

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

血液凝固阻止剤

ヘパリンCa注射液 2万単位/20mL「サワイ」
ヘパリンCa注射液 5万単位/50mL「サワイ」
ヘパリンCa注射液 10万単位/100mL「サワイ」
ヘパリンCa皮下注 2万単位/0.8mL「サワイ」

HEPARIN Ca

ヘパリンカルシウム注射液

剤形	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	注射液 2万単位/20mL : 1バイアル(20mL) 中日局ヘパリンカルシウム 20,000ヘパリン単位含有 注射液 5万単位/50mL : 1バイアル(50mL) 中日局ヘパリンカルシウム 50,000ヘパリン単位含有 注射液 10万単位/100mL : 1バイアル(100mL) 中日局ヘパリンカルシウム 100,000ヘパリン単位含有 皮下注 2万単位/0.8mL : 1バイアル(0.8mL) 中日局ヘパリンカルシウム 20,000ヘパリン単位含有
一般名	和名：ヘパリンカルシウム 洋名：Heparin Calcium
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：2013年 6月17日(販売名変更) 薬価基準収載年月日：2013年12月13日(販売名変更) 発売年月日：1974年 3月 1日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：沢井製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	沢井製薬株式会社 医薬品情報センター TEL：0120-381-999、FAX：06-6394-7355 医療関係者向けホームページ：http://med.sawai.co.jp

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、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ<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.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-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	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	19
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	19
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	19
II. 名称に関する項目	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	19
1. 販売名	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	19
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	19
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	19
4. 分子式及び分子量	3	7. 相互作用	20
5. 化学名(命名法)	3	8. 副作用	21
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 高齢者への投与	22
7. CAS登録番号	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	22
III. 有効成分に関する項目	4	11. 小児等への投与	22
1. 物理化学的性質	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	23
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	13. 過量投与	23
3. 有効成分の確認試験法	4	14. 適用上の注意	23
4. 有効成分の定量法	5	15. その他の注意	23
IV. 製剤に関する項目	6	16. その他	23
1. 剤形	6	IX. 非臨床試験に関する項目	24
2. 製剤の組成	6	1. 薬理試験	24
3. 注射剤の調製法	7	2. 毒性試験	24
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	X. 管理的事項に関する項目	25
5. 製剤の各種条件下における安定性	7	1. 規制区分	25
6. 溶解後の安定性	10	2. 有効期間又は使用期限	25
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	10	3. 貯法・保存条件	25
8. 生物学的試験法	11	4. 薬剤取扱い上の注意点	25
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	11	5. 承認条件等	25
10. 製剤中の有効成分の定量法	11	6. 包装	25
11. 力価	11	7. 容器の材質	26
12. 混入する可能性のある夾雑物	11	8. 同一成分・同効薬	26
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	11	9. 国際誕生年月日	26
14. その他	11	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	26
V. 治療に関する項目	12	11. 薬価基準収載年月日	27
1. 効能又は効果	12	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	27
2. 用法及び用量	12	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	27
3. 臨床成績	13	14. 再審査期間	27
VI. 薬効薬理に関する項目	14	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	27
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	14	16. 各種コード	27
2. 薬理作用	14	17. 保険給付上の注意	27
VII. 薬物動態に関する項目	15	XI. 文献	28
1. 血中濃度の推移・測定法	15	1. 引用文献	28
2. 薬物速度論的パラメータ	16	2. その他の参考文献	28
3. 吸収	17	XII. 参考資料	29
4. 分布	17	1. 主な外国での発売状況	29
5. 代謝	18	2. 海外における臨床支援情報	29
6. 排泄	18	XIII. 備考	29
7. トランスポーターに関する情報	18	その他の関連資料	29
8. 透析等による除去率	18		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ヘパリンCa注射液 2万単位/20mL・注射液 5万単位/50mL・注射液10万単位/100mL・皮下注 2万単位/0.8mL「サワイ」は、日局ヘパリンカルシウムを含有する血液凝固阻止剤である。

ヘパリンカルシウムは、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。

ヘパリンCa注射液 2万単位/20mL・注射液 5万単位/50mL・注射液10万単位/100mL・皮下注 2万単位/0.8mL「サワイ」は、生体内の生理活性タイプで血液凝固系に直接作用する抗凝血剤である。1980年8月に再評価結果が通知された。(X. -13. 参照)

2005年10月1日に日本シエーリング株式会社より承継し、販売を開始した。

2009年9月に「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」(平成12年9月19日付 医薬発第935号)に基づき、「カプロシン注」から「カプロシン注 2万単位/20mL」「カプロシン注 5万単位/50mL」「カプロシン注10万単位/100mL」に、「カプロシン皮下注」から「カプロシン皮下注 2万単位/0.8mL」にそれぞれ販売名を変更した。

