

# 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

日本薬局方 ヘパリンナトリウム注射液

**ヘパリンナトリウム注 1 万単位/10mL 「ニプロ」**

**ヘパリンナトリウム注 5 万単位/50mL 「ニプロ」**

HEPARIN SODIUM INJECTION 10000UNITS/10mL & 50000UNITS/50mL

剤 形	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	1mL 中 日局 ヘパリンナトリウム 1,000 単位含有
一 般 名	和名：ヘパリンナトリウム 洋名：Heparin 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：2009年 6月 26日 薬価基準収載年月日：2014年 2月 3日（販売承継に伴う変更） 発売年月日：2014年 2月 10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 医薬品情報室 TEL:0120-226-898 FAX:06-6375-0177 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.nipro.co.jp/">http://www.nipro.co.jp/</a>

本 I F 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、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 ..... 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

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 ..... 5

## IV. 製剤に関する項目

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

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 ..... 9
2. 用法及び用量 ..... 9
3. 臨床成績 ..... 10

## 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 ..... 11
2. 薬理作用 ..... 11

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 ..... 13
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

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 ..... 19
8. 副作用 ..... 21
9. 高齢者への投与 ..... 22
10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 ..... 22
11. 小児等への投与 ..... 22
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 ..... 23
13. 過量投与 ..... 23
14. 適用上の注意 ..... 23
15. その他の注意 ..... 23
16. その他 ..... 23

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 ..... 24
2. 毒性試験 ..... 24

<b>X. 管理的事項に関する項目</b>			
1. 規制区分	26	14. 再審査期間	28
2. 有効期間又は使用期限	26	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	28
3. 貯法・保存条件	26	16. 各種コード	28
4. 薬剤取扱い上の注意点	26	17. 保険給付上の注意	28
5. 承認条件等	26	<b>XI. 文献</b>	
6. 包装	26	1. 引用文献	29
7. 容器の材質	26	2. その他の参考文献	29
8. 同一成分・同効薬	27	<b>XII. 参考資料</b>	
9. 国際誕生年月日	27	1. 主な外国での発売状況	31
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	27	2. 海外における臨床支援情報	33
11. 薬価基準収載年月日	27	<b>XIII. 備考</b>	
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	その他の関連資料	35
13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及び その内容	28		

---

## I. 概要に関する項目

---

### 1. 開発の経緯

ヘパリンナトリウムは、血漿蛋白の補助因子（アンチトロンビンⅢ）と結合することにより、抗凝固作用を示す。

本剤はブタ腸粘膜に由来するヘパリンナトリウムを含有する注射剤であり、1964年1月に許可を受けた。その後、医薬品再評価において適応（効能又は効果）、用法及び用量などについて審議された結果、1980年8月14日に医薬品再評価結果その17において、「有用性が認められるもの」と判定された。

平成12年9月19日付 医薬発第935号「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」に基づき、2009年6月「ヘパリンナトリウム注1万単位/10mL「タナベ」及び「ヘパリンナトリウム注5万単位/50mL「タナベ」として再承認され、同年9月に変更銘柄名にて薬価収載された。

2014年2月に、製造販売承認をニプロ(株)が承継し、それに伴い販売名を「ヘパリンナトリウム注1万単位/10mL「ニプロ」及び「ヘパリンナトリウム注5万単位/50mL「ニプロ」に変更した。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤は健康なブタの腸粘膜から得られた日本薬局方ヘパリンナトリウムの注射液で、血液凝固阻止作用を有する。
- (2) 汎発性血管内血液凝固症候群の治療、血液透析・人工心肺その他の体外循環装置使用時の血液凝固の防止、血管カテーテル挿入時の血液凝固の防止、輸血及び血液検査の際の血液凝固の防止、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）の治療及び予防の効能・効果を有する。
- (3) 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。  
重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー様症状、出血、血小板減少、HIT 等に伴う血小板減少・血栓症があらわれることがある。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

- (1) 和名：ヘパリンナトリウム注 1 万単位/10mL 「ニプロ」  
ヘパリンナトリウム注 5 万単位/50mL 「ニプロ」
- (2) 洋名：HEPARIN SODIUM INJECTION 10000UNITS/10mL & 50000UNITS/50mL
- (3) 名称の由来：一般名 + 剤形 + 含量 + 「ニプロ」

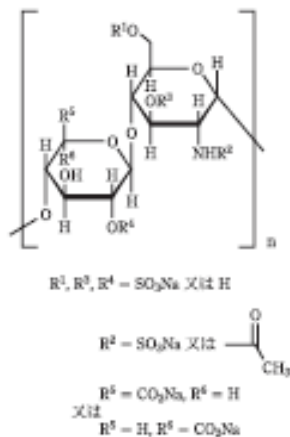
### 2. 一般名

- (1) 和名 (命名法)：ヘパリンナトリウム (JAN)
- (2) 洋名 (命名法)：Heparin Sodium (JAN)
- (3) ステム：低分子ヘパリンを含むヘパリン誘導体：-parin

### 3. 構造式又は示性式

他のムコ多糖と同じく、ヘパリンもまた均一な物質ではない。分子量は 5,000～20,000 くらいの広い分布を示す。このような不均一性のために構造については確定的ではないが、現在までに得られている知識を要約すると次のようになる<sup>a, b)</sup>。

- (1) ウロン酸とグルコサミンが交互に 1,4 結合している。
- (2) ウロン酸の 70～90% はイズロン酸で、残りがグルクロン酸である。
- (3) グルコサミンのアミノ基の大部分は硫酸化され、一部がアセチル化されている<sup>c)</sup>。  
ごく一部が置換されていない。
- (4) 多分すべてのグルクロン酸は  $\beta$  結合しており、グルコサミンとイズロン酸は  $\alpha$  結合している。
- (5) グルコサミンの C6 位は硫酸エステルとなっている。
- (6) イズロン酸の C2 位が硫酸エステルとなっており、グルクロン酸には硫酸エステルがない。



