

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Na透析用150単位/mLシリンジ20mL「AT」

ヘパリンNa透析用200単位/mLシリンジ20mL「AT」

ヘパリンNa透析用250単位/mLシリンジ20mL「AT」

HEPARIN

ヘパリンナトリウム製剤

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	○ヘパリン Na 透析用 150 単位/mL シリンジ 20mL 「AT」 1 シリンジ(20mL) 中：ヘパリンナトリウム……3,000 ヘパリン単位 ○ヘパリン Na 透析用 200 単位/mL シリンジ 20mL 「AT」 1 シリンジ(20mL) 中：ヘパリンナトリウム……4,000 ヘパリン単位 ○ヘパリン Na 透析用 250 単位/mL シリンジ 20mL 「AT」 1 シリンジ(20mL) 中：ヘパリンナトリウム……5,000 ヘパリン単位
一般名	和名：ヘパリンナトリウム (JAN) 洋名：Heparin Sodium (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：2006年3月10日 薬価基準収載年月日：2006年7月7日 発売年月日：2006年12月18日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	販 売：武田薬品工業株式会社 製造販売元：武田テバファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	武田テバファーマ株式会社 武田テバDIセンター TEL 0120-923-093 受付時間 9:00～17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く) 医療関係者向けホームページ https://www.med.takeda-teva.com

本 IF は 2016 年 10 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	14
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	14
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）	14
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	14
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	14
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	14
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	14
4. 分子式及び分子量	3	7. 相互作用	15
5. 化学名（命名法）	3	8. 副作用	15
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 高齢者への投与	16
7. CAS登録番号	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	16
III. 有効成分に関する項目	4	11. 小児等への投与	16
1. 物理化学的性質	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	17
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	13. 過量投与	17
3. 有効成分の確認試験法	4	14. 適用上の注意	17
4. 有効成分の定量法	4	15. その他の注意	17
IV. 製剤に関する項目	5	16. その他	17
1. 剤形	5	IX. 非臨床試験に関する項目	18
2. 製剤の組成	5	1. 薬理試験	18
3. 注射剤の調製法	5	2. 毒性試験	18
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	X. 管理的事項に関する項目	19
5. 製剤の各種条件下における安定性	6	1. 規制区分	19
6. 溶解後の安定性	7	2. 有効期間又は使用期限	19
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8	3. 貯法・保存条件	19
8. 生物学的試験法	8	4. 薬剤取扱い上の注意点	19
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8	5. 承認条件等	20
10. 製剤中の有効成分の定量法	8	6. 包装	20
11. 力価	8	7. 容器の材質	20
12. 混入する可能性のある夾雑物	8	8. 同一成分・同効薬	20
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	8	9. 国際誕生年月日	20
14. その他	8	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	21
V. 治療に関する項目	9	11. 薬価基準収載年月日	21
1. 効能又は効果	9	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	21
2. 用法及び用量	9	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	21
3. 臨床成績	9	14. 再審査期間	21
VI. 薬効薬理に関する項目	11	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	21
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	11	16. 各種コード	21
2. 薬理作用	11	17. 保険給付上の注意	21
VII. 薬物動態に関する項目	12	XI. 文献	22
1. 血中濃度の推移・測定法	12	1. 引用文献	22
2. 薬物速度論的パラメータ	12	2. その他の参考文献	22
3. 吸収	12	XII. 参考資料	23
4. 分布	13	1. 主な外国での発売状況	23
5. 代謝	13	2. 海外における臨床支援情報	23
6. 排泄	13	XIII. 備考	24
7. トランスポーターに関する情報	13	その他の関連資料	24
8. 透析等による除去率	13		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

血液透析療法において使用される血液凝固阻止剤は、透析装置に付けられたシリンジポンプによって持続注入される。しかし、アンプル製剤、バイアル製剤ではシリンジへの移し替え作業が必要であり、異物混入や細菌汚染の可能性も否定できない。

