

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(2019年更新版)に準拠して作成

血液凝固阻止剤

パルナパリンナトリウム注射液

ローヘパ[®]透析用100単位/mLシリンジ20mL**ローヘパ[®]透析用150単位/mLシリンジ20mL****ローヘパ[®]透析用200単位/mLシリンジ20mL**LOWHEPA[®] for Dialysis SYRINGES**ローヘパ[®]透析用500単位/mLバイアル10mL**LOWHEPA[®] for Dialysis VIALS

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	100単位:1シリンジ(20mL)中 日局パルナパリンナトリウム 2,000低分子量ヘパリン単位(抗第Xa因子活性) 150単位:1シリンジ(20mL)中 日局パルナパリンナトリウム 3,000低分子量ヘパリン単位(抗第Xa因子活性) 200単位:1シリンジ(20mL)中 日局パルナパリンナトリウム 4,000低分子量ヘパリン単位(抗第Xa因子活性) 500単位:1バイアル(10mL)中 日局パルナパリンナトリウム 5,000低分子量ヘパリン単位(抗第Xa因子活性)
一般名	和名:パルナパリンナトリウム(JAN) 洋名:Parnaparin Sodium(JAN)
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: シリンジ製剤 2009年4月15日(販売名変更による) バイアル製剤 2009年6月19日(販売名変更による) 薬価基準収載年月日:2009年9月25日(販売名変更による) 販売開始年月日:シリンジ製剤 2006年9月 バイアル製剤 1996年11月21日
製造販売(輸入)・提携・ 販売会社名	製造販売元:エイワイファーマ株式会社 販売元:株式会社陽進堂
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	株式会社陽進堂 お客様相談室 TEL:0120-647-734 医療関係者向けホームページ https://www.yoshindo.co.jp

本IFは2022年4月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

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——

(2020年4月改訂)

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)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)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目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)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)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009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か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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に記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、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「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、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。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	2
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	3
II. 名称に関する項目	
1. 販売名	4
2. 一般名	4
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	5
5. 化学名(命名法)又は本質	5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5
III. 有効成分に関する項目	
1. 物理化学的性質	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	8
2. 製剤の組成	9
3. 添付溶解液の組成及び容量	9
4. 力価	9
5. 混入する可能性のある夾雑物	9
6. 製剤の各種条件下における安定性	10
7. 調製法及び溶解後の安定性	10
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	10
9. 溶出性	10
10. 容器・包装	11
11. 別途提供される資材類	12
12. その他	12
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	13
2. 効能又は効果に関連する注意	13
3. 用法及び用量	13
4. 用法及び用量に関連する注意	13
5. 臨床成績	14
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	22
2. 薬理作用	22
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移	24
2. 薬物速度論的パラメータ	25
3. 母集団(ポピュレーション)解析	26
4. 吸収	26

5. 分布	26
6. 代謝	27
7. 排泄	27
8. トランスポーターに関する情報	28
9. 透析等による除去率	28
10. 特定の背景を有する患者	28
11. その他	28
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	29
2. 禁忌内容とその理由	29
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	29
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	29
5. 重要な基本的注意とその理由	29
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	30
7. 相互作用	32
8. 副作用	33
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	35
10. 過量投与	36
11. 適用上の注意	36
12. その他の注意	37
IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	38
2. 毒性試験	38
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	40
2. 有効期間	40
3. 包装状態での貯法	40
4. 取扱い上の注意	40
5. 患者向け資材	40
6. 同一成分・同効薬	41
7. 国際誕生年月日	41
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	41
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	41
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	42
11. 再審査期間	42
12. 投薬期間制限に関する情報	42
13. 各種コード	42
14. 保険給付上の注意	42
XI. 文献	
1. 引用文献	43
2. その他の参考文献	43
XII. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	44
2. 海外における臨床支援情報	44
XIII. 備考	
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	45
2. その他の関連資料	45

略語表

なし(個別に各項目において解説する。)

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

「ローヘパ®透析用100単位/mL シリンジ20mL」、「ローヘパ®透析用150単位/mL シリンジ20mL」及び「ローヘパ®透析用200単位/mL シリンジ20mL」及び「ローヘパ®透析用500単位/mL バイアル10mL」は、パルナパリンナトリウムを成分とする低分子量ヘパリンで、血液凝固阻止剤である。

ヘパリンは、グルコサミンとウロン酸が交互に結合した硫酸化ムコ多糖であり、分子量は5,000～20,000と幅広い分布を有し、血液透析(Hemodialysis:HD)をはじめとする体外循環装置における血液回路内の凝固阻止の目的で広く臨床応用されている。しかし、出血の増悪、脂質代謝への影響、血小板の活性化、骨代謝への影響など臨床上的の問題点が指摘されるようになった。

パルナパリンナトリウムは従来のヘパリンを過酸化水素と酢酸第二銅により低分子化することによって得られるもので、ヘパリンと同様の基本構造で分子量は1,500～10,000の分布を有している。

パルナパリンナトリウムの抗凝固作用は、ヘパリンと同様アンチトロンビンⅢ(ATⅢ)と結合することによって発現するが、血液凝固因子に対する作用が異なる。パルナパリンナトリウムは活性型血液凝固第Ⅹ因子(第Ⅹa因子)を十分阻害し、トロンビンに対する阻害はヘパリンと比較して弱い。抗第Ⅹa因子活性/APTT(活性部分トロンボプラスチン時間)延長活性比はヘパリンに比して大きく、血液凝固時間延長を抑えつつ抗凝固作用が得られることから、出血性病変を有する患者にも使用が可能で、さらに抗第Ⅹa因子活性の血中半減期が長く、生物学的利用率も高いことから、HDでの血液凝固阻止剤として単回投与法が可能であると考えられた^{1)~3)}。

そこで、パルナパリンナトリウム製剤「ローヘパ®透析用500単位/mL バイアル10mL」がHDの血液凝固阻止剤としてこれらの特徴を活かすことができるとの判断から開発を行い1994年(平成6年)10月に承認を得た。

本剤は1996年(平成8年)の発売以後、HD施行時の血液凝固阻止剤として広く使用されていたが、血液凝固系に対する作用は、血液透析ろ過(Hemodiafiltration:HDF)及び血液ろ過(Hemofiltration:HF)施行時でもHD施行時と同じであることから臨床試験を実施し、2001年(平成13年)12月、製造販売承認事項の一部変更承認(HDF、HFの効能追加)を取得した。

「ローヘパ®透析用500単位/mL バイアル10mL」はバイアル入り製剤であることから、投与に際しては、薬液を注射筒に採取する必要がある。その際、通常は薬液吸引後、生理食塩液を吸引する。また、持続投与を行う場合には透析装置に注射筒をセットして自動的に投与するが、透析装置にセットできる注射筒が一般的に20mL容量のものであることから、通常は必要な単位数を20mLの生理食塩液に含むように調製されている。しかし、血液凝固阻止剤の用量は患者によって異なるため、患者毎に数種類の濃度を用意する必要がある。特にベッド数の多い施設では調製に多大な時間を要するばかりでなく、細菌・ウイルス感染や調製ミス等のリスクを抱えている。ヘパリンナトリウム注射液については、リスクの軽減、医療ニーズへの対応を目的に、予め生理食塩液で希釈した薬剤を注射筒に注入したプレフィルドシリンジ製剤が既に発売されていたが、低分子量ヘパリン製剤のプレフィルドシリンジ製剤はなかったため、パルナパリンナトリウムのプレフィルドシリンジ製剤の開発を行い2006年(平成18年)3月に承認された。

なお、医療事故防止対策に基づき、2009年(平成21年)4月に販売名を「ローヘパ®100単位/mL シリンジ20mL」から「ローヘパ®透析用100単位/mL シリンジ20mL」、「ローヘパ®150単位/mL シリンジ20mL」から「ローヘパ®透析用150単位/mL シリンジ20mL」、「ローヘパ®200単位/mL シリンジ20mL」から「ローヘパ®透析用200単位/mL シリンジ20mL」に、2009年6月に販売名を「ローヘパ®注500」から「ローヘパ®透析用500単位/mL バイアル10mL」に変更した。

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的特性

- ・血液凝固時間の延長を抑えつつ、抗凝固作用が得られる。(22ページ参照)
- ・出血性病変又は出血傾向を有しない血液透析(Hemodialysis:HD)、血液透析ろ過(Hemodiafiltration:HDF)及び血液ろ過(Hemofiltration:HF)患者に対しては、通常持続投与方法だけでなく治療開始時の単回投与のみでも治療が可能である。(14-21ページ参照)
- ・出血性病変又は出血傾向を有するHD、HDF及びHF患者に対しては、本剤の持続投与方法により出血傾向を増悪させることなく治療が可能である。(14-21ページ参照)
- ・透析終了時の凝固時間の延長がほとんど認められず、従来のヘパリンに比し透析終了時の穿刺部止血時間が短縮される。(15-20ページ参照)
- ・副作用の発現頻度は、承認時の臨床試験において1.1%(5/447例)、使用成績調査において0.7%(22/3,120例)であった。(34ページ参照)
重大な副作用として、血小板減少、ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明)が報告されている。(33ページ参照)

3. 製品の製剤学的特性

<シリンジ製剤としての特性> (8ページ参照)

- ・本剤はHD、HDF及びHF施行時の血液凝固阻止剤で、1回使用分の希釈調製済パルナパリンナトリウムを充填してある。
- ・3規格を取り揃え、患者毎に最適な用量を選択できる。
- ・細菌汚染や異物混入を回避でき、院内感染防止に効果が期待される。
- ・シリンジに製品名、規格含量・容量を表示し、また単位毎に色分けした包装により、薬剤取り違え事故等の医療過誤防止に効果が期待される。