4. 分子式及び分子量

分子式：該当しない

分子量：ムコ多糖類の硫酸エステルで、分子量は 5,000～20,000 である。

5. 化学名（命名法）

該当しない

6. 慣用名，別名，略号，記号番号

該当しない

7. CAS 登録番号

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粒で、においはない。

##### (2) 溶解性

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。

##### (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

ヘパリンナトリウムの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

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験* <sup>1</sup>	25℃ 60%RH	ポリエチレン袋 (二重) +低密度ポリエチレン製箱	4年	乾燥減量が経時的に増加(規格内)したが、他の試験項目は変化なし。
加速試験* <sup>2</sup>	40℃ 75%RH	ポリエチレン袋 (二重) +ポリエチレン製箱	6ヵ月	乾燥減量が経時的に増加(規格内)したが、他の試験項目は変化なし。

\*1. 試験項目：性状、pH、確認試験、溶状、不純物、重金属、窒素、灰分(硫酸塩)、ナトリウム、生菌数試験、特定微生物試験、残留溶媒、乾燥減量、力価

\*2. 試験項目：pH、紫外吸光度、乾燥減量、力価

#### 3. 有効成分の確認試験法

該当資料なし

#### 4. 有効成分の定量法

日本薬局方「ヘパリンナトリウム」の定量法による。

ヘパリンナトリウム測定用基質を加えて酵素反応を行い、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。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別, 外観及び性状

販売名	ヘパリンナトリウム注 1 万 単位/10mL「ニプロ」	ヘパリンナトリウム注 5 万 単位/50mL「ニプロ」
有効成分 (1mL 中)	日本薬局方 ヘパリンナトリウム 1,000 単位	
性状・剤形	無色～淡黄色澄明・水性・注射剤	
備考	ヘパリンナトリウムはブタ腸粘膜に由来する	

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

溶液の pH : 5.5 ~ 8.0

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

窒素

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分 (活性成分) の含量

ヘパリンナトリウム注 1 万単位/10mL「ニプロ」:

1mL 中 日本薬局方 ヘパリンナトリウム 1,000 単位

ヘパリンナトリウム注 5 万単位/50mL「ニプロ」:

1mL 中 日本薬局方 ヘパリンナトリウム 1,000 単位

#### (2) 添加物

1mL 中

パラオキシ安息香酸メチル 0.26mg

パラオキシ安息香酸プロピル 0.14mg

塩化ナトリウム 9mg

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

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験* <sup>1</sup>	室温		ガラスバイアル瓶 +紙箱	4年	変化なし <sup>1)</sup>
加速試験* <sup>2</sup>	40℃		ガラスバイアル瓶	6ヵ月	変化なし
苛酷試験* <sup>3</sup>	光	25℃ 60%RH D65ランプ(約 1,000lx)	ガラスバイアル瓶	120万lx・ h*	変化なし

※ 総近紫外放射エネルギー：200W・h/m<sup>2</sup>以上

\*1. 試験項目：性状、pH、含量

\*2. 試験項目：性状、浸透圧比、pH、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、エンドトキシン試験、無菌試験、含量

\*3. 試験項目：性状、pH、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、含量

### 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>

#### (1) 配合性

本剤は中性付近においてカチオン性で大分子量の薬物と沈殿を生じる<sup>d)</sup>。本品の変化点はpH1.3～1.7であるため、強酸性の注射剤との混合には注意を要する。輸液との配合では室温においてブドウ糖、乳酸を含有する場合、ヘパリンナトリウムは不活化される場合があるとの報告もある<sup>d)</sup>。

(2) 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<sup>e)</sup>ので、混注は避けること。

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

該当資料なし

10. 製剤中の有効成分の定量法

日本薬局方「ヘパリンナトリウム注射液」の定量法による。

ヘパリンナトリウム測定用基質を加えて酵素反応を行い、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。

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

該当資料なし

14. その他

該当しない

---

## 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
- 血液透析・人工心肺その他の体外循環装置使用時の血液凝固の防止
- 血管カテーテル挿入時の血液凝固の防止
- 輸血及び血液検査の際の血液凝固の防止
- 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。

#### ○静脈内点滴注射法

10,000～30,000 単位を 5%ブドウ糖注射液、生理食塩液、リンゲル液 1,000mL で希釈し、最初 1 分間 30 滴前後の速度で、続いて全血凝固時間又は WBAPTT が投与前の 2～3 倍になれば 1 分間 20 滴前後の速度で、静脈内に点滴注射する。

#### ○静脈内間歇注射法

1 回 5,000～10,000 単位を 4～8 時間ごとに静脈内注射する。

注射開始 3 時間後から、2～4 時間ごとに全血凝固時間又は WBAPTT を測定し、投与前の 2～3 倍になるようにコントロールする。

#### ○皮下注射・筋肉内注射法

1 回 5,000 単位を 4 時間ごとに皮下注射又は筋肉内注射する。なお、筋肉内注射にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため、下記の点に配慮すること。

1. 神経走行部位を避けるよう注意すること。
2. 繰り返し注射する場合には、注射部位をかえ、例えば左右交互に注射するなど行うこと。なお、乳・幼・小児には連用しないことが望ましい。
3. 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

#### ○体外循環時（血液透析・人工心肺）における使用方法

1. 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 時間当たり、500～1,500 単位を持続的に、又は 1 時間ごとに 500～1,500 単位を間歇的に追加する。局所ヘパリ

