

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(1998年9月)に準拠して作成

血液凝固阻止剤

生物由来製品・処方せん医薬品

カプロシン[®]

注2万単位/20mL

注5万単位/50mL

注10万単位/100mL

皮下注2万単位/0.8mL

CAPROCIN[®]

ヘパリンカルシウム注射液

剤形	注射液
規格・含量	注2万単位/20mL : 1バイアル(20mL)中ヘパリンカルシウム20,000ヘパリン単位含有 注5万単位/50mL : 1バイアル(50mL)中ヘパリンカルシウム50,000ヘパリン単位含有 注10万単位/100mL : 1バイアル(100mL)中ヘパリンカルシウム100,000ヘパリン単位含有 皮下注2万単位/0.8mL : 1バイアル(0.8mL)中ヘパリンカルシウム20,000ヘパリン単位含有
一般名	和名 : ヘパリンカルシウム 洋名 : Heparin Calcium
製造・輸入承認年月日	製造販売承認年月日 : 2009年 6月19日
薬価基準収載・発売年月日	薬価基準収載年月日 : 2009年 9月25日 発売年月日 : 1974年 3月 1日
開発・製造・輸入・発売・提携・販売会社名	製造販売元 : 沢井製薬株式会社
担当者の連絡先・電話番号・FAX番号	

本IFは2009年9月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

IF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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者(以下、MRと略す)等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IFと略す)として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

3. IFの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IFは日病薬が策定した「IF記載要領」に従って記載するが、本IF記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価(臨床試験実施による)がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはIFが改訂・発行される。

4. IFの利用にあたって

IF策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてIFの内容を充実させ、IFの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update(医薬品安全対策情報)等により薬剤師等自らが加筆・整備する。そのための参考として、表紙の下段にIF作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全性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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目次

I. 概要に関する項目	1	V. 治療に関する項目	11
1. 開発の経緯	1	1. 効能又は効果	11
2. 製品の特徴及び有用性	1	2. 用法及び用量	11
II. 名称に関する項目	2	3. 臨床成績	12
1. 販売名	2	1) 臨床効果	12
1) 和名	2	2) 臨床薬理試験：忍容性試験	12
2) 洋名	2	3) 探索的試験：用量反応探索試験	12
3) 名称の由来	2	4) 検証的試験	12
2. 一般名	2	(1) 無作為化平行用量反応試験	12
1) 和名(命名法)	2	(2) 比較試験	12
2) 洋名(命名法)	2	(3) 安全性試験	12
3. 構造式又は示性式	2	(4) 患者・病態別試験	12
4. 分子式及び分子量	2	5) 治療的使用	12
1) 分子式	2	(1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験	12
2) 分子量	2	(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	12
5. 化学名(命名法)	3	VI. 薬効薬理に関する項目	13
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	13
7. CAS登録番号	3	2. 薬理作用	13
III. 有効成分に関する項目	4	1) 作用部位・作用機序	13
1. 有効成分の規制区分	4	2) 薬効を裏付ける試験成績	13
2. 物理化学的性質	4	VII. 薬物動態に関する項目	14
1) 外観・性状	4	1. 血中濃度の推移・測定法	14
2) 溶解性	4	1) 治療上有効な血中濃度	14
3) 吸湿性	4	2) 最高血中濃度到達時間	14
4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	4	3) 通常用量での血中濃度	14
5) 酸塩基解離定数	4	4) 中毒症状を発現する血中濃度	15
6) 分配係数	4	2. 薬物速度論的パラメータ	15
7) その他の主な示性値	4	1) 吸収速度定数	15
3. 有効成分の各種条件下における安定性	4	2) バイオアベイラビリティ	15
4. 有効成分の確認試験法	4	3) 消失速度定数	15
5. 有効成分の定量法	5	4) クリアランス	15
IV. 製剤に関する項目(注射剤)	6	5) 分布容積	15
1. 剤形	6	6) 血漿蛋白結合率	15
1) 剤形の区別、規格及び性状	6	3. 吸収	16
2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等	6	4. 分布	16
3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類	6	1) 血液-脳関門通過性	16
2. 製剤の組成	6	2) 胎児への移行性	16
1) 有効成分(活性成分)の含量	6	3) 乳汁中への移行性	16
2) 添加物	6	4) 髄液への移行性	16
3. 注射剤の調製法	6	5) その他の組織への移行性	16
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	5. 代謝	17
5. 溶解後の安定性	9	1) 代謝部位及び代謝経路	17
6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	9	2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種	17
7. 電解質の濃度	9	3) 初回通過効果の有無及びその割合	17
8. 混入する可能性のある夾雑物	9	4) 代謝物の活性の有無及び比率	17
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	9	5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	17
10. 製剤中の有効成分の定量法	10	6. 排泄	17
11. 容器の材質	10	1) 排泄部位	17
12. その他	10	2) 排泄率	17
		3) 排泄速度	17
		7. 透析等による除去率	17
		1) 腹膜透析	17

