

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
ヘパリンロック液

日本薬局方 ロック用ヘパリンナトリウム液

ヘパリンNaロック用10単位/mLシリンジ5mL「ニプロ」

ヘパリンNaロック用10単位/mLシリンジ10mL「ニプロ」

ヘパリンNaロック用100単位/mLシリンジ5mL「ニプロ」

ヘパリンNaロック用100単位/mLシリンジ10mL「ニプロ」

HEPARIN SODIUM LOCK 10UNITS/mL & 100UNITS/mL SYRINGE

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	10 単位/mL シリンジ製剤（5, 10mL）： 1mL 中 日局 ヘパリンナトリウム 10 ヘパリン単位含有 100 単位/mL シリンジ製剤（5, 10mL）： 1mL 中 日局 ヘパリンナトリウム 100 ヘパリン単位含有
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 7月 1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 http://www.nipro.co.jp/

本 I F は 2021 年 8 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 8
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 8
8. 生物学的試験法 9
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 9
10. 製剤中の有効成分の定量法 9
11. 力価 9
12. 混入する可能性のある夾雑物 9
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 9
14. その他 9

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 10
2. 用法及び用量 10
3. 臨床成績 10

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 14
2. 薬理作用 14

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 17
2. 薬物速度論的パラメータ 18
3. 吸収 18
4. 分布 18
5. 代謝 19
6. 排泄 20
7. トランスポーターに関する情報 20
8. 透析等による除去率 20

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 21
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） 21
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 22
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 22
5. 慎重投与内容とその理由 22
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 22
7. 相互作用 23
8. 副作用 25
9. 高齢者への投与 27
10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 27
11. 小児等への投与 27
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 27
13. 過量投与 27
14. 適用上の注意 27
15. その他の注意 28
16. その他 28

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 29
2. 毒性試験 29

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

輸液等の間欠的な投与において、頻回な穿刺による患者の苦痛や血管の硬化、薬液の血管外漏出等を避け血管を確保するための方法として血管内カテーテル留置法が実施されている。その際、薬剤投与中断時のカテーテル内血液凝固を防止し、開通性を保持するため、抗凝固剤であるヘパリンナトリウム注射液を生理食塩液で希釈した薬液（ヘパリン生食液）をカテーテル内に充填する方法（ヘパリンロック）が広く行われている。

ヘパリンロックは、海外では既にキット製剤が市販されているが、本邦では医療現場において希釈調製しているのが実情で、調製の煩雑さ、細菌汚染や異物混入等の問題点が指摘されている。このような状況を踏まえ、社団法人日本病院薬剤師会からヘパリン生食液の製造販売に関する要望書が厚生省（当時）及び日本製薬団体連合会に提出された。

こうした医療現場からのニーズに応えるべく、1998年4月より薬効薬理試験（ウサギ）を開始し、2000年11月からの第Ⅲ相臨床試験を経て2002年3月11日に承認され、2002年6月に販売を開始した。その後、2009年7月に販売名変更に伴う再承認を受け、2009年9月に変更銘柄名で薬価収載された。2014年2月に、製造販売承認をニプロ㈱が承継し、それに伴い販売名の屋号を「ニプロ」に変更した。

2015年6月にロックタイプの発売を開始した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本邦初のヘパリンロックキット製剤である。
- (2) ヘパリンロックに要する時間が短縮されるなど、利便性が向上した。
- (3) 医療事故（細菌汚染、異物混入など）のリスクが軽減される。
- (4) 薬効薬理試験及び第Ⅲ相臨床試験結果に基づいて用法・用量を設定している。
- (5) 副作用の発現率は1%（1例/122例）であった。

治験対象例で安全性が評価された122例中臨床検査値異常変動を除く副作用（自他覚症状）は血管痛が1例（1%）報告されている。また、122例中臨床検査値異常変動（発現例数/測定例数）は、プロトロンビン（PT）低下・延長2%（2/117）、総ビリルビン上昇1%（1/117）、活性化部分トロンボプラスチン（APTT）延長1%（1/117）、フィブリノーゲン上昇1%（1/117）、ALT（GPT）上昇1%（1/119）であった。（承認時）

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

- (1) 和名：ヘパリン Na ロック用 10 単位/mL シリンジ 5mL 「ニプロ」
ヘパリン Na ロック用 10 単位/mL シリンジ 10mL 「ニプロ」
ヘパリン Na ロック用 100 単位/mL シリンジ 5mL 「ニプロ」
ヘパリン Na ロック用 100 単位/mL シリンジ 10mL 「ニプロ」
- (2) 洋名：HEPARIN SODIUM LOCK 10UNITS/mL&100UNITS/mL SYRINGE
- (3) 名称の由来：抗血液凝固薬であるヘパリンで静脈内留置ルート内を充填し、血液凝固を防止する方法（ヘパリンロック）に由来。

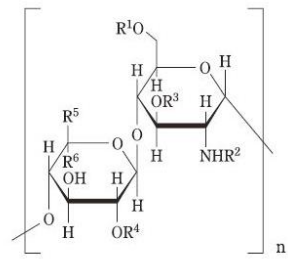
2. 一般名

- (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^{a, b)}。

- (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^{c)}。
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。



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

$R^2 = \text{SO}_3\text{Na}$ 又は —C(=O)CH_3

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

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

Y-1223（開発記号）

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* ¹	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* ²	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

		10 単位/mL シリンジ製剤		100 単位/mL シリンジ製剤	
		5mL	10mL	5mL	10mL
有効成分 (1mL 中)	日本薬局方 ヘパリンナトリウム	10 ヘパリン単 位		100 ヘパリン 単位	
性状・剤形	無色～短黄色澄明の液・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

なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

本剤はヘパリンナトリウムの注射液をシリンジに充填したキット製剤で下記成分を含有する。

		10 単位/mL シリンジ製剤		100 単位/mL シリンジ製剤	
		5mL	10mL	5mL	10mL
有効成分 (1mL 中)	日本薬局方 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 (1mL 中)	塩化ナトリウム クエン酸ナトリウム 水酸化ナトリウム	9.0mg 0.294mg 適量		9.0mg 0.294mg 適量	
備考	ヘパリンナトリウムはブタ腸粘膜に由来する				

(2) 添加物

上記(1)項参照

(3) 電解質の濃度

単位 (mEq/L)

電解質	10 単位/mL シリンジ製剤	100 単位/mL シリンジ製剤
Na	156	158
Cl	156	155
クエン酸陰イオン	3	3

各製剤とも、Na 及び Cl は 3 ロット、各 3 回測定の実測値の平均値、クエン酸陰イオンは成分及び分量から算出した理論値

(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

ヘパリン Na ロック用

10 単位/mL シリンジ 5mL 「ニプロ」、10 単位/mL シリンジ 10mL 「ニプロ」

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*1	室温		ポリプロピレン製シリンジ ^{注1)} +ブリスター包装(ポリプロピレン+ポリエチレン) +紙箱	4 年	変化なし ¹⁾
加速試験*2	40℃		ポリプロピレン製シリンジ ^{注2)} +ブリスター包装(ポリプロピレン+ポリエチレン)	6 ヶ月	変化なし
苛酷試験	光	D65 ランプ (約 1,000lx)	ポリプロピレン製シリンジ ^{注3)} (ラベルなし) *3	120 万 lx・h	曝光量の増加に伴い、含量が減少 (規格外) した
			ポリプロピレン製シリンジ ^{注1)} +ブリスター包装(ポリプロピレン+紙) *4	120 万 lx・h	変化なし

