

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 ヘパリンロック液

ヘパフラッシュ® 10 単位/mLシリンジ 5mL

ヘパフラッシュ® 10 単位/mLシリンジ 10mL

ヘパフラッシュ® 100 単位/mLシリンジ 5mL

ヘパフラッシュ® 100 単位/mLシリンジ 10mL

HEPAFLUSH® 10Units/mL SYRINGE 5mL, 10mL

HEPAFLUSH® 100Units/mL SYRINGE 5mL, 10mL

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	本文IV－2 製剤の組成参照
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：2004年2月2日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2004年7月9日（販売名変更による） 発売年月日：2002年7月5日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：テルモ株式会社
医療情報担当者の 連絡先	TEL. FAX.
問い合わせ窓口	テルモ・コールセンター 0120-12-8195（9：00～17：45 土・日・祝日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.terumo.co.jp/medical/login.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 ー 日本病院薬剤師会 ー

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の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. 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 ……………4

IV. 製剤に関する項目

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

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 ……………8
2. 用法及び用量 ……………8
3. 臨床成績 ……………9

VI. 薬物薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 ……………10
2. 薬理作用 ……………10

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 ……………12
2. 薬物速度論的パラメータ ……………12
3. 吸収 ……………13
4. 分布 ……………13
5. 代謝 ……………14
6. 排泄 ……………14
7. トランスポーターに関する情報 ……14
8. 透析等による除去率 ……………14

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 ……………15
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） ……………15
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 ……………15
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 ……………15
5. 慎重投与内容とその理由 ……………15
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 ……………16
7. 相互作用 ……………16
8. 副作用 ……………17
9. 高齢者への投与 ……………18
10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 ……18
11. 小児等への投与 ……………18
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 ……18
13. 過量投与 ……………18

目 次

- 14. 適用上の注意 ……………18
- 15. その他の注意 ……………18
- 16. その他 ……………18

IX. 非臨床試験に関する項目

- 1. 薬理試験 ……………19
- 2. 毒性試験 ……………19

X. 管理的事項に関する項目

- 1. 規制区分 ……………20
- 2. 有効期間又は使用期限 ……………20
- 3. 貯法・保存条件 ……………20
- 4. 薬剤取扱い上の注意点 ……………20
- 5. 承認条件等 ……………21
- 6. 包装 ……………21
- 7. 容器の材質 ……………21
- 8. 同一成分・同効薬 ……………21
- 9. 国際誕生年月日 ……………21
- 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 21
- 11. 薬価基準収載年月日 ……………22
- 12. 効能又は効果追加, 用法及び用量
変更追加等の年月日及びその内容 22
- 13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日
及びその内容 ……………22
- 14. 再審査期間 ……………22
- 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 22
- 16. 各種コード ……………22
- 17. 保険給付上の注意 ……………22

X I . 文献

- 1. 引用文献 ……………23
- 2. その他の参考文献 ……………23

X II . 参考資料

- 1. 主な外国での発売状況 ……………24
- 2. 海外における臨床支援情報 ……………24

X III . 備考

- その他の関連資料 ……………25

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ヘパリンロックは、高カロリー輸液や末梢輸液の間歇投与時に、血管に留置された針及びカテーテル内の血液凝固を防止するため、低濃度に調製したヘパリンナトリウム注射液（以下、ヘパリン生食液）をシリンジにて留置針及びカテーテル内に注入し、内部をヘパリン生食液で満たす操作であり、現在の医療に欠かせないものとなっている。

従来、ヘパリン生食液は、医療従事者が市販のヘパリンナトリウム注射液を生理食塩液で必要な濃度に調製し、使用していた。ヘパリン生食液は薬剤部で調製されることもあるが、病棟等一般環境下で行われることが多いことから、調製作業の煩雑さによる異物混入、細菌汚染等が起こる可能性があり、さらに、シリンジに採取された薬剤を取り違える危険性がある。

欧米では簡便性・安全性を特徴とするヘパリン生食液のプレフィルドシリンジ（以下、PFS）製剤が広く使用されている。

そこで、弊社は、医療現場における各種の問題に対応するため、ヘパリン生食液の PFS 製剤の開発を行い、2002 年 5 月に承認を取得、同年 7 月ヘパフラッシュ 10 単位/mL シリンジ及びヘパフラッシュ 100 単位/mL シリンジ（いずれもシリンジ容量 10mL）を上市した。2004 年、シリンジ容量 5mL の製剤上市に伴い、販売名を現在のものに変更した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

本剤は、ヘパリン生食液をあらかじめシリンジに充填したヘパリンロック用 PFS 製剤で、以下の特徴がある。

①安全性への配慮

調製済みのため、異物混入や細菌汚染のリスクが減少する。また、針刺しやアンブールカット等によるケガの危険性が少ない。

②薬剤取り違えの防止に寄与

薬剤名がシリンジに記載されている。

③医療従事者の業務負担軽減

調製済みのため、従来の調製操作が不要である。

④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（頻度不明）

ショック、アナフィラキシー、血小板減少、HIT 等に伴う血小板減少・血栓症、出血

（Ⅷ. 安全性（使用上の注意）に関する項目 8. 副作用」参照）

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

へパフラッシュ 10 単位/mL シリンジ 5mL
へパフラッシュ 10 単位/mL シリンジ 10mL
へパフラッシュ 100 単位/mL シリンジ 5mL
へパフラッシュ 100 単位/mL シリンジ 10mL

(2) 洋名

HEPAFLUSH 10Units/mL SYRINGE 5mL, 10mL
HEPAFLUSH 100Units/mL SYRINGE 5mL, 10mL

(3) 名称の由来

Heparin (へパリン) + Flush (フラッシュ : 流す)

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

へパリンナトリウム (JAN) [日局]

(2) 洋名 (命名法)

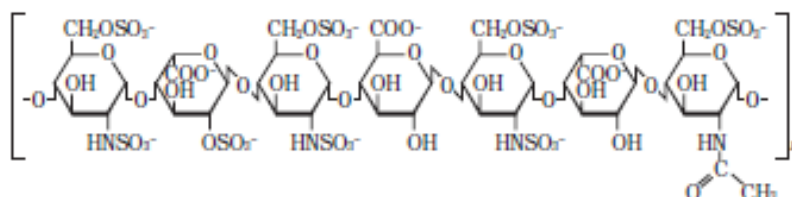
Heparin Sodium (JAN) [日局]

(3) ステム

へパリン誘導體 -parin

3. 構造式又は示性式

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。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¹⁾。



- (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 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

分子量：5,000～20,000 くらいの広い分布を示す¹⁾.

