

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2018に準拠して作成

血液凝固阻止剤
日本薬局方 ヘパリンナトリウム注射液

ヘパリンNa注5千単位/5mL「モチダ」
ヘパリンNa注1万単位/10mL「モチダ」

Heparin Sodium Injection 5,000 units/5mL MOCHIDA
Heparin Sodium Injection 10,000 units/10mL MOCHIDA

剤形	水性注射剤
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	ヘパリンNa注5千単位/5mL「モチダ」： 1バイアル（5mL）中に日局 ヘパリンナトリウム5,000単位含有 ヘパリンNa注1万単位/10mL「モチダ」： 1バイアル（10mL）中に日局 ヘパリンナトリウム10,000単位含有
一般名	和名：ヘパリンナトリウム（JAN） 洋名：Heparin Sodium（JAN）、heparin sodium（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2014年 7月 4日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2014年12月12日（販売名変更による） 販売開始年月日：1962年 6月 1日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：持田製薬株式会社
医療情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	持田製薬株式会社 くすり相談窓口 TEL 0120-189-522 03-5229-3906 FAX 03-5229-3955 受付時間 9:00～17:40（土・日、祝日、会社休日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.mochida.co.jp/dis/index.html

本IFは2019年12月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）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医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988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IFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFは紙媒体の冊子としての提供方式からPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDAと略す）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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に審査・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

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。

IF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。ただし、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わ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の提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

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、その取り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いただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の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。

(2018年10月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	2
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名（命名法）又は本質	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4
III. 有効成分に関する項目	5
1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5
IV. 製剤に関する項目	6
1. 剤形	6
2. 製剤の組成	6
3. 添付溶解液の組成及び容量	7
4. 力価	7
5. 混入する可能性のある夾雑物	7
6. 製剤の各種条件下における安定性	7
7. 調製法及び溶解後の安定性	7
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8
9. 溶出性	9
10. 容器・包装	9
11. 別途提供される資材類	10
12. その他	10
V. 治療に関する項目	11
1. 効能又は効果	11
2. 効能又は効果に関連する注意	11
3. 用法及び用量	11
4. 用法及び用量に関連する注意	12
5. 臨床成績	12

VI. 薬効薬理に関する項目	13
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	13
2. 薬理作用	13
VII. 薬物動態に関する項目	15
1. 血中濃度の推移	15
2. 薬物速度論的パラメータ	16
3. 母集団（ポピュレーション）解析	16
4. 吸収	16
5. 分布	17
6. 代謝	18
7. 排泄	18
8. トランスポーターに関する情報	18
9. 透析等による除去率	19
10. 特定の背景を有する患者	19
11. その他	19
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	20
1. 警告内容とその理由	20
2. 禁忌内容とその理由	20
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	20
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	20
5. 重要な基本的注意とその理由	20
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	21
7. 相互作用	23
8. 副作用	24
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	24
10. 過量投与	25
11. 適用上の注意	25
12. その他の注意	25
IX. 非臨床試験に関する項目	26
1. 薬理試験	26
2. 毒性試験	26
X. 管理的事項に関する項目	28
1. 規制区分	28
2. 有効期間	28
3. 包装状態での貯法	28
4. 取扱い上の注意	28
5. 患者向け資材	28
6. 同一成分・同効薬	28
7. 国際誕生年月日	28
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	29

9. 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.....	29
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	29
11. 再審査期間	29
12. 投薬期間制限に関する情報	29
13. 各種コード	29
14. 保険給付上の注意	29
XI. 文献	30
1. 引用文献	30
2. その他の参考文献	30
XII. 参考資料	31
1. 主な外国での発売状況	31
2. 海外における臨床支援情報	31
XIII. 備考	32
その他の関連資料	32

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

1916年 McLean によって、心臓及び肝臓から血液凝固阻止物質が分離された。これをさらに追求してその性格を記載し、ヘパリンと命名したのが Howell 及び Holt で 1918年のことである。そのうち Haes、Gross 及び Reed (1928年) らによって、この抗凝固効果が研究されたが、しばしば発熱をきたすなど副作用が認められた。しかし、1933年 Charles and Scott によりヘパリンが体内各組織に含まれていること、肺・肝にとくに多いことが発見され、かつヘパリンの大量抽出、精製が可能となった。一方、Jorpes ら (1935年以後) によってヘパリンの化学が研究され、臨床的応用が可能となった。さらに 1936年 Murray らがこれを用いて術後の静脈血栓の治療を試み、1937年 Crafoerd は血栓予防に用いてその効果を認め、以後ヘパリンは血栓症の予防と治療などに広く使用されるようになった。その後 (1948年) Lipolytic activity も見い出されてさらに注目されるようになった。