*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、浸透圧、含量

*4. 試験項目：性状、pH、不溶性異物検査、含量

注 1) 5.0mL 及び 10.0mL

注 2) 2.5mL 及び 10.0mL

注 3) 2.5mL

ヘパリン Na ロック用

100 単位/mL シリンジ 5mL 「ニプロ」、100 単位/mL シリンジ 10mL 「ニプロ」

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* ¹	室温		ポリプロピレン製シリンジ ^{注 1)} +ブリスター包装(ポリプロピレン+ポリエチレン) +紙箱	4 年	変化なし ¹⁾
加速試験* ²	40℃		ポリプロピレン製シリンジ ^{注 2)} +ブリスター包装(ポリプロピレン+ポリエチレン)	6 ヶ月	変化なし
苛酷試験	光	D65 ランプ (約 1,000lx)	ポリプロピレン製シリンジ ^{注 3)} (ラベルなし) * ³	120 万 lx・h	曝光量の増加に伴い、 含量が極わずかに減少した

*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、浸透圧、含量

*4. 試験項目：性状、pH、不溶性異物検査、含量

注 1) 5.0mL 及び 10.0mL

注 2) 2.5mL 及び 10.0mL

注 3) 2.5mL

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）

「X III. 備考」を参照すること。

<参考>

◎pH5～8 の範囲における安定性

1mmol/L クエン酸ナトリウムを含むヘパリン生食液について、pH5～8 の範囲における安定性を検討した。pH は塩酸又は水酸化ナトリウムを用いて調整した。その結果、pH6～8 において、pH 及び力価ともに大きな変動は認められなかった。これらのことから、本剤の安定 pH 域は 6 以上と判断された。

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

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

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・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）

<解説>

本剤はヘパリンロックを目的に使用するもので、血栓塞栓症の治療及び予防、DICの治療等の抗血液凝固療法を目的に使用するものではない旨を明確にするために設定した。

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・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。

<解説>

- (1) 医療現場でヘパリンロックの際に用いるヘパリン生食液の用量は、カテーテルや輸液ライン、延長チューブの長さに依存する。社団法人日本病院薬剤師会が実施したアンケート調査結果によると、医療現場における 1 回のヘパリンロックに用いる使用量は 5mL 及び 10mL が主流で、最大 20mL 程度であった¹⁾。これらのことから、ヘパリンロック時のヘパリン使用量は、カテーテル等の器具の内容及びロック方法を踏まえ、医師の判断に委ねることが適切と判断したため、具体的な用量は明記せず、上記の用法・用量を設定した。
- (2) ヘパリンロックし得る時間は本剤の濃度により異なるため設定した。本剤のカテーテル開通性は、10 単位/mL 製剤では 6 時間まで、100 単位/mL 製剤では 12 時間以上 24 時間まで確認されている。（「臨床成績」の項参照）

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²⁾

中心静脈又は末梢静脈に血管カテーテルを留置している患者を対象に実施した臨床試験における有効率（非閉塞率）は、10 単位/mL 製剤（6 時間までのヘパリンロック）で 96.5%（55 例/57 例）、100 単位/mL 製剤（24 時間までのヘパリンロック）で 93.4%（57 例/61 例）、全体で 94.9%（112 例/118 例）

であった。

表 第Ⅲ相試験の概要

目的	カテーテル内での血液凝固防止効果としてロック終了後の有効性（開通性）及び安全性を検討する。
対象	<p>中心静脈又は末梢静脈に血管カテーテルを留置している入院患者で、ヘパリンロックを3回以上必要とする患者。年齢は満20歳以上で、性別は問わない。</p> <p>投与例数：122例（10単位/mL シリンジ製剤 57例、100単位/mL シリンジ製剤 65例）</p> <p>（除外患者）</p> <p>(1) 第1回目ロック開始から第3回目ロック終了時まで抗凝固剤、血栓溶解剤及び脂肪乳剤を投与することが予測される患者。</p> <p>(2) 本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者。</p> <p>(3) 妊娠中、授乳中又は妊娠している可能性のある患者。</p> <p>(4) 同意取得後から本試験終了までの間に他の試験を実施する予定のある患者。</p> <p>(5) その他、試験責任医師又は試験分担医師の判断により本試験の対象として不適当と認めた患者。</p>
使用薬剤	<p>10 単位/mL シリンジ製剤： ヘパリンナトリウム 10 単位/mL の 2.5mL 入り注射剤</p> <p>100 単位/mL シリンジ製剤： ヘパリンナトリウム 100 単位/mL の 2.5mL 入り注射剤</p>
試験方法	オープンラベル非対照試験
投与方法	<p>(1) ロック液量及びロック方法 各実施施設での使用量（ただし、1回最大2.5mLまでとする）及びロック方法で実施する。通常、血管カテーテルのロック時に、血管カテーテルあるいは輸液ラインに本剤シリンジの注入口を装着し、シリンジ内容液を注入する。</p> <p>(2) ロック時間及びロック回数 10 単位/mL シリンジ製剤：6 時間まで 100 単位/mL シリンジ製剤：12 時間以上 24 時間まで ロック回数：3 回 ロック終了後の開通性試験で予定滴下数以上が得られない場合は、その時点で試験を中止し、その後は、本剤を用いてロックを行わない。なお、ロック時間が24 時間を超える場合は、24 時間時点で生理食塩液等を用いて開通性試験を行い、再び本剤でロックを行う。</p>
評価・観察項目	<p>(1) 評価項目：開通性 ロック終了後、輸液開始時に約180cm以下の高さから滴下し、クランプ操作で投与輸液の予定滴下数（15滴/分）以上の滴下数が得られるかどうか判定する。ロック時間が24 時間を超える場合は、24 時間時点で生理食塩液等を用いて開通性試験を行い、予定滴下数以上が得られるかどうかで判定する。なお、開通性試験後は滴下数をクランプで調整し、投与輸液の通常の点滴速度とする。</p>

<p>評価・ 観察項目</p>	<p>(2)評価方法：</p> <p>1)各ロックごとの評価（副次評価）：ロック終了後、輸液開始時のカテーテルの開通性で評価する。開通性はクランプ操作で投与輸液の予定滴下数（15滴/分）以上が得られるかどうかを、以下の判定基準にて判定する。無効の場合はその時点でその症例は治験中止とし、無効の理由を症例報告書に記載する。</p> <p><開通性評価の判定基準></p> <p>①有効：輸液再開時に予定滴下数（15滴/分）以上が得られた。</p> <p>②無効：輸液再開時に予定滴下数（15滴/分）以上が得られなかった。</p> <p>2)全ロック期間の評価（主要評価）：全ロック期間終了後、各ロック時の予定滴下数（15滴/分）以上が得られたか否かで評価する。</p> <p><全ロック期間の判定></p> <p>①有効：3回連続して、予定滴下数（15滴/分）以上が得られた症例</p> <p>②無効：1回でも予定滴下数（15滴/分）が得られなかった症例</p> <p>(3)観察項目：臨床検査、体温、自覚症状・他覚所見</p>								
<p>結果</p>	<p>有効率：</p> <table border="1" data-bbox="572 1117 1145 1272"> <thead> <tr> <th>製剤</th> <th>有効率（非閉塞率）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10単位/mL</td> <td>96.5%（55/57）</td> </tr> <tr> <td>100単位/mL</td> <td>93.4%（57/61）</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>94.9%（112/118）</td> </tr> </tbody> </table>	製剤	有効率（非閉塞率）	10単位/mL	96.5%（55/57）	100単位/mL	93.4%（57/61）	合計	94.9%（112/118）
製剤	有効率（非閉塞率）								
10単位/mL	96.5%（55/57）								
100単位/mL	93.4%（57/61）								
合計	94.9%（112/118）								

