

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

<p>血液凝固阻止剤 生物由来製品、処方箋医薬品</p> <p>ヘパリンカルシウム皮下注5千単位/0.2mLシリンジ「モチダ」 Heparin Calcium 5,000 units/0.2mL Syringe for S.C. Injection MOCHIDA</p> <p>(ヘパリンカルシウム・水性注射液)</p>
--

剤形	水性注射液
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	1シリンジ (0.2mL) 中 日局ヘパリンカルシウム5,000単位
一般名	和名：ヘパリンカルシウム (JAN) 洋名：Heparin Calcium (JAN)
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：2009年3月12日 薬価基準収載年月日：2009年9月18日 発売年月日：2010年2月19日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：持田製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	持田製薬株式会社 くすり相談窓口 フリーダイヤル 0120-189-522 TEL (03) 5229-3906 FAX (03) 5229-3955 受付時間 9:00~17:40 (土・日、祝日、会社休日を除く) 医療関係者向けホームページ http://www.mochida.co.jp/dis/index.html

本IFは2016年1月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF 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、IF と略す）の位置付け並びに IF 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 IF 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 IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF 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-IF）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-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF 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.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-IF 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-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF 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、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF 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 IF 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 IF 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。

[IF 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。

- ②IF 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「IF 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。

[IF の作成]

- ①IF 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。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF 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、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF 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。

[IF の発行]

- ①「IF 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、「IF 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 IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 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 IF 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、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 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、IF 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、IF 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、IF 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

IF 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。IF 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、IF 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
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	2
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	3
5. 化学名（命名法）	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
7. CAS登録番号	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法	4
4. 有効成分の定量法	4
IV. 製剤に関する項目	5
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 注射剤の調製法	5
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5
5. 製剤の各種条件下における安定性	6
6. 溶解後の安定性	6
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6
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	8
1. 効能又は効果	8
2. 用法及び用量	8
3. 臨床成績	8
VI. 薬効薬理に関する項目	10
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	12
1. 血中濃度の推移・測定法	12
2. 薬物速度論的パラメータ	14
3. 吸収	14
4. 分布	14
5. 代謝	15
6. 排泄	16
7. トランスポーターに関する情報	16
8. 透析等による除去率	16
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	17
1. 警告内容とその理由	17
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	17
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	18
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	18
5. 慎重投与内容とその理由	18
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	18
7. 相互作用	21
8. 副作用	21
9. 高齢者への投与	23
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	23
11. 小児等への投与	23
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	23
13. 過量投与	24
14. 適用上の注意	24
15. その他の注意	24
16. その他	24
IX. 非臨床試験に関する項目	25
1. 薬理試験	25
2. 毒性試験	25
X. 管理的事項に関する項目	27
1. 規制区分	27
2. 有効期間又は使用期限	27
3. 貯法・保存条件	27
4. 薬剤取扱い上の注意点	27
5. 承認条件等	27
6. 包装	27
7. 容器の材質	27
8. 同一成分・同効薬	28
9. 国際誕生年月日	28
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	28
11. 薬価基準収載年月日	28
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	28
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	28
14. 再審査期間	28

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	28
16. 各種コード	29
17. 保険給付上の注意	29
XI. 文献	30
1. 引用文献	30
2. その他の参考文献	31
XII. 参考資料	32
1. 主な外国での発売状況	32
2. 海外における臨床支援情報	32
XIII. 備考	33
その他の関連資料	33

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

静脈血栓塞栓症（肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症）は、生活の欧米化、高齢者の増加、本疾患に対する認識および各種診断法の向上に伴い増加している。また、一般外科や産婦人科、整形外科などの術後に安静臥床が長期になった患者等では、注意しなくてはならない術後合併症の一つである。肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン【10学会・研究会（日本血栓止血学会、日本産科婦人科学会、日本産婦人科・新生児血液学会、日本集中治療医学会、日本静脈学会、日本心臓病学会、日本整形外科学会、日本泌尿器科学会、日本麻酔科学会、肺塞栓症研究会）の推薦者により組織された肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン作成委員会作成】¹⁾によると、静脈血栓塞栓症の予防方法として、高リスク及び最高リスク症例に対して、薬物的予防法として8時間もしくは12時間ごとに未分画ヘパリン5,000単位を皮下注射する方法が推奨されている。

ヘパリンカルシウム皮下注5千単位/0.2mLシリンジ「モチダ」は、日局ヘパリンカルシウム5,000単位を含有するプレフィルドシリンジ製剤として開発されたキット製剤である。日局ヘパリンカルシウム5,000単位をキット化することにより、静脈血栓塞栓症の予防に適した1回使いきりの製剤とした。また、過量投与などの誤投与リスクの軽減をはかることが可能になった。さらに、プレフィルドシリンジにすることにより、バイアルからの分取の手間や分取時の微生物汚染等のリスクの軽減を可能にした製剤でもある。

ヘパリンカルシウム皮下注5千単位/0.2mLシリンジ「モチダ」は、2009年3月12日に製造販売承認を得て、発売した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 分取の手間、微生物汚染等のリスクが軽減できる1回使いきりのプレフィルドシリンジ製剤である。
- (2) 5,000単位の皮下注用の製剤であり、術後等の静脈血栓塞栓症の予防に適した製剤である。
- (3) 重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、出血、血小板減少、HIT等に伴う血小板減少・血栓症が報告されている。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ヘパリンカルシウム皮下注 5 千単位/0.2mL シリンジ「モチダ」

(2) 洋名

Heparin Calcium 5,000 units/0.2mL Syringe for S.C. Injection MOCHIDA

(3) 名称の由来

一般名による（一般名＋剤形＋含量＋「社名」）

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ヘパリンカルシウム（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Heparin Calcium（JAN）

(3) ステム

ヘパリン誘導体 -parin

3. 構造式又は示性式

健康な食用ブタの腸粘膜から得た D-グルコサミン及びウロン酸(L-イズロン酸又はD-グルクロン酸)の二糖単位からなる硫酸化グリコサミノグリカンのカルシウム塩である²⁾。