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料、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料	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

I . 概要に関する項目

6. RMPの概要

該当しない(RMP 策定対象外の事例)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ローヘパ®透析用 100 単位/mL シリンジ 20mL

ローヘパ®透析用 150 単位/mL シリンジ 20mL

ローヘパ®透析用 200 単位/mL シリンジ 20mL

ローヘパ®透析用 500 単位/mL バイアル 10mL

(2) 洋名

LOWHEPA® for Dialysi SYRINGES

LOWHEPA® for Dialysi VIALS

(3) 名称の由来

低分子量ヘパリンであるので、低分子量であるという「LOW」にヘパリンの「HEPA」を合わせ名称とした。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

パルナパリンナトリウム(JAN)

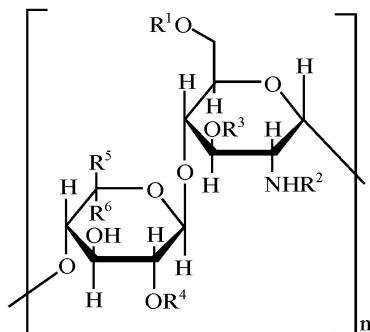
(2) 洋名(命名法)

Parnaparin Sodium(JAN、INN)

(3) ステム

ヘパリン類及び低分子量ヘパリン:-parin

3. 構造式又は示性式



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

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

$n = 4-21$

II. 名称に関する項目

4. 分子式及び分子量

分子式: 該当しない

分子量: 質量平均分子量 4,500～6,500

5. 化学名(命名法)又は本質

本質: 健康なブタの腸粘膜から得たヘパリンナトリウムを、過酸化水素及び酢酸第二銅を用いて、又は次亜塩素酸ナトリウムを用いて分解して得た低分子量ヘパリンナトリウムで、質量平均分子量は 4,500～6,500 である。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

ローヘパ®透析用100単位/mL シリンジ20mL

ローヘパ®透析用150単位/mL シリンジ20mL

ローヘパ®透析用200単位/mL シリンジ20mL

治験記号:AJK007

ローヘパ®透析用500単位/mL バイアル10mL

治験記号:LHG-500

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～微黄色の粉末である。

(2) 溶解性

水に極めて溶けやすく、エタノール(99.5)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

pH:6.0～8.0(0.1g を水 10mL に溶かした液)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験		保存条件			保存形態	保存期間	結果
		光	温度	pH			
苛 酷 試 験	光	室内散乱光	室温	—	無色バイアル 密封	3 箇月	規格内
		直射日光	外気温	—		3 週間	規格内
	温度	暗所	60℃	—	無色バイアル 密封	6 週間	遊離硫酸及び低分子量分解物の経時的に増加傾向であったが、すべての項目で規格内であった。
	水溶液中での安定性	暗所	40℃	3	水溶液、 無色バイアル 密封	4 週間	定量に関して 1 週目で規格外となった。遊離硫酸の経時的な増加並びにトロンビン阻害活性に経時的な低下傾向があったが、その他の項目に変化は認めず規格内であった。
				5		4 週間	規格内
				7			規格内
				9			規格内
	11	4 週間	遊離硫酸の経時的な増加並びにトロンビン阻害活性及び定量に経時的な低下傾向があったが、すべての項目で規格内であった。				
	長期保存試験	暗所	室温	—	無色バイアル 密封	42 箇月	規格内

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日局「パルナパリンナトリウム」の確認試験による。

定量法

日局「パルナパリンナトリウム」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

ローヘパ®透析用 100 単位/mL シリンジ 20mL

ローヘパ®透析用 150 単位/mL シリンジ 20mL

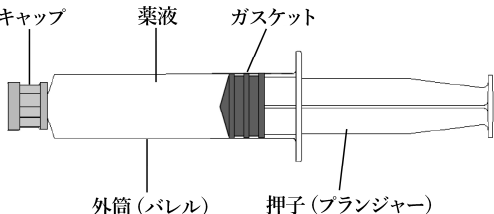
ローヘパ®透析用 200 単位/mL シリンジ 20mL

水性注射剤(薬液をシリンジに充てんしたプレフィルドシリンジ製剤(コンビネーション製品))

ローヘパ®透析用 500 単位/mL バイアル 10mL

水性注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

	ローヘパ®透析用 100 単位/mL シリンジ 20mL ローヘパ®透析用 150 単位/mL シリンジ 20mL ローヘパ®透析用 200 単位/mL シリンジ 20mL	ローヘパ®透析用 500 単位/mL バイアル 10mL
外観		無色透明のガラスバイアル容器
性状	無色澄明の液	

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH:5.0~7.0

浸透圧比:約 1(生理食塩液に対する比)

(5) その他

該当しない

IV. 製剤に関する項目

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	ローヘパ®透析用 100 単位/mL シリンジ 20mL	ローヘパ®透析用 150 単位/mL シリンジ 20mL	ローヘパ®透析用 200 単位/mL シリンジ 20mL	ローヘパ®透析用 500 単位/mL バイアル 10mL
有効成分	日局 パルナパリンナトリウム (ブタの腸粘膜由来)			
	1シリンジ(20mL) 中 2,000低分子量 ヘパリン単位 (抗第Xa 因子活性)	1シリンジ(20mL) 中 3,000低分子量 ヘパリン単位 (抗第Xa 因子活性)	1シリンジ(20mL) 中 4,000低分子量 ヘパリン単位 (抗第Xa 因子活性)	1バイアル(10mL)中 5,000低分子量 ヘパリン単位 (抗第Xa 因子活性)
添加剤	塩化ナトリウム 180mg 塩酸(pH 調節剤) 適量 水酸化ナトリウム(pH 調節剤) 適量			塩化ナトリウム 90mg

(2) 電解質等の濃度

塩化ナトリウム 0.9w/v%を含有する。

(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

本剤の力価は抗第Xa 因子活性を低分子量ヘパリン単位で表示する。

本剤は、表示された低分子量ヘパリン単位 (抗第Xa 因子活性) の 90~110%を含む。

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験		保存条件			保存形態	保存期間	結果
		光	温度	湿度			
苛酷試験	光	室内散乱光	室温	—	無色バイアル 密封	3箇月	規格内
		直射日光	外気温	—		3週間	規格内
	温度	暗所	60℃	—	無色バイアル 密封	6週間	外観は6週目で着色が認められた。低分子量分解物の経時的な増加並びにトロンビン阻害活性及び含量に経時的な低下傾向があったが、すべての項目で規格内であった。
長期保存試験		暗所	室温	19～99%RH	無色バイアル 密封	42箇月	規格内
加速試験	暗所	室温	—	無色バイアル 密封	6箇月	規格内	
		40±1℃	75±5%RH				
	暗所	40±1℃	75±5%RH	シリンジ	6箇月	規格内	

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

<参考>

- ・薬剤投与時の注意

本剤は保存剤を含有しないので、開封後は速やかに使用し、分割使用は避けること。

- ・薬剤投与後の注意

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

「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

IV. 製剤に関する項目

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

シリンジ製剤

「VIII. 11. 適用上の注意」の項より

全般的な注意

使用時には、以下の点に注意すること。

- ・ シリンジが破損するおそれがあるので、シリンジを鉗子等で叩くなど、強い衝撃を避けること。特に低温下ではシリンジが破損しやすいので注意すること。
- ・ 押子(プランジャー)が外れたり、ガスケットが変形し薬液が漏出するおそれがあるので押子のみを持たないこと。
- ・ 押子を反時計回りに回転させると接続に緩みが生じ、ガスケットから押子が外れるおそれがあるので、押子を反時計回りに回転させないこと。
- ・ 押子を引かないこと。

薬剤投与時の注意

1. 使用に際しては、プリスター包装を開封口からゆっくり開け、外筒(バレル)を持って取り出すこと。
2. 押子の緩みがないか確認すること。緩みが認められた場合は、押子を時計回りに回転させ締め直すこと。
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し、シリンジ内の空気を除去した後、血液回路等に確実に接続すること。キャップを外した後は、筒先に触れないこと。
4. シリンジポンプを用いて投与する場合は、以下の点に注意すること。
 - ・ シリンジポンプに確実にセットすること。本品の押子とガスケットはネジ式構造により接続されているため、正しくセットされていない場合、サイフォニング(自然落下による急速注入)や逆流が起こるおそれがある。
 - ・ 血液ポンプの上流に本剤注入ラインを設置する等極端な陰圧がかかる状態にしないこと。ガスケットが押子から外れたり、シリンジポンプから押子が外れた場合、本剤が急速注入されるおそれがある。

「X. 4. 取扱い上の注意」の項より

1. プリスター包装は使用直前まで開封しないこと。
2. 以下の場合には使用しないこと。
 - ・ プリスター包装が破損している場合。
 - ・ シリンジから薬液が漏れている場合。
 - ・ 性状その他薬液に異状が認められる場合。
 - ・ シリンジに破損等の異状が認められる場合。
 - ・ シリンジ先端のキャップが外れている場合。

「XII. 2. その他の関連資料」の項参照

バイアル製剤

- ・ コアリング防止のため、針刺し時はゴム栓の中心部に針を垂直に挿入すること。

IV. 製剤に関する項目

(2) 包装

〈ローヘパ®透析用100単位/mL シリンジ20mL〉

20mL×10シリンジ

〈ローヘパ®透析用150単位/mL シリンジ20mL〉

20mL×10シリンジ

〈ローヘパ®透析用200単位/mL シリンジ20mL〉

20mL×10シリンジ

〈ローヘパ®透析用500単位/mL バイアル10mL〉

10mL×10 バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ローヘパ®透析用 100 単位/mL シリンジ 20mL