2)片山寛次 他：輸液・栄養ジャーナル 2002；24（7）：381-390

(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)

○特定使用成績調査

低出生体重児又は新生児を対象に本剤の有効性及び安全性を検討した。安全性解析対象症例 307 例中、副作用は 1 例 (0.33%) に AST(GOT) 上昇が認められた。有効性は担当医師が本剤使用終了時に静脈内留置部位の開通性を 3 段階 (有効、無効、判定不能) で評価した。判定不能の 8 例を除く有効性解析対象症例 299 例における有効率は 99.33% (297/299 例) であった。

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

承認条件として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が義務付けられたことから、特定使用成績調査を実施した。その結果、低出生体重児及び新生児における本剤の安全性及び有効性に関して特に留意すべき点は認められなかった。詳細は上記 1) 項参照。

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^{3~5)}

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抗トロンビン活性への転化を阻害する抗プロトロンビン作用³⁾、並びにフィブリノー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⁴⁾。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⁵⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 血液凝固阻止作用 (*in vitro*)⁶⁾

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。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。

<参考>動物でのデータ（ウサギ）

①ヘパリンロック時のロック時間の検討 (*in vivo*)^{7,8)}

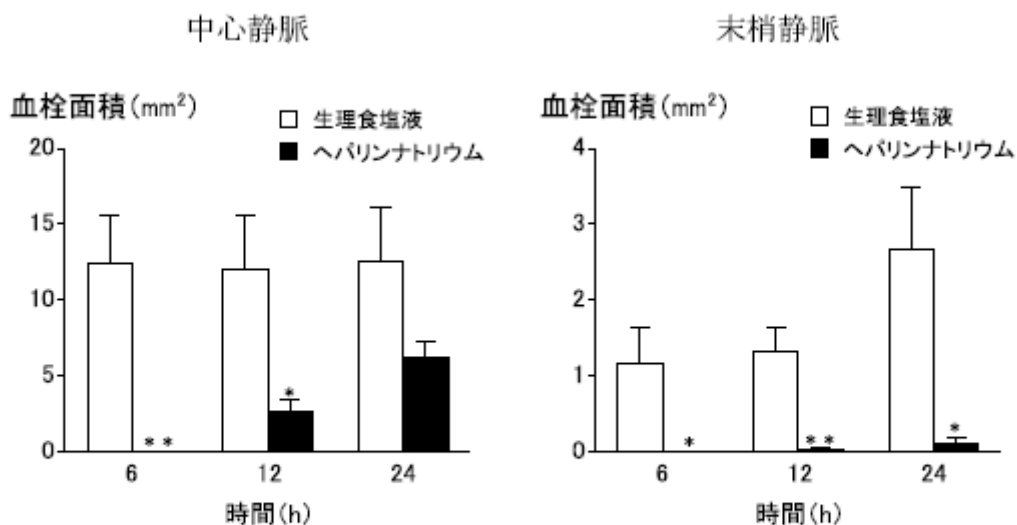
ウサギ中心静脈又は末梢静脈に留置したカテーテルにおいて、ヘパリンナトリウム〔30 単位/mL（ヒトで 10 単位/mL に相当）及び 300 単位/mL（ヒトで 100 単位/mL に相当）〕の血液凝固阻止作用をカテーテル内の血栓形成及び点滴速度を指標として、生理食塩液を対照に経時的（30 単位/mL：6～24 時間、300 単位/mL：24～72 時間）に検討した。

その結果、生理食塩液群ではいずれの時間においても血栓形成が認められ点滴速度は低下したが、ヘパリンナトリウム群 30 単位/mL の 6 時間後では血栓形成は認められず、点滴速度の低下は微小（末梢静脈留置カテーテル）あるいは認められなかった（中心静脈留置カテーテル）。