5. 化学名（命名法）

なし

6. 慣用名，別名，略号，記号番号

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

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

pH 6.0～8.0（1.0g を水 100mL に溶かした液）

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」による。

4. 有効成分の定量法

日局「ヘパリンナトリウム」による。

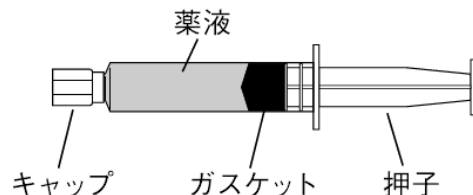
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状

剤形の区別：溶液

外 観：プラスチック製のシリンジ容器にヘパリン生食液が充填されている。



性 状：無色～淡黄色澄明の液である。

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

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

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

本剤は、健康な食用獣 (ブタ) の腸粘膜から得たヘパリンナトリウムの注射液で、下記の成分を含有する。

1mL中

		へパフラッシュ10単位/mL 5mL, 10mL	へパフラッシュ100単位/mL 5mL, 10mL
有効成分	日局 ヘパリンナトリウム	10ヘパリン単位	100ヘパリン単位
添加物	日局 水酸化ナトリウム (pH調節剤)	適量	適量
	日局 生理食塩液 (溶剤)	適量	適量

(2) 添加物

「(1) 有効成分 (活性成分) の含量」参照

(3) 電解質の濃度

電解質	へパフラッシュ 10単位/mLシリンジ10mL	へパフラッシュ 100単位/mLシリンジ10mL
Na ⁺	153mEq/L	156mEq/L
Cl ⁻	154mEq/L	154mEq/L

Na⁺は 3 ロット各 3 回測定の実測値の平均値, Cl⁻は 3 ロット各 1 回測定の実測値の平均値

(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

試験名	保存条件	保存期間	試験結果
長期保存試験	室温，遮光，個包装未開封	37 カ月	すべての試験項目が規格内であった ^{2)~5)}
光安定性試験*	室温，散光（D65ランプ，照度2500lux），個包装開封	20日（総照度120万lux・hr）	性状，pH，不溶性微粒子試験，含量の試験項目において変化は認められなかった

*曝光により，変化する可能性があると考えられる項目について測定した。

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

他剤との配合変化については，「XIII. 備考」参照

pH 変動試験

試験液	規格pH	試料 pH	0.1mol/L HCl	最終pH 又は 変化点pH	移動指数	変化所見
			(A) mL			
			(B) mL			
へパフラッシュ 10単位/mL	5.5~8.0	6.41	(A) 10.0	1.34	5.07	—
		6.32	(B) 10.0	12.59	6.27	—
へパフラッシュ 100単位/mL		6.39	(A) 10.0	1.36	5.03	—
		6.40	(B) 10.0	12.59	6.19	—

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

確認試験は設定していない。

10. 製剤中の有効成分の定量法

生化学的測定法

11. 力価

本剤は、表示されたヘパリン単位の 90～110%を含む。

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

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

静脈内留置ルート内の血液凝固の防止

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

静脈内留置ルート内の血液凝固防止（ヘパリンロック）の目的以外に使用しないこと（「重要な基本的注意」の項参照）。

2. 用法及び用量

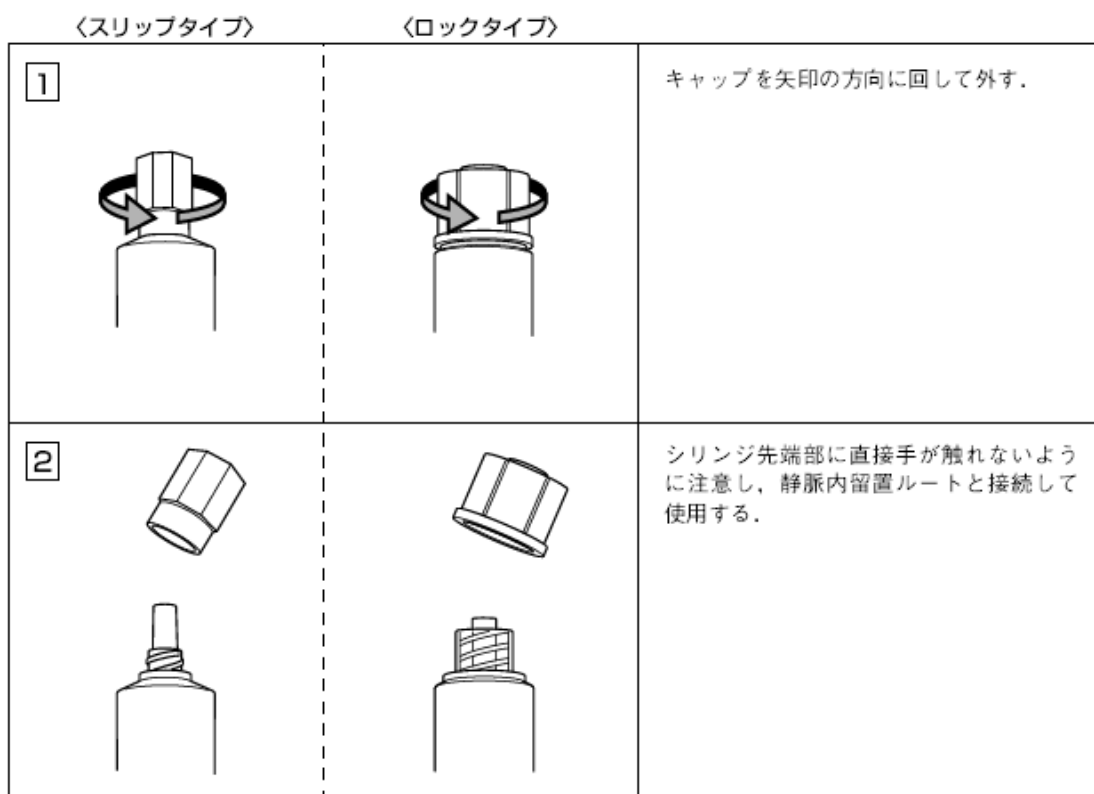
静脈内留置ルート内を充填するのに十分な量を注入する。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

