

# 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

生物由来製品

処方箋医薬品

日本薬局方

透析用ヘパリンナトリウム液

ヘパリン Na 透析用 150 単位/mL 「フソー」 20mL

ヘパリン Na 透析用 200 単位/mL 「フソー」 20mL

ヘパリン Na 透析用 250 単位/mL 「フソー」 20mL

Heparin Sodium 150 Units/mL, 200 Units/mL & 250 Units/mL  
"FUSO" 20mL for Dialysis

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 「フソー」 20mL : 1 ポリアル (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 「フソー」 20mL : 1 ポリアル (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 「フソー」 20mL : 1 ポリアル (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: X-10. の項 参照 薬価基準収載年月日: X-11. の項 参照 発売年月日: X-11. の項 参照
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元: 扶桑薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	扶桑薬品工業株式会社 研究開発センター 学術室 TEL 06-6964-2763 FAX 06-6964-2706 (9:00~17:30/土日祝日を除く) 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.fuso-pharm.co.jp/cnt/seihin/">https://www.fuso-pharm.co.jp/cnt/seihin/</a>

本 I F は 2021 年 4 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 <https://www.pmda.go.jp/>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 A 4 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。

- ② I 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]

- ① I 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。
- ② I 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	IV-13 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	7
I-1 開発の経緯	1	IV-14 その他	7
I-2 製品の治療学的・製剤学的特性	1		
II. 名称に関する項目	2	V. 治療に関する項目	8
II-1 販売名	2	V-1 効能又は効果	8
(1) 和名	2	V-2 用法及び用量	8
(2) 洋名	2	V-3 臨床成績	9
(3) 名称の由来	2	(1) 臨床データパッケージ	9
II-2 一般名	2	(2) 臨床効果	9
(1) 和名(命名法)	2	(3) 臨床薬理試験	9
(2) 洋名(命名法)	2	(4) 探索的試験	9
(3) ステム	2	(5) 検証的試験	9
II-3 構造式又は示性式	2	1) 無作為化並行用量反応試験	9
II-4 分子式及び分子量	2	2) 比較試験	9
II-5 化学名(命名法)	2	3) 安全性試験	9
II-6 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	2	4) 患者・病態別試験	9
II-7 CAS登録番号	2	(6) 治療的使用	9
III. 有効成分に関する項目	3	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)	9
III-1 物理化学的性質	3	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	9
(1) 外観・性状	3	VI. 薬効薬理に関する項目	10
(2) 溶解性	3	VI-1 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	10
(3) 吸湿性	3	VI-2 薬理作用	10
(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点	3	(1) 作用部位・作用機序	10
(5) 酸塩基解離定数	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	10
(6) 分配係数	3	(3) 作用発現時間・持続時間	10
(7) その他の主な示性値	3	VII. 薬物動態に関する項目	11
III-2 有効成分の各種条件下における安定性	3	VII-1 血中濃度の推移・測定法	11
III-3 有効成分の確認試験法	3	(1) 治療上有効な血中濃度	11
III-4 有効成分の定量法	3	(2) 最高血中濃度到達時間	11
IV. 製剤に関する項目(注射剤)	4	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	11
IV-1 剤形	4	(4) 中毒域	11
(1) 剤形の区別, 外観及び性状	4	(5) 食事・併用薬の影響	11
(2) 溶液及び溶解時の pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等	4	(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	11
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類	4	VII-2 薬物速度論的パラメータ	11
IV-2 製剤の組成	4	(1) 解析方法	11
(1) 有効成分(活性成分)の含量	4	(2) 吸収速度定数	11
(2) 添加物	4	(3) バイオアベイラビリティ	11
(3) 電解質の濃度	4	(4) 消失速度定数	11
(4) 添付溶解液の組成及び容量	4	(5) クリアランス	11
(5) その他	4	(6) 分布容積	11
IV-3 注射剤の調製法	5	(7) 血漿蛋白結合率	11
IV-4 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意	5	VII-3 吸収	11
IV-5 製剤の各種条件下における安定性	5	VII-4 分布	11
IV-6 溶解後の安定性	6	(1) 血液-脳関門通過性	11
IV-7 他剤との配合変化(物理化学的变化)	6	(2) 血液-胎盤関門通過性	11
IV-8 生物学的試験法	7	(3) 乳汁への移行性	12
IV-9 製剤中の有効成分の確認試験法	7	(4) 髄液への移行性	12
IV-10 製剤中の有効成分の定量法	7	(5) その他の組織への移行性	12
IV-11 力価	7	VII-5 代謝	12
IV-12 混入する可能性のある夾雑物	7		