また、2013年12月に「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」(平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号)に基づき、『ヘパリンCa注射液 2万単位/20mL「サワイ」』『ヘパリンCa注射液 5万単位/50mL「サワイ」』『ヘパリンCa注射液10万単位/100mL「サワイ」』及び『ヘパリンCa皮下注 2万単位/0.8mL「サワイ」』にそれぞれ販売名を変更した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 1) 分子量6,000~20,000の未分画ヘパリン製剤である。
- 2) ヘパリンナトリウムは体内でCaを捕集してヘパリンカルシウムになって抗凝血作用を示す。ヘパリンカルシウムは体内でCaイオンと置換することなく、より生理的な作用様式での抗凝血作用を現す。
- 3) ヘパリンCa皮下注 2万単位/0.8mL「サワイ」は高濃度の皮下注射専用製剤である。
- 4) 本剤には防腐剤が添加されていない。
- 5) 薬理的試験において、作用発現が速く、持続的であったと確認されている[皮下注 2万単位/0.8mL] (IV. -2. 参照)。¹⁾
- 6) 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(頻度不明)。また、その他の副作用として、そう痒感、脱毛、AST(GOT)上昇、骨粗鬆症、発赤等が報告されている(頻度不明)。

II. 名称に関する項目

II. 名称に関する項目

1. 販売名

1) 和名

- へパリンCa注射液 2万単位/20mL「サワイ」
- へパリンCa注射液 5万単位/50mL「サワイ」
- へパリンCa注射液10万単位/100mL「サワイ」
- へパリンCa皮下注 2万単位/0.8mL「サワイ」

2) 洋名

HEPARIN Ca

3) 名称の由来

通知「平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号」に基づき命名した。

2. 一般名

1) 和名(命名法)

へパリンカルシウム(JAN)

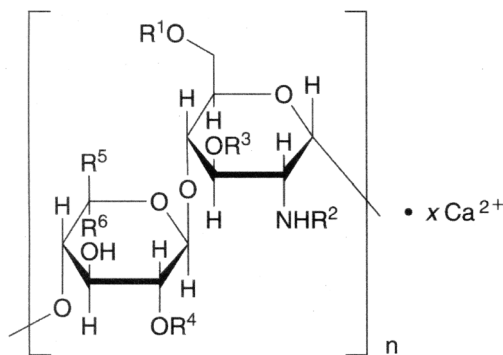
2) 洋名(命名法)

Heparin Calcium(JAN)

3) ステム

—parin : heparin誘導体

3. 構造式又は示性式



$R^1, R^3, R^4 = \text{SO}_3^-$ 又は H
 $R^2 = \text{SO}_3^-$ 又は —C(=O)CH_3
 $R^5 = \text{CO}_2^-$, $R^6 = \text{H}$
又は
 $R^5 = \text{H}$, $R^6 = \text{CO}_2^-$

4. 分子式及び分子量

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。²⁾

5. 化学名(命名法)

該当資料なし

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：MS-4102

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。

本品は無味、無臭である。²⁾

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。

本品1gは、水約5mLに溶ける。²⁾

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

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：+52.5～+52.7

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」の確認試験に準ずる。

1) 塩酸試液及びトルイジンブルーO溶液による呈色反応

2) 液体クロマトグラフィーによる確認

3) カルシウム塩の定性反応

4. 有効成分の定量法

日局「ヘパリンカルシウム」の定量法に準ずる。

(ヘパリン：紫外可視吸光度測定法、カルシウム：滴定法)

IV. 製剤に関する項目

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

1) 剤形の区別、外観及び性状

品名	ヘパリンCa 注射液 2万単位/20mL 「サワイ」	ヘパリンCa 注射液 5万単位/50mL 「サワイ」	ヘパリンCa 注射液 10万単位/100mL 「サワイ」	ヘパリンCa 皮下注 2万単位/0.8mL 「サワイ」
有効成分	日局ヘパリンカルシウム 備考：ブタの腸粘膜由来			
含量	1バイアル (20mL)中20,000 ヘパリン単位	1バイアル (50mL)中50,000 ヘパリン単位	1バイアル (100mL)中100,000 ヘパリン単位	1バイアル (0.8mL)中20,000 ヘパリン単位
剤形・性状	無色～淡黄色澄明な注射液			

2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

●ヘパリンCa注射液2万単位/20mL・注射液5万単位/50mL・注射液10万単位/100mL「サワイ」

pH	6.0～7.5
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)

●ヘパリンCa皮下注2万単位/0.8mL「サワイ」

pH	6.0～7.5
浸透圧比	約0.2(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

品名	ヘパリンCa 注射液 2万単位/20mL 「サワイ」	ヘパリンCa 注射液 5万単位/50mL 「サワイ」	ヘパリンCa 注射液 10万単位/100mL 「サワイ」	ヘパリンCa 皮下注 2万単位/0.8mL 「サワイ」
有効成分	日局ヘパリンカルシウム 備考：ブタの腸粘膜由来			
含量	1バイアル (20mL)中20,000 ヘパリン単位	1バイアル (50mL)中50,000 ヘパリン単位	1バイアル (100mL)中100,000 ヘパリン単位	1バイアル (0.8mL)中20,000 ヘパリン単位
実充填量*	約21.3mL	約52.0mL	約103.5mL	約0.98mL