10 単位/mL 製剤は通常 6 時間までの、100 単位/mL 製剤は 12 時間までを標準とし最長 24 時間までの静脈内留置ルート内の血液凝固防止（ヘパリンロック）に用いる。

〈参考〉

操作方法



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

承認条件：

低出生体重児及び新生児における安全性を確認するため、市販後特別調査を実施し、その結果を報告すること。

実施した試験の概要：

低出生体重児及び新生児を対象に、本剤による静脈内留置ルート内の血液凝固防止（ヘパリンロック）時の安全性を確認した。また、有効性についても、「有効性あり（問題なくヘパリンロックが実施できた）」、「有効性なし（有効にヘパリンロックが実施できなかった）」の2段階で評価した。

安全性解析対象症例137例中、1例に副作用（高ナトリウム血症）が認められた。調査期間を逸脱した10例を除いた有効性解析対象症例127例における有効率は、100%であった。

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, 低分子ヘパリン, 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

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ヘパリンは、アンチトロンビンⅢ (ATⅢ) と特異的に結合することにより、ATⅢのトロンビン、活性型 X 因子 (Xa) 等に対する阻害作用を促進し、血液凝固阻止作用を示す^{6), 7)}.

(2) 薬効を裏付ける試験成績

〈in vitro (ヒト血液)⁸⁾〉

健常人 5 例から採血したヒト新鮮血を用いて、ヘパリンナトリウム濃度 10 単位/mL 及び 100 単位/mL のヘパリン生食液の抗血液凝固作用について検討した。

10 単位/mL ヘパリン生食液と血液を 9 : 1, 1 : 1 及び 1 : 9 の割合で混合したところ、混合比 9 : 1 及び 1 : 1 についてはすべての検体で 72 時間後でも肉眼で血液凝固塊を認めなかった。また混合比 1 : 9 についてはすべての検体において 24 時間後で血液凝固塊を認めた。

100 単位/mL ヘパリン生食液と血液を 9 : 1, 1 : 1 及び 1 : 9 の割合で混合したところ、すべての検体で 72 時間後でも肉眼で血液凝固塊を認めなかった。

一方、対照とした生理食塩液では、生理食塩液と血液の混合比 9 : 1 で 5 例中 3 例が 72 時間後でも肉眼で血液凝固塊を認めなかったが、1 例が 6 時間、1 例が 72 時間で血液凝固塊を認めた。混合比 1 : 1 及び 1 : 9 についてはすべての検体において 6 時間で血液凝固塊を認めた。

〈in vivo (ウサギ)⁹⁾〉

家兎を用いて、ヘパリンナトリウム濃度 10 単位/mL 及び 100 単位/mL によるヘパリンロックと生食ロックについて、静脈留置カテーテル内への血液逆流の状況とカテーテル内の血栓に含まれる蛋白質量を比較した。

● 末梢静脈における検討

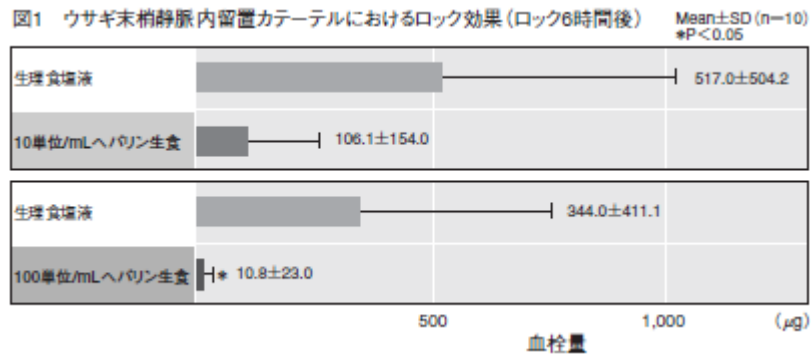
家兎の両側大腿静脈に、サーフロー留置針を挿入し、カテーテル容量の 2 倍量のロック液で陽圧ロックした。

ロック 6 時間後にカテーテルを抜去して、カテーテル内への血液逆流及び血栓の有無を確認し、血栓中に含まれる蛋白質量を測定した。

カテーテル内への血液逆流は、全例で認められた。

血栓形成は、ヘパリンナトリウム濃度 10 単位/mL と生理食塩液では全例に認められたが、ヘパリンナトリウム濃度 100 単位/mL では 10 例中 4 例にしか認められなかった。

血栓中の蛋白質量は、生理食塩液に比べてヘパリンナトリウム濃度 100 単位/mL で有意に低値を示した ($p < 0.05$, Wilcoxon の符号順位検定)。ヘパリンナトリウム濃度 10 単位/mL でも低値を示したが、有意差はなかった (図 1)。



● 中心静脈における検討

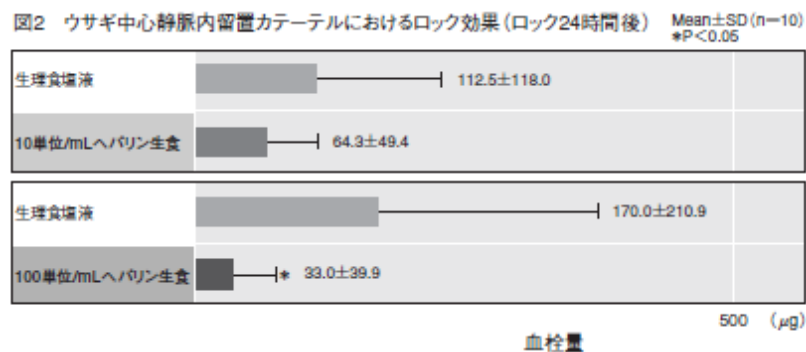
家兎の外頸静脈から心臓側に向けて、テルフュージョンCVフレックスを挿入し、カテーテル容量の2倍量のロック液で陽圧ロックした。