ン化法の場合は、1時間当たり、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。

2. 術式・方法によって多少異なるが、人工心肺灌流時には、150～300単位/kgを投与し、更に体外循環時間の延長とともに必要に応じて適宜追加する。体外循環後は、術後出血を防止し、ヘパリンの作用を中和するためにプロタミン硫酸塩を用いる。

○輸血及び血液検査の際の血液凝固防止法

輸血の際の血液凝固の防止には、通常、血液100mLに対して400～500単位を用いる。血液検査の際の血液凝固の防止にもほぼ同様に、血液20～30mLに対して100単位を用いる。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

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、ダルテパリンナトリウム、パルナパリンナトリウム、アンチトロンビンⅢ、ダナパロイドナトリウム、アルガトロバン、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

ヘパリンは血漿蛋白の補助因子（アンチトロンビンⅢ）と協力してプロトロンビンのトロンビンへの転化を阻害する抗プロトロンビン作用<sup>f)</sup>、並びにフィブリノゲンのフィブリンへの転化を阻害する抗トロンビン作用を有する<sup>g)</sup>。また、ヘパリンはアンチトロンビンⅢの活性第Ⅸ因子、活性第ⅩⅠ因子、活性第ⅩⅡ因子、プラスミンなどに対する阻害作用を促進させる<sup>h)</sup>。また、血小板の凝集及び粘着を抑制する作用も有する<sup>i)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 血液凝固阻止作用

該当資料なし

<参考>

ヘパリンナトリウムによる血液凝固阻止作用の動物種差について検討した (*in vitro*)<sup>2)</sup>。

ヒト（健常男子）及び雄性ウサギの全血を、あらかじめヘパリンナトリウムを注入しているプラスチックチューブに注入し、混和 24 時間後の血液凝固について、プラスチックチューブを傾斜させ目視で確認した。その結果、ヒト全血ではヘパリンナトリウム濃度が 3 単位/mL 以上、ウサギ全血では 10 単位/mL 以上で血液凝固阻止作用が認められた。したがって、ウサギ血液におけるヘパリンナトリウムの抗凝固活性は、ヒト血液の約 1/3 と考えられた。

##### 2) 抗血栓作用

該当資料なし

<参考>

正常ラット及び実験的に凝固性を亢進したラットにそれぞれヘパリンを静脈内投与後、下大静脈にプラチナ線を挿入し実験的血栓を作成してその血栓重量を測定したところ、両状態においてヘパリン投与群は対照群に比べて生成した血栓量が有意に少なかった<sup>3)</sup>。



### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

<参考>

#### 1) 作用発現時間

ヒトにヘパリンナトリウムを 0.1mg (12.5 単位) /kg 静脈内投与したところ、全血凝固時間の延長は投与後 5~7 分で最大効果を示し、30 分後に消失した<sup>k)</sup>。

#### 2) 持続時間

- ・ヒトにヘパリンナトリウムを 1mg/kg (50mg=6,250 単位) 静脈内投与したところ、全血凝固時間およびカルシウム再加凝固時間は非常に延長したが、この状態は投与 4 時間後には正常に回復した<sup>k)</sup>。
- ・患者にヘパリンナトリウムの 20,000 単位又は 25,000 単位を皮下投与したところ、全血凝固時間は延長し、その効果は投与後 8~12 時間まで続いた<sup>k)</sup>。
- ・患者にヘパリンナトリウムの 10,000~15,000 単位を静脈内投与したところ、約 4 時間有効血中濃度 (0.1~0.7 単位/mL) を保つと考えられた<sup>l)</sup>。

---

## 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

<参考>

- ・ヘパリンを添加した小試験管に患者血液を1mL加えて one tube Lee-White 法で凝固時間を測定したところ、30～45分に凝固時間を延長させるのに必要なヘパリン量は0.25～0.5単位/mLであった<sup>m)</sup>。
- ・患者にヘパリンナトリウムの10,000～15,000単位を静脈内投与したところ、約4時間有効血中濃度(0.1～0.7単位/mL:各種血栓性疾患の治療域と目される濃度)を保つと考えられた<sup>l)</sup>。

#### (2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

<参考>

健康成人男子5名にヘパリンナトリウムの250単位/kgを皮下投与したときの最高血中濃度到達時間は3時間であった<sup>n)</sup>。

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

<参考>

静注:健康成人6名にヘパリンナトリウムの5,000単位を静脈内投与したところ、ヘパリンの血中濃度は急速に上昇し、投与後10分より次第に減少して、投与後40分にはおおよそ半減した<sup>o)</sup>。

点滴静注:健康成人男子5名にヘパリンナトリウムの50単位/kgを5%ブドウ糖液250mLに溶解し、3時間で点滴静注したところ、ヘパリンの血中濃度は投与終了時(投与開始3時間後)に最高(0.35±0.09単位/mL)に達し、投与終了1時間後には急速に減少(0.08±0.05単位/mL)した。また、100単位/kgについて同様の方法で検討すると、同様の推移パターンを示し、投与終了時(投与開始3時間後)に最高血中濃度(0.85±0.21単位/mL)を示し、投与終了1時間後には急速に減少(0.46±0.10単位/mL)した。APTT値の経時的推移は各投与群の血中濃度推移パターンと類似した<sup>n)</sup>。

皮下注射:健康成人男子5名にヘパリンナトリウムの250単位/kgを皮下投与したところ、ヘパリンの血中濃度は投与後3時間で最高(0.45±0.20単位/mL)に達し、投与後12時間でも血中濃度を維持(0.23±0.12単位/mL)していた。APTT値も同様のパターンを示した<sup>n)</sup>。