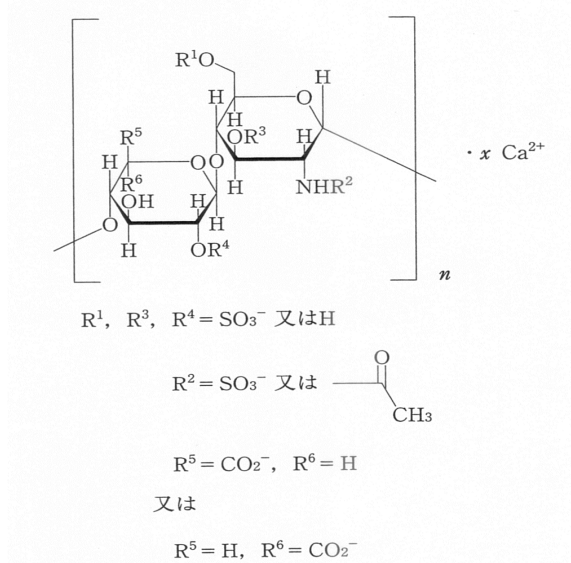


図 II-1 ヘパリンカルシウムの構造

4. 分子式及び分子量

該当資料なし

《参考：ヘパリンの分子量》

分子量：5,000～20,000 くらいの広い分布を示す³⁾。

5. 化学名（命名法）

該当しない

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：MDK-10

7. CAS 登録番号

37270-89-6 (Heparin Calcium)

9005-49-6 (Heparin)

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粒である。

(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。

乾燥減量：8%以下（50mg、減圧、60℃、3時間）

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

pH：本品 1.0g を水 100mL に溶かした液の pH は 6.0～8.0 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

日局「ヘパリンカルシウム」の確認試験法による。

4. 有効成分の定量法

日局「ヘパリンカルシウム」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

区分：水性注射液

規格：1 シリンジ (0.2mL) 中、日局ヘパリンカルシウム (ブタ腸粘膜由来) を 5,000 単位含有する。

性状：無色～淡黄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：6.0～7.5

浸透圧比：約 0.7 (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

1 シリンジ (0.2mL) 中、日局ヘパリンカルシウム (ブタ腸粘膜由来) を 5,000 単位含有する。

(2) 添加物

本剤は 1 シリンジ (0.2mL) 中、下記成分を含む。

配合目的	添加物	含量
安定剤	グルコン酸カルシウム水和物	2mg
	トロメタモール	1.2mg
pH 調節剤	塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量

(3) 電解質の濃度

該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当資料なし

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

表IV-1 加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）⁴⁾

保存条件				試験項目	保存期間	試験結果
温度	湿度	光	容器			
40℃	75%RH	遮光	シリンジ	性状、確認試験、pH、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌試験、定量	6 ヶ月	規格に適合

以上より、ヘパリンカルシウム皮下注 5 千単位/0.2mL シリンジ「モチダ」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。

表IV-2 苛酷試験⁴⁾

保存条件				試験項目	保存期間	試験結果
温度	湿度	光	容器			
25℃	—	120 万 lux・hr	シリンジ	性状、pH、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、定量	10 日	規格に適合
40℃	25%RH 以下	遮光	シリンジ	性状、pH、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、定量	3 ヶ月	規格に適合

表IV-3 長期保存試験（25℃、相対湿度 60%、36 ヶ月）⁴⁾

保存条件				試験項目	保存期間	試験結果
温度	湿度	光	容器			
25℃	60%RH	遮光	シリンジ	性状、確認試験、pH、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌試験、定量	36 ヶ月	規格に適合

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

《参考》

- ・「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意（2）その他」の項参照
- ・第十六改正日本薬局方
ヘパリンカルシウムと抗ヒスタミン剤を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、混注はさける。リン酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等を含む製剤との混合により、難溶性の塩が析出することがある²⁾。

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

- (1) ヘパリン：凝固時間の測定（フィブリノーゲン/トロンビン）
- (2) カルシウム塩：カルシウム塩の定性反応（日局一般試験法）

10. 製剤中の有効成分の定量法

抗第Xa因子活性の測定

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

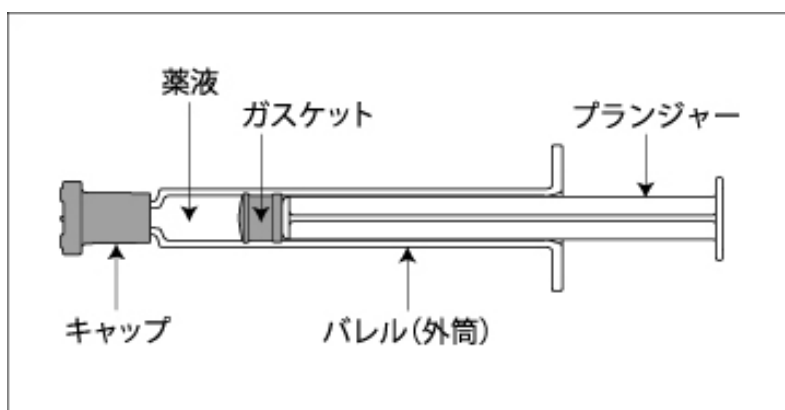
該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

<製品仕様>



図IV-1 構造と各部の名称

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

汎発性血管内血液凝固症候群の治療

血栓塞栓症（静脈血栓症、心筋梗塞症、肺塞栓症、脳塞栓症、四肢動脈血栓塞栓症、手術中・術後の血栓塞栓症等）の治療及び予防

2. 用法及び用量

本剤は通常下記の各投与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。

初回に 15,000～20,000 単位、続いて維持量として 1 回 10,000～15,000 単位を 1 日 2 回、12 時間間隔で皮下注射する。

手術後又は心筋梗塞等に続発する静脈血栓症の予防には、5,000 単位を 12 時間ごとに 7～10 日間皮下注射する。

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

該当しない

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

ヘパリンナトリウム、エノキサパリンナトリウム、フォンダパリヌクスナトリウム、ダルテパリンナトリウム、パルナパリンナトリウム、レビパリンナトリウム、ヘパリン類似物質、ワルファリンカリウム、ガベキサートメシル酸塩、ナファモスタットメシル酸塩、アルガトロバン