ロック24時間後にカテーテルを抜去して、カテーテル内への血液逆流及び血栓の有無を確認し、血栓中に含まれる蛋白質量を測定した。

カテーテル内への血液逆流は、全例で認められた。

血栓形成は、ヘパリンナトリウム濃度10単位/mLと生理食塩液では全例に認められたが、ヘパリンナトリウム濃度100単位/mLでは10例中7例に認め、3例では血栓形成はなかった。

血栓中の蛋白質量は、生理食塩液に比べてヘパリンナトリウム濃度100単位/mLで有意に低値を示した (p<0.05, Wilcoxonの符号順位検定)。ヘパリンナトリウム濃度10単位/mLでも低値を示したが、有意差はなかった (図2)。



(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

〈参考〉

投与直後〔ヘパリンナトリウム注射液〕¹⁰⁾

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

〈参考〉

ヒトにヘパリン 50 及び 100 単位/kg を単回静脈内投与し、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、抗 Xa 及び抗 IIa 活性を指標としたヘパリンの抗凝固活性を検討したところ、片対数プロットにおいて、緩やかな凸型の消失曲線が認められた〔外国データ〕¹¹⁾。

ヒトにヘパリン 250 単位/kg を単回静脈内投与し、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) 及び抗 Xa 活性を指標としたヘパリンの抗凝固活性を検討したところ、片対数プロットにおいて、わずかに凸型の消失曲線が認められた〔外国データ〕¹²⁾。

ヒトに ¹²⁵I 標識ヘパリン (5 μ Ci) を含むヘパリンを 1~5000 単位/body 静脈内投与したとき、消失動態は投与量に依存し、ヘパリンを 1 単位/body 注入した場合は 40 分、1000 単位/body 注入した場合は 80 分後に最低値に達し、その後一過性の上昇が認められた。しかし、5000 単位/body を投与した場合は、一過性の上昇は認められなかった〔外国データ〕¹³⁾。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 7. 相互作用」を参照すること。

(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

該当しない

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) バイオアベイラビリティ

該当しない

(4) 消失速度定数

消失半減期は 1.5 時間である〔外国データ〕¹⁾。

(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

〈参考〉

¹³¹I 標識ヘパリン 100 単位を静脈内投与したとき、ヒト血漿蛋白質との結合率は、注入後 5 分で約 90%であった〔外国データ〕¹³⁾。

3. 吸収

該当しない

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

〈参考〉

分娩後期の妊婦 7 例にヘパリン 15～50mg を静脈内投与し、分娩時に母親及び出生児の臍帯血を採血し、全血凝固時間、トロンビン時間、カルシウム再加凝固時間、プロトロンビン時間をヘパリン未投与群 8 例の検査値と比較した。その結果、ヘパリン投与群の母親の血液では血液凝固時間の延長が認められたが、臍帯血の血液凝固時間に有意な差はなかった。以上より、ヘパリンは胎盤を通過しないと考えられた〔外国データ〕¹⁴⁾。

(3) 乳汁への移行性

母乳中へはほとんど移行しない¹⁰⁾。

(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〉

ラットに ³⁵S 標識ヘパリン 50mg/kg を静脈内投与し、薬物動態を検討したところ、未変化の ³⁵S 標識ヘパリンが細網内皮系、例えば肝臓 Kupffer 細胞、脾臓の洞内皮細胞などに速やかに取り込まれた¹⁵⁾。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

肝臓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、尿中にあらわれる¹⁾。

(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

ウロヘパリンには弱い抗トロンビン活性がある¹⁾。

(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¹⁰⁾

(2) 排泄率

〈参考〉

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¹⁰⁾。

(3) 排泄速度

〈参考〉

投与後 3～4 時間で 40%までが尿中に排泄され、その後は徐々に排泄されて、投与後 96 時間で 90%が尿中に排泄された¹⁰⁾。

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, 咯血, 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 がより発現しやすいと考えられる.] (「重要な基本的注意」の項, 「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

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

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) 本剤は静脈内留置ルート内の血液凝固防止（ヘパリンロック）の目的に使用する濃度の製剤であり、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・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並びに輸血及び血液検査の際の血液凝固の防止の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行いつつ投与すること。
- (3) ヘパリンによる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等適切な処置を行うこと。
- (4) 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。（副作用「重大な副作用」の項参照）

7. 相互作用

他の薬剤との相互作用は，可能な全ての組み合わせについて検討されているわけではない。

(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
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

副作用

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

1) ショック，アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

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。

2) 血小板減少，HIT等に伴う血小板減少・血栓症（いずれも頻度不明）

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) 出血（頻度不明）

抗血液凝固療法で1,000単位/mLのヘパリンナトリウム注射液を投与した場合には，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) その他の副作用

その他の副作用

抗血液凝固療法で1,000単位/mLのヘパリンナトリウム注射液を投与した場合には，以上のような副作用が知られている。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，適切な処置を行うこと。

	頻度不明
過敏症 ^{※)}	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

※) 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

【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

(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, 「その他の注意」の項参照)

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。

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 (使用経験がない)。

11. 小児等への投与

低出生体重児, 新生児では安全性が確立していない (使用経験が少ない)。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

14. 適用上の注意

(1) 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、本剤使用前後の抗ヒスタミン剤の投与は避けること。

(2) 治療薬剤とヘパリンが配合不適の場合があるので、静脈内留置ルート内を生理食塩液で十分置換した後、本剤を注入すること。

(3) ヘパリンは血液検査結果に影響を及ぼす可能性があるため、留置している同一ルート又は近傍からの採血を避けること。

(4) 使用後の残液は、同一患者であっても決して使用しないこと。

15. その他の注意

HIT 発現時に出現する HIT 抗体は 100 日程度で消失～低下するとの報告がある。(「原則禁忌」の項, 「重要な基本的注意」の項参照)。

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

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

〈参考〉

雌マウス (20g) の LD₅₀ : 130~600mg/100g

死因 : 呼吸困難, けいれん¹⁶⁾

(2) 反復投与毒性試験

〈参考〉

マウスにヘパリン 250 単位/kg を 15 日間腹腔内投与したとき, リンパ球数, 脾臓中の有核細胞数ならびに胸腺と脾臓の重量の増加が認められた¹⁷⁾.