- (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  
＜参考＞外国人のデータ  
ヒト 19 例にヘパリンの 2.0mg/kg（中央値）を静脈内投与したときの血漿中からの平均消失半減期は 1.46 時間であった<sup>p)</sup>。
- (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  
ヘパリンはその高い陰性荷電と特異な構造のために酵素等の多くの生理活性生体成分と結合するといわれている<sup>q)</sup>。

## 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  
＜参考＞動物でのデータ  
イヌに <sup>35</sup>S-ヘパリンの 8～142.5mg/body を単回又は引き続き持続静脈内投与したところ、総投与量の 0.001～0.021%が脳に分布した<sup>v)</sup>。

## (2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>外国人及び動物のデータ

- ・妊婦7例にヘパリン15～50mgを陣痛末期に静脈内投与し、全血凝固時間、トロンビン時間、カルシウム再加時間、血漿プロトロンビン時間により凝固機能を評価した結果、母親では全ての検査で凝血時間が延長したが、出生児（臍帯血）ではヘパリン非投与群8例との差は認められず、ヘパリンは胎盤を通過しないと考えられた<sup>r)</sup>。
- ・モルモット母獣にヘパリンの1または20mgを静脈内投与したとき、全母獣のトロンビン時間は延長したが、出生児では延長は見られず、モルモットではヘパリンは胎盤を通過しないことが示された<sup>r)</sup>。

## (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

ヘパリンは分子量が大きいため母乳中へはほとんど移行しない<sup>s)</sup>。

## (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>動物でのデータ

イヌに<sup>35</sup>S-ヘパリンの8～142.5mg/bodyを単回又は引き続き持続静脈内投与したところ、総投与量の15～55%が組織内に分布し、相対量として、肝、腎、脾の順に多く、脳に最も低かった<sup>t)</sup>。

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

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、尿中に排泄される<sup>a)</sup>。

### (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は弱い抗トロンビン活性を示す<sup>a)</sup>。

(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

腎臓

(2) 排泄率

該当資料なし

<参考>外国人及び動物のデータ

- ・<sup>99m</sup>Tc で標識したヘパリンナトリウムをヒトに単回静脈内投与(30mg/body、n=4) したところ、尿中の放射能から算出した尿中排泄率は投与後 210 分、8 時間及び 24 時間後で、それぞれ投与量の 22.4%、32.7% 及び 46.1% であった<sup>u)</sup>。
- ・イヌに <sup>35</sup>S-ヘパリンの 8~142.5mg/body を単回又は引き続き持続静脈内投与したところ、投与後 3~4 時間で 40%、投与後 96 時間で 90% が尿中に排泄された<sup>v)</sup>。
- ・イヌに <sup>35</sup>S-ヘパリンの 200 単位/kg/日を 2 日間反復皮下投与した場合、24 時間後までに尿中に排泄される放射活性は 26%、1 週間後では 61% であった<sup>v)</sup>。6 時間までの尿中に投与量の 60% 以上が排泄される。

(3) 排泄速度

上記(2)項参照

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）

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がより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（3）参照）

### <解説>

(1)(2)(5)本剤の抗凝固作用により、当該患者において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。

(3)凝固因子の産生が低下していると、本剤の抗凝固作用が増強するおそれがある。また、ヘパリンはアンチトロンビンⅢと協力して抗プロトロンビン作用及び抗トロンビン作用を示し、アンチトロンビンⅢの活性第Ⅸ因子、活性第ⅩⅠ因子、活性第ⅩⅡ因子、プラスミンなどの凝固因子に対する阻害作用を促進させる。したがって、これらの凝固因子やアンチトロンビンⅢの産生が低下すると、作用が減弱するおそれがある。

(4)本剤は腎臓から排泄される薬剤であるため、腎障害のある患者に投与すると排泄が障害され、作用が持続するおそれがある。

(6)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に本剤を再投与すると、重篤な過敏症を起こすおそれがある。

(7)ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）はヘパリンー血小板第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の既往歴のある患者では免疫学的にHIT抗体が出現しやすいと考えられ、本剤を再投与した場合にHITがより発現しやすいと考えられる。なお、HIT抗体は100日程度で消失～低下するとの報告<sup>\*)</sup>がある（「その他の注意」の項参照）。

### 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

#### 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。（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はヘパリンー血小板第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。（「重大な副作用と初期症状」の項参照）

#### <解説>

- (1) 本剤使用後に著明な血小板減少があらわれることがあるので、本剤の使用後は血小板数等を測定し、患者の血液凝固能を観察する必要がある。
- (2) 米国において、脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等と低分子ヘパリンとの併用により、穿刺部位に血腫が生じ、神経の圧迫による麻痺を来したとする症例が、1997年11月の時点で30例以上報告された。米国FDAでは、この合併症

の重篤性を考慮して、1997年12月に低分子ヘパリン製剤等の添付文書を改めるよう、製造会社に対して指導を行った。

これを受けて、我国のヘパリン製剤についても「重要な基本的注意」にその旨追記することとなった。

- (3) 急に投与を中止した場合、本剤の抗凝固作用が急に減少するため血栓を生じるおそれがある。
- (4) 血液凝固能が著しく低下し、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。プロタミン硫酸塩は血液中、ヘパリン及びヘパリン様物質と結合して生理学的不活性物質を形成することにより、ヘパリンの抗凝固作用と拮抗する。プロタミン硫酸塩 1.0～1.5mg はヘパリン 100 単位の抗凝固作用に拮抗する。
- (5) ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）はヘパリンー血小板第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、ヘパリン投与5～14日後に発症するといわれており、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ことが知られている（「重大な副作用と初期症状」の項2）参照）。ヘパリン投与だけでなく、静脈内留置ルート内の血液凝固防止の目的で使用された本剤との関連性が否定できないHIT症例の報告がある。したがって、本剤使用後は血小板数を測定するとともに血栓症を疑わせる異常がないか観察を十分に行う必要がある。また、投与中止後においてもHIT（血小板減少や重篤な血栓症）が発症することがあり、さらにHITを疑わずにヘパリンが再投与され、状態が悪化した報告<sup>7)</sup>もある。なお、HIT抗体は100日程度で消失～低下するとの報告<sup>8)</sup>がある（「その他の注意」の項参照）。