※：本剤は、調製時の損失を考慮に入れ、上記のように過量充填されている。

2) 添加物

品名	ヘパリンCa注射液 2万単位/20mL 「サワイ」	ヘパリンCa注射液 5万単位/50mL 「サワイ」	ヘパリンCa注射液 10万単位/100mL 「サワイ」	ヘパリンCa皮下注 2万単位/0.8mL 「サワイ」
添加物	生理食塩液 pH調節剤(水酸化カルシウム、塩酸) 適量			pH調節剤 (水酸化カルシウム、 塩酸) 適量

本剤には防腐剤は一切使用していない。

3) 電解質の濃度

ヘパリンカルシウム1000単位あたりカルシウムを約0.5mg (0.025mEq) 含有する。(理論値)

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

- ・本剤には防腐剤を使用していないので雑菌の混入などに注意すること。
- ・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³⁾ので、混注は避けること。またアルギン酸塩、クエン酸塩、リン酸塩、硫酸塩、炭酸塩などとは難溶性の塩をつくるため濁る。その他、多くの有機酸塩とも配合変化を起こしやすい。

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

●ヘパリンCa注射液 2万単位/20mL「サワイ」

バイアル品の安定性(長期保存試験)

ヘパリンCa注射液 2万単位/20mL「サワイ」(ガラスバイアルに充てんしたもの)について、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。⁴⁾

保存条件	イニシャル	室温・遮光 3年
性状	無色～淡黄色澄明な注射液であった	同左
pH	6.5	6.3
定量試験*	103.0	103.2

※：表示量に対する含有率(%)

IV. 製剤に関する項目

●ヘパリンCa注射液5万単位/50mL「サワイ」

1) バイアル品の安定性(長期保存試験)

ヘパリンCa注射液5万単位/50mL「サワイ」(ガラスバイアルに充てんしたもの)について、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。⁴⁾

保存条件	イニシャル	室温・遮光 3年
性状	無色～淡黄色澄明な注射液であった	同左
pH	6.3	6.2
定量試験*	101.1	101.5

※：表示量に対する含有率(%)

2) バイアル品の安定性(参考)

ヘパリンCa注射液5万単位/50mL「サワイ」(ガラスバイアルに充てんしたもの)について、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。⁵⁾

保存条件	イニシャル	室温・遮光 12ヵ月	室温・散光 3ヵ月	40℃・遮光 3ヵ月
性状	無色澄明の注射液であった	同左	同左	同左
不溶性異物検査	不溶性異物を認めなかった	同左	同左	同左
pH	6.6	6.6	6.6	6.6
無菌試験	菌の発育を認めなかった	同左	同左	同左
発熱性物質試験	陰性であった	同左	同左	同左
定量試験*	100.8	101.0	100.3	100.3

※：表示量に対する含有率(%)

●ヘパリンCa注射液10万単位/100mL「サワイ」

1) バイアル品の安定性(長期保存試験)

ヘパリンCa注射液10万単位/100mL「サワイ」(ガラスバイアルに充てんしたもの)について、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。⁴⁾

保存条件	イニシャル	室温・遮光 3年
性状	無色～淡黄色澄明な注射液であった	同左
pH	6.1	6.1
定量試験*	102.1	102.3

※：表示量に対する含有率(%)

2) バイアル品の安定性(参考)

ヘパリンCa注射液10万単位/100mL「サワイ」(ガラスバイアルに充てんしたもの)について、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。⁵⁾

IV. 製剤に関する項目

保存条件	イニシャル	室温・遮光 12ヵ月	室温・散光 3ヵ月	40℃・遮光 3ヵ月
性状	無色澄明の注射液であった	同左	同左	同左
不溶性異物検査	不溶性異物を認めなかった	同左	同左	同左
pH	6.4	6.5	6.4	6.5
無菌試験	菌の発育を認めなかった	同左	同左	同左
発熱性物質試験	陰性であった	同左	同左	同左
定量試験※	100.2	100.4	100.0	99.9

※：表示量に対する含有率(%)

●ヘパリンCa皮下注2万単位/0.8mL「サワイ」

1) バイアル品の安定性(長期保存試験)

ヘパリンCa皮下注2万単位/0.8mL「サワイ」(ガラスバイアルに充てんしたもの)について、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。⁶⁾

保存条件	イニシャル	室温・遮光 3年
性状	無色～淡黄色澄明な注射液であった	同左
pH	6.8	6.5
定量試験※	99.6	101.2

※：表示量に対する含有率(%)

2) バイアル品の安定性(光安定性試験)

ヘパリンCa皮下注2万単位/0.8mL「サワイ」(ガラスバイアルに充てんしたもの)について、光安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。⁷⁾

保存条件	イニシャル	総照射量 30万lx・hr	総照射量 60万lx・hr	総照射量 120万lx・hr
性状	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明
pH	7.1	7.0	6.9	6.8
無菌試験	菌の発育を認めなかった	—	—	同左
不溶性異物検査	不溶性異物を認めなかった	同左	同左	同左
不溶性微粒子試験	不溶性微粒子は限度内であり、規格に適合	同左	同左	同左
定量試験※	101	—	101	103