ローヘパ®透析用 150 単位/mL シリンジ 20mL

ローヘパ®透析用 200 単位/mL シリンジ 20mL

	容器 (バレル、プランジャー、ガスケット)	キャップ	ブリスター包装
シリンジ製剤	ポリプロピレン、ブチルゴム	ブチルゴム	ポリエチレンテレフタレート、 ポリエチレン、ポリアミド

ローヘパ®透析用500単位/mL バイアル10mL

	容器	キャップ	内キャップ	ゴム栓
バイアル製剤	ガラス(無色透明)	ポリプロピレン	アルミニウム	ブチルゴム

11. 別途提供される資材類

該当資材なし

12. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

血液体外循環時の灌流血液の凝固防止(血液透析・血液透析ろ過・血液ろ過)

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

本剤を直接又は生理食塩液により希釈して投与する。

〈出血性病変又は出血傾向を有しない患者の場合〉

- ・通常、成人には体外循環開始時、パルナパリンナトリウムとして治療1時間あたり7～13単位/kg を体外循環路内血液に単回投与する。なお、体外循環路内の血液凝固状況に応じ適宜増減する。
- ・通常、成人には体外循環開始時、パルナパリンナトリウムとして15～20単位/kg を体外循環路内血液に単回投与し、体外循環開始後は毎時6～8単位/kg を抗凝固薬注入ラインより持続注入する。なお、体外循環路内の血液凝固状況に応じ適宜増減する。

〈出血性病変又は出血傾向を有する患者の場合〉

通常、成人には体外循環開始時、パルナパリンナトリウムとして10～15単位/kg を体外循環路内血液に単回投与し、体外循環開始後は毎時6～9単位/kg を抗凝固薬注入ラインより持続注入する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V. 5. (3)用量反応探索試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

<参考>

試験区分	試験のデザイン	対象〔投与方法〕	目的	
第Ⅰ相試験 ^{4,5)}	オープン	健常人〔単回・持続・連続投与〕	ヒトにおける安全性及び薬物動態について検討する。	
前期第Ⅱ相試験 ⁶⁾	オープン	出血性病変又は出血傾向を有しない患者(HD)	安全性、有効性、至適投与量及び薬物動態の検討をする。	
前期第Ⅱ相試験 ⁷⁾	オープン			
後期第Ⅱ相試験 ⁸⁾	オープン		安全性、有効性及び至適投与量の検討をする。	
後期第Ⅱ相試験 ⁹⁾	オープン	出血性病変又は出血傾向を有する患者(HD)	薬効及び至適投与量を検討する。	
一般臨床試験 ^{10,11)}	オープン	出血性病変又は出血傾向を有しない患者(HD)	単回	有効性、安全性を検討し、用法・用量の確認をする。
			持続	
第Ⅲ相試験比較試験 ¹²⁾	二重盲検	出血性病変又は出血傾向を有しない患者(HD)	単回	ヘパリンナトリウム対照に、有効性及び安全性を交差比較する。
第Ⅲ相試験比較試験 ¹³⁾	封筒法	出血性病変又は出血傾向を有する患者(HD)	持続	減ヘパリン化法あるいは局所ヘパリン化法を対照に、無作為割り付けを用いて比較検討する。
長期投与試験 ¹⁴⁾	オープン	出血性病変又は出血傾向を有しない患者(HD)	単回	長期投与時の安全性及び有効性を検討する。
効能追加一般臨床試験 ^{15,16)}	オープン	出血性病変又は出血傾向を有しない患者(HDF・HF)	単回	血液凝固阻止剤としての有効性、安全性を検討する。
		出血性病変又は出血傾向を有する患者(HDF・HF)	持続	

HD : Hemodialysis (血液透析)

HDF : Hemodiafiltration (血液透析ろ過)

HF : Hemofiltration (血液ろ過)

V. 治療に関する項目

(2) 臨床薬理試験

健常人(32例)に対して本剤を単回投与(20、40、80単位/kg:1回投与)、持続投与(30単位/kg+毎時10単位/kg:持続点滴)、連続投与(20、40単位/kg:5日間投与)した結果、単回投与、持続投与症例については、消化管、尿路内などには出血は認められなかった。副作用として注射部位の軽度な発赤が1例に認められたが、2時間後には消失しており、安全性に問題はないと判定された。連続投与についてもほぼ単回投与を繰り返した成績が得られ、安全性が確認された^{4,5)}。

注意:本剤の承認された用法・用量は、「V. 3. 用法及び用量」の項参照

(3) 用量反応探索試験

・前期第Ⅱ相試験(血液透析、非出血性、単回投与)⁶⁾

目的:安全性、有効性、至適投与量及び薬物動態の検討をする。

試験デザイン	オープン
対象	出血性病変又は出血傾向を有しない血液透析患者
総症例数	17例
試験方法	第1回投与量として開始時に透析1時間あたり10単位/kg(単回投与) 次回透析時より透析器内残血を参考に投与量を増減する。
投与期間	2週間
結論	試験期間中、副作用、臨床検査値異常の発現はなく、安全性に問題は認められなかった。 体外循環路内残血・凝血はヘパリン使用時(観察期)と同様に軽度なレベルに抑制することができた。APTTの延長はヘパリン使用時に比して有意に軽度で、透析終了時には投与前値のレベルに回復した。 また、透析終了時における動脈側穿刺針抜針後の止血時間も観察期に比して有意に短かった。 各症例の個別至適量は、透析1時間あたり5~12単位/kgに分布し、その平均値は8.1±2.1単位/kg(平均値±標準偏差)であった。

・前期第Ⅱ相試験(血液透析、非出血性、持続投与)⁷⁾

目的:安全性、有効性、至適投与量及び薬物動態の検討をする。

試験デザイン	オープン
対象	出血性病変又は出血傾向を有しない血液透析患者
総症例数	16例
試験方法	第1回投与量として、開始時20単位/kg+毎時10単位/kg(持続投与) 次回透析時より透析器内残血を参考に投与量を増減する。
投与期間	2週間
結論	試験期間中、副作用、臨床検査値異常の発現はなく、安全性に問題は認められなかった。 ヘパリン使用時(観察期)と同様に体外循環路内残血・凝血は軽度で、透析効率も良好であった。凝固時間の延長も本剤の方が軽度であった。 透析終了時における動脈側穿刺針抜針後の止血時間は、ヘパリン使用時の観察期に比して有意に短かった。 各症例の個別至適量は、透析開始時10~20単位/kg、持続時毎時4~8単位/kgに分布し、その平均値は透析開始時17.4±3.1単位/kg、持続時毎時6.1±1.6単位/kg(平均値±標準偏差)であった。

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

<参考>

・後期第Ⅱ相試験(血液透析、非出血性、単回投与)⁸⁾

目的:安全性、有効性及び至適投与量の検討をする。

試験デザイン	オープン
対象	出血性病変又は出血傾向を有しない血液透析患者
総症例数	58例
試験方法	第1回投与量として開始時に透析1時間あたり10単位/kg(単回投与) 次回透析時より透析器内残血を参考に投与量を増減する。
投与期間	3週間
結論	副作用3例、臨床検査値異常1例が認められたがいずれも軽度であった。 透析器内残血は観察期に比し差はなかったのに対し、止血時間は有意に短縮し、APTT、全血凝固時間の延長も有意に軽度であった。 各症例の個別至適量は、透析1時間あたり4~15単位/kgに分布し、その平均値は8.9±1.9単位/kg(平均値±標準偏差)であり、本剤の至適投与量は7~13単位/kgと判断された。

・後期第Ⅱ相試験(血液透析、出血性、持続投与)⁹⁾

目的:出血性合併疾患をもつ血液透析患者に対する薬効及び至適投与量を検討する。

試験デザイン	オープン
対象	出血性病変又は出血傾向を有する血液透析患者
総症例数	27例
試験方法	第1回投与量として開始時15単位/kg+毎時8単位/kg(持続投与) 次回透析時より透析器内残血を参考に投与量を増減する。
投与期間	1週間以上2週間以内
結論	本剤との因果関係を否定できない副作用、臨床検査値異常は認められなかった。 透析中の凝固時間の延長は軽度で、最大延長時でも透析前値の1.2倍であった。 各症例の個別至適量は、開始時2.5~20単位/kg、持続時毎時4~10単位/kgに分布し、その平均値は透析開始時12.9±4.0単位/kg、持続時毎時7.4±1.4単位/kg(平均値±標準偏差)であった。

V. 治療に関する項目

- ・一般臨床試験(血液透析、非出血性、単回投与)^{10,11)}

目的:血液透析施行時の血液凝固阻止剤としての有効性、安全性を検討し、用法・用量の確認をする。

試験デザイン	オープン
対象	出血性病変又は出血傾向を有しない血液透析患者
総症例数	28例 [*]
試験方法	第1回投与量として開始時に透析1時間あたり10単位/kg(単回投与) 次回透析時より透析器内残血を参考に投与量を増減する。
投与期間	2～4週間
結論	各症例の個別至適量を累積すると、透析1時間あたり7～13単位/kgの範囲内に89.3%の症例が含まれ、後期第Ⅱ相試験で設定された至適投与量が妥当であることが裏付けられた。 副作用発現症例はなく、有用率100%と良好であった。