## 7. 相互作用

他の薬剤との相互作用は、可能なすべ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。

### (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。



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
<b>血栓溶解剤</b> ・ウロキナーゼ ・t-PA 製剤 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。
<b>血小板凝集抑制作用を有する薬剤</b> ・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。
<b>テトラサイクリン系抗生物質</b> <b>強心配糖体</b> ・ジギタリス製剤 <b>ニトログリセリン製剤</b>	本剤の作用が減弱するおそれがある。	機序不明
<b>筋弛緩回復剤</b> ・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。

<解説>

- (1)ヘパリンと抗凝血剤との併用は相加的に作用が増強され、出血傾向が増強される<sup>2)</sup>。
- (2)ヘパリンの抗凝血作用とウロキナーゼ等のフィブリン溶解作用が相加的に増強され、出血傾向が増強される<sup>2)</sup>。
- (3)ヘパリンは抗凝血作用と血小板凝集抑制作用があるため、アスピリン、ジピリダモール、チクロピジン塩酸塩等の血小板凝集抑制作用を有する薬剤との併用により、相加的に出血傾向が増強される<sup>2)</sup>。
- (4)①テトラサイクリン系抗生物質  
 ヘパリンは塩基性薬剤であるテトラサイクリンと結合し沈殿を生じるため、ヘパリンの抗凝血作用が減弱するおそれがある<sup>2)</sup>。
- ②強心配糖体（ジギタリス製剤）  
 ジギタリス配糖体はヘパリンの抗凝固活性に拮抗するといわれている<sup>2)</sup>。

③ニトログリセリン製剤

ヘパリンとニトログリセリン製剤との併用によりヘパリンの作用が減弱するとの報告がある<sup>2)</sup>。

- (5) 海外試験において、筋弛緩回復剤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

#### 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。

#### <解説>

1) 本剤投与後にショック、アナフィラキシーが起こることがある。

2) 本剤投与後に重篤な出血があらわれることがある。

血液凝固能が著しく低下し、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。プロタミン硫酸塩は血液中、ヘパリン及びヘパリン様物質と結合して生理学的不活性物質を形成することにより、ヘパリンの抗凝固作用と拮抗する。プロタミン硫酸塩 1.0～1.5mg はヘパリン 100 単位の抗凝固作用に拮抗する。

3) 本剤との関連性が否定できない HIT 症例の報告がある。本剤使用後は血小板数を測定するとともに血栓症を疑わせる異常がないか、観察を十分に行う必要がある。

### (3) その他の副作用

下記のような症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発現した場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

種類\頻度	頻度不明
過敏症 <sup>注1)</sup>	そう痒感、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	骨粗鬆症、低アルドステロン症
投与部位	局所の疼痛性血腫（皮下又は筋肉内注射時）

注1)このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

### (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

「2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」の項

「8. 副作用」の項 を参照。

## 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。

<解説>

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、本剤の血液凝固阻止作用により出血の危険性が高まるおそれがある。

## 10. 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。

<解説>

本剤は妊婦、産婦、授乳婦等を対象とした臨床試験を実施しておらず、妊婦等に対する使用経験がないため、妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。

## 11. 小児等への投与

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

ヘパリンの投与により、血清 BSP の色調が変わる、血清コレステロール値が減少する、血糖の増加をもたらす、遊離チロキシンが増加する、赤血球 T3 摂取率が上昇する、尿中 5-HIAA の排泄が減少（カルチノイドの例）することなどが報告されている（q, v, aa ~ ac）。

## 13. 過量投与

該当資料なし

## 14. 適用上の注意

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。

<解説>

ヘパリンは塩基性薬剤である抗ヒスタミン剤と結合して沈殿を生じ、不活化されるので<sup>e)</sup>、混注は避けること。

## 15. 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。（「禁忌内容とその理由」の項（7）、「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項（5）参照）

## 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

ヘパリンナトリウムの血液凝固時間及び出血時間に及ぼす影響をウサギを用いて検討した<sup>3)</sup>。

##### 1) ヘパリンナトリウムのウサギにおける血液凝固時間に及ぼす影響

覚醒下で雄性日本白色種ウサギの耳介静脈からヘパリンナトリウムを投与し（10～90 単位/kg）、投与 180 分後まで経時的に耳介動脈より採血した血液より血漿を分取し、APTT（活性化部分トロンボプラスチン）を測定した。その結果、30 単位/kg の投与では投与 1 分後に有意な APTT の延長を示し（ $p < 0.01$  対生理食塩液、Dunnett 法）、50 単位/kg 以上の用量では投与 1 分後及び 30 分後に有意な APTT の延長を示したが（ $p < 0.05$ 、 $0.01$  対生理食塩液、Dunnett 法）、いずれも投与 60 分後では投与前値に回復した。

##### 2) ヘパリンナトリウムのウサギにおける出血時間に及ぼす影響

覚醒下で雄性日本白色種ウサギの耳介動脈と耳介静脈の間に切創を作製し、切創部位からの出血を 15 秒間隔でろ紙に吸い取り、出血が止まるまでの時間（出血時間）を測定した。ヘパリンナトリウムを耳介静脈から投与し（10～90 単位/kg）、経時的に出血時間を測定した。その結果、90 単位/kg の投与まで出血時間の延長は認められなかった。