※：表示量に対する含有率(%)

注) 本剤の貯法は遮光室温保存

3) バイアル品の安定性(参考)

ヘパリンCa皮下注2万単位/0.8mL「サワイ」(ガラスバイアルに充てんしたもの)について、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。⁸⁾

IV. 製剤に関する項目

保存条件	イニシャル	室温・遮光 3ヵ月	20℃・遮光 3ヵ月	40℃・遮光 3ヵ月
性状	淡黄色澄明の注射液であった	同左	同左	同左
不溶性異物検査	不溶性異物を認めなかった	同左	同左	同左
pH	6.75	6.68	6.64	6.66
遊離カルシウム	検出されなかった	同左	同左	同左
定量試験※	100.0	100.7	101.0	100.6

※：表示量に対する含有率(%)
注)本剤の貯法は遮光室温保存

4) バイアル品の安定性(冷所での安定性試験)

ヘパリンCa皮下注2万単位/0.8mL「サワイ」(ガラスバイアルに充てんしたもの)について、冷所(5℃)での安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。⁹⁾

保存条件	イニシャル	5℃・遮光 1ヵ月
性状	淡黄色澄明の注射液	同左
pH	6.5	6.5
不溶性異物検査	不溶性異物を認めなかった	同左
不溶性微粒子試験	不溶性微粒子は限度内であり、規格に適合	同左
定量試験※	107.8	107.5

※：表示量に対する含有率(%)
注)本剤の貯法は遮光室温保存

6. 溶解後の安定性

●ヘパリンCa注射液2万単位/20mL・注射液5万単位/50mL・注射液10万単位/100mL「サワイ」希釈後の安定性(参考)

ヘパリンCa注射液5mL(5,000単位)又は10mL(10,000単位)に生理食塩液を10mL添加した後、室温の保存条件下で2週間保存し、希釈後の安定性試験を行った。

その結果、希釈後2週間は性状、pH、含量に変化はなかった。¹⁰⁾

保存条件	ヘパリンCa注射液 5mL		ヘパリンCa注射液 10mL	
	イニシャル	2週間後	イニシャル	2週間後
性状	無色澄明	同左	無色澄明	同左
pH	6.4	6.5	6.5	6.6
ヘパリン単位 (U/mL)	339	347	512	517

XIII. 備考「配合変化試験成績」参照¹¹⁾

7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

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³⁾ので、混注は避けること。またアルギン酸塩、クエン酸塩、リン酸塩、硫酸塩、炭酸塩などとは難溶性の塩をつくるため濁る。その他、多くの有機酸塩とも配合変化を起こしやすい。

●ヘパリンCa注射液 2万単位/20mL・注射液 5万単位/50mL・注射液10万単位/100mL「サワイ」

XIII. 備考「配合変化試験成績」参照¹¹⁾<pH変動試験結果>¹¹⁾

含量/容量	規格 pH	試料 pH	外 観	(A)0.1mol/L HCl (B)0.1mol/L NaOH	最終pH 又は変化点pH	移動指数	変化所見
10,000ヘパ リン単位 /10mL	6.0～ 7.5	6.40	無色 澄明	(A) 10.0mL	1.53	4.87	変化なし
				(B) 10.0mL	12.45	6.05	変化なし

(1975年8月データ)

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

アンモニア試液および炭酸アンモニウム試液による沈澱反応

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「ヘパリンナトリウム注射液」の定量法に準ずる。(紫外可視吸光度測定法)

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

コアリング防止のため、針刺し時はゴム栓の中心部に針を垂直に挿入すること。

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

●ヘパリンCa注射液 2万単位/20mL・注射液 5万単位/50mL・注射液10万単位/100mL「サワイ」

血液体外循環時における灌流血液の凝固防止(人工腎臓及び人工心肺等)

汎発性血管内血液凝固症候群の治療

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

●ヘパリンCa皮下注 2万単位/0.8mL「サワイ」

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。

●ヘパリンCa注射液 2万単位/20mL・注射液 5万単位/50mL・注射液10万単位/100mL「サワイ」

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500～1,500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。

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。

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。

●ヘパリンCa皮下注2万単位/0.8mL「サワイ」

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

該当しない

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、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、エノキサパリンナトリウム

2. 薬理作用

ヘパリンの薬理作用について以下のとおり報告されている。

1) 作用部位・作用機序

血液凝固系には第 I から第 XIII までの血液凝固因子やプレカリクレイン、高分子キニ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 ~ XIIa 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。²⁾

2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ラットにおける血液凝固能の経時的変化¹⁾

ラット (Wistar 系、雄性、8 週齢) にヘパリン Ca 皮下注 2 万単位/0.8 mL「サワイ」を皮下投与し、血液凝固能の経時的変化を検討した。

その結果、投与 2 時間後から ACT (activated clotting time) 及び APTT (activated partial thromboplastin time) が延長し、10 時間後まで持続した。

2) ラット光増感反応誘発静脈血栓モデルにおける影響¹⁾

ラット (Wistar 系、雄性、8 週齢) を用いて、ローズベンガルによる光増感反応誘発静脈血栓モデルを作成し、ヘパリン Ca 皮下注 2 万単位/0.8 mL「サワイ」による抗血栓作用を検討した。