目次

2) 血液透析	17	容	24
3) 直接血液灌流	17	11. 再審査期間	24
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	18	12. 長期投与の可否	24
1. 警告内容とその理由	18	13. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	25
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	18	14. 保険給付上の注意	25
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	18	XI. 文献	26
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	18	1. 引用文献	26
5. 慎重投与内容とその理由	18	2. その他の参考文献	26
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	18	XII. 参考資料	27
7. 相互作用	19	主な外国での発売状況	27
1) 併用禁忌とその理由	19	XIII. 備考	27
2) 併用注意とその理由	19	その他の関連資料	27
8. 副作用	20		
1) 副作用の概要	20		
2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一 覧	20		
3) 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	20		
4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	20		
9. 高齢者への投与	20		
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	21		
11. 小児等への投与	21		
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	21		
13. 過量投与	21		
14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意す べき必須事項等)	21		
15. その他の注意	21		
16. その他	21		
IX. 非臨床試験に関する項目	22		
1. 一般薬理	22		
2. 毒性	22		
1) 単回投与毒性試験	22		
2) 反復投与毒性試験	22		
3) 生殖発生毒性試験	22		
4) その他の特殊毒性	22		
X. 取扱い上の注意等に関する項目	23		
1. 有効期間又は使用期限	23		
2. 貯法・保存条件	23		
3. 薬剤取扱い上の注意点	23		
4. 包装	23		
5. 同一成分・同効薬	23		
1) 同一成分	23		
2) 同効薬	23		
6. 国際誕生年月日	23		
7. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	23		
8. 薬価基準収載年月日	24		
9. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月 日及びその内容	24		
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内 容	24		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

カプロシン注 2 万単位/20mL・注 5 万単位/50mL・注10万単位/100mL・皮下注 2 万単位/0.8mL は、ヘパリンカルシウムを含有する血液凝固阻止剤である。

ヘパリンカルシウムは、1916年McLeanによって発見された血液凝固阻止作用を有する酸性のムコ多糖類ヘパリンのカルシウム塩である。

カプロシン注 2 万単位/20mL・注 5 万単位/50mL・注 10 万単位/100mL・皮下注 2 万単位/0.8mL は、生体内の生理活性タイプで血液凝固系に直接作用する抗凝血剤である。

1980年 8 月に再評価結果が通知された。(X. -10. 参照)

2005年10月 1 日に日本シエーリング株式会社より承継し、販売を開始した。

また、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」(平成12年 9 月19日付 医薬発第935号)に基づき、2009年 9 月に「カプロシン注」から「カプロシン注 2 万単位/20mL」「カプロシン注 5 万単位/50mL」「カプロシン注10万単位/100mL」に、「カプロシン皮下注用」から「カプロシン皮下注 2 万単位/0.8mL」にそれぞれ名称変更した。

2. 製品の特徴及び有用性

1)分子量 6,000～20,000 の未分画ヘパリン製剤である。

2)ヘパリンナトリウムは体内でCaを捕集してヘパリンカルシウムになって抗凝血作用を示す。ヘパリンカルシウムは体内でCaイオンと置換することなく、より生理的な作用様式での抗凝血作用を現す。