#### (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>

マウスに 4 種類のヘパリン製剤を静脈内投与したところ、LD<sub>50</sub> 値は 130～600mg/100g（体重）であり、ヘパリン投与により死亡したマウスのうち、2/3 は投与 10 分以内に呼吸困難と痙攣を伴い死亡した<sup>ag)</sup>。

## (2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

<参考>

マウスにヘパリンの 250 単位/kg 又は 1,000 単位/kg を 15 日間腹腔内投与したところ、末梢血中のリンパ球数の増加、脾臓中の有核細胞数の増加、並びに胸腺と脾臓の重量の増加が認められた<sup>ah)</sup>。

## (3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

<参考>

妊娠ラット在胎 7~14 日および妊娠ウサギ在胎 7~16 日にヘパリンを静脈内投与したとき、1,000、3,000 単位/kg/日では胎児の生育と発育に影響を与えないが、10,000 単位/kg/日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児致死率に影響を与える可能性がある<sup>ai)</sup>。

## (4) その他の特殊毒性

該当資料なし

<参考>

モルモットにヘパリンの 2,000 単位を単回または 6~7 日間隔で 2 回腹腔内投与し、27~28 日後に屠殺して摘出腸管テストを行ったところ、何れもアナフィラキシー感作は認められなかった<sup>aj)</sup>。

---

## 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<sup>注2)</sup>

注2) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：該当しない

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：製造後3年（安定性試験結果に基づく）

（「IV. 製剤に関する項目」の「5. 製剤の各種条件下における安定性」の項を参照。）

### 3. 貯法・保存条件

室温・遮光保存

### 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

該当しない

#### （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」の「14. 適用上の注意」「15. その他の注意」の項を参照。

#### （3）調剤時の留意点について

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

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

ヘパリンナトリウム注 1万単位/10mL 「ニプロ」 10mL×10 バイアル

ヘパリンナトリウム注 5万単位/50mL 「ニプロ」 50mL×10 バイアル

### 7. 容器の材質

無色透明の硬質ガラス、ゴム栓、フリップオフキャップ＋紙箱

## 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ヘパリンナトリウム注 1 万単位/10mL、5 万単位/50mL、10 万単位/100mL  
「AY」(AY-陽進堂)、ヘパリン注 1 万単位/10mL、5 千単位/5mL「モチ  
ダ」(持田)、ヘパリン Na ロック用 10 単位/mL シリンジ 5mL・10mL、  
100 単位/mL シリンジ 5mL・10mL「ニプロ」(ニプロ) 等

同効薬：ヘパリンカルシウム 他

## 9. 国際誕生年月日

該当しない

## 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
ヘパリンナトリウム注 1 万単位/10mL「ニプロ」	2009 年 6 月 26 日 (承継に伴う販売名変更)	22100AMX01170000
ヘパリンナトリウム注 5 万単位/50mL「ニプロ」	2009 年 6 月 26 日 (承継に伴う販売名変更)	22100AMX01169000
ヘパリンナトリウム注 1 万単位/10mL「タナベ」 (旧販売名)	2009 年 6 月 26 日 (販売名変更に伴う再承認)	22100AMX01170000
ヘパリンナトリウム注 5 万単位/50mL「タナベ」 (旧販売名)	2009 年 6 月 26 日 (販売名変更に伴う再承認)	22100AMX01169000
ヘパリンナトリウム注-Wf (旧販売名)	1999 年 12 月 24 日 (販売名変更に伴う再承認)	21100AMZ00741000
ヘパリンナトリウム注- ミドリ (旧販売名)	1986 年 3 月 6 日 (局方品承認制移行に伴う承認)	(61AM) 1669
ヘパリンナトリウム注- ヨシトミ (旧販売名)	1986 年 3 月 6 日 (局方品承認制移行に伴う承認)	(61AM) 1669
ヘパリンナトリウム注射液 (旧販売名)	1964 年 1 月 16 日 (許可日)	

## 11. 薬価基準収載年月日

ヘパリンナトリウム注 1 万単位/10mL「ニプロ」：2014 年 2 月 3 日

ヘパリンナトリウム注 5 万単位/50mL「ニプロ」：2014 年 2 月 3 日

ヘパリンナトリウム注 1 万単位/10mL「タナベ」：2009 年 9 月 25 日

(2014 年 9 月 30 日経過措置期間終了予定)

ヘパリンナトリウム注 5 万単位/50mL「タナベ」：2009 年 9 月 25 日

(2014 年 9 月 30 日経過措置期間終了予定)



ヘパリンナトリウム注-Wf（旧販売名）：1971年11月25日（統一名記載）  
 （2010年6月30日経過措置期間終了）  
 ヘパリンナトリウム注-ミドリ（旧販売名）：1971年11月25日（統一名記載）  
 ヘパリンナトリウム注-ヨシトミ（旧販売名）：1971年11月25日（統一名記載）  
 ヘパリンナトリウム注射液（旧販売名）：1971年11月25日（統一名記載）

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

再評価結果公表年月日：1980年8月14日（医薬品再評価結果その17）  
 内容：有用性が認められるものと判定された。

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

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
ヘパリンナトリウム注 1万単位/10mL「ニプロ」	118257604	3334401A6140	621825704
ヘパリンナトリウム注 5万単位/50mL「ニプロ」	118260604	3334401A7111	621826004