その結果、ヘパリン Ca 皮下注 2 万単位/0.8 mL「サワイ」投与 4 時間後には血流の回復が認められ、以後 10 時間後まで作用が持続した。

3) 作用発現時間・持続時間

VI. -2. -2) 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

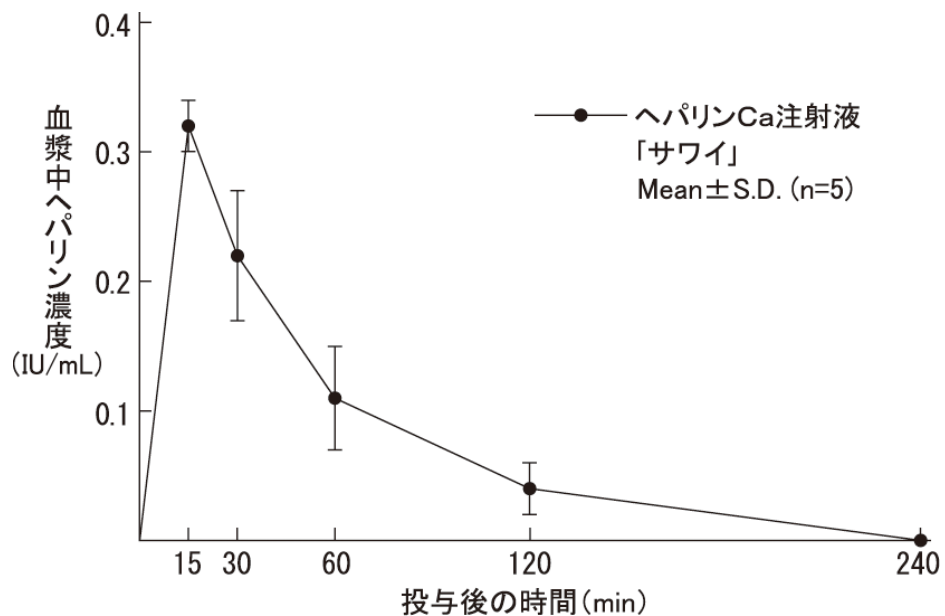
VII. -1. -3) 参照

3) 臨床試験で確認された血中濃度

●ヘパリンCa注射液 2万単位/20mL・注射液 5万単位/50mL・注射液10万単位/100mL「サワイ」¹²⁾

採血時点	0、15、30、60、120、240min
測定方法	トロンビン滴定法
試験製剤	ヘパリンCa注射液 2万単位/20mL / 5万単位/50mL / 10万単位/100mL「サワイ」

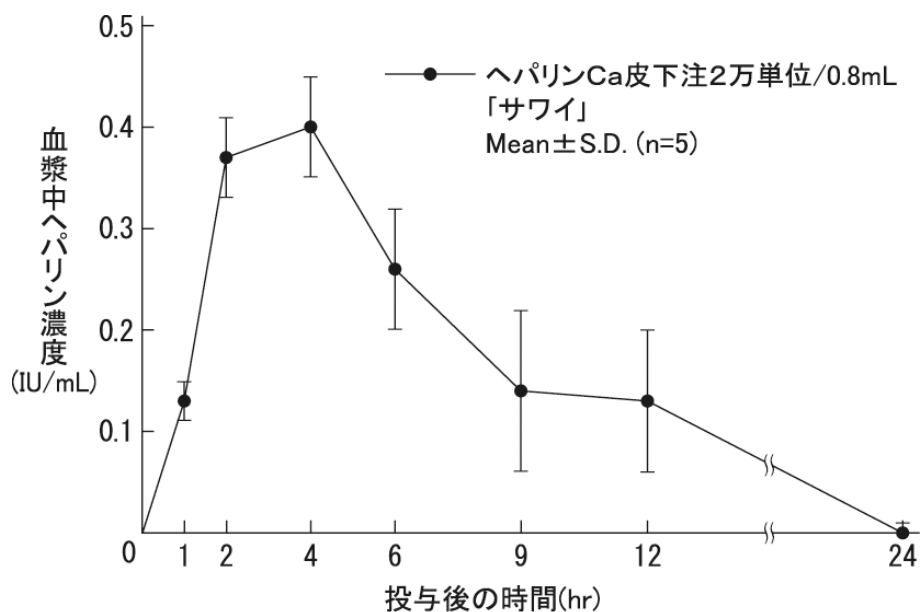
健康成人にヘパリンCa注射液「サワイ」を35単位/kg静注した場合、血漿中ヘパリン濃度は15分後に最高に達し、2時間後にはほぼ前値に復した。

●ヘパリンCa皮下注 2万単位/0.8mL「サワイ」¹³⁾

採血時点	0、1、2、4、6、9、12、24hr
測定方法	トロンビン滴定法
試験製剤	ヘパリンCa皮下注 2万単位/0.8mL「サワイ」

健康成人にヘパリンCa皮下注 2万単位/0.8mL「サワイ」を250単位/kg腹部に皮下注射した場合、血漿中ヘパリン濃度は4時間後に最高に達し、12時間後にも認められ、24時間後には前値に復した。