3)カプロシン皮下注 2 万単位/0.8mL は高濃度の皮下注射専用製剤である。

4)本剤には防腐剤が添加されていない。

5)薬理的試験において、作用発現が速く、持続的であったと確認されている。[皮下注 2 万単位/0.8mL]¹⁾

6)重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー様症状、出血、血小板減少、HIT等に伴う血小板減少・血栓症が報告されている(頻度不明)。

また、副作用として、そう痒感、脱毛、AST(GOT)上昇、骨粗鬆症等が報告されている(頻度不明)。

II. 名称に関する項目

II. 名称に関する項目

1. 販売名

1) 和名

- カプロシン注 2 万単位/20mL
- カプロシン注 5 万単位/50mL
- カプロシン注 10 万単位/100mL
- カプロシン皮下注 2 万単位/0.8mL

2) 洋名

CAPROCIN

3) 名称の由来

主成分のヘパリンカルシウムがCa塩であることとプロタミンでヘパリンを中和するところから。

2. 一般名

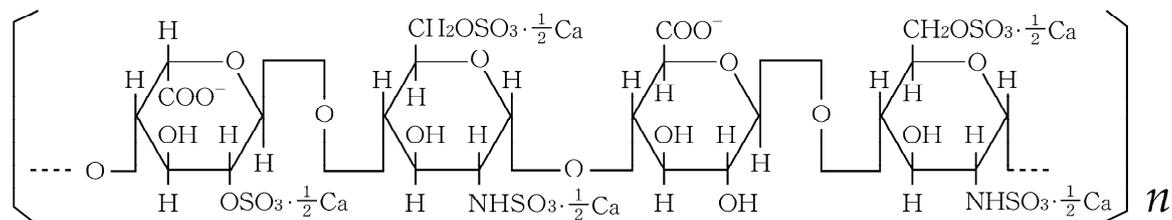
1) 和名(命名法)

ヘパリンカルシウム(JAN)

2) 洋名(命名法)

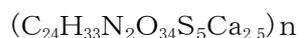
Heparin Calcium(JAN)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

1) 分子式



2) 分子量

6,000~20,000

5. 化学名(命名法)
該当資料なし

6. 慣用名、別名、略号、記号番号
治験番号：MS-4102

7. CAS 登録番号
37270-89-6[Heparin Calcium]
9005-49-6[Heparin]

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分
生物由来製品

2. 物理化学的性質
 - 1) 外観・性状
健康なブタの腸粘膜から得たもので、血液の凝固を遅延する作用がある。
白色～帯灰褐色の粉末で、においはない。

 - 2) 溶解性
水に溶けやすい。

 - 3) 吸湿性
吸湿性はあるが、臨界相対湿度に関する該当資料なし。
乾燥減量：8%以下(0.05g、減圧、60℃、3時間)²⁾

 - 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
旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：+52.5～+52.7
pH：本品 1.0gに水 100mLを加えて溶かした液のpHは6.0～8.0である。²⁾

3. 有効成分の各種条件下における安定性
該当資料なし

4. 有効成分の確認試験法
局外規「ヘパリンカルシウム」の確認試験に準ずる。

5. 有効成分の定量法
局外規「ヘパリンカルシウム」の定量法に準ずる。

IV. 製剤に関する項目(注射剤)

IV. 製剤に関する項目(注射剤)

1. 剤形

1) 剤形の区別、規格及び性状

品名	カプロシン注 2万単位/20mL	カプロシン注 5万単位/50mL	カプロシン注 10万単位/100mL	カプロシン皮下注 2万単位/0.8mL
有効成分	ヘパリンカルシウム 備考：ブタの腸粘膜由来			
含量	1バイアル (20mL)中 20,000 ヘパリン単位	1バイアル (50mL)中 50,000 ヘパリン単位	1バイアル (100mL)中 100,000 ヘパリン単位	1バイアル (0.8mL)中 20,000 ヘパリン単位
剤形・性状	無色～淡黄色澄明な注射液			

2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

●カプロシン注 2万単位/20mL・注 5万単位/50mL・注 10万単位/100mL

pH：6.0～7.5

浸透圧比：約 1 (日局生理食塩液に対する比)