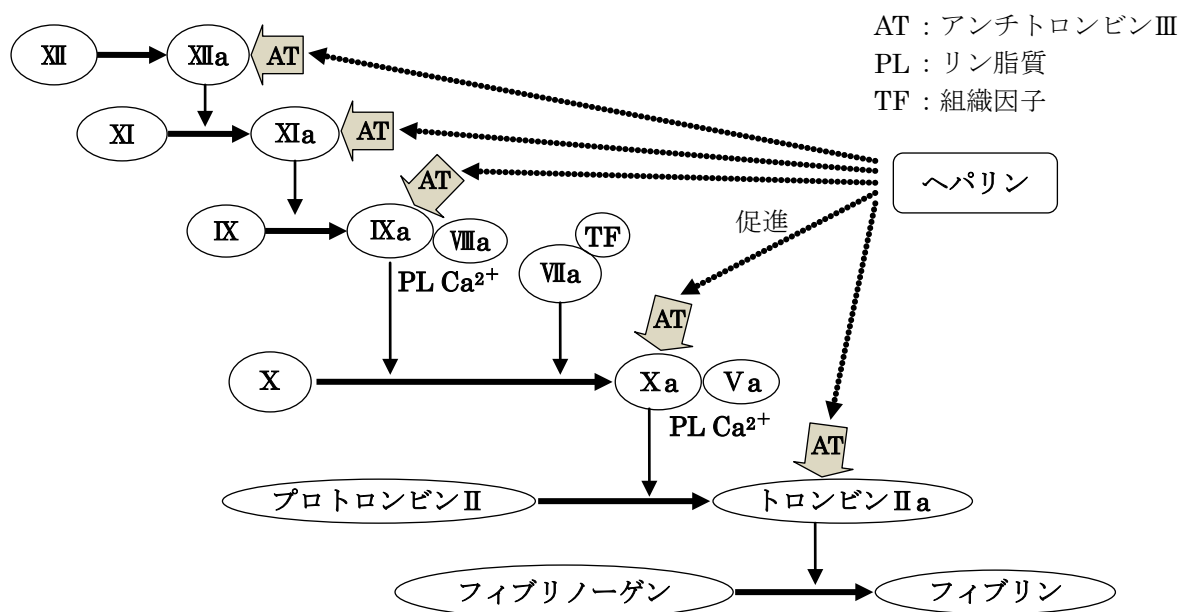
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1. ヘパリンは Co-factor のアンチトロンビンⅢと結合し、アンチトロンビンⅢの作用を促進することによって抗凝血作用を示す⁵⁻⁷⁾。
 - (1) プロトロンビンのトロンビンへの転化を阻害する。
 - (2) トロンボプラスチンに拮抗し、フィブリノーゲンに対するトロンビンのフィブリン形成作用を抑制する。
 - (3) トロンビン形成を阻害することにより血小板凝集を抑制する。

《ヘパリンの作用機序》

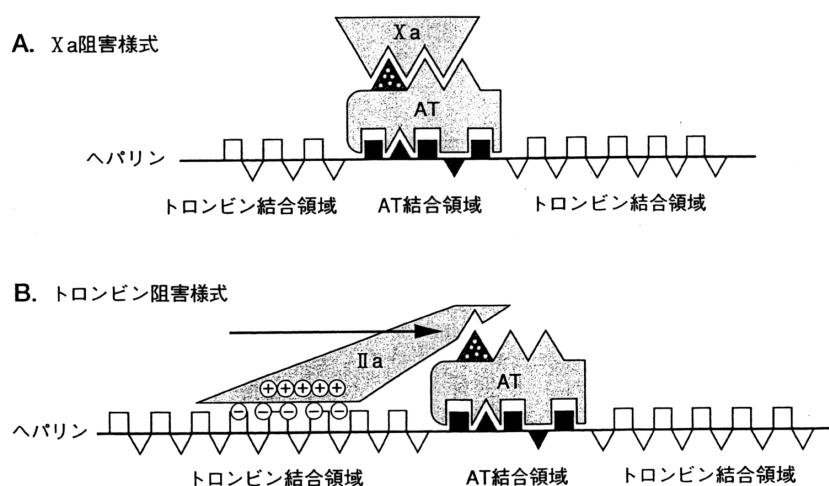
ヘパリンはそれ自体抗凝固活性をもたず、血漿中の凝固阻止因子であるアンチトロンビンⅢの存在下に、セリンプロテアーゼである種々の凝固因子の活性を阻害することによって抗凝固活性を発現する。ヘパリンの主たる抗凝固作用は、アンチトロンビンⅢの立体構造の変化を介するものであり、アンチトロンビンⅢはヘパリンと結合することにより、トロンビン (Ⅱa)、Xa、IXa などの不活性化を促進させる⁸⁾。



図VI-1 ヘパリンの作用機序

《アンチトロンビンⅢとヘパリンによるXaとトロンビンの阻害様式》

ヘパリンのXa阻害反応の促進は、アンチトロンビンⅢがヘパリンの5糖領域(AT結合領域)に結合して、その立体構造が変化することによるものであり、ヘパリンの糖鎖の他の領域の関与は必要とされていない。一方、トロンビンの抑制においては、陰性荷電を有するトロンビン結合領域にトロンビンが電氣的に引き寄せられることが必要であり、結合したトロンビンがヘパリン上を移動してアンチトロンビンⅢと複合体を形成し、トロンビンの作用が抑制されると考えられる⁸⁾。



図VI-2 ATとヘパリンによるXaとトロンビンの阻害様式

A: ATは、ヘパリンのAT結合領域に結合すると、構造が変化(▲)してXaと複合体を形成し、その活性を阻害する。

B: トロンビンの阻害においては、トロンビンはヘパリンのトロンビン結合領域の陰性荷電に引き寄せられ、ヘパリン糖鎖上をヘパリン・AT結合領域の方向へ移動して複合体を形成し、その活性が阻害される。