(3) 生殖発生毒性試験

〈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 では胎児の成育と発育に影響を与えないが, 高単位 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児致死率に影響を与える可能性があるとして示唆した報告がある¹⁰⁾.

(4) その他の特殊毒性

〈参考〉

ヘパリンを 5 匹のモルモット (体重 180~240g) 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¹⁰⁾.

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：

日局ヘパリンナトリウム 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

- 本剤はシリンジポンプでは使用しないこと。
- 個包装内は滅菌しているため，使用時まで開封しないこと。
- 個包装は開封口から静かに開けること。
- 個包装から取り出す際，押子を持って無理に引き出さないこと。ガスケットが変形し，薬液が漏出するおそれがある。
- 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。
- 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。
- 内容液が漏れている場合や，内容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。
- キャップを外した後，シリンジ先端部には触れないこと。
- 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。
- シリンジの再滅菌・再使用はしないこと。

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

該当しない

(3) 調剤時の留意点について

2種類のヘパリン濃度製剤があるので，表示を確認し，取り違えに注意すること。

製品名	濃度識別アイコン	色調
ヘパフラッシュ 10 単位/mL シリンジ 5mL ヘパフラッシュ 10 単位/mL シリンジ 10mL	 単位/mL	ミントグリーン
ヘパフラッシュ 100 単位/mL シリンジ 5mL ヘパフラッシュ 100 単位/mL シリンジ 10mL	 単位/mL	ピンク

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

〈スリップタイプ〉

へパフラッシュ10単位/mLシリンジ5mL×10本, 50本

へパフラッシュ10単位/mLシリンジ10mL×10本, 50本

へパフラッシュ100単位/mLシリンジ5mL×10本, 50本

へパフラッシュ100単位/mLシリンジ10mL×10本, 50本

〈ロックタイプ〉

へパフラッシュ10単位/mLシリンジ5mL×10本, 50本

へパフラッシュ10単位/mLシリンジ10mL×10本, 50本

へパフラッシュ100単位/mLシリンジ5mL×10本, 50本

へパフラッシュ100単位/mLシリンジ10mL×10本, 50本

7. 容器の材質

シリンジ：ポリプロピレン

ガasket：熱可塑性エラストマー

8. 同一成分・同効薬

へパリンNaロック用10単位/mLシリンジ（ニプロ，テバ製薬，シオノミケミカル，大塚製薬工場）

へパリンNaロック用100単位/mLシリンジ（ニプロ，テバ製薬，シオノミケミカル，大塚製薬工場）

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

製品名	製造販売承認年月日	承認番号
へパフラッシュ10単位/mLシリンジ5mL	2004年2月2日	21600AMZ00053000
へパフラッシュ10単位/mLシリンジ10 mL	2004年2月2日 (販売名変更による)	21600AMZ00054000
へパフラッシュ100単位/mLシリンジ5mL	2004年2月2日	21600AMZ00055000
へパフラッシュ100単位/mLシリンジ10 mL	2004年2月2日 (販売名変更による)	21600AMZ00056000

旧販売名

へパフラッシュ 10 単位/mL シリンジ 2002 年 3 月 15 日

へパフラッシュ 100 単位/mL シリンジ 2002 年 3 月 15 日

11. 薬価基準収載年月日

2004年7月9日

旧販売名

へパフラッシュ 10 単位/mL シリンジ 2002 年 7 月 5 日
(経過措置期間終了 2005 年 3 月 31 日)

へパフラッシュ 100 単位/mL シリンジ 2002 年 7 月 5 日
(経過措置期間終了 2005 年 3 月 31 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) コード	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算処理 システムコード
へパフラッシュ 10 単位/mL シリンジ 5mL	116280601	3334402G1048	620002282
へパフラッシュ 10 単位/mL シリンジ 10 mL	114807701	3334402G2052	620002283
へパフラッシュ 100 単位/mL シリンジ 5mL	116281301	3334402G3040	620002284
へパフラッシュ 100 単位/mL シリンジ 10 mL	114808401	3334402G4055	620002285

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 第十六改正日本薬局方解説書：廣川書店，東京． 2011：C-4472-4481.
- 2) 10 単位 5mL の安定性試験（社内資料）
- 3) 100 単位 5mL の安定性試験（社内資料）
- 4) 10 単位 10mL の安定性試験（社内資料）
- 5) 100 単位 10mL の安定性試験（社内資料）
- 6) Barrowcliffe T.W. et al. : Br Med Bull. 1978 ; 34(2) : 143-150.
- 7) Danielsson A. et al. : J Biol Chem. 1986 ; 261(33) : 15467-15473.
- 8) テルモ株式会社 社内資料
- 9) 井上善文ほか：外科と代謝・栄養. 2004 ; 38(4) : 83-91.
- 10) 日本薬局方医薬品情報 2001：じほう，東京. 2001：1601-1605.
- 11) Follea G. et al. : Haemostasis. 1986 ; 16 : 147-151.
- 12) de Swart C.A.M. et al. : Blood. 1982 ; 60(6) : 1251-1258.
- 13) Dawes J. et al. : Thromb Res. 1979 ; 14 : 845-860.
- 14) Flessa H.C. et al. : Am J Obst Gynec. 1965 ; 93(4) : 570-573.
- 15) Stau Th. et al. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 1973 ; 280 : 93-103.
- 16) Quinton S. et al. : J Amer Med Women Ass. 1964 ; 19(5) : 386-391.
- 17) Lukashin B.P. : Byul Eksp Biol Med. 1974 ; 78(7) : 836-838.
- 18) 中根茂喜ほか：日本病院薬剤師会雑誌. 2005 ; 41(12) : 1529-1532.