※ 承認時資料

- ・一般臨床試験(血液透析、非出血性、持続投与)^{10,11)}

目的:血液透析施行時の血液凝固阻止剤としての有効性、安全性を検討し、用法・用量の確認をする。

試験デザイン	オープン
対象	出血性病変又は出血傾向を有しない血液透析患者
総症例数	28例 [*]
試験方法	第1回投与量として開始時7～15単位/kg+毎時6～10単位/kg(持続投与) 次回透析時より透析器内残血を参考に投与量を増減する。
投与期間	2～4週間
結論	有効率、有用率89.3%といずれも良好な成績が得られた。 副作用、臨床検査値異常は認められず、前期第Ⅱ相試験において大部分の症例の個別至適量をカバーした開始時15～20単位/kg、毎時6～8単位/kgが、出血性病変又は出血傾向を有しない患者に対する用量として妥当であることが確認された。

※ 承認時資料

V. 治療に関する項目

・効能追加 一般臨床試験(血液透析ろ過・血液ろ過、非出血性、単回投与・持続投与)¹⁵⁾

目的:本剤が血液透析時の用法・用量で、血液透析ろ過及び血液ろ過施行時の血液凝固阻止剤としての有効性、安全性を検討する。

試験デザイン	オープン
対象	出血性病変又は出血傾向を有しない血液浄化療法下の安定期の慢性腎不全患者
総症例数	37例(単回投与:18例、持続投与:19例)
試験方法	(単回投与) 透析1時間あたり7~13単位/kg (持続投与) 開始時15~20単位/kg+毎時6~8単位/kg 体外循環路内の血液凝固状況に応じ投与量を適宜増減する。
投与期間	(単回投与) 1週間 (持続投与) 3週間+1回(連続する10回)
結論	(単回投与) 血液凝固系検査において、開始後1時間での抗第Xa因子活性はヘパリンナトリウムを使用した観察期に比し、試験期が有意に高値であり、治療終了まで十分な血液凝固阻止作用が維持されたことも確認された。 また、終了時のAPTTの延長は試験期が観察期よりも有意に軽度であり、APTTの延長を抑えつつ、血液凝固阻止作用が得られるという本剤の特長が裏付けられた。「有効」以上と判定された有効率は、88.9%(16/18例)であった。 有害事象は、自他覚的症候が7件、臨床検査値異常が1件認められたが、本剤との因果関係を否定できない有害事象は認められなかった。 (持続投与) 血液凝固系検査において、治療終了まで十分な血液凝固阻止作用が維持されたことが確認された。 また、治療中から終了時のAPTTの延長は試験期が観察期よりも有意に軽度であり、APTTの延長を抑えつつ、血液凝固阻止作用が得られるという本剤の特長が裏付けられた。「有効」以上と判定された有効率は、94.7%(18/19例)であった。 有害事象は、自他覚的症候が11件、臨床検査値異常が1件認められたが、本剤との因果関係を否定できない有害事象は認められなかった。

・効能追加 一般臨床試験(血液透析ろ過・血液ろ過、出血性、持続投与)¹⁶⁾

目的:本剤が血液透析時の用法・用量で、血液透析ろ過及び血液ろ過施行時の血液凝固阻止剤としての有効性、安全性を検討する。

試験デザイン	オープン
対象	出血性病変又は出血傾向を有する血液浄化療法下の慢性腎不全患者
総症例数	15例(総括安全度解析対象15例、有効性解析対象14例)
試験方法	(持続投与) 開始時10~15単位/kg+毎時6~9単位/kg 体外循環路内の血液凝固状況に応じ投与量を適宜増減する。
投与期間	2週間
結論	体外循環路内での血液凝固阻止効果は良好であった。 また、半数以上の症例が4分以内で止血が認められ、「止血時間」に関する本剤の効果は良好であったと考えられた。血液凝固系検査では、抗第Xa因子活性は治療中有意に高値を示し、治療終了まで十分な血液凝固阻止作用が維持されたことが確認された。さらに、APTTをほとんど延長することなく十分な血液凝固阻止効果が得られることも確認された。「有効」以上と判定された有効率は、92.9%(13/14例)であった。 有害事象は、自他覚的症候が6件、臨床検査値異常が7件認められたが、本剤との因果関係を否定できない有害事象は1件も認められなかった。「出血の変化」に関しては、治療毎に判定したが、全ての症例が「減少又は変化なし」と判定され、出血が増悪した例は1例も認められなかった。

V. 治療に関する項目

・第Ⅲ相比較試験(血液透析、非出血、単回投与)¹²⁾

目的:「ローヘパ[®]透析用 500 単位/mL バイアル 10mL」(L剤)及び対照薬としてヘパリンナトリウム(H剤)を使用し、有効性及び安全性を二重盲検(ダブルダミー)法により交差比較する。

試験デザイン	二重盲検
対 象	出血性病変又は出血傾向を有しない血液透析患者
総 症 例 数	211例 L群 第1治療(L剤)→第2治療(H剤):106例 H群 第1治療(H剤)→第2治療(L剤):105例
試 験 方 法	第1治療:開始時に透析1時間あたり10単位/kg(単回投与) (7~13単位/kgの範囲内で投与量の変更可) 第2治療:開始時1,000~3,000単位+毎時500~1,500単位(持続投与)
投 与 期 間	4週間(第1治療:2週間+第2治療:2週間)
結 論	体外循環路内残血・凝血、透析効率、止血時間を指標にした有効性評価ではU検定で有意差は認められなかった。「有効」以上と判定された有効率は、両薬剤ともに90%以上を示した。 安全性、有用性においてもU検定で有意差は認められず、有用率は有効率と同様、両薬剤ともに90%以上を示した。

・第Ⅲ相比較試験(血液透析、出血、持続投与)¹³⁾

目的:出血性合併疾患をもつ血液透析患者に対する有用性を、減ヘパリン化法あるいは局所ヘパリン化法を対照に、封筒法による無作為割り付けを用いて比較検討する。

試験デザイン	封筒法
対 象	出血性病変又は出血傾向を有する血液透析患者
総 症 例 数	55例 L群:28例、H群25例
試 験 方 法	L群:開始時10~15単位/kg+毎時8単位/kg(持続投与) H群:症例毎に減ヘパリン化法あるいは局所ヘパリン化法のいずれか適当と判断される方法を選択し、各症例に合わせた投与量を決定し投与
投 与 期 間	連続する3透析
結 論	体外循環路内残血・凝血、止血時間を指標にした有効性評価では、U検定で有意差は認められなかった。「有効」以上と判定された担当医による有効率は、本剤(L群)は89%で、ヘパリン(H群)は80%を示した。 安全性、有用性においてもU検定で有意差は認められず、有用率は有効率と同様の成績であった。

V. 治療に関する項目

2) 安全性試験

・長期投与試験(血液透析、非出血、単回)¹⁴⁾

目的:長期投与時の安全性及び有効性を検討する。

試験デザイン	オープン
対象	出血性病変又は出血傾向を有しない血液透析患者
総症例数	33例
試験方法	第1回投与量として開始時に透析1時間あたり10単位/kg(単回投与) 次回透析時より透析器内残血を参考に投与量を増減する。
投与期間	12ヶ月間
結論	出血などの副作用は認められず、長期投与による安全性が確認された。 APTT、全血凝固時間の延長は観察期と比較して有意に短く、止血時間も多くの測定時点で短縮した。 用量は、75.8%の症例の個別至適量が透析1時間あたり7～13単位/kgの範囲内に含まれ、試験当初に設定された各症例の個別至適量には試験期間中変動は認められず、蓄積性はないことが確認された。 また、1年間の投与後には血液凝固第Ⅷ因子が低下し、透析患者にみられる過凝固状態の改善を示唆する成績が得られた。

(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

試験名	使用成績調査
目的	本剤使用実態下での安全性及び有効性を検討
実施期間	1996年(平成8年)12月1日～2000年(平成12年)10月4日
症例数	3,197例
安全性	副作用発現症例率 : 0.7%(22/3,120例) 主な副作用 貧血:6件、シャントの閉塞:3件、 消化管出血・血小板減少(症)・胸部圧迫感:各2件
有効性	有効率 : 93.7%(2,847/3,040例)

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

V. 治療に関する項目

(7) その他

[臨床成績]