●カプロシン皮下注 2万単位/0.8mL

pH：6.0～7.5

浸透圧比：約 0.2 (日局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

IV. -1. -1) 参照

2) 添加物

品名	カプロシン注 2万単位/20mL	カプロシン注 5万単位/50mL	カプロシン注 10万単位/100mL	カプロシン皮下注 2万単位/0.8mL
添加物	生理食塩液 pH調節剤(水酸化カルシウム、塩酸) 適量			pH調節剤 (水酸化カルシウム、 塩酸) 適量

本剤には防腐剤は一切使用していない。

3. 注射剤の調製法

本剤には防腐剤を使用していないので雑菌の混入などに注意すること。

IV. -6. 参照

4. 製剤の各種条件下における安定性

●カプロシン注2万単位/20mL

バイアル品の安定性(長期保存試験)

カプロシン注2万単位/20mL(ガラスバイアルに充てんしたもの)について、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。³⁾

保存条件	イニシャル	室温・遮光 3年
性状	無色澄明の注射液であった	同左
pH	6.5	6.3
定量試験*	103.0	103.2

※：表示量に対する含有率(%)

●カプロシン注5万単位/50mL

1)バイアル品の安定性(長期保存試験)

カプロシン注5万単位/50mL(ガラスバイアルに充てんしたもの)について、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。³⁾

保存条件	イニシャル	室温・遮光 3年
性状	無色澄明の注射液であった	同左
pH	6.3	6.2
定量試験*	101.1	101.5

※：表示量に対する含有率(%)

2)バイアル品の安定性(参考)

カプロシン注5万単位/50mL(ガラスバイアルに充てんしたもの)について、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。⁴⁾

保存条件	イニシャル	室温・遮光 12ヵ月	室温・散光 3ヵ月	40℃・遮光 3ヵ月
性状	無色澄明の注射液であった	同左	同左	同左
不溶性異物検査	不溶性異物を認めなかった	同左	同左	同左
pH	6.6	6.6	6.6	6.6
無菌試験	菌の発育を認めなかった	同左	同左	同左
発熱性物質試験	陰性であった	同左	同左	同左
定量試験*	100.8	101.0	100.3	100.3

※：表示量に対する含有率(%)

●カプロシン注10万単位/100mL

1)バイアル品の安定性(長期保存試験)

カプロシン注10万単位/100mL(ガラスバイアルに充てんしたもの)について、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。³⁾

IV. 製剤に関する項目(注射剤)

保存条件	イニシャル	室温・遮光 3年
性状	無色澄明の注射液であった	同左
pH	6.1	6.1
定量試験*	102.1	102.3

※：表示量に対する含有率(%)

2) バイアル品の安定性(参考)

カプロシン注10万単位/100mL(ガラスバイアルに充てんしたもの)について、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。⁴⁾

保存条件	イニシャル	室温・遮光 12ヵ月	室温・散光 3ヵ月	40°C・遮光 3ヵ月
性状	無色澄明の注射液であった	同左	同左	同左
不溶性異物検査	不溶性異物を認めなかった	同左	同左	同左
pH	6.4	6.5	6.4	6.5
無菌試験	菌の発育を認めなかった	同左	同左	同左
発熱性物質試験	陰性であった	同左	同左	同左
定量試験*	100.2	100.4	100.0	99.9

※：表示量に対する含有率(%)

●カプロシン皮下注2万単位/0.8mL

1) バイアル品の安定性(長期保存試験)

カプロシン皮下注2万単位/0.8mL(ガラスバイアルに充てんしたもの)について、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。⁵⁾

保存条件	イニシャル	室温・遮光 3年
性状	淡黄色澄明の注射液であった	同左
pH	6.8	6.5
定量試験*	99.6	101.2

※：表示量に対する含有率(%)

2) バイアル品の安定性(光安定性試験)

カプロシン皮下注2万単位/0.8mL(ガラスバイアルに充てんしたもの)について、光安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。⁶⁾

保存条件	イニシャル	総照射量 30万lx・hr	総照射量 60万lx・hr	総照射量 120万lx・hr
性状	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明
pH	7.1	7.0	6.9	6.8
無菌試験	菌の発育を認めなかった	—	—	同左
不溶性異物検査	不溶性異物を認めなかった	同左	同左	同左
不溶性微粒子試験	不溶性微粒子は限度内であり、規格に適合	同左	同左	同左
定量試験*	101	—	101	103