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

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

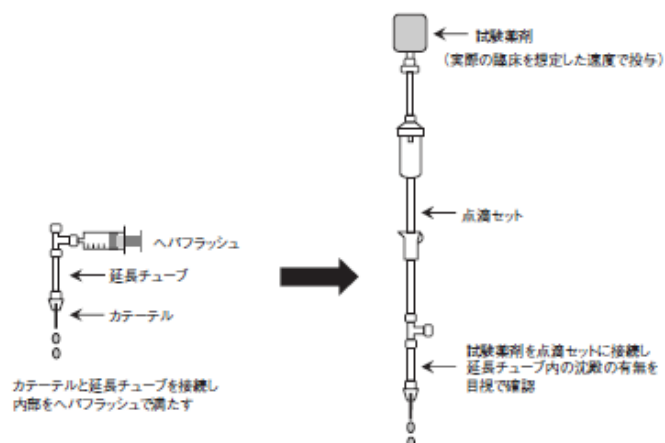
XIII. 備考

その他の関連資料

1. 臨床におけるヘパリン生食液の配合変化試験¹⁸⁾

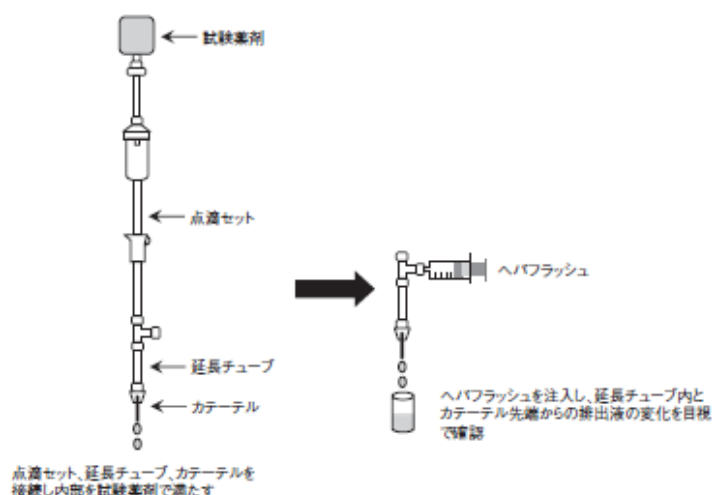
(ヘパフラッシュ10単位/mLシリンジ10mL, ヘパフラッシュ100単位/mLシリンジ10mL)
臨床での使用方法を想定した条件下において、ヘパリンロック時(ヘパリンロック前後)の配合変化を確認した。

試験1：ヘパリンロック後の点滴再開を想定したケース



カテーテルと延長チューブを接続し、内部をヘパフラッシュで満たす。次に、希釈した試験薬剤を点滴セットに接続し、プライミング後に各試験薬剤の流量(実際の臨床を想定した点滴速度)に設定した。その後、点滴セットと延長チューブを接続し、ルートのデッドボリュームの2倍量投与の時点まで、延長チューブ内の沈殿の有無を目視で確認した。

試験2：点滴終了後のヘパリンロックを想定したケース



カテーテルと延長チューブを接続し、内部を試験薬剤で満たす。この延長チューブにヘパフラッシュを接続し、デッドボリュームの2倍量を注入した。カテーテル先端からの排出液は試験管に保存して直後の変化を観察し、延長チューブ内は直後と24時間後の変化をそれぞれ目視で確認した。

試験薬剤一覧及び試験結果

製品名 ^{注)}	一般名	試験薬剤	点滴速度 (試験1のケース)	試験結果*	
				試験1	試験2
アタラックス-P注射液	ヒドロキシジン塩酸塩	50mg/生食100mL	100mL/hr	(-)	(-)
アドリアシン注用	ドキシゾルピシン塩酸塩	30mg/生食100mL	100mL/hr	(-)	(-)
イントラリビット輸液20%		100mL	50mL/hr	(-)	(-)
エクサシン注射液	イセパマイシン硫酸塩	400mg/生食100mL	100mL/hr	(-)	(-)
塩酸バンコマイシン点滴静注用	バンコマイシン塩酸塩	0.5g/生食100mL	100mL/hr	(-)	(-)
クロール・トリメトン注	クロルフェニラミンマレイン酸塩	10mg/生食100mL	100mL/hr	(-)	(-)
クロロマイセチンサクシネート静注用	クロラムフェニコールコハク酸エステルナトリウム	1g/生食100mL	50mL/hr	(-)	(-)
ケイツー-N静注	メナテトレノン	20mg/生食100mL	100mL/hr	(-)	(-)
ゲンタシン注	ゲンタマイシン硫酸塩	60mg/生食100mL	50mL/hr	(-)	(-)*2
シベノール静注	シベンゾリンコハク酸塩	70mg/生食20mL	100mL/hr	(-)	(-)
ソセゴン注射液	ペンタゾシン	30mg/1mL	1mL/5min	(-)	(-)*2
注射用エフオーワイ	ガベキサートメシル酸塩	100mg/5%TZ500mL	100mL/hr	(-)	(-)
注射用エリスロシン	エリスロマイシンラクトビオン酸塩	500mg/5%TZ500mL	100mL/hr	(-)	(-)
テラルピシン注射用	ピラルピシン塩酸塩	60mg/5%TZ100mL	100mL/hr	(+)*1	(-)*2
注射用パニマイシン	ジベカシン硫酸塩	100mg/生食100mL	100mL/hr	(-)	(-)*2
注射用フサン	ナファモスタットメシル酸塩	10mg/5%TZ500mL	100mL/hr	(-)	(-)
ミノマイシン点滴静注用	ミノサイクリン塩酸塩	100mg/5%TZ100mL	50mL/hr	(-)	(-)
ドブトレックス注射液	ドブタミン塩酸塩	100mg/生食100mL	50mL/hr	(-)	(-)
トブラシン注	トブラマイシン	90mg/生食100mL	50mL/hr	(-)	(-)*2
ノイトロジン注	レノグラスチム	250 μg/生食100mL	100mL/hr	(-)	(-)
ノボ・硫酸プロタミン静注用	プロタミン硫酸塩	50mg/生食100mL	100mL/hr	(-)	(-)*2
パンスポリン静注用1gバッグS	セフォチアム塩酸塩	1g/生食100mL	100mL/hr	(-)	(-)
ファルモルピシン注射用	エピルピシン塩酸塩	60mg/生食100mL	50mL/hr	(+)*1	(-)*2
ファンギゾン注射用	アムホテリシンB	50mg/5%TZ500mL	100mL/hr	(-)	(-)
メキシチール点滴静注	メキシレチン塩酸塩	125mg/生食100mL	100mL/hr	(-)	(-)
リブル注	アルプロスタジル	10 μg/生食100mL	100mL/hr	(-)	(-)
アミカシン硫酸塩注射用	アミカシン硫酸塩	200mg/生食100mL	100mL/hr	(-)	(-)*2
レスカルミン注	ジフェンヒドラミン塩酸塩	5mL	5mL/5min	(-)	(-)