1. 国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験(出血性病変又は出血傾向を有しない血液透析患者)単回投与
 総症例328例(前期第Ⅱ相試験17例、後期第Ⅱ相試験58例、第Ⅲ相比較試験192例、一般臨床試験28例、長期投与試験33例)での1回投与量と投与期間は、大部分が透析1時間あたり7～13単位/kg、2～4週間(長期投与試験は1年間)であった。
 副作用は、後期第Ⅱ相試験で3例(5.2%)4件(胸部圧迫感2例、点状出血1例、両頬のつっぱり1例)、第Ⅲ相比較試験で2例(1.0%)3件(内シヤント閉塞1例、頭痛1例、動悸1例)報告され、その他の試験では報告されなかった。臨床検査値異常は、後期第Ⅱ相試験で1例(1.7%)1件(LDH上昇1例)、第Ⅲ相比較試験で5例(2.6%)8件(AST上昇3例、ALT上昇3例、高カリウム血症1例、ヘマトクリット低下1例)であった^{6,8,10,11,12,14)}。
2. 国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験(出血性病変又は出血傾向を有しない血液透析患者)持続投与
 総症例44例(前期第Ⅱ相試験16例、一般臨床試験28例)での1回投与量と投与期間は、大部分が血液透析開始時15～20単位/kg、透析中毎時6～8単位/kg、1～2週間であり、副作用は報告されなかった^{6,10,11)}。
3. 国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験(出血性病変又は出血傾向を有する血液透析患者)持続投与
 総症例55例(後期第Ⅱ相試験27例、第Ⅲ相比較試験28例)での1回投与量と投与期間は、大部分が血液透析開始時10～15単位/kg、透析中毎時6～9単位/kg、1～2週間であった。
 副作用は報告されなかった。有害事象は、第Ⅲ相比較試験で臨床検査値異常1例(3.6%)4件(AST上昇1例、ALT上昇1例、Al-P上昇1例、LDH上昇1例)であった^{9,13)}。
4. 国内第Ⅲ相試験(出血性病変又は出血傾向を有しない血液透析ろ過、血液ろ過患者)単回投与
 一般臨床試験18例の1回投与量は大部分が治療1時間あたり7～13単位/kg、投与期間は3週間であり、副作用は報告されなかった¹⁵⁾。
5. 国内第Ⅲ相試験(出血性病変又は出血傾向を有しない血液透析ろ過、血液ろ過患者)持続投与
 一般臨床試験19例の1回投与量は大部分が治療開始時15～20単位/kg、治療中毎時6～8単位/kg、投与期間は3週間であり、副作用は報告されなかった¹⁵⁾。
6. 国内第Ⅲ相試験(出血性病変又は出血傾向を有する血液透析ろ過、血液ろ過患者)持続投与
 一般臨床試験15例(総括安全度解析対象15例、有効性解析対象14例)の1回投与量と投与期間は、大部分が治療開始時10～15単位/kg、治療中毎時6～9単位/kg、1～2週間であり、副作用は報告されなかった¹⁶⁾。

対 象		投与法	有効例/症例数	有効率
血液透析	出血性病変又は出血傾向を有しない患者	単回投与	308/328	94%
		持続投与	40/44	91%
	出血性病変又は出血傾向を有する患者	持続投与	51/55	93%
血液透析ろ過	出血性病変又は出血傾向を有しない患者	単回投与	16/18	89%
		持続投与	18/19	95%
血液ろ過	出血性病変又は出血傾向を有する患者	持続投与	13/14	93%

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

ダルテパリンナトリウム、エノキサパリンナトリウム、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム

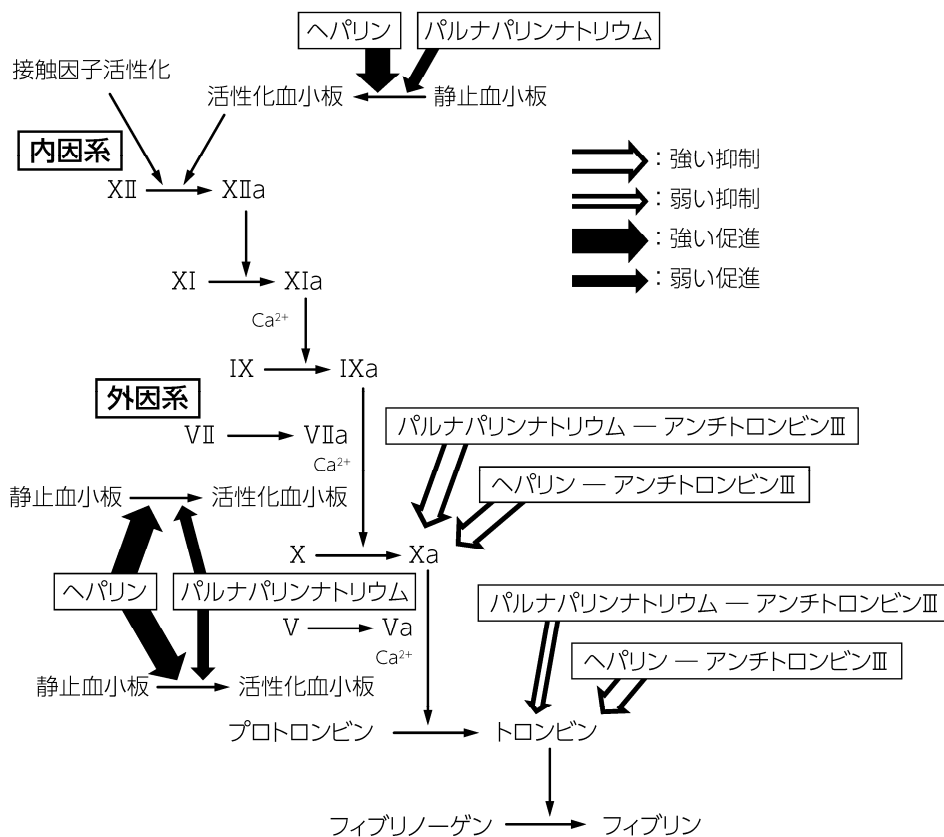
注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤の抗凝固作用はヘパリンナトリウムと同様アンチトロンビンⅢ(ATⅢ)を介する間接作用である。本剤はATⅢの活性型血液凝固第X因子(Xa)、トロンビンとの結合反応を促進するが、ヘパリンナトリウムに比して、より第Xa因子への選択性が高いことが示唆されている²⁾。

<参考>



パルナパリンナトリウムとヘパリンの抗凝固作用の比較

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験成績

血液凝固阻止作用³⁾

イヌ血液透析モデルにおいて本剤を開始時に単回静脈内投与すると同一抗第 Xa 因子活性のヘパリンナトリウムよりも長時間、血液凝固阻止作用を示す。このとき、血漿中抗第 Xa 因子活性の半減期はヘパリンナトリウムの1.5倍であり、活性部分トロンボプラスチン時間 (APTT) の延長はヘパリンナトリウムに比して軽度である。また、開始時に単回静脈内投与した後、透析施行中持続注入すると著明な APTT の延長を伴わずにヘパリンナトリウムと同様の血液凝固阻止作用を発揮する。

・開始時単回投与法

対象: 雄性ビーグル犬 10匹

(本剤群5匹、ヘパリンナトリウム群5匹)

方法: 本剤及びヘパリンナトリウムを血液透析開始直前に200単位/kg 静脈内投与した。血液透析はペントバルビタール麻酔したビーグル犬の大腿動静脈間に外シャントを設置し、施行した。

結果: 本剤群の血漿中抗第 Xa 因子活性の半減期は154.7分で、ヘパリンナトリウム群の105.2分に比して有意に長かった。一方、APTT の延長は本剤群ではヘパリンナトリウム群に比して極めて軽度であり、最も延長した開始後5分においても前値の約2.4倍にすぎなかった。

・持続注入法

対象: 雄性ビーグル犬 10匹

(本剤群5匹、ヘパリンナトリウム群5匹)

方法: 本剤及びヘパリンナトリウムを血液透析開始直前に200単位/kg 静脈内投与し、以後100単位/kg/hr で2時間持続注入した。血液透析はペントバルビタール麻酔したビーグル犬の大腿動静脈間に外シャントを設置し、施行した。

結果: 血漿中抗第 Xa 因子活性は、本剤及びヘパリンナトリウムの投与により、ほぼ同様に上昇した。その後は持続注入に伴い、血漿中抗第 Xa 因子活性はゆるやかに上昇したが、透析終了時まで両群間に有意差は認められなかった。APTT はヘパリンナトリウム群では透析中、投与前の約13倍以上に延長したのに対し、本剤群では APTT の延長は有意に軽度であり、最も延長した投与後5分においても投与前の約2.3倍であった。

(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

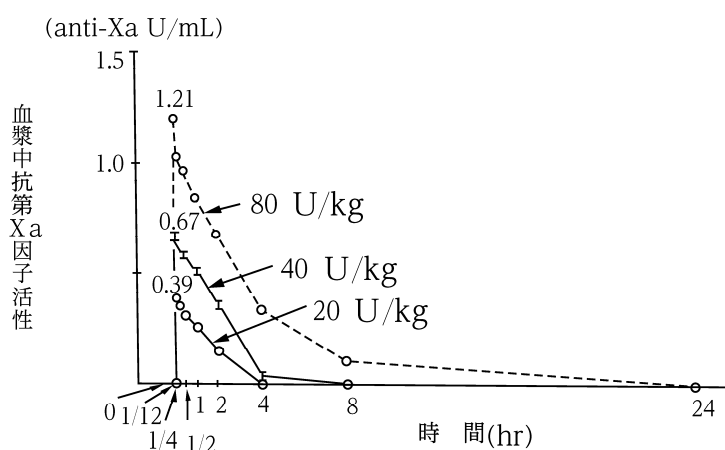
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

・健常成人の血中濃度(単回投与)^{4,6)}

健常成人男子(17例)に本剤20単位/kg、40単位/kg、80単位/kg^{注)}を単回静脈内投与して得られた血漿中抗第Xa因子活性は図のとおりであり、用量相関性が認められる⁴⁾。



投与量	20 U/kg (5 例)	40 U/kg (6 例)	80 U/kg (6 例)
Cmax (anti-Xa U/mL)	0.39±0.03	0.67±0.07	1.21±0.17
T _{1/2} (min)	84.30±6.00	114.94±18.70	146.42±7.88
AUC (anti-Xa U・min/mL)	49.00±3.10	116.18±18.97	241.92±31.36
CL (mL/min/kg)	0.41±0.02	0.35±0.06	0.34±0.04

(平均値±標準偏差)

U: 単位

血液透析施行中の安定期慢性腎不全患者15例に本剤40～50単位/kg(1時間あたり平均9.95単位/kg、平均4.5時間透析)^{注)}を単回静脈内投与したとき、血漿中抗第Xa因子活性は投与後1相性に低下した。また、本剤は主に尿中に排泄されるが、腎機能の低下している患者では尿中に排泄されないため抗第Xa因子活性の血漿中からの消失が遅延し、平均44.7単位/kgを投与したときの消失の半減期は健常人(40単位/kgを投与したとき114.94分)に比し約2倍長い246.53±76.97分であった^{4,6)}。