2003年9月：アベンティスファーマ株式会社 (当時) より販売移管。

2004年3月：承継。

2006年2月：ノボ・ヘパリン注 1000 から、医療事故防止を目的として、ノボ・ヘパリン注 5 千単位、ノボ・ヘパリン注 1 万単位へ名称変更を行った。

2009年6月：ノボ・ヘパリン注 5 千単位/5mL、ノボ・ヘパリン注 1 万単位/10mL へ名称変更を行った。

2014年7月：ヘパリン Na 注 5 千単位/5mL 「モチダ」、ヘパリン Na 注 1 万単位/10mL 「モチダ」へ名称変更を行った。

2. 製品の治療学的特性

1. 汎発性血管内血液凝固症候群の治療、血液透析・人工心肺その他の体外循環装置使用時の血液凝固の防止、血管カテーテル挿入時の血液凝固の防止、輸血及び血液検査の際の血液凝固の防止、血栓塞栓症の治療及び予防の効能・効果を有する。

(「V. 1. 効能又は効果」の項参照)

2. 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・血栓症がある。

(「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

本剤は健康な食用ブタの腸粘膜由来の日本薬局方 ヘパリンナトリウム注射液である。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ヘパリン Na 注 5 千単位/5mL 「モチダ」

ヘパリン Na 注 1 万単位/10mL 「モチダ」

(2) 洋名

Heparin Sodium Injection 5,000 units/5mL MOCHIDA

Heparin Sodium Injection 10,000 units/10mL MOCHIDA

(3) 名称の由来

一般名による

(一般名+剤形+含量+「社名」)

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)

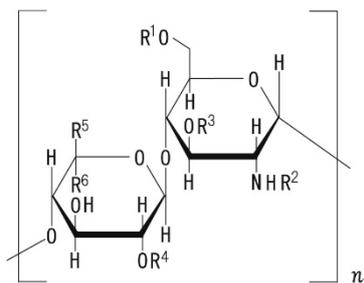
heparin sodium (INN)

(3) ステム

ヘパリン誘導体 -parin

3. 構造式又は示性式

化学構造式：



$R^1, R^3, R^4 = SO_3Na$ 又は H

$R^2 = SO_3Na$ 又は $\begin{array}{c} O \\ || \\ -CH_3 \end{array}$

$R^5 = CO_2Na, R^6 = H$

又は

$R^5 = H, R^6 = CO_2Na$

4. 分子式及び分子量

分子式は、上記の如く二糖類を構成単位とする多糖体であり、 n が一定していない為分子式では示されない。

分子量：5,000～20,000

5. 化学名（命名法）又は本質

該当しない

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

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

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

ヘパリンナトリウムの溶液は、4℃で 15 年間、18℃で 7 年間、37℃で 6～8 年間安定である。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：日局 ヘパリンナトリウムの液体クロマトグラフィー法による。

定量法：日局 ヘパリンナトリウムの定量法（生化学的試験法）による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

水性注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

外観：直接の容器の種類 無色透明のガラス瓶

性状：無色～淡黄色澄明の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH : 5.5～8.0 (溶液)

浸透圧比 : 約 0.8 (0.9%生理食塩液に対する比)

(5) その他

バイアル内は常圧である。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤

販売名		ヘパリン Na 注 5 千単位/5mL「モチダ」	ヘパリン Na 注 1 万単位/10mL「モチダ」
有効成分	日局 ヘパリンナトリウム (ブタ腸粘膜由来)	1 バイアル中 5,000 単位	1 バイアル中 10,000 単位
添加剤	塩化ナトリウム	20mg	40mg
	ベンジルアルコール	50mg	100mg

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

本剤の単位は、日本薬局方単位を示す。

本剤に使用するヘパリンナトリウムは健康なブタの腸粘膜から製したもので、1mg 中 180 ヘパリン単位以上を含む。

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

ヘパリン Na 注 5 千単位/5mL「モチダ」及び 1 万単位/10mL「モチダ」は室温にて 3 年間安定であった。

7. 調製法及び溶解後の安定性

ヘパリン Na 注 5 千単位/5mL 製剤を 10,000 単位/1,000mL 及び 30,000 単位/1000mL となるように 5%ブドウ糖注射液、生理食塩液及びリンゲル液で希釈したとき、24 時間後まで安定であることが確認されている。