VII. 薬物動態に関する項目



血漿中濃度は被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

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

経口では何ら作用を示さず、筋注、皮下注でよく吸収される。また、血漿中に存在し、血球にとりこまれることはない。

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

血液-胎盤関門通過性：通過しない。

分娩直前のモルモットに100~2,000単位及びヒトに1,500~5,000単位を静脈内投与した結果、胎児及び新生児に対するヘパリンによる抗凝血作用の影響は認められなかった。

3) 乳汁への移行性

移行しない。

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

<参考> ^{45}Ca -ヘパリンカルシウムをラットに静注後の放射活性でみると、投与後約30分でピークを示し、肺、皮膚、腎等で活性が高い。

^{35}S -ヘパリンカルシウムの場合はピークはより早く、腎、肺、胃等で活性が高い。

Distribution of radioactivity in tissues of rats after intravenous injection of ^{45}Ca -heparin calcium

Tissue	Radioactivity in tissue (cpm/g)					
	10min.	30min.	1hr.	3hr.	6hr.	24hr.
Blood	15,300*	23,000	11,300	2,800	2,000	600
Lung	14,500	21,100	11,000	3,900	1,400	400
Liver	7,400	11,400	6,000	1,900	400	200
Kidney	13,000	18,500	8,800	2,300	1,000	100
Adrenal	8,700	15,800	4,900	0	0	0
Spleen	7,000	9,300	4,800	1,500	300	200
Heart	8,300	10,400	5,100	1,300	500	100
Stomach	8,700	15,400	8,500	3,500	1,500	600
Small intestine	8,400	11,900	6,600	2,300	1,200	700
Muscle	4,300	6,200	5,500	3,500	2,000	400
Brain	300	1,100	900	800	500	500
Skin	15,200	20,500	11,400	3,300	2,300	800
Adipose	500	900	800	100	0	0

※ cpm/ml

Each value indicates the mean of three animals.

VII. 薬物動態に関する項目

5. 代謝

1) 代謝部位及び代謝経路

ヘパリンは肝臓でヘパリナーゼによって代謝されウロヘパリンとなり尿中より排泄される。ヘパリンを大量に静注した場合は、50%まで未変化体として排泄される。全血凝固時間を2倍に延長する程度の投与においては、体内処理されるため、ヘパリンおよびウロヘパリンの排泄はみられない。ヘパリンは尿中に排泄され、糞便中には排泄されない。腎の排泄閾値はウロヘパリンで血漿濃度40 μ g/mL、ヘパリンで150 μ g/mLである。

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

腎臓

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

透析によっては除去されない。

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3)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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- 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ため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。)[ヘパリンCa注射液 2万単位/20mL・注射液 5万単位/50mL・注射液10万単位/100mL「サワイ」]
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。[ヘパリンCa皮下注 2万単位/0.8mL「サワイ」]
- 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。¹⁴⁾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3)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。	機序不明

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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¹⁴⁾

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^{15,16)}

2) その他の副作用

下記の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。

[ヘパリンCa注射液 2万単位/20mL・注射液 5万単位/50mL・注射液10万単位/100mL「サワイ」]

	頻度不明
過 敏 症 ^{注)}	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 ¹⁵⁾	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

[ヘパリンCa皮下注 2万単位/0.8mL「サワイ」]

	頻度不明
過 敏 症 ^{注)}	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 ¹⁵⁾	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

	頻度不明
長期投与	骨粗鬆症、低アルドステロン症
投与部位	発赤、紅斑、腫脹、硬結、そう痒感、局所の疼痛性血腫等

注)このような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

【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)

6) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

副作用	
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) その他の副作用	
下記の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)}	そう痒感、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

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、妊婦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にのみ投与すること。

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

AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇があらわれることがある。

13. 過量投与

《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¹⁷⁾

未分画ヘパリンは、静脈注射した場合、循環血中の半減期が60分と短いため、投与を中止すると効果は急速に減弱する。よって、ほとんどの出血は未分画ヘパリンの中止と局所圧迫および適当な輸血により解決される。しかし生命を脅かす恐れがある出血の場合、プロタミン硫酸塩により未分画ヘパリンの効果を中和させる必要がある。未分画ヘパリン静注後数分以内に用いる場合には、未分画ヘパリン100単位当たりのプロタミン硫酸塩の必要量は1mgである。以後は未分画ヘパリンの半減期が60分であることから必要量を換算する。例えば、未分画ヘパリン静注1時間後に投与する場合には、未分画ヘパリン100単位当たりのプロタミン硫酸塩の必要量は0.5mgとなる。プロタミン硫酸塩投与の直前、直後および2時間後にAPTTを測定し、中和効果を判定する。プロタミン硫酸塩は未分画ヘパリンより早く消失するので、繰り返し投与が必要となることがある。また、プロタミン硫酸塩の急速投与は血圧低下を招くので、10分以上かけて静脈投与する。一方、未分画ヘパリンの皮下注射においては、ヘパリンカルシウムの場合、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、未分画ヘパリンを皮下注射した場合の中和に関しては、上述のプロタミン硫酸塩投与方法では不十分な場合があり、APTTの測定をより頻回に行い、必要に応じてプロタミン硫酸塩を追加投与する。