- 通常用量では全血凝固時間、トロンビン時間、一段法プロトロンビン時間は延長されるが、出血時間は影響を受けない⁷⁾。
- ヘパリンは経口抗凝固剤と異なり、肝におけるプロトロンビン合成を阻害せず、正常な血液組成には影響しない⁷⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

《参考》(「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

(3) 作用発現時間・持続時間

ヘパリンカルシウム皮下注5千単位/0.2mLシリンジ「モチダ」を皮下投与後の血漿中抗Xa活性(平均値)は、投与後1時間後より出現し3時間後に最高値を示した後、投与12時間後には投与前値と同程度の値に復した⁹⁾。

(「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

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

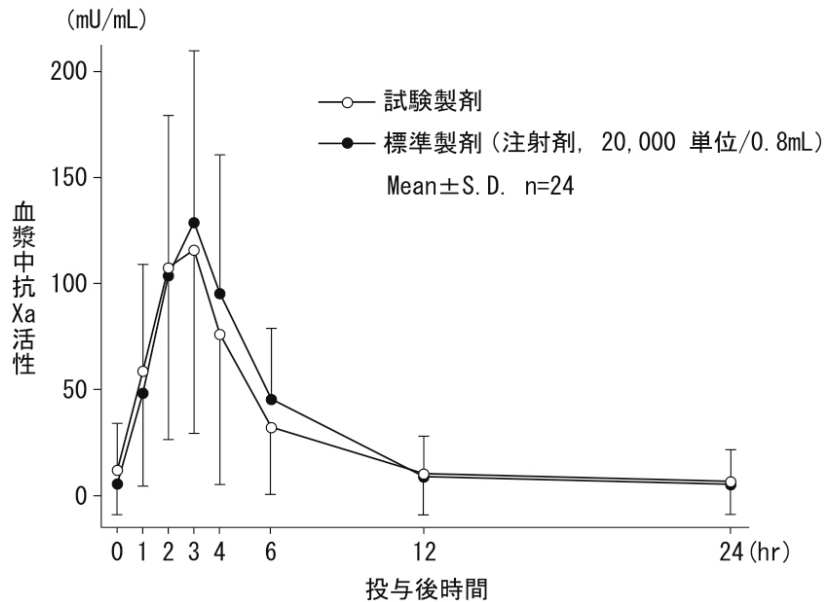
最高血漿中抗Xa 活性到達時間 T_{max} : $2.7 \pm 0.5hr$

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

血漿中抗Xa 活性を指標とした薬力学的同等性試験⁹⁾

ヘパリンカルシウム皮下注 5 千単位/0.2mL シリンジ「モチダ」と同一成分・規格の注射液（試験製剤：バイアル入り）と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ 0.2mL（ヘパリンカルシウムとして 5,000 単位）を健康成人男性に単回皮下投与して血漿中抗Xa 活性を測定し、得られた薬物動態パラメータ（ A_{max} 、 $AUAC_{24hr}$ ）について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

ヘパリンカルシウム皮下注 5 千単位/0.2mL シリンジ「モチダ」の皮下投与後の血漿中抗Xa 活性（平均値）は、投与後 1 時間後より出現し 3 時間後に最高値を示した後、投与 12 時間後には投与前値と同程度の値に復した。



図VI-1 血漿中抗Xa 活性の時間的推移

血漿中抗Xa 活性並びに A_{max} 、 $AUAC_{24hr}$ 等のパラメータは、被験者の選択、血液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

表VI-1 血漿中抗Xa活性の薬物動態パラメータ

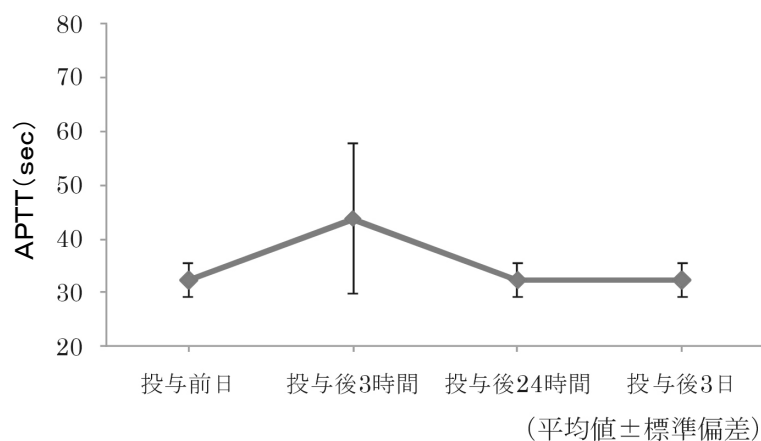
	投与量	A _{max} (mU/mL)	AUAC _{24hr} (mU・hr/mL)	T _{max} (hr)
試験製剤	5,000 単位/0.2mL	121.2±84.1 (n=24)	671.50±606.67 (n=24)	2.7±0.5 (n=21)
標準製剤	5,000 単位/0.2mL	131.1±81.4 (n=24)	728.54±504.47 (n=24)	2.9±0.5 (n=22)

A_{max}：最高血漿中抗Xa活性 (Mean±S.D.)

AUAC_{24hr}：投与開始から24時間後までの血漿中抗Xa活性時間曲線下面積

T_{max}：最高血漿中抗Xa活性到達時間

本剤投与3時間後のAPTTは、全ての被験者において投与前日の検査値より延長したが、PT-INRに変化は認められなかったこと、及び投与翌日にはほぼ投与前値に戻っており一過性の延長であったことから、臨床問題となる変化ではなかった。



図V-1 APTTの時間的推移

《参考》

ヘパリン 100、400 または 800 単位/kg を静注した時、ヘパリンの抗凝固活性の半減期はそれぞれ約 1、2.5 および 5 時間である¹⁰⁾。

(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

該当資料なし

(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

吸収部位・経路

皮下投与により吸収される。

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

《参考》

・外国人

妊婦 7 名にヘパリン 15～50mg を静注しても、出産児の血液において抗凝固活性が認められないことから、ヘパリンは胎盤を通過しないものと考えられる¹⁾。

・モルモット

妊娠したモルモットに 1mg、20mg のヘパリンを静注し、母獣と胎仔血液のトロンビン時間を経時的に測定した結果、母獣ではトロンビン時間の延長が認められたが、胎仔では延長は認められなかった¹⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