17. 保険給付上の注意

本剤は、診療報酬上の後発医薬品に該当しない。

---

## XI. 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) ニプロ(株)社内資料：ヘパリンナトリウム注の安定性に関する資料
- 2) ニプロ(株)社内資料：ヘパリンナトリウムの薬効薬理に関する資料 1 (ヒト及びウサギの血液におけるヘパリンナトリウムの抗凝固作用 (動物種差の検討))
- 3) ニプロ(株)社内資料：ヘパリンナトリウムの非臨床試験に関する資料 (ヘパリンナトリウムのウサギにおける APTT 及び出血時間に及ぼす影響)

### 2. その他の参考文献

- a) 第十六改正日本薬局方解説書, 廣川書店 2011 : C-4472-C-4481
- b) Roden, L. : The Biochemistry of Glycoproteins and Proteoglycans (Plenum Press, New York) 1980 : 267-371
- c) 徳永裕司 他 : 医薬品研究 1976 ;7: 483-487
- d) 福嶋裕行 他 : 注射剤の配合変化, エフ・コピント・富士書房 2002 : 1485-1504
- e) Nelson, R. M. et al. : Surg. Forum 1959 : 9; 146-150
- f) Rosenberg, R. D. : Thromb. Diath. Haemorrh. 1975 ;33(1): 51-62
- g) Rosenberg, R. D. et al. : J. Biol. Chem. 1973 ;248(18): 6490-6505
- h) Rosenberg, R. D. : Semi Hematol. 1977 ;14(4): 427-440
- i) 第十五改正日本薬局方解説書, 廣川書店 2006 : C3970-C3976
- j) Lavelle, S. M. et al. : IR. J. Med. Sci. 1980 ;149 (7) :266-269
- k) 山中学 他 : 呼吸と循環 1963 ; 11 (5) : 387-392
- l) 小熊 豊 他 : 日本血液学会雑誌 1979 ; 42 (2) : 297-297
- m) 高橋幸雄 : 日本腎臓学会誌 1969 ; 11 (5) : 647-680
- n) 小熊 豊 他 : 臨床血液 1986 ; 27 (5) :723-729
- o) 松尾武文 他 : 臨床病理 1983 ; 31 (5) :549-552
- p) Estes, J. W. et al. : Ann. N. Y. Acad. Sci. 1971 ; 179: 187-204
- q) Schatz, D. L. et al. : J. Clin. Endocr. 1969 ; 29: 1015-1022
- r) Flessa, H. C. et al. : Amer. J. Obstet. Gynecol. 1965 : 93 (4) : 570-573
- s) 後藤 茂 : 医学のあゆみ 1980 ; 115 (4) :169-181
- t) Schaefer, C. et al. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1980 ; 164 (1) :69-74
- u) Laforest, M. D. et al. : British J. Haematol. 1991 ; 77: 201-208
- v) Levy, L. et al. : Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 1962 ; 109: 901-905
- w) Warkentin, T. E. et al. : N. Engl. J. Med. 2001 ; 344(17): 1286-1292
- x) 第十五改正日本薬局方解説書, 廣川書店 2006 ; C-3803-C-3807
- y) Smythe, M. A. et al. : Ann. Emerg. Med. 2005 ; 45(4): 417-419

- z) 仲川義人 編 : 医薬品相互作用 第2版, 医薬ジャーナル社 1998 ; 728-731
- aa) Coon, W. W. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1966 ; 7 (3) :379-398
- ab) Goldsmith, G. A. : Amer. J. Dig. Dis. 1964 ;9 (9) :651-656
- ac) Braverman, L. E. et al. : J. Nuclear. Med. 1969 ; 10 (7) :511-513
- ad) 溝口協子 他 : 皮膚病診療 2005 ; 27 (5) :537-540
- ae) 高橋貴志 他 : 皮膚臨床 2004 ; 46 (13) :1981-1983
- af) 藤井秀孝 : Medicina 2003 ; 40 (6) :1008-1010
- ag) Quinton, S. et al. : J. Amer. Med. Women Ass. 1964 ; 19 (5) : 386-391
- ah) Lukashin, B. P. : Byul. Eksp. Med. 1974 : 78 (7) : 120-123
- ai) Lehrer, S. B. et al. : Teratology 1974 ; 9: A26-A27
- aj) Cortes, J. L. et al. : J. Allergy 1974 ; 18: 196-198

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

該当しない（2011年7月現在、本剤は外国では発売していない）

<参考>

ヘパリンナトリウムとして

HEPARIN SODIUM injection (Baxter Healthcare Corporation, アメリカ)

Heparin sodium 1,000 I.U./ml solution for injection or concentrate for solution for infusion (Wockhardt UK Ltd, イギリス)

などが発売されている。

なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

#### 【効能・効果】

- 汎発性血管内血液凝固症候群の治療
- 血液透析・人工心肺その他の体外循環装置使用時の血液凝固の防止
- 血管カテーテル挿入時の血液凝固の防止
- 輸血及び血液検査の際の血液凝固の防止
- 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

#### 【用法・用量】

本剤は、通常、下記の各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。

##### ○静脈内点滴注射法

10,000～30,000単位を5%ブドウ糖注射液、生理食塩液、リンゲル液1,000mLで希釈し、最初1分間30滴前後の速度で、続いて全血凝固時間又はWBAPTTが投与前の2～3倍になれば1分間20滴前後の速度で、静脈内に点滴注射する。

##### ○静脈内間歇注射法

1回5,000～10,000単位を4～8時間ごとに静脈内注射する。

注射開始3時間後から、2～4時間ごとに全血凝固時間又はWBAPTTを測定し、投与前の2～3倍になるようにコントロールする。

##### ○皮下注射・筋肉内注射法

1回5,000単位を4時間ごとに皮下注射又は筋肉内注射する。なお、筋肉内注射にあたっては、組織・神経などへの影響を避けるため、下記の点に配慮すること。

1. 神経走行部位を避けるよう注意すること。
2. 繰り返し注射する場合には、注射部位をかえ、例えば左右交互に注射するなど行うこと。なお、乳・幼・小児には連用しないことが望ましい。
3. 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