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。[皮下注2万単位/0.8mLのみ]
- 2) 調製時：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³⁾ので、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。[注射液2万単位/20mL・注射液5万単位/50mL・注射液10万単位/100mLのみ]
- 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。

16. その他

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¹⁸⁾
 - 1) 単回投与毒性試験
LD₅₀ マウス静注 > 250, 000 単位/kg

 - 2) 反復投与毒性試験
亜急性毒性試験
ラットに1, 000 単位/kg/日を30日間皮下投与した結果、体重増加曲線に変化は無く、死亡例も無かった。剖検では、投与部位に血腫や軽度の血液浸潤を認めたが、肝、腎、肺、脾等に変化は無かった。また血液成分も対照群と差は無かった。
ウサギに1, 000 単位/kgを1日2回、30日間皮下投与した結果、体重増加曲線、臓器の肉眼的所見並びに血液成分に変化は無かった。

 - 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

	規制区分
製剤	生物由来製品、処方箋医薬品 ^{注)}
有効成分	該当しない

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年

3. 貯法・保存条件

遮光室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

1) 薬局での取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)

くすりのしおり：有り

3) 調剤時の留意点について

VIII. -14. 参照

溶解時の注意

注射針はゴム栓中央の円内に垂直に刺して下さい。

両頭針又は両頭針付き溶解液を使用する場合、両頭針を斜めに刺したり、ゴム栓の中心を外れて周辺に刺しますと、ゴム栓が内に脱落する原因になりますのでご注意ください。

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

- ヘパリンCa注射液 2万単位/20mL「サワイ」：10バイアル
- ヘパリンCa注射液 5万単位/50mL「サワイ」：5バイアル
- ヘパリンCa注射液 10万単位/100mL「サワイ」：5バイアル
- ヘパリンCa皮下注 2万単位/0.8mL「サワイ」：10バイアル

X. 管理的事項に関する項目

7. 容器の材質

瓶：無色透明のガラス
キャップ：ポリプロピレン、アルミニウム
ゴム栓：ゴム

8. 同一成分・同効薬

同一成分：ヘパリンカルシウム注 1 万単位/10mL・注 5 万単位/50mL「AY」
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」
同効薬：ヘパリンナトリウム、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等

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

- ヘパリンCa注射液 2 万単位/20mL「サワイ」
製造販売承認年月日：2013年 6 月 17 日(販売名変更)、承認番号：22500AMX00938000
カプロシン注 2 万単位/20mL(旧販売名)
製造販売承認年月日：2009年 6 月 19 日(販売名変更)、承認番号：22100AMX00978000
- ヘパリンCa注射液 5 万単位/50mL「サワイ」
製造販売承認年月日：2013年 6 月 17 日(販売名変更)、承認番号：22500AMX00939000
カプロシン注 5 万単位/50mL(旧販売名)
製造販売承認年月日：2009年 6 月 19 日(販売名変更)、承認番号：22100AMX00979000
- ヘパリンCa注射液10万単位/100mL「サワイ」
製造販売承認年月日：2013年 6 月 17 日(販売名変更)、承認番号：22500AMX00940000
カプロシン注10万単位/100mL(旧販売名)
製造販売承認年月日：2009年 6 月 19 日(販売名変更)、承認番号：22100AMX00980000
カプロシン注(旧販売名)
製造販売承認年月日：1972年10月14日、承認番号：(47AM)2301
- ヘパリンCa皮下注 2 万単位/0.8mL「サワイ」
製造販売承認年月日：2013年 6 月 17 日(販売名変更)、承認番号：22500AMX00941000
カプロシン皮下注 2 万単位/0.8mL(旧販売名)
製造販売承認年月日：2009年 6 月 19 日(販売名変更)、承認番号：22100AMX00983000
カプロシン皮下注用(旧販売名)
製造販売承認年月日：1972年10月14日、承認番号：(47AM)2300

11. 薬価基準収載年月日

●ヘパリンCa注射液 2万単位/20mL・注射液 5万単位/50mL・注射液10万単位/100mL・皮下注
2万単位/0.8mL「サワイ」

2013年12月13日(販売名変更)

カプロシン注 2万単位/20mL・注 5万単位/50mL・注10万単位/100mL・皮下注 2万単位/
0.8mL(旧販売名)

2009年 9月25日(販売名変更) 経過措置期間終了：2014年 9月30日

カプロシン注/皮下注用(旧販売名)

1974年 3月 1日 経過措置期間終了：2010年 6月30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

●カプロシン注/皮下注用(旧販売名)