《参考》

母乳中へはほとんど移行しない¹²⁾。

(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

《参考：イヌ》

N-³⁵S-ヘパリンをイヌに3日間連続静注すると、1週間後までに尿中に排泄される放射能は投与量の87%であり、また2日間連続皮下注射の場合には61%であった。投与後24時間の時点で肝に存在する放射能は、投与量の12%、肺、腎では1%以下であり、1週間後でも肝には4.6%が残存した^{3,13)}。

《参考：ラット》

³H-ヘパリンの3種類の投与量における静注5時間後のラット組織の放射活性の分布¹⁴⁾

	投与量		
	41.67 単位/kg 平均%* (S.D.)	83.34 単位/kg 平均%* (S.D.)	166.68 単位/kg 平均%* (S.D.)
腎 臓	7.32 (1.98)	10.66 (2.33)	8.50 (2.02)
肝 臓	19.56 (1.99)	17.88 (1.76)	13.58 (2.42)
脾 臓	0.88 (0.09)	0.56 (0.06)	0.50 (0.03)
小 腸	3.17 (0.11)	2.70 (0.13)	1.85 (0.12)
大 腸	1.46 (0.18)	1.32 (0.22)	1.10 (0.09)
臓器総計	32.28 (2.97)	33.17 (3.55)	25.53 (3.11)
血 液	7.29 (0.67)	5.99 (0.61)	7.08 (0.71)
尿	34.13 (2.65)	42.17 (3.30)	48.27 (4.13)
総計	73.80	81.33	80.88

* : 5匹の平均値

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

《参考》

- ・ヘパリンは主に網内系で除去・分解されると思われるが、少量の未分解ヘパリンは尿中にも出現する¹⁰⁾。
- ・ヘパリンは肝のヘパリナーゼでヘパリン部分分解型のウロヘパリンに代謝され、尿中に現れる^{3,15)}。

(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

《参考》

尿中代謝物であるウロヘパリンには、弱い抗トロンビン活性がある^{3,15)}。

(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

《参考：イヌ》

尿中^{3,13)}

(2) 排泄率

該当資料なし

《参考》

N-³⁵S-ヘパリンをイヌに3日間連続静注すると、1週間後までに尿中に排泄される放射能は投与量の87%であり、また2日間連続皮下注射の場合には61%であった^{3,13)}。

(3) 排泄速度

該当資料なし

《参考：イヌ、ラット》

イヌに³⁵Sで標識したヘパリンを静注し、その体内動態を測定するとき、投与数時間後で40%が、投与後96時間で90%が尿中に排泄された¹⁶⁾。

ラットに³H-ヘパリンを異なる3種の投与量で静注した場合、5時間後に尿中に30~50%排泄された¹⁴⁾。

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

《参考》

蛋白結合率が高く、分子量も大きいため除去されにくい¹⁷⁾。

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）

【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、流早産・分娩直後等性器出血を伴う妊産褥婦、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おそれがある。〕

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」の項（5）、「その他の注意」の項（2）参照）

[解説]

7. ヘパリン起因性血小板減少症（HIT：heparin-induced thrombocytopenia）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、HIT抗体が血小板を活性化しトロンビン産生過剰を誘発し、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）やシャント閉塞、回路内閉塞等を合併することから、診断及び治療対策が急務とされている。

通常、ヘパリン投与開始5～14日後に発症し、血小板数はヘパリン投与前の50%以下、もしくは10万/ μ l以下に減少し、しばしば動静脈血栓症を合併する。通常のHIT以外にも、残存しているHIT抗体のためヘパリン中止後しばらくしてから発症する遅発発症型（「その他の注意」の項（2）参照）、過去にHIT抗体を保持しヘパリン再投与により数分から数時間以内に急激に発症する急速発症型なども知られている。血清学的診断としてHIT抗体の測定、ヘパリン惹起血小板凝集測定などがある。HITと診断、あるいはHITを疑った場合、ヘパリンを直ちに中止し、適切な処置を行う¹⁸⁻²⁴⁾。

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. 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こと。
- (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（「その他の注意」の項（2）参照）。
- (6) 在宅自己注射を行う場合は、患者に投与方法及び安全な廃棄方法の指導を行うこと。
 - 1) 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な場合には、直ちに自己投与を中止させるなど適切な処置を行うこと。（「副作用」の項参照）
 - 2) 使用済みの注射針あるいは注射器を再使用しないように患者に注意を促すこと。
 - 3) 全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。同時に、使用済みの針及び注射器を破棄する容器を提供することが望ましい。
 - 4) 在宅自己注射を行う前に、本剤の「在宅自己注射説明書」を必ず読むよう指導すること。

[解説]

- (1) 出血を助長するおそれがあることより設定した。
- (2) 抗凝固療法において、出血は最も注意すべき合併症である。その中で、脊椎麻酔や硬膜外麻酔での脊椎硬膜外血腫は稀であるが、一旦発症すると積極的治療にかかわらず、不可逆的な神経学的後遺症を残す恐れがある重大な合併症であり注意が必要である。
肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン（2004年）には、「脊椎麻酔や硬膜外麻酔の前後では、未分画ヘパリン 2,500 単位皮下注（8時間ないし 12時間ごと）に減量することも考慮する」とある。

また、抗凝固薬と局所麻酔の項には、「低用量未分画ヘパリン投与中の注意事項」として以下の記載がある²⁵⁾。

- ① 刺入操作は、未分画ヘパリン投与から 4 時間以上空ける。
注：高濃度未分画ヘパリン皮下注（ヘパリンカルシウム）では、投与後 10 時間空ける。
ヘパリンカルシウムには 5,000 単位皮下注のデータがないため、20,000 単位を皮下注した場合のデータに基づく。
- ② 未分画ヘパリン投与は、刺入操作から 1 時間は空ける。
- ③ カテーテル抜去は、未分画ヘパリン投与の 1 時間前、または最終投与から 2～4 時間後に行う。
注：高濃度未分画ヘパリン皮下注（ヘパリンカルシウム）では、最終投与から 10 時間空ける。ヘパリンカルシウムには 5,000 単位皮下注のデータがないため、20,000 単位を皮下注した場合のデータに基づく。
- ④ 未分画ヘパリンの長期投与では、5 日目に HIT（ヘパリン起因性血小板減少症）の有無を調べる。