300 単位/mL の 24 時間後では血栓形成は認められず、点滴速度の低下は認

められなかった。

a) 30単位/mL



b) 300単位/mL

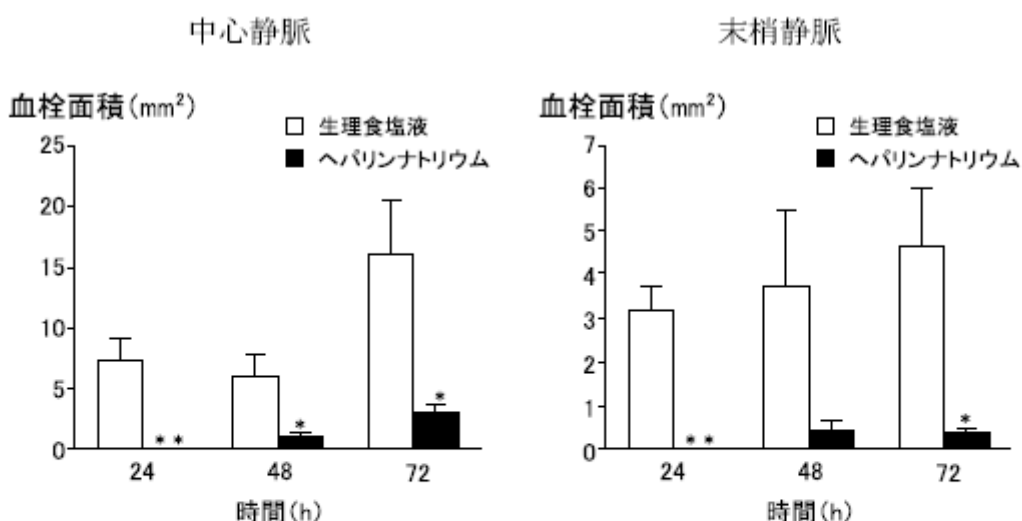


図 ウサギ中心静脈及び末梢静脈の留置カテーテルにおける血栓形成—ロック時間の検討—

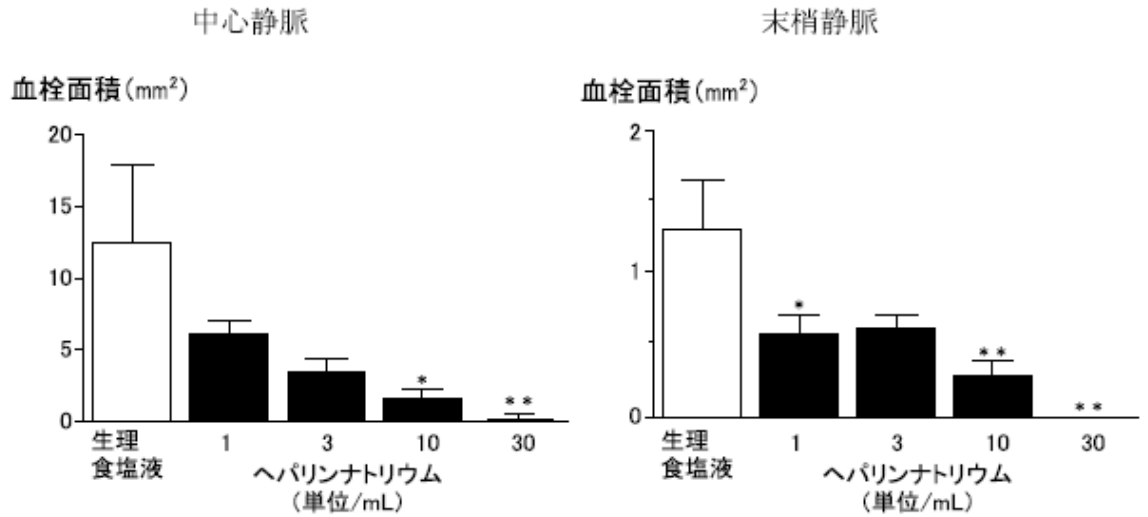
(n=6, 平均値±標準誤差, *p<0.05, **p<0.01対生理食塩液群 t検定)

②各種濃度におけるヘパリンナトリウムの血液凝固阻止作用 (*in vivo*)^{9~11)}

ウサギ中心静脈又は末梢静脈に留置したカテーテルにおいて、ヘパリンロック6時間又は24時間での血液凝固阻止作用(血栓形成抑制)を確認するため、1~30単位/mL(6時間のヘパリンロック)及び10~300単位/mL(24時間のヘパリンロック)のヘパリンナトリウムの作用について検討した。その結果、生理食塩液群では血栓形成が認められたが、ヘパリンナトリウム群のロック6時間後では、30単位/mL(ヒトで10単位/mLに相当)において血栓の形成は軽度(中心静脈留置カテーテル)あるいは認められな

った（末梢静脈留置カテーテル）。ロック 24 時間後では 300 単位/mL（ヒトで 100 単位/mL に相当）において、血栓の形成は軽度（中心静脈留置カテーテル）あるいは認められなかった（末梢静脈留置カテーテル）。

a) ロック6時間後



b) ロック24時間後

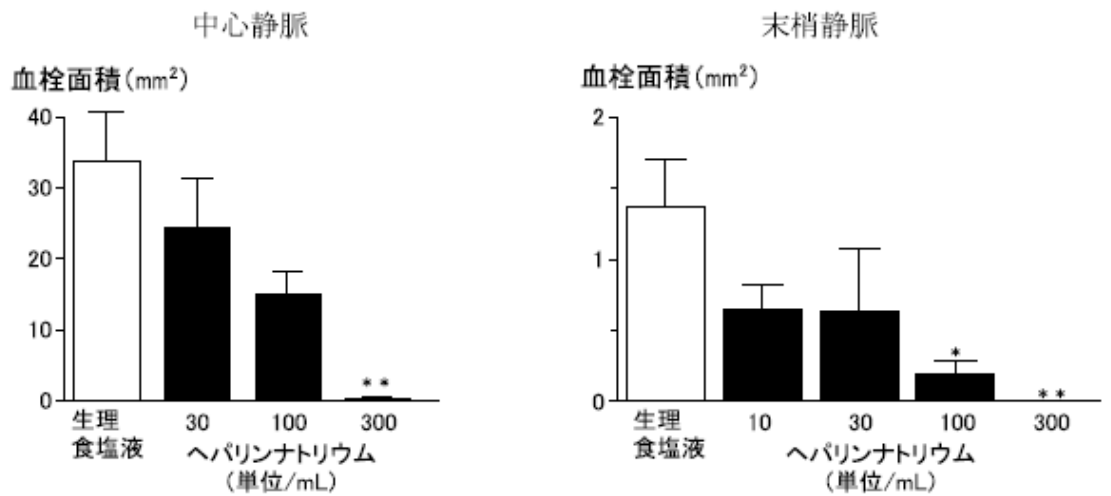


図 ウサギ中心静脈及び末梢静脈カテーテルにおける血栓形成
—ヘパリンナトリウム濃度の検討—

(n=6, ロック24時間後の中心静脈, 300単位/mL群のみn=5, 平均値±標準誤差, *p<0.05, **p<0.01対生理食塩液群 Dunnett法)

(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

該当しない

(2) 最高血中濃度到達時間

該当しない

<参考>

ヘパリンナトリウム注射液を静脈内投与した場合、投与直後に最高血中濃度に到達する^{b)}。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

該当しない

<参考>

¹²⁵I で標識したヘパリンナトリウム (5 μ Ci/body) を非標識ヘパリンナトリウム (1~5,000 単位/body) とともにヒトに単回静脈内投与した。その結果、1 及び 1,000 単位/body の投与量では、投与後 40~80 分まで血漿中放射能濃度は低下し、その後、一過性の上昇が認められた。しかし、5,000 単位/body の投与量では、この一過性の上昇は認められなかった。また、ヒトに 1,000 単位/body (5 μ Ci/body) を単回静脈内投与した場合、放射能と生物活性の血漿中濃度推移に相違が認められ、生物活性である抗活性第 X 因子活性を指標とした血漿中濃度推移では、一過性の上昇は認められなかった¹²⁾。

一方、ヘパリンナトリウム (250 単位/kg) をヒトに単回静脈内投与し、生物活性を指標とした血漿中ヘパリン濃度推移を検討したところ、APTT 及び抗活性第 X 因子活性を指標にした血漿中ヘパリン濃度は、それぞれ同様な推移を示した。片対数目盛りによる APTT 活性は投与初期の急速な消失の後、凸型の消失プロファイルを示し、抗活性第 X 因子活性も、飽和型の消失プロファイルを示した¹³⁾。また、50 及び 100 単位/kg のヘパリンナトリウムをヒトに単回静脈内投与した場合にも同様の消失パターンが認められている¹⁴⁾。

(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

ヒトにおける消失半減期は 1.46 時間である^{a)}。

(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^{b)}。

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

該当資料なし

<参考>外国人のデータ

妊婦 7 名にヘパリン 15~50mg を陣痛終盤に静脈内投与し、投与前後の母親及び出生児の臍帯血から採取した血液について、種々の凝固作用を検討した。その結果、母親の血液ではヘパリン投与後に凝血時間が延長したが、出生児の臍帯血ではヘパリン非投与群 (n=8) と凝血時間に差は認められなかった。以上の結果から、ヘパリンは胎盤を通過しないと考えられた^{c)}。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

母乳中へはほとんど移行しない^{b)}。

(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

①イヌにおける体内動態

イヌに、³⁵S で標識したヘパリンを静注 (8~142.5mg/body) し、その体内動態を測定すると、総投与量の 15~55% が組織内に分布し、相対量として腎、肝に最も多く、脳に最も低かった^{b, d)}。

②ラットにおける体内動態

³⁵S で標識したヘパリンをラットに単回静脈内投与 (50mg/kg) し、各臓器の放射能を測定した。その結果、投与 90 分後では腎の放射能濃度が高く、血漿中放射能濃度の約 1.6 倍であった。投与 24 時間後では全ての組織の放射能濃度が血漿中よりも高値を示し、腎及び骨髄で高い値を示した。各組織中の放射能濃度は経時的に減少した¹⁵⁾。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考>