(1)代謝部位及び代謝経路	12	X-4 薬剤取扱い上の注意点	19
(2)代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種	12	(1)薬局での取り扱い上の留意点について	19
(3)初回通過効果の有無及びその割合	12	(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)	19
(4)代謝物の活性の有無及び比率	12	(3)調剤時の留意点について	19
(5)活性代謝物の速度論的パラメータ	12	X-5 承認条件等	19
VII-6 排泄	12	X-6 包装	19
(1)排泄部位及び経路	12	X-7 容器の材質	19
(2)排泄率	12	X-8 同一成分・同効薬	19
(3)排泄速度	12	X-9 国際誕生日	19
VII-7 トランスポーターに関する情報	12	X-10 製造販売承認年月日及び承認番号	20
VII-8 透析等による除去率	12	X-11 薬価基準収載年月日	20
<b>VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目</b>	13	X-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	20
VIII-1 警告内容とその理由	13	X-13 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	20
VIII-2 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	13	X-14 再審査期間	20
VIII-3 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	13	X-15 投薬期間制限医薬品に関する情報	20
VIII-4 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	14	X-16 各種コード	20
VIII-5 慎重投与内容とその理由	14	X-17 保険給付上の注意	20
VIII-6 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	14	<b>XI. 文献</b>	21
VIII-7 相互作用	14	XI-1 引用文献	21
(1)併用禁忌とその理由	14	XI-2 その他の参考文献	21
(2)併用注意とその理由	15	<b>XII. 参考資料</b>	22
VIII-8 副作用	15	XII-1 主な外国での発売状況	22
(1)副作用の概要	15	XII-2 海外における臨床支援情報	22
(2)重大な副作用と初期症状	15	<b>XIII. 備考</b>	23
(3)その他の副作用	16	その他の関連資料	23
(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	16		
(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	16		
(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法	16		
VIII-9 高齢者への投与	16		
VIII-10 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	16		
VIII-11 小児等への投与	16		
VIII-12 臨床検査結果に及ぼす影響	16		
VIII-13 過量投与	17		
VIII-14 適用上の注意	17		
VIII-15 その他の注意	17		
VIII-16 その他	17		
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	18		
IX-1 薬理試験	18		
(1)薬効薬理試験(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)	18		
(2)副次的薬理試験	18		
(3)安全性薬理試験	18		
(4)その他の薬理試験	18		
IX-2 毒性試験	18		
(1)単回投与毒性試験	18		
(2)反復投与毒性試験	18		
(3)生殖発生毒性試験	18		
(4)その他の特殊毒性	18		
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	19		
X-1 規制区分	19		
X-2 有効期間又は使用期限	19		
X-3 貯法・保存条件	19		

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

McLean (1916 年) は血液凝固阻止作用を持つ物質を初めて心臓及び肝臓から取り出した。Howell、Holt (1918 年) はこれをヘパリンと命名し、それ以後約 10 年間の研究は Howell (1925 年) によって専らその精製に向けられた。その後、ヘパリンは mast cell において作られるムコ多糖で、その生体内分布も脾臓、肺臓、筋肉を始め、種々の臓器や血中にも存在することが知られ、分子量にもかなりの幅のあることがわかった<sup>1)</sup>。

扶桑薬品工業 (株) では、ヘパリン Na 透析用 250 単位/mL「フソー」20mL (旧販売名：透析用ヘパリン Na 注 250 単位/mL) は、後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、加速試験を行い、平成 16 年 7 月に承認を取得、上市した。

またヘパリン Na 透析用 150、200 単位/mL「フソー」20mL においても同様に、後発医薬品として開発を企画し、平成 19 年 7 年に承認を取得、上市した。

第十八改正日本薬局方が制定され、透析用ヘパリンナトリウム液が新たに収載されたことにより、扶桑薬品工業 (株) ではヘパリン Na 透析用 150、200、250 単位/mL「フソー」20mL を日本薬局方透析用ヘパリンナトリウム液へ移行させた。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