《参考》

ヘパリンカルシウム皮下注 5 千単位/0.2mL シリンジ「モチダ」の皮下投与後の血漿中抗 Xa 活性（平均値）は、投与後 1 時間後より出現し 3 時間後に最高値を示した後、投与 12 時間後には投与前値と同程度の値に復した。また、本剤投与 3 時間後の APTT は、全ての被験者において投与前日の検査値より延長したが、投与翌日の APTT は投与前日と同程度に復した。なお、PT-INR に変化は認められなかった⁹⁾。

（「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法（3）臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

《参考》

ACCP（American College of Chest Physicians）ガイドライン第 8 版「静脈血栓塞栓症の予防」には、「抗血栓薬と脊髄くも膜下・硬膜外麻酔/鎮痛法または末梢神経ブロック」の項にヘパリンについて以下の記載がある²⁶⁾。

脊髄血腫の合併症は重篤であるため neuraxial block（脊髄または硬膜外麻酔および持続性硬膜外鎮痛法）を行っている患者では、すべての抗血栓薬を使用する際には、十分な注意を払う必要がある。十分に注意すれば、脊髄くも膜下・硬膜外麻酔（手術後硬膜外鎮痛法）と予防用量のヘパリンを併用することができる。以下により、neuraxial block の安全性が改善すると考えられる（以下、未分画ヘパリンに関する部分のみ掲載）。

- ・抗血栓薬により止血機能が高度に障害されている患者では、脊髄くも膜下・硬膜外麻酔は避ける。術前に抗凝固薬の投与を受けている患者では、抗凝固薬の効果が最小限になるまで、脊椎への針の刺入または硬膜外カテーテルの挿入を遅らせるべきである。すなわち、通常、ヘパリンの皮下投与では少なくとも8～12時間待機する必要がある。
 - ・初回の脊椎への針刺入時に血液の逆流が認められた場合には、血栓予防のための抗凝固薬投与は遅らせるべきである。
 - ・硬膜外カテーテルの抜去は、血栓予防のための抗凝固薬の効果が最小限になってから行う（通常、予定された次回皮下投与の直前）
 - ・血栓予防のための抗凝固薬投与は、脊髄くも膜下麻酔の針または硬膜外カテーテルの抜去後少なくとも2時間以上経過してから行うべきである。
- (4) プロタミン硫酸塩は、低分子量の強塩基性蛋白であり、アンチトロンビンⅢ-ヘパリン複合体からヘパリンを解離して、プロタミン-ヘパリン複合体を形成し、抗ヘパリン作用を発揮する。ヘパリン1,000単位を中和するためには10～15mgのプロタミン硫酸塩が必要とされている。通常1回につきプロタミン硫酸塩50mgを超えない量を生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液100～200mLに希釈し、10分以上かけて徐々に静脈内に注入する。ヘパリンの中和に要するプロタミン硫酸塩量は、投与経路、投与したヘパリン量及びヘパリン投与後の時間経過等により異なる²⁷⁾。

《参考》

- ・肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン²⁸⁾
ヘパリン静注数分以内では、ヘパリン100単位当たり硫酸プロタミンの必要量は1mgである。ヘパリン静注後の半減期が60分であることから、例えばヘパリン静注1時間後に投与する場合には、ヘパリン100単位当たりの硫酸プロタミンの必要量は0.5mgとなる（中和効果を硫酸プロタミン投与の直前、直後、2時間後にAPTTを測定し判定する）。ヘパリンカルシウム皮下投与の場合、個体差はあるが250単位/kgを腹部に皮下注射したとき、血漿中ヘパリン濃度は4時間後に最高値に達し、12時間後にも認められ、24時間後に前値に復する。よって、ヘパリンを皮下投与した場合の中和に関しては、上述の硫酸プロタミン投与方法では不十分な場合があり、APTTの測定を頻回に行い、必要に応じて硫酸プロタミンを追加投与する。
 - ・持田社内資料⁹⁾
ヘパリンカルシウム皮下注5千単位/0.2mLシリンジ「モチダ」を5,000単位皮下注射した場合の血漿中抗第X因子活性（平均値）は、投与後約3時間で最高値に達し、投与後12時間には投与前値と同程度の値に復した。
（「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）
- (5) 「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む) 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」の項参照
- (6) 「在宅自己注射説明書」参照

7. 相互作用

他の薬剤との相互作用は、可能な全ての組合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。

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(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	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 チクロピジン塩酸塩 等	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ことがある。	
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ので、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。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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。

(2) 重大な副作用と初期症状

(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。

(3) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	頻度不明
過敏症 ^{注)}	瘙痒感、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) 上昇、ALT (GPT) 上昇
長期投与	骨粗鬆症、低アルドステロン症
投与部位	発赤、腫脹、硬結、瘙痒感、局所の疼痛性血腫等

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) 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

1. 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）
 - ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 重大な副作用
 - ・ショック、アナフィラキシー（頻度不明）
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。
3. その他の副作用
 - ・以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。
過敏症^{注)}：痒痒感、蕁麻疹、悪寒、発熱、鼻炎、気管支喘息、流涙等
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。

9. 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。

#10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 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）ので、妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。
- (2) ヘパリン自己注射を行った血栓性素因を持つ妊婦 317 例を対象とした後ろ向き調査において、AST (GOT)・ALT (GPT) 上昇 13.2%、注射部位痒痒感 10.1%、注射部位腫脹 3.8%、刺入部位以外の出血 1.3%、刺入部位出血 0.3%、骨量減少 0.3%が認められたことが報告されている²⁹⁾。自己注射を行う場合は適切な指導のもと慎重に投与すること。（「重要な基本的注意」の項（6）参照）