そこで弊社は、汎用される血液凝固阻止剤であるヘパリンナトリウム注射液をプレフィルドシリンジ化した製剤の有用性を考え、ヘパリン Na 透析用 150 単位/mL シリンジ 20mL 「AT」、200 単位/mL シリンジ 20mL 「AT」、250 単位/mL シリンジ 20mL 「AT」の開発を企画し、医薬発第 481 号（平成 11 年 4 月 8 日）に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験を実施し、2006 年 3 月に承認を取得、2006 年 12 月発売に至った。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 本剤はヘパリンナトリウム注射液をディスポーザブルシリンジに充填したキット製剤であり、薬液移し替え等の作業省力化、異物混入及び細菌汚染の防止等に有用である。

2. 血液透析の体外循環装置使用時の血液凝固の防止に適応を有している。

（「V－1. 効能又は効果」の項参照）

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のでいずれも頻度は不明であるが、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・血栓症があらわれることがある。

（「VIII－8. 副作用」の項参照）

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

- へパリン Na 透析用 150 単位/mL シリンジ 20mL 「AT」
- へパリン Na 透析用 200 単位/mL シリンジ 20mL 「AT」
- へパリン Na 透析用 250 単位/mL シリンジ 20mL 「AT」

(2) 洋名

HEPARIN

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

へパリンナトリウム (JAN)

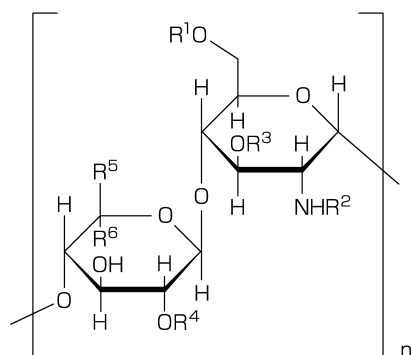
(2) 洋名 (命名法)

Heparin Sodium (JAN)

(3) ステム

-parin: 低分子へパリンを含むへパリン誘導体

3. 構造式又は示性式¹⁾



$R^1, R^3, R^4 = \text{SO}_3\text{Na}$ 又は H

$R^2 = \text{SO}_3\text{Na}$ 又は $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---} \\ \text{CH}_3 \end{array}$

$R^5 = \text{CO}_2\text{Na}, R^6 = \text{H}$
又は
 $R^5 = \text{H}, R^6 = \text{CO}_2\text{Na}$

他のムコ多糖と同じく、へパリンもまた均一な物質ではない。

- (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。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 β 結合しており、グルコサミンとイズロン酸は α 結合している。
- (5) グルコサミンの C_6 位は硫酸エステルとなっている。
- (6) イズロン酸の C_2 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¹⁾
分子量：5,000～20,000 くらいの広い分布を示す。
5. 化学名（命名法）
該当しない
6. 慣用名、別名、略号、記号番号
特になし
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¹⁾

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「ヘパリンナトリウム」の確認試験法による
液体クロマトグラフィー

4. 有効成分の定量法

日局「ヘパリンナトリウム」の定量法による
吸光度測定法

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	剤形の区別	性状
ヘパリン Na 透析用 150 単位/mL シリンジ 20mL「AT」	水性注射液	無色澄明の液
ヘパリン Na 透析用 200 単位/mL シリンジ 20mL「AT」		
ヘパリン Na 透析用 250 単位/mL シリンジ 20mL「AT」		

(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	浸透圧比
5.7~7.1	約 1（日局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

