定性試験
- 2) ニプロ(株)社内資料：加速試験
- 3) ニプロ(株)社内資料：光安定性試験

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

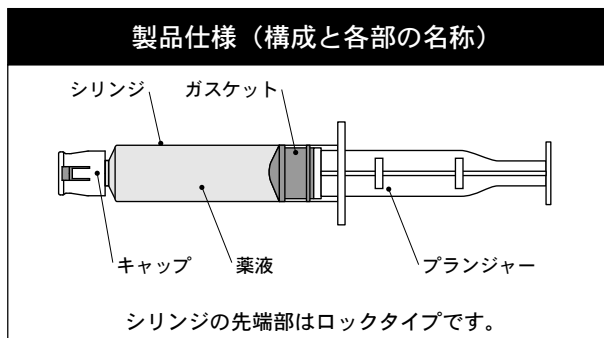
1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

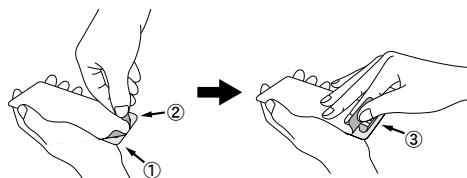
該当資料なし

その他の関連資料

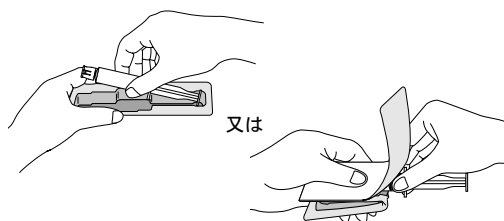


操作方法

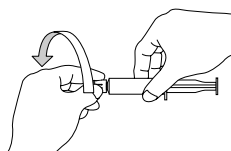
1. プリスター包装を開封する。
- 2つの“開封口”（下図①、②）から側面全体（下図③）を開封し、シールをゆっくり剥がしながら開封する。
- 注意：プリスター包装は使用直前まで開封しないこと。



2. シリンジを取り出す。
- 注意：プランジャーを持って引き出さないこと。[ガスケットが変形し、プランジャーが外れたり、薬液が漏出するおそれがある。]



3. シリンジ先端のキャップをゆっくり回転させながら外す。
- [薬液が飛び散る等のおそれがある。]
- 注意：キャップを外した後、シリンジ先端部に触れないこと。



4. 注射針等に接続し静脈内に投与する場合は、注射針等に接続し、シリンジ内の空気を除去後、薬液を注入する。
- 血液体外循環時の灌流血液の凝固防止（血液透析）に使用する場合は、シリンジ内の空気を除去後、血液回路等に接続し、薬液を注入する。
- 注意：
 - ・必要に応じてアルコール綿等で清拭消毒すること。
 - ・プランジャーは回さないこと。[外れるおそれがある。]

ニフ.〇株式会社

大阪市北区本庄西3丁目9番3号