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（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

《参考》

- ・本剤投与 3 時間後の APTT は投与前日より延長したが、PT-INR には変化が認められなかった。APTT は、翌日にはほぼ投与前値に戻っており一過性の延長であった。（「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法（3）臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

13. 過量投与

該当資料なし

《参考》

- ・「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 6. 1. 重要な基本的注意（4）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硫酸塩を投与すること」の項参照

14. 適用上の注意

(1) 投与経路

静脈内及び筋肉内に注射しないこと。

(2) その他

抗ヒスタミン剤は本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。

15. その他の注意

(1) 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。

(2) 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。

16. その他

該当資料なし

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

《参考》

最大無作用量、中毒症状と死因³⁰⁾

雌マウス (20g) LD₅₀: 130mg/100g (ヘパリンとして)

中毒症状 (死因): 呼吸困難、痙攣

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

《参考》

亜急性毒性

マウスにヘパリン (250 単位/kg または 1,000 単位/kg) を 15 日間腹腔内に投与するとリンパ球数、有核細胞数 (脾臓中の) ならびに胸腺と脾臓の重量の増加が認められたとの報告がある³¹⁾。

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

《参考》

ヘパリンを妊娠 7~14 日目のラットに静脈内投与したとき、1,000、3,000 単位/kg では胎仔の生育と発育に影響を与えないが、10,000 単位/kg を投与した場合は、ヘパリンは胎盤を通過しないにもかかわらず胎仔致死率に影響を与える可能性があるとする報告がある³²⁾。

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

《参考（抗原性）》

ヘパリンを 5 匹のモルモット（体重 180g～240g）に 2,000 単位を腹腔内に投与し、28 日後に屠殺し、摘出腸管テストを行ったところアナフィラキシー感作は認められなかった³³⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：生物由来製品

処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：なし

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

貯法：遮光、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

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」の項参照

(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）

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 6. 1. 重要な基本的注意 (6)在宅自己注射を行う場合は、患者に投与方法及び安全な廃棄方法の指導を行うこと。」の項参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

10 シリンジ

7. 容器の材質

直接容器

バレル（外筒）：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：ブチルゴム

キャップ：ブチルゴム

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ヘパリン Ca 皮下注 1 万単位/0.4mL「サワイ」、2 万単位/0.8mL「サワイ」
ヘパリン Ca 注射液 2 万単位/20mL「サワイ」、5 万単位/50mL「サワイ」、10 万単位/100mL
「サワイ」
ヘパリンカルシウム注 1 万単位/10mL「AY」、5 万単位/50mL「AY」
同効薬：日本薬局方ヘパリンナトリウム注射液、エノキサパリンナトリウム、
フォンダパリヌクスナトリウム
ダルテパリンナトリウム、パルナパリンナトリウム、レビパリンナトリウム、
ヘパリン類似物質、ワルファリンカリウム、ガベキサートメシル酸塩、
ナファモスタットメシル酸塩、アルガトロバン

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：2009 年 3 月 12 日
承認番号：22100AMX00492000

11. 薬価基準収載年月日

2009 年 9 月 18 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

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
ヘパリンカルシウム皮下注 5千単位/0.2mL シリンジ 「モチダ」	119334301	3334400G1022	621933401

17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン作成委員会：肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン, 13, メディカルフロントインターナショナルリミテッド (2004)
- 2) 第十六改正日本薬局方解説書, C-4465, 廣川書店 (2011)
- 3) 第十六改正日本薬局方解説書, C-4472, 廣川書店 (2011)
- 4) 持田製薬株式会社：社内資料（安定性に関する検討）
- 5) 熊谷 洋 監修：臨床薬理学大系 第 11 卷 A, 224, 中山書店 (1975)
- 6) Reynolds, E. F. : Martindale ; The Extra Pharmacopoeia 28th, 763, Pharmaceutical Press, London (1982)
- 7) Goodman, L. S. et al. : The Pharmacological Basis of Therapeutics 6th, 1348, Macmillan Publishing Co., New York (1980)
- 8) 一瀬白帝, 辻 肇：血栓・止血・血管学「血栓症制圧のために」, 483, 中外医学社 (2005)
- 9) 持田製薬株式会社：社内資料（生物学的同等性試験）
- 10) 高折修二、福田英臣、赤池昭紀監訳：グッドマン・ギルマン薬理書 第 10 版, 1940, 廣川書店 (2003)
- 11) Flessa, H. C., et al. : Am J Obst Gynec 93(4), 570 (1965)
- 12) 後藤茂：医学のあゆみ, 115(4), 169 (1980)
- 13) Levy, L., et al. : Proc Soc Exptl Biol Med 109, 901 (1962)
- 14) Kambayashi, J. : Acta Haematol Jpn 43(1), 131 (1980)
- 15) Friedman, Y. and Arsenis, C. : Biochem Biophys Res Commun 48(5), 1133 (1972)
- 16) Schaefer, C., et al. : Proc Soc Exp Biol Med 164(1), 69 (1980)
- 17) 平田純生 編著：「腎不全と薬の使い方Q & A」, 569, じほう (2005)
- 18) 岡本彰祐, 池田康夫監修：HIT 診療の手引き (HIT 情報センター), 七旺社 (2004)
- 19) 松尾武文監修：Okamoto's 目で見える HIT 第三版 (HIT 情報センター), 七旺社 (2008)
- 20) Warkentin, T. E., et al. : N Engl J Med 344(17), 1286 (2001)
- 21) 松尾武文：日本臨床 62(S6), 312 (2004)
- 22) 松尾美也子：ICU と CCU 29(5), 361 (2005)
- 23) 佐瀬一洋：CARDIAC PRACTICE 16(2), 197 (2005)
- 24) 宮田茂樹：日本血栓止血学会誌 19(2), 195 (2008)
- 25) 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン作成委員会：肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン, 25, メディカルフロントインターナショナルリミテッド (2004)
- 26) 肺塞栓症研究会監修：ACCP ガイドライン 第 8 版「静脈血栓塞栓症の予防」（日本語版）, 16, メディカルフロントインターナショナルリミテッド (2009)
- 27) 日本麻酔科学会：麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン 改訂第 2 版, 300, (2004)
- 28) 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン作成委員会：肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン, 15, メディカルフロントインターナショナルリミテッド (2004)
- 29) 齋藤 滋 他：日本産婦人科・新生児血液学会誌 21(1), 9 (2011)
- 30) Quinton, S., et al. : J Amer Med Women Ass 19(5), 386 (1964)