※なお、本試験は溶解後の外観、定量値の推移を検討しており、溶解操作による微生物学的品質への影響は検討していない。

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

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ので、混注は避けること。

①配合不可

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が、以下の薬剤との配合は不可である。

商品名（一般名）	配合比 被配合薬:ヘパリン	配合時外観	
		直 後	3時間後
コントミン （クロルプロマジン塩酸塩）	1 : 1	乳白色懸濁	同 左
ゲンタシン （ゲンタマイシン硫酸塩）	1 : 1	白 濁	油層分離
パニマイシン※1 （ジベカシン硫酸塩）	1 : 1	白 濁	油層分離
アドリアシン※2 （ドキシソルピシン塩酸塩）	1 : 1	赤橙色澄明	赤橙色懸濁
コスメゲン※3 （アクチノマイシンD）	1 : 1	黄色懸濁	結晶析出
ソルコーテフ （ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム）	1 : 1	無色澄明	結晶析出

※1) 1Vを注射用蒸留水 1mLに溶解

※2) 1Vを注射用蒸留水 8mLに溶解

※3) 1Vを注射用蒸留水 1.1mLに溶解

②補液との配合結果

ヘパリン 20 単位/mL となるよう調製し、以下の薬剤との配合は配合 6 時間まで外観及び pH の変化を認めなかった。

補液名	配合時外観	配合時pH
フィジオゾール3号	無色澄明	4.2
ソリタ T 2 号	〃	4.8
ソリタ T 3 号	〃	4.8
ハルトマン液	〃	6.0
クリニタミン	〃	6.0
モリアミン S	微黄色澄明※	6.2
ブドウ糖注 10 %	無色澄明	4.4
メイロン	〃	8.4
リンゲル液	〃	5.6

※補液自体が着色している。

③他の薬剤との配合結果

配合 24 時間まで外観及び pH の変化を認めなかった。

薬剤名	配合割合	配合時外観	配合時pH
ウロナーゼ (モチダ)	ヘパリン3,000単位 (3mL) + UK20,000単位	無色澄明	6.7
エフオーワイ注 : 1Vをリンゲル500mLに溶解	ヘパリン20,000単位 (20mL) + FOYリンゲル500mL	〃	5.6
プロスタンディン : 1Aを生食5mLに溶解	ヘパリン5,000単位 (5mL) + プロスタンディン1A	〃	5.4
ワカデニン	ヘパリン10,000単位 (10mL) + ワカデニン1mL	黄色澄明※	6.3
トラジロール	ヘパリン1,000単位 (1mL) + トラジロール5mL	無色澄明	6.1
ラシックス	ヘパリン5,000単位 (5mL) + ラシックス2mL	〃	8.77

※ワカデニン自体が着色

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈ヘパリン Na 注 5 千単位/5mL 「モチダ」〉

バイアル : 5mL×5 本、5mL×20 本

〈ヘパリン Na 注 1 万単位/10mL 「モチダ」〉

バイアル : 10mL×10 本

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル : 無色透明のガラス

ゴム栓 : 塩素化ブチルゴム

キャップ : アルミニウム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 汎発性血管内血液凝固症候群の治療、血液透析・人工心肺その他の体外循環装置使用時の血液凝固の防止、血管カテーテル挿入時の血液凝固の防止、輸血及び血液検査の際の血液凝固の防止
- 血栓塞栓症（静脈血栓症、心筋梗塞症、肺塞栓症、脳塞栓症、四肢動脈血栓塞栓症、手術中・術後の血栓塞栓症等）の治療及び予防

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

本剤は、通常、下記の各投与方法によって投与されるが、それらは症例または適応領域、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）または全血活性化部分トロンボプラスチン時間（WBAPTT）が正常値の 2～3 倍になるように年齢、症状に応じて適宜用量をコントロールする。

〈静脈内点滴注射法〉

10,000～30,000 単位を 5%ブドウ糖注射液、生理食塩液、リンゲル液 1,000mL で希釈し、最初 1 分間 30 滴前後の速度で、続いて全血凝固時間または 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または WBAPTT を測定し、投与前の 2～3 倍になるようにコントロールする。