特になし

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（健康なブタの小腸粘膜に由来）

○ヘパリン Na 透析用 150 単位/mL シリンジ 20mL「AT」

1 シリンジ(20mL)中：ヘパリンナトリウムを 3,000 ヘパリン単位含有

○ヘパリン Na 透析用 200 単位/mL シリンジ 20mL「AT」

1 シリンジ(20mL)中：ヘパリンナトリウムを 4,000 ヘパリン単位含有

○ヘパリン Na 透析用 250 単位/mL シリンジ 20mL「AT」

1 シリンジ(20mL)中：ヘパリンナトリウムを 5,000 ヘパリン単位含有

(2) 添加物

等張化剤、pH 調節剤

(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

特になし

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

○ヘパリン Na 透析用 150 単位/mL シリンジ 20mL 「AT」

<加速試験>²⁾

試験条件

保存条件	包装形態
40±1℃・75±5%RH	環状ポリオレフィン樹脂製シリンジ

試験結果

試験項目		試験開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状		無色澄明の液であった	同左	同左	同左
浸透圧比*1		1.02±0.01	1.01±0.00	1.01±0.00	1.01±0.01
pH*1		6.29±0.02	6.30±0.01	6.18±0.15	6.28±0.06
不溶性異物		澄明で不溶性異物を認めなかった	同左	同左	同左
不溶性微粒子 (個/容器)	≥10 μm	52	8	16	2
	≥25 μm	23	0	1	0
定量(%)*1		103.7±1.4	102.2±1.6	107.1±0.7	103.2±1.1

*1 平均値±S. D.

[3ロット]

<光安定性試験>³⁾

試験条件

保存条件	包装形態
60 万 lx・hr	環状ポリオレフィン樹脂製シリンジ

試験結果

試験項目		試験開始時	60 万 lx・hr
性状		無色澄明の液	同左
pH*1		6.41±0.05	6.14±0.01
不溶性異物		適合	適合
不溶性微粒子 (個/容器)	≥10 μm	1	1
	≥25 μm	0	0
定量(%)*1		102.8±0.8	101.7±0.6

*1 平均値±S. D.

○ヘパリン Na 透析用 200 単位/mL シリンジ 20mL 「AT」

<加速試験>²⁾

試験条件

保存条件	包装形態
40±1℃・75±5%RH	環状ポリオレフィン樹脂製シリンジ

試験結果

試験項目		試験開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状		無色澄明の液であった	同左	同左	同左
浸透圧比*1		1.02±0.00	1.02±0.01	1.01±0.00	1.01±0.00
pH*1		6.37±0.11	6.36±0.00	6.17±0.04	6.34±0.03
不溶性異物		澄明で不溶性異物を認めなかった	同左	同左	同左
不溶性微粒子 (個/容器)	≥10 μm	7	199	26	3
	≥25 μm	3	0	0	0
定量(%)*1		101.1±2.3	101.8±0.9	104.5±1.0	102.7±0.8

*1 平均値±S. D.

[3 ロット]

○ヘパリン Na 透析用 250 単位/mL シリンジ 20mL 「AT」

<加速試験>²⁾

試験条件

保存条件	包装形態
40±1℃・75±5%RH	環状ポリオレフィン樹脂製シリンジ

試験結果

試験項目		試験開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状		無色澄明の液であった	同左	同左	同左
浸透圧比*1		1.02±0.00	1.02±0.00	1.01±0.00	1.01±0.01
pH*1		6.06±0.09	6.42±0.02	6.36±0.09	6.40±0.07
不溶性異物		澄明で不溶性異物を認めなかった	同左	同左	同左
不溶性微粒子 (個/容器)	≥10 μm	24	8	16	7
	≥25 μm	4	0	0	0
定量(%)*1		101.3±1.0	100.4±0.7	102.3±1.3	102.4±1.3

*1 平均値±S. D.

[3 ロット]

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）⁴⁾

<pH 変動試験>

試験製剤	規格 pH	試料 pH	0.1mol/L (A) HCl (B) NaOH	最終 pH 又は 変化点 pH	移動 指数	変化 所見
ヘパリン Na 透析用 150 単位/mL シリンジ 20mL 「AT」	5.7~7.1	6.47	(A) 10mL	1.56	4.91	なし
		6.42	(B) 10mL	12.30	5.88	なし
ヘパリン Na 透析用 200 単位/mL シリンジ 20mL 「AT」		6.40	(A) 10mL	1.55	4.85	なし
		6.47	(B) 10mL	12.30	5.83	なし
ヘパリン Na 透析用 250 単位/mL シリンジ 20mL 「AT」		6.50	(A) 10mL	1.56	4.94	なし
		6.52	(B) 10mL	12.30	5.78	なし