ヘパリンには血液凝固阻止作用がある。ヘパリン Na 透析用 150 単位/mL「フソー」20mL には、1mL 中にヘパリンナトリウムとして 150 単位、ヘパリン Na 透析用 200 単位/mL「フソー」20mL には、1mL 中にヘパリンナトリウムとして 200 単位、ヘパリン Na 透析用 250 単位/mL「フソー」20mL には、1mL 中にヘパリンナトリウムとして 250 単位含まれる。

本製剤は血液透析の体外循環装置使用時の血液凝固の防止に有用である。

また、容器形態がスノーブルとなっており、以下の特徴がある。

- ・軽量で保管や持ち運びに便利である。
- ・頭部を軽く捻るだけで簡単に開栓できる。
- ・開栓時の手指の切傷を防止できる。
- ・開栓時の破片の発生や混入を防止できる。

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ヘパリン Na 透析用 150 単位/mL 「フソー」 20mL  
ヘパリン Na 透析用 200 単位/mL 「フソー」 20mL  
ヘパリン Na 透析用 250 単位/mL 「フソー」 20mL

#### (2) 洋名

Heparin Sodium 150 Units/mL, 200 Units/mL & 250 Units/mL  
"FUSO" 20mL for Dialysis

#### (3) 名称の由来

McLean (1916 年) は血液凝固阻止作用を持つ物質を初めて心臓及び肝臓から取り出した。Howell、Holt (1918 年) はこれをヘパリンと命名した。