〈皮下注射・筋肉内注射法〉

1 回 5,000 単位を 4 時間ごとに皮下注射または筋肉内注射する。

なお、筋肉内注射にあたっては、組織・神経などへの影響をさけるため、下記の点に配慮すること。

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

〈体外循環時（血液透析・人工心肺）における使用法〉

- ・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、または 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。
- ・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、さらに体外循環時間の延長とともに必要に応じて適宜追加する。体外循環後は、術後出血を防止し、ヘパリンの作用を中和するためにプロタミン硫酸塩を用いる。

〈輸血及び血液検査の際の血液凝固防止法〉

輸血の際の血液凝固の防止には、通常、血液 100mL に対して 400～500 単位を用いる。

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

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、
製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

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、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、低分子ヘパリン

2. 薬理作用

(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⁾。

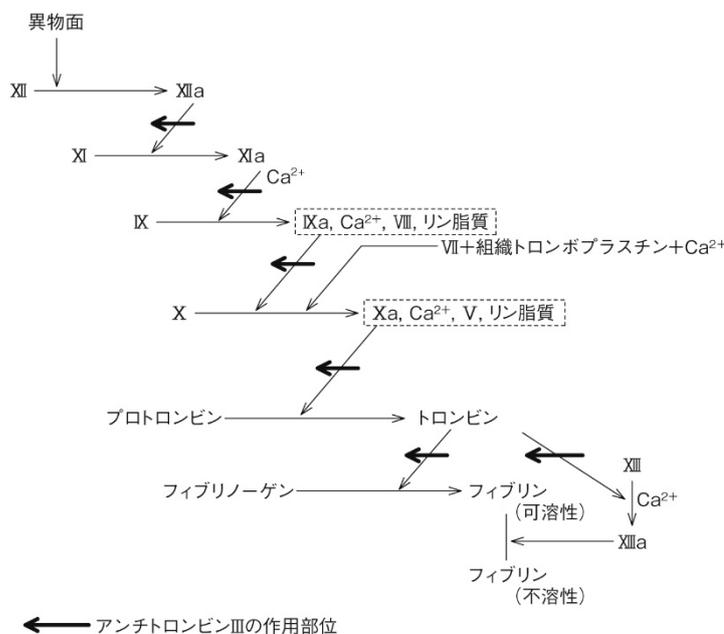


図 1 血液凝固機序とアンチトロンビンⅢ作用部位

抗血栓作用

正常状態及び ellagic acid による実験的な過凝固状態のラットにヘパリンを投与した後、下大静脈にプラチナ線を挿入し、実験的血栓を作成して、その血栓量を測定した。両状態において、ヘパリン投与群は非投与群に比較して生成された血栓量は有意に少なかった³⁾。

正常状態ラット	t-test	p<0.0005
過凝固状態ラット	t-test	p<0.005

(2) 薬効を裏付ける試験成績

ヘパリンナトリウム 6,250 単位をヒトに静注後、経時的に採血し、各種血液凝固検査を行ったところ、血液の凝固時間は延長し凝固しにくくなった。その効果は投与直後（10 分以内）が最大であった（図 2）⁴⁾。

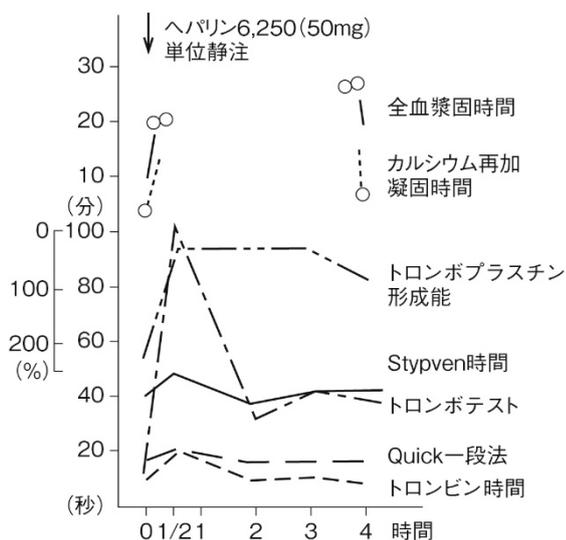


図 2

(3) 作用発現時間・持続時間

作用発現時間

静注：直後⁴⁾

皮下注：20分～60分⁵⁾

作用持続時間

静注：約4時間（5,750単位投与）⁴⁾

皮下注：12時間（25,000単位投与）⁴⁾

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

0.1~1.0 単位/mL^{6~8)}

(0.7~7 μ g/mL)