ヘパリナーゼ(肝酵素)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^{a)}。

(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

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

<参考>

尿中代謝物のウロヘパリンは弱い抗トロンビン活性を示す^{a)}。

^{99m}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、投与 24 時間後までの尿中の抗活性第 X 因子活性及び抗活性第 II 因子活性を測定したところ、それぞれ投与活性の 1~4%、2~13% であった (*in vitro*)¹⁶⁾。

(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（「排泄速度」の項参照）

(3) 排泄速度

該当資料なし

<参考>

①外国人のデータ

^{99m}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¹⁶⁾。

②動物のデータ

イヌに、 ^{35}S で標識したヘパリンを静注（8~142.5mg/body）し、その体内動態を測定すると、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%が排泄された^{b, d)}。

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4」、「その他の注意」の項参照）

<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¹⁷⁾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

「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に行いつつ使用すること。
- 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など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。（「重大な副作用と初期症状」の項参照）

<解説>

- (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）の目的に使用するもので、抗血液凝固療法を目的に使用するものではない旨を明確にするために設定した。
- (2)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。

- (3) 血液凝固能著しく低下し、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^{e)}。
- (4) ヘパリン起因性血小板減少症 (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、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 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¹⁸⁾もある。なお、HIT 抗体は 100 日程度で消失～低下するとの報告¹⁷⁾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。

(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。

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
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 ・アスピリン ・ジピリダモール ・チクロピジン塩酸塩等	本剤の作用が出血傾向を増強するおそれがある。	本剤の抗凝血作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。
テトラサイクリン系抗生物質 強心配糖体 ・ジギタリス製剤 ニトログリセリン製剤	本剤の作用が減弱するおそれがある。	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^{f)}。
- (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^{f)}。
- (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^{f)}。
- (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^{f)}。
- 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^{f)}。
- 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^{f)}。
- (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

治験対象例で安全性が評価された 122 例中臨床検査値異常変動を除く副作用（自他覚症状）は血管痛が 1 例（1%）報告されている。また、122 例中臨床検査値異常変動（発現例数/測定例数）は、プロトロンビン（PT）低下・延長 2%（2/117）、総ビリルビン上昇 1%（1/117）、活性化部分トロンボプラスチン（APTT）延長 1%（1/117）、フィブリノーゲン上昇 1%（1/117）、ALT（GPT）上昇 1%（1/119）であった。（承認時）

(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。

<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) 本剤の投与により重篤な出血を来したとする報告はないが、抗血液凝固療法で使用される 1,000 単位/mL のヘパリンナトリウム注射液の重大な副作用に準拠し設定した。

(3) その他の副作用

(1) 本剤の投与により、以下のような副作用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。

種類\頻度	0.1~5%未満
注射部位	血管痛

肝 臓	ALT(GPT)の上昇、総ビリルビン上昇
そ の 他	PT 低下・延長、APTT 延長、フィブリノーゲン減少

(2) 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では、以下のような副作用が知られている。

種類\頻度	頻度不明
過 敏 症 ^{注1)}	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

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

1) 項目別副作用発現頻度：

治験対象例で安全性が評価された 122 例(10 単位/mL シリンジ製剤 57 例、100 単位/mL シリンジ製剤 65 例) 中、自覚症状・他覚所見に関する有害事象が 38/122 例(31%)みられ、その内訳は 10 単位/mL シリンジ製剤で 16/57 例 (28%)、100 単位/mL シリンジ製剤で 22/65 例 (34%) であった。このうち、本剤との因果関係を否定し得ない自覚症状・他覚所見 (副作用) は注射部血管痛が 10 単位/mL シリンジ製剤で 1 例みられ、両製剤での発現率は 1% (1/122 例) であった。(承認時)

2) 臨床検査値異常：

治験対象例で安全性が評価された 122 例 (10 単位/mL シリンジ製剤 57 例、100 単位/mL シリンジ製剤 65 例) 中、臨床検査値異常変動 (発現例数/測定例数)は、10 単位/mL シリンジ製剤でフィブリノーゲン上昇 1/54 例(2%)、プロトロンビン (PT) (%) 低下 1/54 例 (2%)、100 単位/mL シリンジ製剤で ALT(GPT)上昇 1/64 例 (2%)、総ビリルビン上昇 1/62 例 (2%)、PT (秒)延長 1/63 例 (2%)、活性化部分トロンボプラスチン (APTT) 延長 1/63 例 (2%) であった。

低出生体重児又は新生児を対象とした特定使用成績調査において、安全性が評価された 307 例中、AST(GOT)上昇 1/307 例 (0.33%) が認められた。

臨床検査値異常発現頻度 (承認時までの状況)

臨床検査値異常の種類		10 単位/mL シリンジ製剤		100 単位/mL シリンジ製剤	
		解析対象例数	発現例数 (%)	解析対象例数	発現例数 (%)
血液検査	フィブリノーゲン	54	1 (2)	—	—
	プロトロンビン低下	54	1 (2)	—	—
プロトロンビン時間延長		—	—	63	1 (2)
APTT*延長		—	—	63	1 (2)
肝機能	ALT(GPT)上昇	—	—	64	1 (2)

	総ビリルビン上昇	—	—	62	1 (2)
--	----------	---	---	----	-------

※ 活性化部分トロンボプラスチン

(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

「禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」、「副作用」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。

<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

低出生体重児、新生児では安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

<解説>

低出生体重児又は新生児に対する特定使用成績調査において，安全性解析対象症例 307 例中、副作用は 1 例（0.33%）に AST(GOT) 上昇が認められた。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

「14. 適用上の注意」の項参照。

13. 過量投与

該当資料なし

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フラッシングした後，本剤を注入しロックすること。
- 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。

<解説>

- (1) 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^{a)}、本剤使用前後の抗ヒスタミン剤の投与は避けること。
- (2) 本剤と静脈内留置ルート内の他剤との配合変化を回避するために設定した。配合変化については「IV. 製剤に関する項目」参照。
- (3) 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）すること等が報告されている^{b)}。
- (4) 使用後の残液は細菌汚染のおそれがあることから、同一患者も含め使用しない旨、注意喚起するために記載した。

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 7.」、「重要な基本的注意 4）」の項参照）

<解説>

HIT を発症した患者 144 例において、血小板減少症からの回復期間中に測定した血清ヘパリン依存性抗体は、中央値にして 50 日（活性化分析法）及び 85 日（抗原分析法）で検出限界以下に低下したとの報告がある（外国人のデータ）¹⁷⁾。

16. その他

該当しない

Ⅹ. 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¹⁹⁾。

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>急性毒性（LD₅₀）

雌マウス（20g）130mg/100g^{b)}。中毒症状（死因）：呼吸困難、痙攣

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

<参考>亜急性毒性

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

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

<参考>

ヘパリンを妊娠 7~14 日目のラットに静脈内投与したとき、1,000、3,000 単位/kg では胎児の生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^{b)}と示唆した報告がある^{b)}。

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

<参考>

モルモット(体重 180~240g、n=5)にヘパリン 2,000 単位を腹腔内投与し、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^{b)}。