### 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

該当しない

### 3. 構造式又は示性式

該当しない

### 4. 分子式及び分子量

該当しない

### 5. 化学名 (命名法)

該当しない

### 6. 慣用名, 別名, 略号, 記号 番号

該当しない

### 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

1.0g 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

該当資料なし

4. 有効成分の定量法

日本薬局方へパリンナトリウムの定量法に準ずる。



## IV. 製剤に関する項目（注射剤）

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別, 外観及び性状

ヘパリン Na 透析用 150 単位/mL 「フソー」 20mL

剤形の区別：水性注射液

外観及び性状：無色～淡黄色澄明の水性注射剤

ヘパリン Na 透析用 200 単位/mL 「フソー」 20mL

剤形の区別：水性注射液

外観及び性状：無色～淡黄色澄明の水性注射剤

ヘパリン Na 透析用 250 単位/mL 「フソー」 20mL

剤形の区別：水性注射液

外観及び性状：無色～淡黄色澄明の水性注射剤

#### (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 : 0.9～1.1

#### (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

ヘパリン Na 透析用 150 単位/mL 「フソー」 20mL

規格：1 ポリアンプル（プラスチックアンプル）中  
ヘパリンナトリウム 3,000 ヘパリン単位含有

ヘパリン Na 透析用 200 単位/mL 「フソー」 20mL

規格：1 ポリアンプル（プラスチックアンプル）中  
ヘパリンナトリウム 4,000 ヘパリン単位含有

ヘパリン Na 透析用 250 単位/mL 「フソー」 20mL

規格：1 ポリアンプル（プラスチックアンプル）中  
ヘパリンナトリウム 5,000 ヘパリン単位含有

#### (2) 添加物

等張化剤 塩化ナトリウム 0.18g

pH 調節剤 水酸化ナトリウム 適量

pH 調節剤 塩酸 適量

#### (3) 電解質の濃度

0.9w/v% 塩化ナトリウム (Na<sup>+</sup> : 154mEq/L、Cl<sup>-</sup> : 154mEq/L ) を含有する。

#### (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

## IV. 製剤に関する項目（注射剤）

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<sup>2)</sup>

・ヘパリン Na 透析用 150 単位/mL 「フソー」 20mL

**加速試験**

保存条件	保存期間	保存形態	結果
40°C ± 1°C 75%RH ± 5%RH	6 ヶ月	直接容器	変化なし

**長期保存試験**

保存条件	保存期間	保存形態	結果
25°C ± 2°C 60%RH ± 5%RH	3 年	最終包装	変化なし

**光安定性試験**

保存条件	保存形態	結果
25°C ± 2°C 120 万 lx · hr	最終包装	変化なし

・ヘパリン Na 透析用 200 単位/mL 「フソー」 20mL

**加速試験**

保存条件	保存期間	保存形態	結果
40°C ± 1°C 75%RH ± 5%RH	6 ヶ月	直接容器	変化なし

**長期保存試験**

保存条件	保存期間	保存形態	結果
25°C ± 2°C 60%RH ± 5%RH	3 年	最終包装	変化なし

**光安定性試験**

保存条件	保存形態	結果
25°C ± 2°C 120 万 lx · hr	最終包装	変化なし

## IV. 製剤に関する項目（注射剤）

・ヘパリン Na 透析用 250 単位/mL 「フソー」 20mL

### 加速試験

保存条件	保存期間	保存形態	結果
40°C ± 2°C 75%RH ± 5%RH	6 ヶ月	直接容器	変化なし

### 長期保存試験

保存条件	保存期間	保存形態	結果
25°C ± 2°C 60%RH ± 5%RH	3 年	最終包装	変化なし

### 光安定性試験

保存条件	保存形態	結果
22°C ~ 28°C 33%RH ~ 75%RH 135 万 lx · hr	最終包装	変化なし

### 6. 溶解後の安定性

該当しない

### 7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

本剤は中性付近においてカチオン性で高分子量の薬物と沈殿を生じる。変化点は pH 1.3~1.7 であるため、強酸性の注射剤との混合には注意を要する。輸液との配合では室温においてブドウ糖、乳酸を含有する場合ヘパリン Na は不活化される場合があるとの報告もある<sup>3)</sup>。

### ＜pH 変動スケール＞

・ヘパリン Na 透析用 150 単位/mL 「フソー」 20mL

pH	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
	←10.0mL (0.1mol/L HCl)					10.0mL→ (0.1mol/L NaOH)									
	1.38					6.30 (試料 pH)					12.47				

・ヘパリン Na 透析用 200 単位/mL 「フソー」 20mL

pH	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
	←10.0mL (0.1mol/L HCl)					10.0mL→ (0.1mol/L NaOH)									
	1.37					6.18 (試料 pH)					12.48				

・ヘパリン Na 透析用 250 単位/mL 「フソー」 20mL

pH	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
	←10.0mL (0.1mol/L HCl)					10.0mL→ (0.1mol/L NaOH)									
	1.43					6.39 (試料 pH)					12.92				

#### IV. 製剤に関する項目（注射剤）

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	該当しない
10. 製剤中の有効成分の定量法	日本薬局方透析用ヘパリンナトリウム液の定量法に準ずる。
11. 力価	該当資料なし
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	該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

150、200 単位/mL :

血液透析の体外循環装置使用時の血液凝固の防止

250 単位/mL :

血液透析その他の体外循環装置使用時の血液凝固の防止

### 2. 用法及び用量

150、200 単位/mL :

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 時間当り 500~1,500 単位を持続的に、又は 1 時間毎に 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。

250 単位/mL :

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 時間当り 500~1,500 単位を持続的に、又は 1 時間毎に 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。

## V. 治療に関する項目

3. 臨床成績	
(1) 臨床データパッケージ	該当しない
(2) 臨床効果	該当資料なし
(3) 臨床薬理試験	該当資料なし
(4) 探索的試験	該当資料なし
(5) 検証的試験	該当資料なし
1) 無作為化並行用量反応試験	
2) 比較試験	
3) 安全性試験	
4) 患者・病態別試験	
(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）	該当しない
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	特になし

## 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

血液凝固阻止剤

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

**血液凝固阻止作用**

ヘパリンの抗凝固作用はその分子中の陰イオン基と凝血因子との反応によるものと考えられている<sup>4)</sup>。

ヘパリンの血液凝固過程における主要な作用は、まず第一にプロトロンビンからのトロンビン形成を抑制する作用（抗トロンボプラスチン作用）<sup>5,6)</sup>、ついでフィブリノーゲンのフィブリンへの変換を妨げる作用（抗トロンビン作用）<sup>5,7)</sup>であるが、いずれの作用にも heparin cofactor が必要とされている<sup>6,7)</sup>。