血中濃度

① 静注

健常成人 6 名にヘパリンナトリウム注射液 5,000 単位を静注し、その血中濃度の時間的推移を合成基質 S-2222 を用いて測定するとき、急速にヘパリン濃度は上昇し、投与後 10 分より次第に減少して、投与後 40 分にはおよそ半減した⁹⁾。

② 点滴静注

健常成人男子 5 名にヘパリンナトリウム注射液 50 単位/kg を 5%ブドウ糖液 250mL に溶解後、3 時間かけて点滴静注し、経時的にヘパリン血中濃度推移を測定 (合成基質 S-2222 法) した。投与終了時 (投与開始 3 時間後) に最高 (0.35 \pm 0.09 単位/mL) に達し、投与終了後は急速に減少し、投与終了 3 時間後には消失した。また、100 単位/kg についても同様の方法で検討するとき、同様の推移パターンを示し、2 倍以上の血中濃度 (0.85 \pm 0.21 単位/mL) を示した¹⁰⁾。

[用法及び用量] (一部抜粋)

本剤は、通常、下記の各投与方法によって投与されるが、それらは症例または適応領域、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) または全血活性化部分トロンボプラスチン時間 (WBAPTT) が正常値の 2~3 倍になるように年齢、症状に応じて適宜用量をコントロールする。

<静脈内点滴注射法>

10,000~30,000 単位を 5%ブドウ糖注射液、生理食塩液、リンゲル液 1,000mL で希釈し、最初 1 分間 30 滴前後の速度で、続いて全血凝固時間または 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。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

生物学的半減期¹¹⁾

<静注>	投与量	半減期
	100 単位/kg	56 \pm 3.5 分
	200 単位/kg	96 \pm 5.1 分
	400 単位/kg	152 \pm 5.0 分

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

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) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

吸収部位・経路

静脈内直接投与又は皮下、筋肉内投与により吸収される。

5. 分布

該当資料なし

<参考：ラット>組織内濃度

³H-ヘパリンの3種類の投与量における静注5時間後のラット組織の放射活性の分布¹²⁾

	投与量		
	41.67単位/kg 平均%* (S.D.)	83.34単位/kg 平均% (S.D.)	166.84単位/kg 平均% (S.D.)
腎 臓	7.32 (1.98)	10.66 (2.33)	8.50 (2.02)
肝 臓	19.56 (1.99)	17.88 (1.76)	13.58 (2.42)
脾 臓	0.88 (0.09)	0.56 (0.06)	0.50 (0.03)
小 腸	3.17 (0.11)	2.70 (0.13)	1.85 (0.12)
大 腸	1.46 (0.18)	1.32 (0.22)	1.10 (0.09)
臓器総計	32.28 (2.97)	33.17 (3.55)	25.53 (3.11)
血液	7.29 (0.67)	5.99 (0.61)	7.08 (0.71)
尿	34.13 (2.65)	42.17 (3.30)	48.27 (4.13)
総計 (recovery)	73.80	81.33	80.88

*5匹の平均値

(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を静注しても、出産児の血液において抗凝固活性が認められないことから、ヘパリンは胎盤は通過しないものと考えられる。

動物のデータ：妊娠したモルモットに1mg、20mgのヘパリンを静注し、母獣と胎仔血液のトロンビン時間を経時的に測定した結果、母獣ではトロンビン時間の延長が認められたが、胎仔では延長は認められなかった¹³⁾。

(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¹⁴⁾。

(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

イヌに、³⁵Sで標識したヘパリンを静注したとき、総投与量の15～55%が組織内に移行し、肝臓、皮膚、筋肉、腎臓などに広く分布していた¹⁵⁾。

(6) 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為に酵素などの多くの生理活性生体成分と結合するといわれている¹⁶⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考>

ヘパリンの代謝過程はいろいろな報告がある^{17~20)}。

ヘパリンが肝で分解されると指摘する報告もある¹⁹⁾がヘパリン活性の消失には肝は関与しないとの報告もある²⁰⁾。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

該当資料なし

<参考>

尿中代謝物であるウロヘパリンには、弱い抗トロンビン活性がある²⁾。

7. 排泄

イヌに³⁵Sで標識したヘパリンを静注したとき、投与後3~4時間で40%が、投与後96時間で90%が尿中に排泄された¹⁵⁾。

ラットに³⁵S-ヘパリンを体重1kg当たり20mgの割合で静脈注射し、尿中に約20%排泄された²¹⁾との報告がある。

また、³H-ヘパリンをラットに異なる3種の投与量で静注した場合5時間後に尿中に30~50%排泄されると報告している¹²⁾。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