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2)}

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」の項参照。

「XIII. 備考（その他の関連資料）」の項の「1. 操作方法」の図参照。

<取扱い上の注意>

- (1) ブリスター包装は使用直前まで開封しないこと。使用に際しては、開封口からゆっくり開けること。
- (2) シリンジが破損するおそれがあるため、強い衝撃を避けること。
- (3) ブリスター包装から取り出す際、プランジャーを持って無理に引き出さないこと。[ガスケットが変形し、プランジャーが外れたり、薬液が漏出するおそれがある。]
- (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) シリンジ先端のキャップを外した後、シリンジ先端部に触れないこと。
- (7) 開封後の使用は一回限りとし、使用後の残液は容器とともに速やかに廃棄すること。
- (8) シリンジの再滅菌・再使用はしないこと。

(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」の項参照。

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ヘパリン Na ロック用 10 単位/mL シリンジ 5mL 「ニプロ」:

中口（スリップ）タイプ 5mL×10 シリンジ

ロックタイプ 5mL×10 シリンジ

ヘパリン Na ロック用 10 単位/mL シリンジ 10mL 「ニプロ」:

中口（スリップ）タイプ 10mL×10 シリンジ

ロックタイプ 10mL×10 シリンジ

ヘパリン Na ロック用 100 単位/mL シリンジ 5mL 「ニプロ」:

中口（スリップ）タイプ 5mL×10 シリンジ

ロックタイプ 5mL×10 シリンジ

ヘパリン Na ロック用 100 単位/mL シリンジ 10mL 「ニプロ」:

中口（スリップ）タイプ 10mL×10 シリンジ

ロックタイプ 10mL×10 シリンジ

7. 容器の材質

注入器

プラスチック製シリンジ：ポリプロピレン

プランジャー：ポリプロピレン

ガスケット：ブチルゴム

キャップ：ブチルゴム

ブリスター包装：ポリプロピレン+ポリエチレン

紙箱

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ヘパフラッシュ 10 単位/mL シリンジ、100 単位/mL シリンジ (テルモ)

ヘパリン Na ロック用 10 単位/mL シリンジ、100 単位/mL シリンジ「NIG」

(日医工岐阜=日医工=武田)

ヘパリン Na ロック用 10 単位/mL シリンジ、100 単位/mL シリンジ「SN」

(シオノ=光州)

ヘパリン Na ロック用 10 単位/mL シリンジ、100 単位/mL シリンジ「オ

ーツカ」(大塚工場=大塚製薬)

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
10 単位/mL シリンジ 5mL 「ニプロ」	2009 年 7 月 1 日 (承継に伴う販売名変更)	22100AMX01677000
10 単位/mL シリンジ 10mL 「ニプロ」	2009 年 7 月 1 日 (承継に伴う販売名変更)	22100AMX01656000
100 単位/mL シリンジ 5mL 「ニプロ」	2009 年 7 月 1 日 (承継に伴う販売名変更)	22100AMX01678000
100 単位/mL シリンジ 10mL 「ニプロ」	2009 年 7 月 1 日 (承継に伴う販売名変更)	22100AMX01679000
10 単位/mL シリンジ 5mL 「タナベ」	2009 年 7 月 1 日 (販売名変更に伴う再承認)	22100AMX01677000
10 単位/mL シリンジ 10mL 「タナベ」	2009 年 7 月 1 日 (販売名変更に伴う再承認)	22100AMX01656000
100 単位/mL シリンジ 5mL 「タナベ」	2009 年 7 月 1 日 (販売名変更に伴う再承認)	22100AMX01678000
100 単位/mL シリンジ 10mL 「タナベ」	2009 年 7 月 1 日 (販売名変更に伴う再承認)	22100AMX01679000

11. 薬価基準記載年月日

ヘパリン Na ロック用 10 単位/mL シリンジ 5mL 「ニプロ」：2014 年 2 月 3 日
ヘパリン Na ロック用 10 単位/mL シリンジ 10mL 「ニプロ」：2014 年 2 月 3 日
ヘパリン Na ロック用 100 単位/mL シリンジ 5mL 「ニプロ」：2014 年 2 月 3 日
ヘパリン Na ロック用 100 単位/mL シリンジ 10mL 「ニプロ」：2014 年 2 月 3 日
ヘパリン Na ロック用 10 単位/mL シリンジ 5mL 「タナベ」：2009 年 7 月 1 日
ヘパリン Na ロック用 10 単位/mL シリンジ 10mL 「タナベ」：2009 年 7 月 1 日
ヘパリン Na ロック用 100 単位/mL シリンジ 5mL 「タナベ」：2009 年 7 月 1 日
ヘパリン Na ロック用 100 単位/mL シリンジ 10mL 「タナベ」：2009 年 7 月 1 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

該当しない

16. 各種コード

販売名	HOT（9 桁） 番号	厚生労働省薬価基準 記載医薬品コード	レセプト 電算コード
ヘパリン Na ロック用 10 単位 /mL シリンジ 5mL 「ニプロ」	114631803	3334402G1102	621463103
ヘパリン Na ロック用 10 単位 /mL シリンジ 10mL 「ニプロ」	114632503	3334402G2117	621463203
ヘパリン Na ロック用 100 単位 /mL シリンジ 5mL 「ニプロ」	114974603	3334402G3105	621497403
ヘパリン Na ロック用 100 単位 /mL シリンジ 10mL 「ニプロ」	114634903	3334402G4110	621463403

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) 後藤伸之 他：薬剤疫学 1999；4（1）：1-8
- 2) 片山寛次 他：輸液・栄養ジャーナル 2002；24（7）：381-390
- 3) Rosenberg, R. D. : Thromb. Diath. Haemorrh. 1975；33（1）：51-62
- 4) Rosenberg, R. D. et al. : J. Biol. Chem. 1973；248（18）：6490-6505
- 5) Rosenberg, R. D. : Semi. Hematol. 1977；14（4）：427-440
- 6) ニプロ（株）：ヘパリンナトリウムの薬効薬理に関わる資料1（社内資料）
- 7) ニプロ（株）：ヘパリンナトリウムの薬効薬理に関わる資料2（社内資料）
- 8) ニプロ（株）：ヘパリンナトリウムの薬効薬理に関わる資料3（社内資料）
- 9) ニプロ（株）：ヘパリンナトリウムの薬効薬理に関わる資料4（社内資料）
- 10) ニプロ（株）：ヘパリンナトリウムの薬効薬理に関わる資料5（社内資料）
- 11) ニプロ（株）：ヘパリンナトリウムの薬効薬理に関わる資料6（社内資料）
- 12) Dawes, J. et al. : Thrombo. Res. 1979；14（6）：845-860
- 13) de Swart, C. A. M. et al. : Blood 1982；60（6）：1251-1258
- 14) Folley, G. et al. : Haemostasis 1986；16：147-151
- 15) Stau, Th. et al. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1973；280：93-102
- 16) Laforest, M. D. et al. : British J. Haematol. 1991；77：201-208
- 17) Warkentin, T. E. et al. : N. Engl. J. Med. 2001；344（17）：1286-1292
- 18) Smythe, M. A. et al. : Ann. Emerg. Med. 2005；45（4）：417-419
- 19) ニプロ（株）：ヘパリンナトリウムの非臨床試験に関わる資料（社内資料）