再評価結果公表年月日：1980年 8月14日

再評価結果の内容：総合評価判定において「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

品 名	HOT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Ca注射液 2万単位/20mL「サワイ」	118248402	3334400A5041	621824802
ヘパリンCa注射液 5万単位/50mL「サワイ」	118249102	3334400A6072	621824902
ヘパリンCa注射液 10万単位/100mL「サワイ」	118251402	3334400A7044	621825102
ヘパリンCa皮下注 2万単位/0.8mL「サワイ」	108122003	3334400A3049	620812203

17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

XI . 文献

1. 引用文献
- 1) 田中祥之他, 医学と薬学 **59**(4), 565(2008).
 - 2) 日本薬局方解説書編集委員会編, 第十六改正 日本薬局方解説書, 廣川書店, 2011, C-4465 - C-4481.
 - 3) Nelson, R. M. et al., Surg. Forum **9**, 146(1959).
 - 4) ~10) 沢井製薬(株) 社内資料[安定性試験]
 - 11) 沢井製薬(株) 社内資料[配合変化試験成績]
 - 12) ~13) 沢井製薬(株) 社内資料[薬物動態学的試験]
 - 14) Thomas, D. et al., Chest **102**, 1578(1992).
 - 15) 街稔他, 日本腎臓学会誌 **29**, 1491(1987).
 - 16) 沢井製薬(株) 社内資料[臨床試験]
 - 17) 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, メディカル フロント インターナショナル リミテッド, 2004, p.15-16.
 - 18) Vairel, E., Choay Lab. Report(1965).
2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況
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

- ヘパリンCa注射液 2万単位/20mL・注射液 5万単位/50mL・注射液10万単位/100mL「サワイ」
配合変化試験成績¹⁾

＜配合方法＞

ヘパリンCa注射液10万単位/100mL「サワイ」(以下、当社製剤)と他剤を配合し、外観、pHおよび含量を測定した。含量は配合直後のヘパリンCa量を100%とし、()に表示量に対する含有率を%で示した。

当社製剤を、直接輸液類に混合した。

(保存条件)温度：1 ～ 30℃(室温) 時間：24時間 貯法：密栓、散光下

※2014年2月の配合変化試験成績を記載した。

ヘパリンCa注射液2万単位/20mL / 5万単位/50mL / 10万単位/100mL 配合変化試験成績

分類	配 合 薬 剤			当社製剤 配 合 量	試験項目	配 合 結 果				
	品 名 (配合前の外観、pH)	成分名または 分類名	配合量			配合直後	2時間後	4時間後	6時間後	24時間後
輸 液 類	大塚糖液5% 外観：無色澄明 pH：4.72	ブドウ糖	100mL	5000ヘパリン 単位/5mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
					pH	5.50	5.50	5.50	5.50	5.50
					含量(%)	100.0(101.7)	97.8	102.3	105.1	96.0
	大塚生食注 外観：無色澄明 pH：6.20	塩化ナトリウム	100mL	5000ヘパリン 単位/5mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
					pH	6.28	6.28	6.28	6.28	6.28
					含量(%)	100.0(97.6)	104.9	107.2	110.2	99.7
	ソルデム1輸液 外観：無色澄明 pH：5.85	開始液	100mL	5000ヘパリン 単位/5mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
					pH	5.86	5.86	5.86	5.86	5.86
					含量(%)	100.0(103.3)	99.7	101.6	105.3	92.7
	ソリター-T3号輸液 外観：無色澄明 pH：5.46	維持液	100mL	5000ヘパリン 単位/5mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
					pH	5.46	5.46	5.46	5.46	5.46
					含量(%)	100.0(101.7)	100.0	105.7	102.6	96.6
	KN3号輸液 外観：無色澄明 pH：5.47	維持液	100mL	5000ヘパリン 単位/5mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
					pH	5.48	5.48	5.48	5.49	5.49
					含量(%)	100.0(97.3)	104.4	111.5	107.3	104.6
	ビーフリード輸液 外観：無色澄明 pH：6.81	アミノ酸・糖・ 電解質・ビタ ミン	100mL	5000ヘパリン 単位/5mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	結晶析出
					pH	6.78	6.78	6.78	6.78	6.78
					含量(%)	100.0(104.1)	97.7	96.4	96.6	—
	ラクテックG輸液 外観：無色澄明 pH：6.62	乳酸リンゲル液 (ソルビトール 加)	100mL	5000ヘパリン 単位/5mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	わずかに 沈殿
					pH	6.54	6.54	6.54	6.54	6.54
					含量(%)	100.0(105.8)	90.5	92.9	88.9	—
	フルカリック2号輸液 外観：黄色澄明 pH：5.38	アミノ酸・糖・ 電解質・ビタ ミン	100mL	5000ヘパリン 単位/5mL	外観	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	わずかに 結晶析出	結晶析出
					pH	5.32	5.32	5.32	5.32	5.32
					含量(%)	100.0(110.1)	89.6	83.3	—	—
ハイカリックRF輸液 外観：無色澄明 pH：4.48	高カロリー輸 液用基本液	100mL	5000ヘパリン 単位/5mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	わずかに 結晶析出	結晶析出	
				pH	4.47	4.48	4.48	4.48	4.48	
				含量(%)	100.0(106.8)	95.6	89.4	—	—	