またヘパリンには血小板の粘着及び凝集を抑制する作用もある<sup>4)</sup>。

(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

VII-1. の項 参照

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法	
(1) 治療上有効な血中濃度	0.1～1.0 単位/mL <sup>8)</sup>
(2) 最高血中濃度到達時間	皮下注：3 時間 <sup>8)</sup> 静注：投与直後 <sup>8)</sup>
(3) 臨床試験で確認された血中濃度	ヘパリンは経口投与では無効で、非経口投与される。 健常人にヘパリンを静注し血漿からの消失を検討した結果、ヘパリンは投与量に応じた速度で、血中から指数関数的に消失する(血漿半減期：100 単位/kg で 56 分、200、400 単位/kg ではそれぞれ 96、152 分) と報告されている <sup>9)</sup> 。
(4) 中毒域	該当資料なし
(5) 食事・併用薬の影響	VIII-7. 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	該当資料なし
(5) クリアランス	該当資料なし
(6) 分布容積	該当資料なし
(7) 血漿蛋白結合率	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など多くの生理活性生体成分と結合するといわれている <sup>8)</sup> 。
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	胎盤を通過しない <sup>8)</sup> 。



## VII. 薬物動態に関する項目

(3) 乳汁への移行性	乳汁中へはほとんど移行しない <sup>8)</sup> 。
(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	<p>&lt;参考&gt;</p> <p>イヌに、<sup>35</sup>S を標識したヘパリンを静注し、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<sup>8)</sup>。</p> <p>N-<sup>35</sup>S-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。投与後 24 時間の時点で肝に存在する放射能は投与量の 12%、肺、腎では 1% 以下であり、1 週間後でも肝には 4.6% が残存した<sup>1)</sup>。</p>
<b>5. 代謝</b>	
(1) 代謝部位及び代謝経路	<p>ヘパリナーゼ（肝酵素）で代謝される<sup>8)</sup>。</p> <p>尿中にそのまま、あるいは一部分解されてウロヘパリンとして排泄される<sup>10)</sup>。</p> <p>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<sup>1)</sup>。</p>
(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
<b>6. 排泄</b>	
(1) 排泄部位及び経路	腎臓
(2) 排泄率	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 <sup>8)</sup> 。
(3) 排泄速度	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 <sup>8)</sup> 。
<b>7. トランスポーターに関する情報</b>	該当資料なし
<b>8. 透析等による除去率</b>	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

添付文書に記載なし

### 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

(解説) 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

(解説) 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

(解説) 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

(解説) 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

(解説) 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

(解説) HIT が発現しやすいと考えられる。  
(VIII-6. (5)、VIII-15. (3)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

添付文書に記載なし

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

添付文書に記載なし

5. 慎重投与内容とその理由

添付文書に記載なし

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(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。

(2) 脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等との併用により、穿刺部位に血腫が生じ、神経の圧迫による麻痺があらわれるおそれがある。併用する場合には神経障害の徴候及び症状について十分注意し、異常が認められた場合には直ちに適切な処置を行うこと。

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

(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。)

(5) 本剤投与後にヘパリン起因性血小板減少症 (HIT : heparin-induced thrombocytopenia) があらわれることがある。HITはヘパリン-血小板第4因子複合体に対する自己抗体 (HIT抗体) の出現による免疫学的機序を介した病態であり、血小板減少と重篤な血栓症 (脳梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症等) を伴うことが知られている。本剤投与後は血小板数を測定し、血小板数の著明な減少や血栓症を疑わせる異常が認められた場合には投与を中止し<sup>11)</sup>、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。(VIII-8. (2) 3)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。抗凝血療法施行中に新たに他剤を併用したり、休薬する場合には、凝血能の変動に注意すること。

(1) 併用禁忌とその理由

添付文書に記載なし

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### (2) 併用注意とその理由

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。

### 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

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。

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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 <sup>注)</sup>	痒痒感、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 <sup>12)</sup>
長期投与	長期投与により、骨粗鬆症、低アルドステロン症
投与部位	皮下又は筋肉内注射により、局所の疼痛性血腫

注) このような場合には投与を中止すること。

### (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

### (5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

### (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

VIII-8. (3)の項「過敏症」の欄 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（使用経験が少ない）。

### 11. 小児等への投与

添付文書に記載なし

### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

添付文書に記載なし

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 13. 過量投与

〈参考〉<sup>6)</sup>

症 状：出血が起こる場合がある。

解毒剤：(中和剤) プロタミン硫酸塩

治療法：

中和剤のプロタミン硫酸塩投与及び新鮮血漿の輸注など。

### 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。

(VIII-2. (7)、VIII-6. (5)の項 参照)