2. その他の参考文献

- a) 第十五改正日本薬局方解説書，廣川書店 2006；C-3970-C-3976
- b) 日本薬剤師研修センター編：「日本薬局方医薬品情報 JPDI2001」，じほう 2001；1601-1605
- c) Flessa, H. C. et al. : Amer. J. Obstet. Gynecol. 1965；93（4）：570-573
- d) Schaefer, C. et al. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1980；164（1）：69-74
- e) 第十五改正日本薬局方解説書，廣川書店 2006；C-3803-C-3807
- f) 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
- g) Nelson, R. M. et al. : Surg. Forum 1959；9：146-150

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない（本剤は外国では発売していない）

2. 海外における臨床支援情報

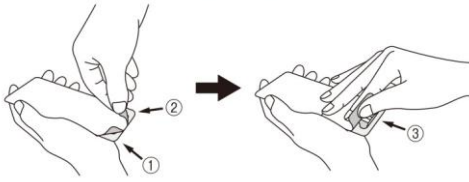
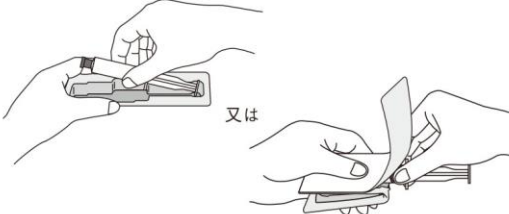
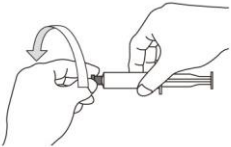
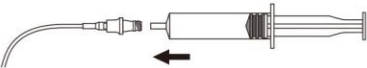
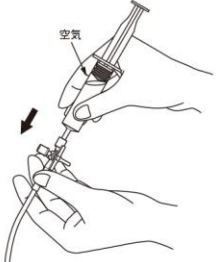
該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

1. 操作方法

製品仕様（構成と各部の名称）は「IV. 製剤に関する項目」参照

<p>1. プリスター包装を開封する。 2つの“開封口”（下図①、②）から側面全体（下図③）を開封し、シールをゆっくり剥がしながら開封する。 注意：プリスター包装は使用直前まで開封しないこと。 [プリスター内は高圧蒸気滅菌されています。]</p>

<p>2. シリンジを取り出す。 注意：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、プランジャーが外れたり、薬液が漏出するおそれがある。]</p>

<p>3. シリンジ先端のキャップをゆっくり回転させながら外す。 [薬液が飛び散る等のおそれがある。] 注意：キャップを外した後、シリンジ先端部に触れないこと。</p>

<p>4. シリンジ内の空気を除去後*、カテーテル又はエクステンションチューブに接続し、薬液を注入する。 注意： ・接続部は、必要に応じてアルコール綿で清拭消毒すること。 ・プランジャーは回さないこと。[外れるおそれがある。]</p>

<p>* 輸液ルート内のエア抜きをする場合 シリンジ内の空気を抜かず接続し、ルート内のエア抜きをした後、シリンジ内の空気をプランジャー側に寄せて、薬液を注入する方法もある。</p>


2. 配合変化

<試験方法>

市販注射剤に本剤を等量混合し、配合直後、1、2、3 時間後に外観及び pH の試験を行った。

<結果>

試験結果は表のとおりであった。なお、異常が認められなかった製剤においても、下記の点に留意が必要と考えられた。

- (1) ミノマイシン点滴静注用 100mg は大塚糖液 10%、100mL で溶解するとき、混合後、液状に変化を認めなかったが、10mL の生食で溶解すると、ヘパリン Na ロック用 10 単位/mL シリンジ 10mL「ニプロ」、ヘパリン Na ロック用 100 単位/mL シリンジ 10mL「ニプロ」のどちらと混合しても濁りが認められた。
- (2) 注射用硫酸アミカシン「萬有」とヘパリン Na ロック用 10 単位/mL シリンジ 10mL「ニプロ」の配合液は肉眼で変化が認められなかった。しかし、ヘパリン Na ロック用 100 単位/mL シリンジ 10mL「ニプロ」との配合液は明らかに濁りが認められ、ヘパリン Na ロック用 10 単位/mL シリンジ 10mL「ニプロ」の場合も、ヘパリンを重層した状態で、やや、ヘパリン層に白濁が認められていた。攪拌すると消失するものの、注意が必要である。
- (3) レスカルミン注の場合、混合することによって pH が低下する結果となった。
- (4) ノボ・硫酸プロタミン静注用 100mg より 5mL 採取し、生理食塩液 100mL に希釈し（通常、使用する方法）、ヘパリン Na ロック用 10 単位/mL シリンジ 10mL「ニプロ」、ヘパリン Na ロック用 100 単位/mL シリンジ 10mL「ニプロ」と混合したが、同様に配合直後より濁りが認められた。

①ヘパリン Na ロック用 10 単位/mL シリンジ 10mL と市販注射剤との配合変化

Glu. : 5 %糖液, D.W. : 注射用水

製品名 (メーカー名)	含量/用量	外観 pH	品名 時間 項目	ヘパリン Na ロック用 10 単位/mL シリンジ 10mL (無色澄明 pH6.49)			
				直後	1 時間	2 時間	3 時間
トブラシン注 60mg (東和薬品=ジェイドルフ)	60mg/1.5mL	無色澄明 6.01	外観	白濁	白濁	白濁	白濁
			pH	5.95	5.94	5.94	5.92
トブラシン注 90mg (東和薬品=ジェイドルフ)	90mg/1.5mL	無色澄明 6.54	外観	白濁	白濁	白濁	白濁
			pH	6.45	6.44	6.46	6.45
ノボ・硫酸プロタミン静注用 100mg (持田)	100mg/10mL	無色澄明 6.35	外観	白濁	白濁	白濁	白濁
			pH	6.44	6.42	6.35	6.32
ゲンタシン注 40 (シェリング・ブラウ)	40mg/1mL	無色澄明 5.23	外観	僅かに白濁	僅かに白濁	僅かに白濁	僅かに白濁
			pH	5.22	5.21	5.20	5.18
ゲンタシン注 60 (シェリング・ブラウ)	60mg/1.5mL	無色澄明 5.22	外観	僅かに白濁	僅かに白濁	僅かに白濁	僅かに白濁
			pH	5.19	5.19	5.16	5.15
点滴静注用ミノマイシン 100mg (ワイス=武田)	100mg/100mLGlu.	淡黄色澄明 2.94	外観	淡黄色澄明	淡黄色澄明	淡黄色澄明	淡黄色澄明
			pH	4.17	4.08	4.09	4.07
パニマイシン注射液 50mg (明治製薬)	50mg/100mLGlu.	無色澄明 6.18	外観	僅かに白濁	僅かに白濁	僅かに白濁	白濁
			pH	6.47	6.48	6.45	6.42
アドリアシン注用 10 (協和発酵キリン)	10mg/10mLD.W.	赤色澄明 5.62	外観	赤濁	沈殿化	沈殿	沈殿
			pH	6.57	6.56	6.57	6.57
注射用硫酸アミカシン「萬有」 100mg (日医工)	100mg/1mL	無色澄明 6.55	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	6.51	6.52	6.51	6.50
注射用硫酸アミカシン「萬有」 200mg (日医工)	200mg/2mL	無色澄明 6.56	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	6.51	6.51	6.51	6.51
注射用エリスロシン (アボット)	500mg/10mLD.W.	無色澄明 7.15	外観	白濁	白色沈殿	白色沈殿	白色沈殿
			pH	6.96	6.95	6.94	6.94
ソセゴン注射液 15mg (アステラス)	15mg/1mL	無色澄明 4.15	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	4.24	4.26	4.27	4.28
注射用エフオーワイ 100 (小野)	100mg/5mLD.W.	無色澄明 4.62	外観	白濁	白濁	白濁	白濁
			pH	6.45	6.36	6.27	6.21
リプル注 5 μ g (田辺三菱)	5 μ g/1mL	白色乳濁液 5.26	外観	白色乳濁	白色乳濁	凝集傾向	凝集
			平均粒子径	0.21 μ m	—	—	0.21 μ m
			pH	5.94	5.98	5.97	5.99
リプル注 10 μ g (田辺三菱)	10 μ g/2mL	白色乳濁液 5.47	外観	白色乳濁	白色乳濁	白色乳濁	白色乳濁
			平均粒子径	0.20 μ m	—	—	0.20 μ m
			pH	6.00	6.01	6.01	6.00
イントラリボス輸液 20% (大塚工場=大塚製薬)	100mL	白色乳濁液 7.52	外観	白色乳濁	白色乳濁	白色乳濁	白色乳濁
			平均粒子径	0.25 μ m	—	—	0.24 μ m
			pH	6.78	6.82	6.81	6.82
レスカルミン注 (日新)	5mL	無色澄明 6.28	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	5.82	5.85	5.82	5.87
クロール・トリメトン注 10mg (シェリング・ブラウ)	10mg/1mL	無色澄明 4.81	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	4.94	4.94	4.92	4.94
アタラックス P-注射液 (25mg/mL) (ファイザー)	25mg/1mL	無色澄明 4.10	外観	白濁	白濁	白濁	白濁
			pH	4.85	4.83	4.83	4.83
アタラックス P-注射液 (50mg/mL) (ファイザー)	50mg/1mL	無色澄明 4.13	外観	白濁	白濁	白濁	白濁
			pH	4.67	4.67	4.66	4.69
クロロマイセチンサクシネート (第一三共)	1g/10mLD.W.	微黄色澄明 6.25	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	6.15	6.13	6.12	6.13