注) 承認最大用量は20単位/kgである。

VII. 薬物動態に関する項目

・血液透析患者への単回投与⁶⁾

出血性病変又は出血傾向を有しない安定期の血液透析患者に、本剤を第1回投与量として開始時に透析1時間あたり10単位/kgを単回投与し、次回透析時より透析器内残血を参考に投与量を増減したところ、血漿中抗第Xa因子活性の推移及び抗第Xa因子活性の推移から算定された薬物動態値は下表のようであった。

第Xa因子活性の推移

測定時点	透析前	開始後 15分	開始後 30分	開始後 1時間	開始後 3時間	透析 終了時	終了後 1時間
抗Xa活性 (anti-XaU/mL)	0.01 ±0.02	0.51 ±0.15	0.47 ±0.08	0.47 ±0.07	0.33 ±0.14	0.25 ±0.07	0.20 ±0.06

(平均値±標準偏差)

U:単位

薬物動態値

AUC (anti-Xa U・min/mL)	CL (mL /min/kg)	Vd(mL / kg)	T _{1/2} (min)
178.70±42.72	0.27±0.11	91.17±25.50	246.53±76.97

(平均値±標準偏差)

U:単位

(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

該当しない

(3) 消失速度定数

該当しない

(4) クリアランス

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当しない

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

該当資料なし

5. 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> (ラット)

³⁵S で標識した本剤を妊娠ラットに 1mg/kg 静脈内投与したときの胎児中の放射能濃度は、投与後 8 時間でほぼ一定となり、胎児血漿及び羊水中の放射能濃度は、母体血漿中の放射能濃度よりも低く、胎児血漿中の抗第 Xa 因子活性は検出されなかった¹⁷⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考> (ラット)

³⁵S で標識した本剤を哺育中(10日目)のラットに 1mg/kg 静脈内投与したときの乳汁中の放射能濃度は、投与後 8 時間で最高となったが、乳汁中の抗第 Xa 因子活性は検出されなかった¹⁷⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考> (ラット)

³⁵S で標識した本剤を雄ラットに 1mg/kg を静脈内投与したとき、投与後 5 分でほとんどの組織で最高濃度となり、特に腎臓で高い放射能が認められた¹⁷⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考> (ラット、イヌ)

³⁵S で標識した本剤を雌雄ラットに 1mg/kg、雄イヌに 1mg/kg 静脈内投与したとき、ラットとイヌの血漿、尿中及び組織中の未変化体相当分画は経時的に減少し、それより低分子側の代謝物が増加した。その代謝物は、主として脾臓において分解を受けて生じた硫酸基であると考えられた¹⁷⁾。

(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

該当資料なし

(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

7. 排泄

該当資料なし

<参考> (ラット、イヌ)

³⁵S で標識した本剤を雄ラットに 1mg/kg、雄イヌに 1mg/kg 静脈内投与したとき、投与後 168 時間までに、ラットでは、尿中へ 76.7%、糞中へ 8.5% が排泄され、イヌでは尿中へ 78.8%、糞中へ 3.2% が排泄された。また、ラットにおける 24 時間までの胆汁中への排泄は、3.9% であった¹⁷⁾。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

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>

透析膜への吸着性

ヘパリンを対照とした灌流試験により、本剤の吸着性について抗第Xa 因子活性を指標に検討した結果、本剤の抗第Xa 因子活性は経時的に低下し、ヘモファン(HEM)膜に吸着することが示された。なお、セルローストリアセテート(CTA)膜、キュブラアンモニウムレーヨン(CU)膜、ポリアクリロニトリル(PAN)膜、ポリスルフォン(PS)膜 2 種で、吸着は認められなかった¹⁸⁾。

「Ⅷ. 11. 適用上の注意に関する項目」の項参照

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

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 パルナパリンナトリウムに対し過敏症状又は過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

(解説)

- 2.1 本剤の成分に過敏症の既往歴のある患者に本剤を再投与した場合には、重篤な過敏反応が発現するおそれがあることから、一般的注意事項として設定した。
- 2.2 「VIII. 6. (5)妊婦」、「IX. 2. (5)生殖発生毒性試験」の項参照。

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 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。
- 8.2 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。[9.1.2, 11.1.2, 15.1.2参照]

(解説)

- 8.1 脊椎硬膜外血腫は生じると神経学的後遺症を残すおそれがあり、ヘパリン系抗凝固剤の投与により、血腫を生じるリスクがより高まると考えられるため、十分な注意が必要である。
- 8.2 ヘパリン起因性血小板減少症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、重篤な血栓症を伴うことがあることから、本剤投与後には血小板の値を測定し、疑わせる異常が認められた場合には投与を中止すること。HIT の抗体検査には、抗体活性を測定する血小板凝集試験、¹⁴C セロトニン放出試験、並びにPF4・ヘパリン複合体抗体の抗体価を測定する酵素免疫測定法(ELISA 法)等がある。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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 高度な出血症状を有する患者

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。出血症状を助長するおそれがある。

9.1.2 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。
[8.2, 11.1.2, 15.1.2参照]

(解説)

9.1.1 出血性病変又は出血傾向を有する患者への本剤の投与については、用法及び用量を設定しているが、高度な出血症状を有する患者の場合においては、出血症状を助長するおそれがあることから、十分な注意が必要である。

9.1.2 ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)の既往歴のある患者では、本剤を投与することにより再び HIT が発現するおそれがあることから、十分な注意が必要である。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害又はそ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。肝障害を助長するおそれがある。

(解説)

本剤投与により ALT、AST の上昇等肝機能に影響を及ぼすことが、ラット13週亜急性毒性試験及び国内臨床試験において認められたことから、十分な注意が必要である。「VIII. 8. (2)その他の副作用」、「IX. 2. (2)反復投与毒性試験」の項参照。

なお、類薬であるヘパリンナトリウム等において、「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。」と注意喚起されている。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(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投与しないこと。動物実験(ラット、ウサギ)で本剤を妊娠前から妊娠後期に高用量(360mg/kg)投与した群で、雌雄の繁殖能力への影響、生存児の骨化遅延、骨格変異や形態観察の異常等、母体及び胎児の死亡が認められた¹⁻⁴⁾。[2.2参照]

(解説)

「IX. 2. (5)生殖発生毒性試験」の項参照

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)で、母乳中へ移行することが確認されている⁵⁾。

(解説)

授乳婦に関しては、国内臨床試験での使用例はなく、非臨床試験結果を考慮して設定した動物実験(ラット)で、乳汁意中への移行が認められている。「VII. 5. (3)乳汁への移行性」の項参照。

(7) 小児等

9.7 小児等

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。

(解説)

これまでに、小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下している。

(解説)

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多い。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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。
サリチル酸誘導体 アスピリン等		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。
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 ジピリダモール チクロピジン塩酸塩等		
非ステロイド性消炎剤		本剤の抗凝固作用と血小板機能阻害作用により、出血の危険性が增大する。
糖質副腎皮質ホルモン剤		副腎皮質ホルモン剤の消化器系の副作用により、出血の危険性が增大する可能性がある。
デキストラン		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	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。

(解説)

本剤は抗凝固剤であるため、他の抗凝固剤、血小板凝集抑制作用を有する薬剤等と併用することにより、抗凝固作用が変動(増強又は減弱)するおそれがある。他の薬剤との相互作用は、可能な全ての組合せについて検討されているわけではないため、抗凝固療法施行中に新たに他剤を併用したり、休薬する場合には、凝固能の変動に注意すること。

- ・「スガマデクスナトリウム」4 mg/kg と抗凝固剤を併用している症例で、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¹⁹⁾。(海外文献)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)

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 血小板減少(頻度不明)

ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)等の著明な血小板減少があらわれることがある。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。[8.2, 9.1.2, 15.1.2参照]

(解説)

11.1.1 ヘパリン投与によるアナフィラキシーショック等の症例報告がある。一般にアナフィラキシーは初期症状として口唇や手足のしびれ感、四肢冷感、心悸亢進、胸部苦悶感、喉頭部違和感、悪心、嘔吐、腹痛等を認めることがあり、臨床所見として全身の潮紅、蕁麻疹、嘎声や喘鳴、下痢等が比較的多く認められ、重篤な場合には呼吸困難、意識消失、血圧低下等のショック症状を呈する。本剤投与中に初期症状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 ヘパリン投与により HIT を伴う血小板減少・血栓症が生じた症例報告がある。本剤投与後は血小板数を測定し、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) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	頻度不明
血液	点状出血、貧血	鼻出血
過敏症		そう痒感、発疹
皮膚		脱毛、白斑、出血性壊死
肝臓	AST上昇、ALT上昇、Al-P上昇、LDH上昇	
長期投与		骨粗鬆症、低アルドステロン症
その他	胸部圧迫感、両頬のつっぱり感、頭痛、動悸	

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

副作用一覧表(再審査終了まで)