<参考>

蛋白結合率が高く、分子量も大きい²²⁾ため除去されにくい。

10. 特定の背景を有する患者

「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する項目」の項参照

11. その他

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
設定されていない

2. 禁忌内容とその理由
設定されていない

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由
設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由
設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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。[11.1.2 参照]

8.2 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。

8.3 急に投与を中止した場合、血栓を生じるおそれがあるので徐々に減量すること。

8.4 本剤の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。[11.1.2 参照]

8.5 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ので、本剤投与後は血小板数を測定すること。[9.1.5、11.1.3、15.1.2 参照]

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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には、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。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。[11.1.2 参照]

9.1.2 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には、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。血管や内臓の障害箇所に出血が起こるおそれがある。[11.1.2 参照]

9.1.3 中枢神経系の手術又は外傷後日の浅い患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。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。[11.1.2 参照]

9.1.4 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。

9.1.5 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

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。HITが発現しやすいと考えられる。[8.5、11.1.3、15.1.2 参照]

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。排泄が障害され、本剤の作用が持続するおそれがある。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。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) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

(6) 授乳婦

設定されていない

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 低出生体重児、新生児に使用する場合には十分注意すること。外国において、ベンジルアルコールの静脈内大量投与（99～234mg/kg）により、中毒症状（あえぎ呼吸、アシドーシス、痙攣等）が低出生体重児に発現したとの報告がある。本剤は添加物としてベンジルアルコールを含有している。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

出血の危険性が高まるおそれがある。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 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
抗凝固剤	本剤の作用が出血傾向を増強するおそれがある。	本剤の抗凝固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		本剤の抗凝固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		本剤の抗凝固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。	機序は不明である。
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

11. 副作用

次の副作用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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）

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。

11.1.2 出血（頻度不明）

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。[8.1、8.4、9.1.1-9.1.3 参照]

11.1.3 血小板減少（頻度不明）、HIT 等に伴う血小板減少・血栓症（頻度不明）

著明な血小板減少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、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。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。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。[8.5、9.1.5、15.1.2 参照]

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	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・ALT の上昇等
長期投与	骨粗鬆症、低アルドステロン症
投与部位	局所の疼痛性血腫（皮下又は筋肉内注射時）

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

<参考>

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（カルシノイドの例）することなどが報告されている²³⁾。

10. 過量投与

設定されていない

<参考>

過剰投与等で出血が起こった場合、プロタミン硫酸塩投与及び新鮮血漿の輸注などを行う。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与後の注意

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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

15.1.2 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。[8.5、9.1.5、11.1.3 参照]

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) 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²⁴⁾

中毒症状と死因、最大無作用量

雌マウス (20g) LD₅₀ : 130mg/100g (ヘパリンとして)

中毒症状 (死因) : 呼吸困難、痙攣

(2) 反復投与毒性試験

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 日間腹腔内に投与するとリンパ球数、有核細胞数 (脾臓中の) なら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²⁵⁾。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

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 では胎子の生育と発育に影響を与えないが、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仔致死率に影響を与える可能性があるとする報告がある²⁶⁾。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

抗原性

ヘパリンを5匹のモルモット（体重180g～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みとめられなかった²⁷⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ヘパリン Na 注 5 千単位/5mL「モチダ」：生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}

ヘパリン Na 注 1 万単位/10mL「モチダ」：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：該当しない

2. 有効期間

有効期間：3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

5. 患者向け資料

該当資料なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ヘパリンナトリウム注 1 万単位/10mL「ニプロ」、5 万単位/50mL「ニプロ」(ニプロ)

ヘパリンナトリウム注 1 万単位/10mL「AY」、5 万単位/50mL「AY」、10 万単位/100mL

「AY」(エイワイファーマ＝陽進堂)

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、レビパリンナトリウム

一物二名称：該当しない

先発医薬品：該当しない

7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

ヘパリン Na 注 5 千単位/5mL「モチダ」:

製造販売承認年月日：2014 年 7 月 4 日（販売名変更による）

承認番号：22600AMX00809000

薬価基準収載年月日：2014 年 12 月 12 月（販売名変更による）

販売開始年月日：1962 年 6 月 1 月

（旧販売名）ノボ・ヘパリン注 5 千単位/5mL

承認年月日：2009 年 6 月 26 日

ヘパリン Na 注 1 万単位/10mL「モチダ」:

製造販売承認年月日：2014 年 7 月 4 日（販売名変更による）

承認番号：22600AMX00810000

薬価基準収載年月日：2014 年 12 月 12 月（販売名変更による）

販売開始年月日：1962 年 6 月 1 月

（旧販売名）ノボ・ヘパリン注 1 万単位/10mL

承認年月日：2009 年 6 月 26 日

9. 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

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果通知：1980 年 8 月 14 日

内容：「有用性が認められるもの」と判定された。

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9 桁) 番号	レセプト電算 コード
ヘパリン Na 注 5 千単位/5mL「モチダ」	3334401A5062	3334401A5062	118253801	621825302
ヘパリン Na 注 1 万単位/10mL「モチダ」	3334401A6158	3334401A6158	118255201	621825502

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Pritchard, J. : J. Pharm. Pharmacol. 1964 ; 16 : 487-489
- 2) 第十七改正日本薬局方解説書. 廣川書店 ; 2016. C-5001-5014
- 3) Lavelle, S. M. et al. : Ir. J. Med. Sci. 1980 ; 149 (1) : 266-269
- 4) 山中 学 他 : 呼吸と循環. 1963 ; 11 (5) : 387-392
- 5) AHFS Drug Information. American Society of Health-System Pharmacists ; 2003. 1394-1405
- 6) 高橋幸雄 : 日本腎臓学会誌. 1969 ; 11 (5) : 647-677
- 7) 太田和夫 : 「人工腎臓の実際」. 南江堂 ; 1980. 156-162
- 8) 小熊 豊 他 : 日本血液学会雑誌. 1979 ; 42 (2) : 211
- 9) 松尾武文 他 : 臨床病理. 1983 ; 31 (5) : 549-552
- 10) 小熊 豊 他 : 臨床血液. 1986 ; 27 (5) : 723-729
- 11) Olsson, P. et al. : Acta Med. Scand. 1963 ; 173 (5) : 619-630
- 12) Kambayashi, J. : Acta. Haematol. Jpn. 1980 ; 43 (1) : 131-144
- 13) Flessa, H. C. et al. : Am. J. Obst. Gynec. 1965 ; 93 (4) : 570-573
- 14) 後藤 茂 : 医学のあゆみ. 1980 ; 115 (4) : 169-181
- 15) Schaefer, C. et al. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1980 ; 164 (1) : 69-74
- 16) 吉澤善作 監修 : 「ヘパリン」. 講談社 ; 1979. 151-159
- 17) Eiber, H. B. et al. : Angiology 1960 ; 11 (1 Part1) : 40-43
- 18) Stau, T. et al. : Arch. Pharmacol. 1973 ; 280 : 93-102
- 19) Jaques, L. B. : J. Biol. Chem. 1940 ; 133 (2) : 445-451
- 20) Loomis, T. A. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1959 ; 101 (3) : 444-447
- 21) Loomis, T. A. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1961 ; 106 (3) : 490-492
- 22) 平田純生 編著 : 「腎不全と薬の使い方 Q&A」. じほう ; 2005. 569
- 23) 日本薬剤師研修センター 編 : 「日本薬局方医薬品情報 2001」. じほう ; 2001. 1601-1605
- 24) Quinton, S. et al. : J. Amer. Med. Women. Ass. 1964 ; 19 (5) : 386-391
- 25) Lukashin, B. P. et al. : Byl. Eksp. Biol. Med. 1974 ; 78 (7) : 120-123
- 26) Lehrer, S. B. et al. : Teratology. 1974 ; 9 (3) : A26-27
- 27) Cortes, J. L. et al. : J. Allergy. 1947 ; 18 (3) : 196-198

2. その他の参考文献

なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は海外では発売されていない。

なお、ヘパリンナトリウム製剤としては、アメリカ、オーストラリア等で発売されている。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

日本の添付文書の「9.5 妊婦」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

本邦における使用上の注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

	分類
オーストラリアの分類： An Australian categorisation of drug use in pregnancy	C（2019年11月）

〈参考：分類の概要〉

オーストラリアの分類：An Australian categorisation of drug use in pregnancy

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

XIII. 備考

その他の関連資料
該当資料なし