②ヘパリン Na ロック用 100 単位/mL シリンジ 10mL と市販注射剤との配合変化

Glu. : 5 %糖液, D.W. : 注射用水

製品名 (メーカー名)	含量/用量	外観 pH	品名 時間 項目	ヘパリン Na ロック用 100 単位/mL シリンジ 10mL (無色澄明 pH6.61)			
				直後	1 時間	2 時間	3 時間
トブラシン注 60mg (東和薬品=ジェイドルフ)	60mg/1.5mL	無色澄明 6.01	外観	白濁	白濁	白濁	白濁
			pH	5.95	5.95	5.95	5.93
トブラシン注 90mg (東和薬品=ジェイドルフ)	90mg/1.5mL	無色澄明 6.54	外観	白濁	白濁	白濁	白濁
			pH	6.44	6.45	6.46	6.45
ノボ・硫酸プロタミン静注用 100mg (持田)	100mg/10mL	無色澄明 6.35	外観	白濁	白濁	白濁	白濁
			pH	6.49	6.48	6.46	6.46
ゲンタシン注 40 (シェリング・プラウ)	40mg/1mL	無色澄明 5.23	外観	白濁	白濁	白濁	白濁
			pH	5.21	5.19	5.17	5.15
ゲンタシン注 60 (シェリング・プラウ)	60mg/1.5mL	無色澄明 5.22	外観	白濁	白濁	白濁	白濁
			pH	5.19	5.19	5.17	5.15
点滴静注用ミノマイシン 100mg (ワイス=武田)	100mg/100mLGlu.	淡黄色澄明 2.94	外観	淡黄色澄明	淡黄色澄明	淡黄色澄明	淡黄色澄明
			pH	4.25	4.20	4.20	4.19
パニマイシン注射液 50mg (明治製薬)	50mg/100mLGlu.	無色澄明 6.18	外観	白濁	白濁	白濁	白濁
			pH	6.86	6.83	6.83	6.81
アドリアシン注用 10 (協和発酵キリン)	10mg/10mLD.W.	赤色澄明 5.62	外観	赤濁	赤濁	赤濁	赤濁
			pH	6.62	6.61	6.60	6.60
注射用硫酸アミカシン「萬有」 100mg (日医工)	100mg/1mL	無色澄明 6.55	外観	僅かに白濁	僅かに白濁	僅かに白濁	僅かに白濁
			pH	6.52	6.52	6.51	6.51
注射用硫酸アミカシン「萬有」 200mg (日医工)	200mg/2mL	無色澄明 6.56	外観	僅かに白濁	僅かに白濁	僅かに白濁	僅かに白濁
			pH	6.51	6.51	6.51	6.50
注射用エリスロシン (アボット)	500mg/10mLD.W.	無色澄明 7.15	外観	白濁	白色沈殿	白色沈殿	白色沈殿
			pH	6.96	6.95	6.94	6.94
ソセゴン注射液 15mg (アステラス)	15mg/1mL	無色澄明 4.15	外観	僅かに白濁	僅かに白濁	僅かに白濁	僅かに白濁
			pH	4.24	4.26	4.27	4.30
注射用エフオーワイ 100 (小野)	100mg/5mLD.W.	無色澄明 4.62	外観	白濁	白濁	白濁	白濁
			pH	6.50	6.38	6.28	6.26
リブル注 5 μ g (田辺三菱)	5 μ g/1mL	白色乳濁液 5.26	外観	白色乳濁	白色乳濁	凝集傾向	凝集
			平均粒子径	0.21 μ m	—	—	0.21 μ m
			pH	5.98	5.99	5.98	5.99
リブル注 10 μ g (田辺三菱)	10 μ g/2mL	白色乳濁液 5.47	外観	白色乳濁	白色乳濁	凝集傾向	白色乳濁
			平均粒子径	0.20 μ m	—	—	0.20 μ m
			pH	5.99	6.01	6.00	6.01
イントラリボス輸液 20% (大塚工場=大塚製薬)	100mL	白色乳濁液 7.52	外観	白色乳濁	白色乳濁	白色乳濁	白色乳濁
			平均粒子径	0.25 μ m	—	—	0.24 μ m
			pH	6.81	6.83	6.83	6.83
レスカルミン注 (日新)	5mL	無色澄明 6.28	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	5.80	5.81	5.84	5.85
クロール・トリメトン注 10mg (シェリング・プラウ)	10mg/1mL	無色澄明 4.81	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	4.93	4.92	4.91	4.92
アタラックス P-注射液 (25mg/mL) (ファイザー)	25mg/1mL	無色澄明 4.10	外観	白濁	白濁	白濁	白濁
			pH	4.87	4.90	4.85	4.86
アタラックス P-注射液 (50mg/mL) (ファイザー)	50mg/1mL	無色澄明 4.13	外観	白濁	白濁	白濁	白濁
			pH	4.66	4.66	4.65	4.66
クロロマイセチンサクシネート (第一三共)	1g/10mLD.W.	微黄色澄明 6.25	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	6.17	6.14	6.14	6.13

【MEMO】

【MEMO】

ニフ。株式会社
大阪市北区本庄西3丁目9番3号