* : (+) 配合変化あり, (-) 配合変化なし

※1 : ヘパリン生食液 100 単位/mL でのみ配合変化あり

※2 : カテーテル先端からの排出直後の排出液, 及び延長チューブ内 (直後, 24 時間後) においては, 配合変化は認められなかったが, 試験管に保存された排出液において 1 時間後に変化が認められた薬剤

注) 文献中の表 1 改変 (製品名・一般名は 2013 年 2 月時点の名称を記載)

2. 配合変化試験（ヘパフラッシュ10単位/mLシリンジ10mL）

試料と配合薬剤を直接混合し、室温散光下*1に保存し試験開始時と24時間後の外観及びpH測定を行う。

配合薬剤 ^{注)} [試験当時の会社名]	一般名	試験開始時 (調製直後)		24時間後	
		外観	pH	外観	pH
注射用エフオーワイ 100 (100mg/5mL DW*2) [小野薬品]	ガベキサートメシル酸塩	白濁	6.01	白色 沈殿	4.62
ドブトレックス注射液 100mg (100mg/5mL) [塩野義]	ドブタミン (塩酸塩)	白濁	3.48	白色 沈殿	3.46
注射用フサン 10 (10mg/1mL DW*2) [鳥居薬品]	ナファモスタットメシル酸塩	白濁	3.78	白濁	3.78
注射用パニマイシン 50mg (50mg/1mL DW*2) [明治製菓]	ジベカシン硫酸塩	白濁	6.84	白色 沈殿	6.84
ケイツーN 静注 10mg (10mg/2mL) [エーザイ]	メナテトレノン	微黄色 混濁	7.28	微黄色 混濁	7.02
塩酸バンコマイシン点滴静注用 0.5g (0.5g/10mL DW*2) [塩野義]	バンコマイシン塩酸塩	白濁	3.46	白色 沈殿	3.47
ファンギゾン注射用 50mg*3 (50mg/10mL DW*2) [ブリistol・マイヤーズ]	アムホテリシン B	黄色 混濁	7.44	黄色 混濁	7.41
アドリアシン注用 10 (10mg/5mL DW*2) [協和発酵]	ドキシソルビシン塩酸塩	赤色 沈殿	5.82	赤色 沈殿	5.89
ファルモルビシン注射用 10mg (10mg/5mL DW*2) [協和発酵]	エピルビシン塩酸塩	赤色 混濁	5.74	赤色 混濁	5.71
クロール・トリメトン注 10mg (10mg/1mL) [シェリングプラウ]	クロルフェニラミンマレイ ン酸塩	白色 沈殿	4.96	白色 沈殿	5.01

*1：フサン、ケイツーN、ファンギゾン、クロール・トリメトンには遮光カバーを使用。

*2：注射用水に溶解し用いる。

*3：ファンギゾンは生理食塩液と配合不適のため、静脈内留置ルート内を5%ブドウ糖注射液で十分置換した後、本剤を注入すること。

注) 2002年3月に実施したテルモ社内試験結果であるが、製品名・一般名は2013年2月時点の名称を記載。

3. 配合変化試験（ヘパフラッシュ100単位/mLシリンジ10mL）

試料と配合薬剤を直接混合し、室温散光下*1に保存し試験開始時と24時間後の外観及びpH測定を行う。

配合薬剤 ^{注)} [試験当時の会社名]	一般名	試験開始時 (調製直後)		24時間後	
		外観	pH	外観	pH
注射用エフオーワイ 100 (100mg/5mL DW*2) [小野薬品]	ガベキサートメシル酸塩	白濁	5.96	白色 沈殿	4.72
ドブトレックス注射液 100mg (100mg/5mL) [塩野義]	ドブタミン (塩酸塩)	白濁	3.84	白色 沈殿	3.76
注射用フサン 10 (10mg/1mL DW*2) [鳥居薬品]	ナファモスタットメシル酸塩	白濁	3.92	白濁	3.90
注射用パニマイシン 50mg (50mg/1mL DW*2) [明治製菓]	ジベカシン硫酸塩	白濁	6.86	白色 沈殿	6.86
ケイツーN 静注 10mg (10mg/2mL) [エーザイ]	メナテトレノン	微黄色 混濁	7.02	微黄色 混濁	6.98
塩酸バンコマイシン点滴静注用 0.5g (0.5g/10mL DW*2) [塩野義]	バンコマイシン塩酸塩	白濁	3.52	白色 沈殿	3.52
ファンギゾン注射用 50mg*3 (50mg/10mL DW*2) [ブリストル・マイヤーズ]	アムホテリシン B	黄色 混濁	7.42	黄色 混濁	7.41
アドリアシン注用 10 (10mg/5mL DW*2) [協和発酵]	ドキシソルビシン塩酸塩	赤色 沈殿	5.95	赤色 沈殿	5.97
ファルモルビシン注射用 10mg (10mg/5mL DW*2) [協和発酵]	エピルビシン塩酸塩	赤色 混濁	5.98	赤色 混濁	5.98
クロール・トリメトン注 10mg (10mg/1mL) [シェリングプラウ]	クロルフェニラミンマレイ ン酸塩	白色 沈殿	5.02	白色 沈殿	5.06