	承認時迄の調査	使用成績調査	合計
調査症例数	447	3,120	3,567
副作用等の発現症例数	5	22	27
副作用等の発現件数	7	24	31
副作用等の発現症例率	1.12%	0.71%	0.76%
副作用名	発現症例(件数)率(%)		
中枢・末梢神経系障害	2 (0.45)	1 (0.03)	3 (0.08)
顔面硬直	1 (0.22)	-	1 (0.03)
頭痛	1 (0.22)	1 (0.03)	2 (0.06)
自律神経系障害	1 (0.22)	1 (0.03)	2 (0.06)
動悸	1 (0.22)	1 (0.03)	2 (0.06)
消化管障害	-	4 (0.13)	4 (0.11)
消化管出血	-	2 (0.06)	2 (0.06)
嘔気	-	1 (0.03)	1 (0.03)
口唇腫脹	-	1 (0.03)	1 (0.03)
心・血管障害	-	1 (0.03)	1 (0.03)
血圧低下	-	1 (0.03)	1 (0.03)
血管(心臓外)障害	1 (0.22)	3 (0.10)	4 (0.11)
シャントの閉塞	1 (0.22)	3 (0.10)	4 (0.11)
赤血球障害	-	6 (0.19)	6 (0.17)
貧血	-	6 (0.19)	6 (0.17)
白血球・網内系障害	-	1 (0.03)	1 (0.03)
白血球減少(症)	-	1 (0.03)	1 (0.03)
血小板・出血凝血障害	1 (0.22)	5 (0.16)	6 (0.17)
血小板減少(症)	-	2 (0.06)	2 (0.06)
点状出血	1 (0.22)	1 (0.03)	2 (0.06)
鼻出血	-	1 (0.03)	1 (0.03)
皮下出血	-	1 (0.03)	1 (0.03)
一般的全身障害	2 (0.45)	2 (0.06)	4 (0.11)
胸部圧迫感	2 (0.45)	2 (0.06)	4 (0.11)

注1: 器官別大分類は副作用発現症例数(副作用発現症例率)を示す。

注2: 基本語または慣用語は副作用発現件数(副作用発現件数率)を示す

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

使用成績調査の背景別安全性解析結果

副作用の種類		発現数	発現頻度	χ^2 検定 (p 値)
性別	男性	10/1,778 例	0.56%	0.273
	女性	12/1,342 例	0.89%	
年齢	～ 39 歳	0/172 例	0.00%	0.819
	40 歳 ～ 49 歳	3/377 例	0.80%	
	50 歳 ～ 59 歳	6/766 例	0.78%	
	60 歳 ～ 69 歳	5/925 例	0.54%	
	70 歳 ～	8/880 例	0.91%	
原疾患① (出血性のみ)	急性腎不全	0/1 例	0.00%	0.940
	慢性腎不全	10/1,793 例	0.56%	
	不明・未記載	1/5 例	20.00%	
原疾患②	慢性腎炎(慢性糸球体腎炎)	13/1,437 例	0.90%	0.681
	糖尿病性腎症	8/1,173 例	0.68%	
	腎硬化症	0/151 例	0.00%	
	多発性嚢胞腎	0/111 例	0.00%	
	慢性腎盂腎炎	0/29 例	0.00%	
	その他	1/226 例	0.44%	
	不明・未記載	0/4 例	0.00%	
合併症	あり	20/2,618 例	0.76%	0.373
	なし	2/500 例	0.40%	
	不明・未記載	0/2 例	0.00%	
併用薬	あり	22/3,103 例	0.71%	0.728
	なし	0/1,793 例	0.00%	
透析歴	～ 23 ヶ月	4/882 例	0.45%	0.757
	24 ～ 47 ヶ月	4/626 例	0.64%	
	48 ～ 71 ヶ月	5/441 例	1.13%	
	72 ～ 95 ヶ月	3/297 例	1.01%	
	95 ～ 119 ヶ月	2/214 例	0.93%	
	120 ヶ月 ～	4/656 例	0.61%	
不明・未記載	0/4 例	0.00%		
投与方法	単回投与	6/677 例	0.89%	0.780
	持続投与	16/2,428 例	0.66%	
	その他	0/15 例	0.00%	

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

本剤を過量投与した場合、出血性の合併症を引き起こすことがある。

13.2 処置

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。プロタミン硫酸塩1.2mg は本剤の100単位の効果を抑制する。(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。)

(解説)

本剤は血液凝固阻止剤であり、過量投与により生じた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、プロタミン硫酸を投与する。本剤 100 単位を中和するプロタミン硫酸塩は 1.2mg である。

11. 適用上の注意

ローヘパ[®]透析用100単位/mL シリンジ20mL

ローヘパ[®]透析用150単位/mL シリンジ20mL

ローヘパ[®]透析用200単位/mL シリンジ20mL

14. 適用上の注意

14.1 全般的な注意

使用時には、以下の点に注意すること。

- ・感染に対する配慮をすること。
- ・シリンジが破損するおそれがあるので、シリンジを鉗子等で叩くなど、強い衝撃を避けること。特に低温下ではシリンジが破損しやすいので注意すること。
- ・押子(プランジャー)が外れたり、ガスケットが変形し薬液が漏出するおそれがあるので押子のみを持たないこと。
- ・押子を反時計回りに回転させると接続に緩みが生じ、ガスケットから押子が外れるおそれがあるので、押子を反時計回りに回転させないこと。
- ・押子を引かないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 使用に際しては、ブリスター包装を開封口からゆっくり開け、外筒(バレル)を持って取り出すこと。

14.2.2 押子の緩みがないか確認すること。緩みが認められた場合は、押子を時計回りに回転させ締め直すこと。

14.2.3 シリンジ先端のキャップをゆっくり回転させながら外し、シリンジ内の空気を除去した後、血液回路等に確実に接続すること。キャップを外した後は、筒先に触れないこと。

14.2.4 シリンジポンプを用いて投与する場合は、以下の点に注意すること。

- ・シリンジポンプに確実にセットすること。本品の押子とガスケットはネジ式構造により接続されているため、正しくセットされていない場合、サイフォニング(自然落下による急速注入)や逆流が起こるおそれがある。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

・血液ポンプの上流に本剤注入ラインを設置する等極端な陰圧がかかる状態にしないこと。ガasketが押子から外れたり、シリンジポンプから押子が外れた場合、本剤が急速注入されるおそれがある。

14.2.5 本剤は保存剤を含有しないので、開封後は速やかに使用すること。

14.3 薬剤投与後の注意

14.3.1 開封後の使用は1回限りとし、使用後の残液はシリンジとともに速やかに廃棄すること。

14.3.2 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。

14.4 透析器に関する注意

本剤は、ヘモファン膜へ吸着することにより、抗凝固活性が低下するおそれがある。[16.8.1参照]

ローヘパ[®]透析用500単位/mLバイアル10mL

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

本剤は保存剤を含有しないので、開封後は速やかに使用し、分割使用は避けること。

14.2 薬剤投与後の注意

14.2.1 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。

14.2.2 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。

14.3 透析器に関する注意

本剤は、ヘモファン膜へ吸着することにより、抗凝固活性が低下するおそれがある。[16.8.1参照]

(解説)

14.4(シリンジ製剤)、14.3(バイアル製剤)「VII. 9. 透析などによる除去率」の項参照

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 類薬との互換性

本剤は未分画ヘパリンや他の低分子量ヘパリンと製造工程、分子量の分布が異なり、同一単位(抗第Xa因子活性)でも他のヘパリン類とは必ずしも互換性がないため、投与量の設定の際には本剤の用法・用量に従うこと。

15.1.2 ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)

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、重篤な血栓症(脳梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症等)を伴うことがある。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。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。[8.2, 9.1.2, 11.1.2参照]

(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

静脈内投与急性毒性試験結果²⁰⁾

動物種	投与経路	性	LD ₅₀ 値 (mg/kg)
マウス (雄雌各 10 匹)	静脈内	雄	2,269
		雌	2,134
ラット (雄雌各 10 匹)	静脈内	雄	2,252
		雌	2,211

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験結果²¹⁻²⁴⁾

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無影響量 (mg/kg/日)
ラット	13 週間 ²¹⁾	静脈内	12.5、25、50、100	12.5 未満
	52 週間 ²²⁾		0.5、2.5、12.5	0.5
イヌ	13 週間 ²³⁾	静脈内	10、36、126、440	10
	52 週間 ²⁴⁾		4、12、36	4

ラット:13週間投与試験では50mg/kg/日群に、52週間投与試験では12.5mg/kg/日群に出血による死亡例がみられた。血液検査では、各試験の高用量群に共通して、赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の低下を認めた。病理組織学的検査では肝臓、脾臓、腎臓重量の増加、肝細胞の萎縮等の変化が認められた。これらの変化は対照のヘパリンナトリウム投与でも認められており、変化の程度に差がみられるものの質的な差異はないとみられた^{21,22)}。

イヌ:13週間投与試験では、440mg/kg/日群において出血による死亡例がみられ、各試験の高用量群(36、126、440mg/kg/日)で体重増加が抑制された。血液検査では、13週間投与試験の高用量群(126、440mg/kg/日)で赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値の低下がみられた。病理組織学的検査では、13週間投与試験で肝細胞の萎縮、腎尿管上皮細胞変性等の変化が認められた^{23,24)}。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(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

親動物では、ラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験(Seg. I)の最高用量群(360 mg/kg/日群)で、雌雄の繁殖能力に影響が認められた²⁵⁾。

胎児の観察では、ラットの Seg. I 試験の最高用量群(360 mg/kg/日群)で、胎盤重量の増加、骨化遅延及び骨格変異が認められ、また、胎児器官形成期投与試験のラットの最高用量群で、生死及び形態観察に影響が認められた²⁶⁾。

ウサギの最高用量群(360 mg/kg/日群)で、生死、体重、内部器官、骨格観察に影響が認められたが、これらの影響は、投与中親動物が死亡するほどの大量を投与したことにより生じた変化であると考えられた²⁷⁾。