### 16. その他

該当資料なし

## 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

(3) 安全性薬理試験

(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

雌マウス（20g）130mg/100g。中毒症状（死因）：呼吸困難、痙攣<sup>6)</sup>  
マウスにおける本剤の静注による LD<sub>50</sub> は 1500～2000mg/kg と報告されている<sup>12)</sup>。

(2) 反復投与毒性試験

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）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<sup>6)</sup>。

(3) 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とする報告がある<sup>6)</sup>。

(4) その他の特殊毒性

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<sup>6)</sup>。

## 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）
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 (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） (3) 調剤時の留意点について	該当資料なし
5. 承認条件等	特になし
6. 包装	150 単位/mL (3,000 単位/20mL) 20mL      50 ポリアル（スノープル） 200 単位/mL (4,000 単位/20mL) 20mL      50 ポリアル（スノープル） 250 単位/mL (5,000 単位/20mL) 20mL      50 ポリアル（スノープル）  スノープル：頭部を軽く捻るだけで簡単に開封できるポリエチレン製のアンプルである。
7. 容器の材質	ポリエチレン
8. 同一成分・同効薬	同一成分薬： ヘパリン Na 透析用 150 単位/mL シリンジ 20mL 「フソー」（扶桑） ヘパリン Na 透析用 200 単位/mL シリンジ 20mL 「フソー」（扶桑） ヘパリン Na 透析用 250 単位/mL シリンジ 20mL 「フソー」（扶桑） ヘパリン Na 透析用 350 単位/mL シリンジ 20mL 「フソー」（扶桑）  同効薬： ヘパリンカルシウム製剤 ダルテパリンナトリウム製剤 パルナパリンナトリウム製剤
9. 国際誕生年月日	不明



## X. 管理的事項に関する項目

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：  
 150、200 単位/mL：2007 年 3 月 15 日  
 250 単位/mL：2007 年 9 月 10 日（販売名変更による）

承認番号：150 単位/mL：21900AMX00532  
 200 単位/mL：21900AMX00533  
 250 単位/mL：21900AMX01412

11. 薬価基準収載年月日

薬価基準収載年月日：  
 150、200 単位/mL：2007 年 7 月 6 日  
 250 単位/mL：2004 年 7 月 9 日

発売年月日：  
 150、200 単位/mL：2007 年 7 月 6 日  
 250 単位/mL：2004 年 7 月 9 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

	HOT 番号	薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード
150 単位/mL	118126501	3334402A2025	620005700
200 単位/mL	118127201	3334402A3021	620005701
250 単位/mL	116513501	3334402A1037	620006312

17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

## XI. 文 献

### 1. 引用文献

- 1) 第十七改正 日本薬局方解説書, C-5001 (2016)
- 2) 扶桑薬品工業株式会社 (安定性試験) 社内資料
- 3) 注射剤の配合変化, エフ・コピント・富士書院, 1485 (2002)
- 4) Goodman & Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed., 1343 (1996)
- 5) Howell, W. H., Amer. J. Physiol., **71**, 553 (1925)
- 6) Brinkhouse, K. M. et al., Amer. J. Physiol., **125**, 683 (1939)
- 7) Quick, A. J., Amer. J. Physiol., **123**, 712 (1938)
- 8) JPDI 2001, 1601, じほう (2001)
- 9) Olsson, P. et al., Acta Med. Scand., **173**, 619 (1963)
- 10) Wessler, S. et al., Anesthesiol., **27**, 475 (1966)
- 11) Thomas, D. et al., Chest, **102**, 1578 (1992)
- 12) 街 稔ほか, 日本腎臓学会誌, **29**, 1491 (1987)
- 13) Seifter, J. et al., Amer. J. Sci., **216**, 234 (1948)

### 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

(1)ヘパリン Na 透析用 250 単位/mL「フソー」20mL のみ以下の国で発売している。(2021年6月時点)

国名	販売名	製造開始
台湾	" FUSO" Heparin Sodium Injection 250 Units/mL (20mL)	2020年

(2) ヘパリンナトリウム製剤としては、各国で発売されている。  
(2021年6月時点)

### 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

該当資料なし