*1：フサン、ケイツーN、ファンギゾン、クロール・トリメトンには遮光カバーを使用。

*2：注射用水に溶解し用いる。

*3：ファンギゾンは生理食塩液と配合不適のため、静脈内留置ルート内を5%ブドウ糖注射液で十分置換した後、本剤を注入すること。

注) 2002年3月に実施したテルモ社内試験結果であるが、製品名・一般名は2013年2月時点の名称を記載。

4. 配合変化試験（使用時の薬剤希釈濃度による配合変化：ヘパフラッシュ10単位/mLシリンジ10mL）

試料と希釈した配合薬剤を1：1の割合で混合し、室温散光下*1)に保存し試験開始時と24時間後の外観及びpH測定を行う。

配合薬剤 ^{注)} [試験当時の会社名]	一般名	薬剤希釈 濃度*2	試験開始時 (調製直後)		24時間後	
			外観	pH	外観	pH
注射用エフオーワイ 100 [小野薬品]	ガベキサートメシル酸塩	1V/生食 100mL	白色 沈殿	6.19	白色 沈殿	5.97
ドブトレックス注射液 100mg [塩野義]	ドブタミン (塩酸塩)	1V/生食 100mL	白色 沈殿	4.96	白色 沈殿	4.96
注射用フサン 10 (10mg/1mL DW*3) [鳥居薬品]	ナファモスタットメシル 酸塩	1V/生食 100mL	白色 沈殿	4.78	白色 沈殿	4.82
注射用パニマイシン 50mg [明治製菓]	ジベカシン硫酸塩	1V/生食 100mL	白濁	6.64	白濁	6.63
ケイツーN 静注 10mg [エーザイ]	メナテトレノン	1V/生食 100mL	白色 沈殿	6.56	白色 沈殿	6.50
塩酸バンコマイシン点滴静注用0.5g (0.5g/10mL DW*3) [塩野義]	バンコマイシン塩酸塩	1V/生食 100mL	白色 沈殿	3.82	白色 沈殿	3.84
ファンギゾン注射用 50mg*4 (50mg/10mL DW*3) [ブリストル・マイヤーズ]	アムホテリシン B	1V/生食 100mL	微黄色 混濁	6.93	微黄色 混濁	6.73
アドリアシン注用 10 [協和発酵]	ドキシソルピシン塩酸塩	1V/生食 100mL	赤橙色 濁り	5.96	赤橙色 濁り	5.94
ファルモルピシン注射用 10mg [協和発酵]	エピルピシン塩酸塩	1V/生食 100mL	赤色 混濁	5.66	赤色 混濁	5.61
クロール・トリメトン注 10mg [シェリングプラウ]	クロルフェニラミンマレ イン酸塩	1V/生食 100mL	白色 沈殿	5.26	白色 沈殿	5.32

*1：フサン、ケイツーN、ファンギゾン、クロール・トリメトンには遮光カバーを使用。

*2：用法・用量に従い1回又は1日の最大投与量を最小量の輸液で希釈した濃度。

*3：注射用水に溶解し用いる。

*4：ファンギゾンは生理食塩液と配合不適のため、静脈内留置ルート内を5%ブドウ糖注射液で十分置換した後、本剤を注入すること。

注) 2002年3月に実施したテルモ社内試験結果であるが、製品名・一般名は2013年2月時点の名称を記載。

5. 配合変化試験（使用時の薬剤希釈濃度による配合変化：ヘパフラッシュ100単位/mLシリンジ10mL）

試料と希釈した配合薬剤を1：1の割合で混合し，室温散光下*1)に保存し試験開始時と24時間後の外観及びpH測定を行う。

配合薬剤 ^{注)} [試験当時の会社名]	一般名	薬剤希釈 濃度*2	試験開始時 (調製直後)		24時間後	
			外観	pH	外観	pH
注射用エフオーワイ 100 [小野薬品]	ガベキサートメシル酸塩	1V/生食 100mL	白色 沈殿	6.08	白色 沈殿	5.87
ドブトレックス注射液 100mg [塩野義]	ドブタミン (塩酸塩)	1V/生食 100mL	白色 沈殿	5.36	白色 沈殿	5.34
注射用フサン 10 (10mg/1mL DW*3) [鳥居薬品]	ナファモスタットメシル 酸塩	1V/生食 100mL	白色 沈殿	5.23	白色 沈殿	5.25
注射用パニマイシン 50mg [明治製菓]	ジベカシン硫酸塩	1V/生食 100mL	白濁	6.84	白濁	6.92
ケイツーN 静注 10mg [エーザイ]	メナテトレノン	1V/生食 100mL	白色 沈殿	6.68	白色 沈殿	6.62
塩酸バンコマイシン点滴静注用0.5g (0.5g/10mL DW*3) [塩野義]	バンコマイシン塩酸塩	1V/生食 100mL	白色 沈殿	4.06	白色 沈殿	4.12
ファンギゾン注射用 50mg*4 (50mg/10mL DW*3) [ブリストル・マイヤーズ]	アムホテリシン B	1V/生食 100mL	微黄色 混濁	6.89	微黄色 混濁	6.78
アドリアシン注用 10 [協和発酵]	ドキシソルピシン塩酸塩	1V/生食 100mL	赤橙色 濁り	5.91	赤橙色 濁り	5.99
ファルモルピシン注射用 10mg [協和発酵]	エピルピシン塩酸塩	1V/生食 100mL	赤色 混濁	5.98	赤色 混濁	6.03
クロール・トリメトン注 10mg [シェリングプラウ]	クロルフェニラミンマレ イン酸塩	1V/生食 100mL	白色 沈殿	5.46	白色 沈殿	5.50

*1：フサン，ケイツーN，ファンギゾン，クロール・トリメトンには遮光カバーを使用。

*2：用法・用量に従い1回又は1日の最大投与量を最小量の輸液で希釈した濃度。

*3：注射用水に溶解し用いる。

*4：ファンギゾンは生理食塩液と配合不適のため，静脈内留置ルート内を5%ブドウ糖注射液で十分置換した後，本剤を注入すること。

注) 2002年3月に実施したテルモ社内試験結果であるが，製品名・一般名は2013年2月時点の名称を記載。

テルモ、へパフラッシュ、HEPAFLUSH、PFS、サーフロー、テルフュージョンは
テルモ株式会社の登録商標です。

16T004