生殖発生試験結果²⁵⁻²⁸⁾

生殖・発生毒性	動物種	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無影響量(mg/kg/日)	
				親動物	胎児・出生児
妊娠前及び妊娠初期 投与試験	ラット ²⁵⁾	静脈内	14.4、72、360	14.4	72
胎児器官形成期 投与試験	ラット ²⁶⁾	静脈内	14.4、72、360	14.4	72
	ウサギ ²⁷⁾		14.4、72、360	14.4	72
周産期及び授乳期 投与試験	ラット ²⁸⁾	静脈内	14.4、72、360	72	14.4

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

抗原性試験

モルモット及びマウスにおける試験において、本剤の特異抗体の産生は認められなかった²⁹⁾。

変異原性試験

復帰突然変異試験、染色体異常試験及び小核試験において、本剤は陰性を示し、変異原性は認められなかった³⁰⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤: ローヘパ®透析用 100 単位/mL シリンジ 20mL 生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}

ローヘパ®透析用 150 単位/mL シリンジ 20mL 生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}

ローヘパ®透析用 200 単位/mL シリンジ 20mL 生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}

ローヘパ®透析用 500 単位/mL バイアル 10mL 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: パルナパリンナトリウム 生物由来成分

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

ローヘパ®透析用100単位/mL シリンジ20mL

ローヘパ®透析用150単位/mL シリンジ20mL

ローヘパ®透析用200単位/mL シリンジ20mL

20. 取扱い上の注意

20.1 ブリスター包装は使用直前まで開封しないこと。

20.2 以下の場合には使用しないこと。

- ・ブリスター包装が破損している場合。
- ・シリンジから薬液が漏れている場合。
- ・性状その他薬液に異状が認められる場合。
- ・シリンジに破損等の異状が認められる場合。
- ・シリンジ先端のキャップが外れている場合。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド: なし

くすりのしおり: なし

X. 管理的事項に関する項目

6. 同一成分・同効薬

同一成分: パルナパリン Na 透析用100単位/mL シリンジ20mL「フソー」、150単位/mL シリンジ20mL「フソー」、
200単位/mL シリンジ20 mL「フソー」(扶桑=ILS)

パルナパリン Na 透析用500単位/mL バイアル10mL「ILS」(ILS)

同効薬: ダルテパリンナトリウム、エノキサパリンナトリウム、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム

7. 国際誕生年月日

1993年2月16日 「イタリア」

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

ローヘパ®透析用100単位/mL シリンジ20mL

ローヘパ®透析用150単位/mL シリンジ20mL

ローヘパ®透析用200単位/mL シリンジ20mL

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
旧販売名 ローヘパ®100単位/mL シリンジ20mL ローヘパ®150単位/mL シリンジ20mL ローヘパ®200単位/mL シリンジ20mL	2006年3月1日	21800AMZ10137000 21800AMZ10138000 21800AMZ10139000	2006年6月9日	2006年9月
販売名変更 ローヘパ®透析用100単位/mL シリンジ20mL ローヘパ®透析用150単位/mL シリンジ20mL ローヘパ®透析用200単位/mL シリンジ20mL	2009年4月15日 (代替新規承認)	22100AMX00616000 22100AMX00615000 22100AMX00617000	2009年9月25日	2009年9月25日

ローヘパ®透析用500単位/mL バイアル10mL

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
旧販売名 ローヘパ®注500	1994年10月5日	(06AM)第1442号	1996年9月6日	1996年11月21日
販売名変更 ローヘパ®透析用500単位/mL バイアル10mL	2009年6月19日 (代替新規承認)	22100AMX00936000	2009年9月25日	2009年9月25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

効能追加年月日: 2001年12月14日

追加された効能: 血液体外循環時の灌流血液の凝固防止(血液透析ろ過・血液ろ過)

X. 管理的事項に関する項目

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日:2007年10月3日

内容:薬事法(昭和35年法律第145号)第14条第2項第3号イ～ハのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

血液体外循環時の灌流血液の凝固防止(血液透析)

6年:1994年10月5日～2000年10月4日

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	レセプト電算処理 システム用コード
ローヘパ [®] 透析用 100 単位/mL シリンジ 20mL	3334404G1039	3334404G1039	117280502	621728001
ローヘパ [®] 透析用 150 単位/mL シリンジ 20mL	3334404G2035	3334404G2035	117281202	621728101
ローヘパ [®] 透析用 200 単位/mL シリンジ 20mL	3334404G3031	3334404G3031	117282902	621728201
ローヘパ [®] 透析用 500 単位/mL バイアル 10mL	3334404A1060	3334404A1060	115152702	621515201

14. 保険給付上の注意

特になし

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 杉山隆之, 他.: 日薬理誌. 1991;98, 301-310
- 2) Sugiyama T, et al.: 医薬品研究. 1993;24(10):1061-1069
- 3) 金森直明, 他.: 薬理と治療. 1990;18(6):2187-2197
- 4) 風間睦美, 他.: 臨床評価. 1990;18(1):71-93
- 5) 風間睦美, 他.: 臨床評価. 1990;18(1):95-119
- 6) 越川昭三, 他.: 腎と透析. 1990;29(5):817-835
- 7) 越川昭三, 他.: 薬理と治療. 1991;19(6):2355-2379
- 8) 越川昭三, 他.: 薬理と治療. 1991;19(9):3683-3710
- 9) 越川昭三, 他.: 薬理と治療. 1991;19(9):3711-3733
- 10) 吉本 忍, 他.: 臨床透析. 1991;7(9):1301-1308
- 11) 赤垣洋二, 他.: 腎と透析. 1992;32(1):119-128
- 12) 越川昭三, 他.: 臨床評価. 1991;19(9):491-540
- 13) 越川昭三, 他.: 臨床評価. 1991;19(9):541-571
- 14) 越川昭三, 他.: 腎と透析. 1992;32(2):319-335
- 15) 社内資料: 一般臨床試験(非出血性)(2001年12月14日承認事項一部変更承認、資料概要)
- 16) 社内資料: 一般臨床試験(出血性)(2001年12月14日承認事項一部変更承認、資料概要)
- 17) 杉山隆之, 他.: 医薬品研究. 1992;23(1): 9-32
- 18) 社内資料: 各種透析膜への吸着性への検討(2001年12月14日承認事項一部変更承認、資料概要)
- 19) Rahe-Meyer N, et al: Anesthesiology 2014;121(5):969-977 (PMID:25208233)
- 20) 森 昭, 他.: 薬理と治療. 1992;20(Suppl):5-9
- 21) 西村信雄, 他.: 薬理と治療. 1992;20(Suppl):27-53
- 22) 岡崎修三, 他.: 薬理と治療. 1992;20(Suppl):135-186
- 23) 山手丈至, 他.: 薬理と治療. 1992;20(Suppl):55-133
- 24) 山手丈至, 他.: 薬理と治療. 1992;20(Suppl):187-279
- 25) 板橋正文, 他.: 薬理と治療. 1992;20(Suppl):281-294
- 26) 板橋正文, 他.: 薬理と治療. 1992;20(Suppl):295-328
- 27) 工藤 悟, 他.: 薬理と治療. 1992;20(Suppl):329-337
- 28) 板橋正文, 他.: 薬理と治療. 1992;20(Suppl):339-358
- 29) 竹本 稔, 他.: 薬理と治療. 1992;20(Suppl):359-366
- 30) 大西瑞男, 他.: 薬理と治療. 1992;20(Suppl):367-375

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

パルナバリンナトリウムを含有する医薬品は、1993年2月16日にイタリア共和国で承認され、主に“FLUXUM®”の商標で販売されている。主要国における剤形、効能・効果は下表の通りである。(2008年11月時点)
注) 同成分を含む医薬品については、ライセンス関係のない企業が販売している。

主要 8 カ国における販売状況

国名	剤形	効能・効果
イタリア共和国*	I, II, III, IV	A, B
中華人民共和国	I, II, III	A, B, C
インド共和国	I, II, III	A, B, D
メキシコ合衆国	I, II, III	A, B, C, D
インドネシア共和国	I, II, III	A, B
大韓民国	I, II, III	A, B
トルコ共和国	I, II, III	A, B
日本	V, VI, VII, VIII	C

* :IBD(国際誕生日)保有国

剤形

- I :プレフィルドシリンジ 3200U 含有
- II :プレフィルドシリンジ 4250U 含有
- III :プレフィルドシリンジ 6400U 含有
- IV :プレフィルドシリンジ 8500U 含有
- V :バイアル 5000U 含有
- VI :プレフィルドシリンジ 2000U 含有
- VII :プレフィルドシリンジ 3000U 含有
- VIII :プレフィルドシリンジ 4000U 含有

効能・効果

- A: 一般外科手術及び整形外科手術時の深部静脈血栓症(DVT)の予防
- B: 血栓性静脈疾患の治療
- C: 血液透析
- D: 不安定狭心症

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

Ⅻ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

該当しない

2. その他の関連資料

その他の説明

ローヘパ[®]透析用100単位/mL シリンジ20mL

ローヘパ[®]透析用150単位/mL シリンジ20mL

ローヘパ[®]透析用200単位/mL シリンジ20mL

シリンジの使用方法

①プリスター包装を開封し、シリンジ本体を持って取り出してください。

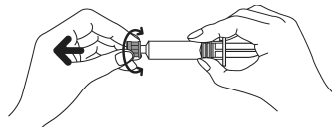
〈注意〉

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

②ゴム栓を回しながら引き抜いてください。

〈注意〉

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



③シリンジ内の空気を除去後、血液回路等に接続し、薬液を注入してください。

〈注意〉

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

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