※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。

8. 生物学的試験法

該当資料なし

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

該当しない

10. 製剤中の有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法

11. 力価

本剤の力価は、日局ヘパリンナトリウム標準品を基準としたヘパリン単位（日本薬局方単位）で表示される。

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

該当資料なし

14. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

血液透析の体外循環装置使用時の血液凝固の防止

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

血液透析の体外循環装置使用時の血液凝固防止の目的以外に使用しないこと。（「Ⅷ－6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）

2. 用法及び用量

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

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

○体外循環時（血液透析）における使用法

人工腎では各患者の適切な使用量を透析前に各々のヘパリン感受性試験の結果に基づいて算出するが、全身ヘパリン化法の場合、通常、透析開始に先だって、1,000～3,000 単位を投与し、透析開始後は、1時間当たり、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。

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等の抗血液凝固剤

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序¹⁾

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) 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

「VIII-7. 相互作用」の項参照

(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¹⁾

<参考データ：外国人>

ヒトにおける消失半減期は1.5時間である。

(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

該当資料なし

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¹⁾

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。ウロヘパリンには弱い抗トロンビン活性がある。

(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¹⁾

<参考データ：イヌ>

N-³⁵S-ヘパリンをイヌに3日連続静注すると、1週間後までの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。

(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）

【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〕（「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項(6)及び「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

「V-1. 効能又は効果」の項参照

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) 本剤は、血液透析の体外循環装置使用時の血液凝固防止の目的に使用する製剤であり、汎発性血管内血液凝固症候群の治療、血栓塞栓症の治療及び予防、血液透析以外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並びに輸血及び血液検査の際の血液凝固の防止目的で投与しないこと。
- (2) 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。
- (3) 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。
- (4) 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。
- (5) 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。（血液透析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）
- (6) 本剤投与後にヘパリン起因性血小板減少症（HIT：heparin-induced thrombocytopenia）があらわれることがある。HIT はヘパリン-血小板第 4 因子複合体に対する自己抗体（HIT

抗体)の出現による免疫学的機序を介した病態であり、血小板減少と重篤な血栓症(脳梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症等)を伴うことが知られている。本剤投与後は血小板数を測定し、血小板数の著明な減少や血栓症を疑わせる異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、投与終了数週間後に、HIT が遅延して発現したとの報告もある。(「重大な副作用と初期症状」の項3)参照)

7. 相互作用

他の薬剤との相互作用は、可能なすべての組み合わ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

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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と考えられる。
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と考えられる。
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と考えられる。
テトラサイクリン系抗生物質 強心配糖体 ジギタリス製剤 ニトログリセリン製剤	本剤の作用が減弱するおそれがある。	機序不明
筋弛緩回復剤 スガマデクスナトリウム	本剤の抗凝固作用が増強されるおそれがあるので、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 4 mg/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

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

	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	AST (GOT)・ALT (GPT) 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

注) このような症状があらわれた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

下記の項目参照

VIII－2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）(6)

VIII－8. (2) 重大な副作用と初期症状 1)、(3) その他の副作用：過敏症

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のみ投与すること。[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

小児等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

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

- (1) 調製時：本剤は、抗ヒスタミン剤と試験管内で混合すると反応し沈殿を生じることがあるので、混注は避けること。
- (2) 投与前：
 - 1) 投与に際しては、感染に対する配慮をすること（患者の皮膚や器具消毒）。
 - 2) 開封後直ちに使用し、残液は決して使用しないこと。

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（原則禁忌を含む）】の項(7)及び「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項(6)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）

該当資料なし

- (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：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：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果（加速）に基づく）