##### ○体外循環時（血液透析・人工心肺）における使用法

1. 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時間当たり、500

<p>～1,500 単位を持続的に、又は 1 時間ごとに 500～1,500 単位を間歇的に追加する。局所へパリン化法の場合は、1 時間当たり、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。</p> <p>2. 術式・方法によって多少異なるが、人工心肺灌流時には、150～300 単位/kg を投与し、更に体外循環時間の延長とともに必要に応じて適宜追加する。体外循環後は、術後出血を防止し、ヘパリンの作用を中和するためにプロタミン硫酸塩を用いる。</p> <p>○輸血及び血液検査の際の血液凝固防止法 輸血の際の血液凝固の防止には、通常、血液 100mL に対して 400～500 単位を用いる。血液検査の際の血液凝固の防止にもほぼ同様に、血液 20～30mL に対して 100 単位を用いる。</p>
---

米国における発売状況

販売名	HEPARIN SODIUM injection
会社名	Baxter Healthcare Corporation
効能・効果	<p>ヘパリンナトリウム注射液の効能・効果は以下のとおり：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 静脈血栓症およびその伸展の予防および治療における抗凝固療法</li> <li>・ 腹部および胸部の大手術を受ける患者、または他の理由により血栓塞栓症を発症するリスクのある患者において、低用量で術後の深部静脈塞栓症および肺塞栓症の予防（用量・用法の項参照）</li> <li>・ 肺塞栓症の予防および治療</li> <li>・ 塞栓を伴う心房細動</li> <li>・ 急性および慢性の消費性凝固障害（汎発性血管内血液凝固症候群）の診断および治療</li> <li>・ 動脈および心臓手術時の血液凝固の防止</li> <li>・ 末梢動脈塞栓症の予防および治療</li> </ul> <p>ヘパリンは、輸血、体外循環、および透析時ならびに血液検査時の血液凝固の防止にも用いられる。</p>
用法・用量 (抜粋)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ヘパリンナトリウムは経口投与では有効ではないため、静脈内間歇注射、静脈内点滴注射または深部皮下（脂肪内、すなわち腸骨稜上部または腹部脂肪層）注射により投与すること。<b>筋肉内投与は注射部位に血腫の発生が頻繁に認められることから、避けること。</b></li> <li>・ ヘパリンナトリウムの投与量は患者の凝血検査の結果により調整すること。ヘパリンを連続静脈内注射で投与する時は、治療の早期段階は凝固時間を約 4 時間間隔で測定すること。ヘパリンを静脈内間歇注射で投与する時は、治療の早期段階は各注射前に、その後は適当な間隔で凝固検査を実施すること。活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）が正常値の 1.5 ～ 2 倍または全血凝固時間が対照値の約 2.5～ 3 倍に上昇している場合は、投与量は適切と考えられる。深部皮下（脂肪内）注射の後は、投与 4 ～ 6 時間後に採取した試料で投与量の妥当性の検査を実施するのが最適である。</li> <li>・ ヘパリンによる全治療過程において、投与経路にかかわらず、定期的な血小板数、ヘマトクリット、および便潜血の検査を行うことが推奨される。</li> </ul>

Daily Med [HEPARIN SODIUM injection (Baxter Healthcare Corporation), 2010 年 8 月改訂] より

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦への投与に関する情報

妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「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。

	分類
FDA : Pregnancy Category	C (2010年8月)
オーストラリアの分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	C (2011年5月)

参考：分類の概要

FDA : Pregnancy Category C

RISK CANNOT BE RULED OUT. Adequate, well-controlled human studies are lacking, and animal studies have shown a risk to the fetus or are lacking as well. There is a chance of fetal harm if the drug is administered during pregnancy; but the potential benefits may outweigh the potential risk.

オーストラリアの分類：C

Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

### (2) 小児等への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載、米国の添付文書及び英国のSPCは以下のとおりである。

【使用上の注意】「小児等への投与」

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）。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2010年8月)* <sup>1</sup>	<p>PRECAUTIONS</p> <p>Pediatric Use</p> <p>See DOSAGE AND ADMINISTRATION-Pediatric Use.</p> <p>DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <p>Pediatric Use</p> <p>Follow recommendations of appropriate pediatric reference texts. In general, the following dosage schedule may be used as a guideline:</p> <p>Initial Dose</p> <p>50 units/kg (IV, drip)</p> <p>Maintenance Dose</p> <p>100 units/kg (IV, drip) every 4 hours, or 20,000 units/m<sup>2</sup>/24 hours continuously</p>

英国の SPC (2009 年 9 月) *2	CLINICAL PARTICULARS Posology and method of administration Recommended dosage Treatment of deep vein thrombosis, pulmonary embolism, unstable angina pectoris, acute peripheral arterial occlusion: Children and small adults: Loading dose: 50 units/kg intravenously Maintenance: 15 - 25 units/kg/hour by intravenous infusion, or 100 units/kg 4 - hourly by intravenous injection
----------------------------	--

\*1. Daily Med [HEPARIN SODIUM injection (Baxter Healthcare Corporation),  
2010 年 8 月改訂] より

\*2. eMC [Heparin sodium 1,000 I.U./ml solution for injection or concentrate  
for solution for infusion (Wockhardt UK Ltd), 2009 年 9 月改訂] より

---

### XIII. 備考

---

#### その他の関連資料

該当資料なし



【MEMO】

**ニフ。株式会社**  
大阪市北区本庄西3丁目9番3号