- 31) Lukashin, B. P., et al. : Biull Eksp Biol Med 78(7), 120 (1974)
- 32) Lehrer, S. B., et al. : Teratology 9(3), A-26 (1974)
- 33) Cortes, J. L., et al. : J Allergy 18(3), 196 (1947)

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

本剤は海外では発売されていない（2016年3月時点）

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

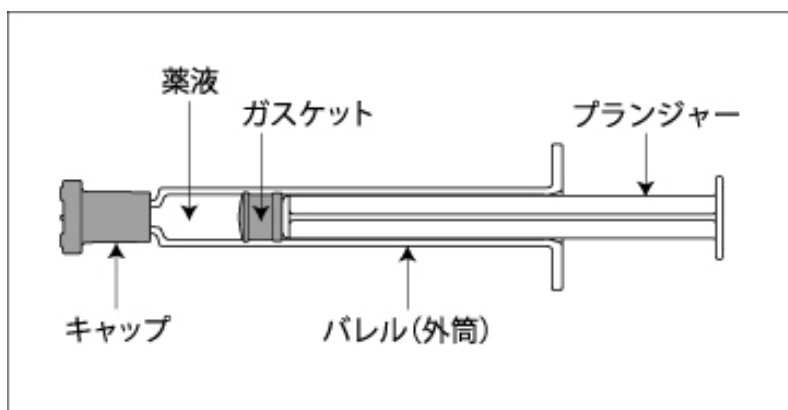
【取扱い上の注意】

・シリンジの取扱いに関する注意

- (1) ブリスター包装は使用時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無理に引き出さないこと。(薬液漏出防止)
- (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場合は、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場合は、使用しないこと。
- (6) キャップを外した後、シリンジ先端に触れないこと。
- (7) 開封後の使用は1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。
- (8) シリンジの再滅菌・再使用はしないこと。
- (9) 注射針との接続の際、誤刺に注意し、しっかりと固定すること。
- (10) 注入前後ともに、もとのガスケット位置よりプランジャーを引かないこと。

ヘパリンカルシウム皮下注5千単位/0.2mLシリンジ「モチダ」操作方法

<製品仕様>



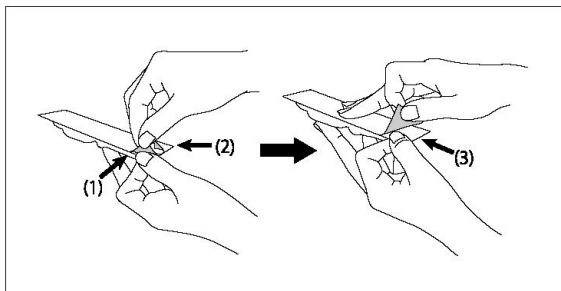
図XIII-1 構成と各部の名称

<操作方法>

- ① ブリスター包装を開封する。

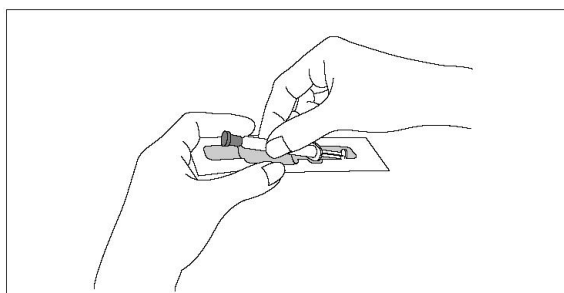
2つの“開封口”（下図(1)、(2)）から側面全体（下図(3)）を開封し、シールをゆっくり剥がしながら開封する。

注意：ブリスター包装は使用時まで開封しないこと。

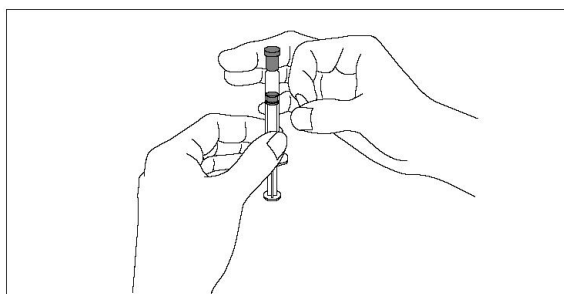


- ② シリンジを取り出す。

注意：プランジャーを持って無理に引き出さないこと。（ガスケットが変形して薬液が漏出するおそれがある。）

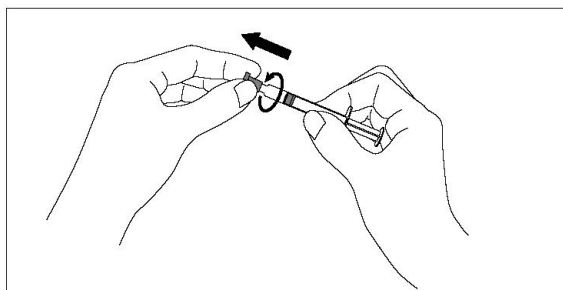


- ③ キャップ部を上にし、シリンジ本体を指ではじくなどの操作により、気泡を上部に集める。（キャップを外したときの薬液の多量の漏出を防ぐ。）



- ④ シリンジ先端のゴムキャップをゆっくり回転させながら外す。

注意：キャップを外した後、シリンジの先端に触れないこと。



- ⑤ 注射針を接続し、シリンジ内の空気を除去後、0.2の目盛り（5,000単位）に合わせて使用する。

注意：必要に応じ、アルコール綿等で清拭消毒をすること。注射針の使用にあたり、誤刺に注意すること。

（その他の注意点）

②～⑤の操作では、バレル（外筒）を持ち、プランジャーは回さないこと。（プランジャーが抜けるおそれがある。）