3. 貯法・保存条件

しゃ光・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

シリンジの使用方法

- (1) ブ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。[ガスケットが変形し、薬液が漏出するおそれがある。また、プランジャーを反時計回りに回すとガスケットとの接合がゆるみ、外れるおそれがある]
- (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) シリンジ先端のゴム栓を外した後、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。
- (9) シリンジの再滅菌・再使用はしないこと。
- (10) シリンジポンプを用いて投与する場合の注意
本品のプランジャーとガスケットはネジ式構造により接続されているため、正しく使用されない場合には、接続にゆるみが生じ、ガスケットとプランジャーが外れるおそれがあることから、シリンジポンプを用いて投与する場合は、以下の事項を遵守すること。[使用中にプランジャーが外れた場合、“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。また、血液ポンプの上流に本剤注入ラインを設置する等極端な陰圧がかかる状態でプランジャーが外れた場合、急速注入されるおそれがある]
 - 1) シリンジキャップを外す操作やエア抜きなどの際に、本品のプランジャーは回転させないこと。[プランジャーを反時計回りに回転させると接続にゆるみが生じ、ガスケットからプランジャーが外れるおそれがある]
 - 2) 本品をシリンジポンプに装着する際は、ガスケットとプランジャーにゆるみ・ガタつきがないことを確認すること。ガスケットが回らない程度の強さでプランジャーを時計回りに締めること。

シリンジの使用方法

①ブリスター包装を開封し、シリンジ本体側から取り出してください。

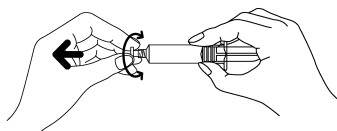
〈注 意〉

- 使用直前まで開封しないでください。
- プランジャーを持って引き出さないでください。

②ゴム栓を回しながら引き抜いてください。

〈注 意〉

- ゴム栓取り外しの際、ゴム栓の先端をつまみ、シリンジ先端部に指が触れないようにしてください。誤って指が触れてしまった場合は使用しないでください。

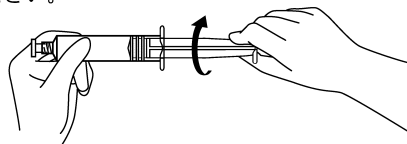


③シリンジ内の空気を除去後、血液回路等に接続し、薬液を注入してください。

〈注 意〉

- 必要に応じてアルコール綿等で清拭消毒してください。
- プランジャーは回さないでください。外れるおそれがあります。

★ガスケットとプランジャーにゆるみ・ガタつきがないことを確認してください。ガスケットとプランジャーにゆるみ・ガタつきがある場合、ガスケットが回らない程度の強さでプランジャーを時計回りに締めてください。



(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－14. 適用上の注意」の項参照

(3) 調剤時の留意点について

特になし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

- ヘパリン Na 透析用 150 単位/mL シリンジ 20mL 「AT」：10 シリンジ
- ヘパリン Na 透析用 200 単位/mL シリンジ 20mL 「AT」：10 シリンジ
- ヘパリン Na 透析用 250 単位/mL シリンジ 20mL 「AT」：10 シリンジ

7. 容器の材質

ポリプロピレンシリンジ、ブチルゴム

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ヘパリンナトリウム透析用製剤

同効薬：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

製品名	製造販売承認年月日	承認番号
ヘパリン Na 透析用 150 単位/mL シリンジ 20mL 「AT」	2006 年 3 月 10 日	21800AMZ10186000
ヘパリン Na 透析用 200 単位/mL シリンジ 20mL 「AT」		21800AMZ10188000
ヘパリン Na 透析用 250 単位/mL シリンジ 20mL 「AT」		21800AMZ10190000

11. 薬価基準収載年月日

2006 年 7 月 7 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

製品名	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 Na 透析用 150 単位/mL シリンジ 20mL 「AT」	117595004	3334402G8026	620004184
ヘパリン Na 透析用 200 単位/mL シリンジ 20mL 「AT」	117596704	3334402P1021	620004185
ヘパリン Na 透析用 250 単位/mL シリンジ 20mL 「AT」	117598104	3334402P2036	620004187

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) 第十六改正日本薬局方解説書 (2011)
- 2) 武田テバファーマ(株)社内資料 (加速試験)
- 3) 武田テバファーマ(株)社内資料 (光安定性試験 : 150 単位/mL)
- 4) 武田テバファーマ(株)社内資料 (pH 変動試験)

2. その他の参考文献

特になし

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

XIII. 備考

その他の関連資料