※：表示量に対する含有率(%)

3) バイアル品の安定性(参考)

カプロシン皮下注2万単位/0.8mL(ガラスバイアルに充てんしたもの)について、安定性試験を行った。その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。⁷⁾

保存条件	イニシャル	室温・遮光 3ヵ月	20°C・遮光 3ヵ月	40°C・遮光 3ヵ月
性状	淡黄色澄明の注射液であった	同左	同左	同左
不溶性異物検査	不溶性異物を認めなかった	同左	同左	同左
pH	6.75	6.68	6.64	6.66
遊離カルシウム	検出されなかった	同左	同左	同左
定量試験※	100.0	100.7	101.0	100.6

※：表示量に対する含有率(%)

5. 溶解後の安定性

希釈後の安定性(参考)

カプロシン注5万単位/50mL又はカプロシン注10万単位/100mLに生理食塩液を10mL添加した後、室温の保存条件下で2週間保存し、希釈後の安定性試験を行った。

その結果、希釈後2週間は性状、pH、含量に変化はなかった。⁸⁾

保存条件	カプロシン注5万単位/50mL		カプロシン注10万単位/100mL	
	イニシャル	2週間後	イニシャル	2週間後
性状	無色澄明	同左	無色澄明	同左
pH	6.4	6.5	6.5	6.6
ヘパリン単位 (u/mL)	339	347	512	517

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

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⁹⁾ので混注は避けること。またアルギン酸塩、クエン酸塩、リン酸塩、硫酸塩、炭酸塩などとは難溶性の塩をつくるため濁る。その他、多くの有機酸塩とも配合変化を起こしやすい。

7. 電解質の濃度

Ca：33mEq/L(カプロシン注2万単位/20mL・注5万単位/50mL・注10万単位/100mL)

8. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

本品にアンモニア試液および炭酸アンモニウム試液を加えるとき白色の沈澱を生じる。

IV. 製剤に関する項目(注射剤)

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「ヘパリンナトリウム注射液」の定量法に準ずる。(吸光度測定法)

11. 容器の材質

バイアル：無色透明のガラス

キャップ：ポリプロピレン、アルミニウム

ゴム栓：ゴム

12. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

●カプロシン注 2万単位/20mL・注 5万単位/50mL・注 10万単位/100mL

血液体外循環時における灌流血液の凝固防止(人工腎臓及び人工心肺等)

汎発性血管内血液凝固症候群の治療

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

●カプロシン皮下注 2万単位/0.8mL

汎発性血管内血液凝固症候群の治療

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. 用法及び用量

本剤は通常下記の各投与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。

●カプロシン注 2万単位/20mL・注 5万単位/50mL・注 10万単位/100mL

体外循環時(血液透析・人工心肺)における使用法

1)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、又は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。

2)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、更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。

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又は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又は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。

V. 治療に関する項目

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。

●カプロシン皮下注 2万単位/0.8mL

初回に15,000～20,000単位、続いて維持量として1回10,000～15,000単位を1日2回、12時間間隔で皮下注射する。

手術後又は心筋梗塞等に続発する静脈血栓症の予防には、5,000単位を12時間ごとに7～10日間皮下注射する。

3. 臨床成績

1) 臨床効果

該当資料なし

2) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

3) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

4) 検証的試験

(1) 無作為化平行用量反応試験

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

5) 治療的使用

(1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

該当資料なし

(2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

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

ヘパリンナトリウム、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、エノキサパリンナトリウム

2. 薬理作用

1) 作用部位・作用機序

血液凝固阻止作用

1) ヘパリンはO-及びN-硫酸基を持ったムコ多糖類で、その強い陰イオン活性によって蛋白質と反応し、抗凝血作用をあらわす。

2) ヘパリンは、ヘパリンCo-factor (Antithrombin III) と結合することにより、種々の活性化凝固因子(トロンビン、Xa、IXa、XIa、XIIa) に対する阻害作用を促進して抗凝血作用を発揮する。

以上の主作用により抗血栓作用を発揮する。^{10)~14)}

2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ラットにおける血液凝固能の経時的変化¹⁾

ラット(Wistar系、雄性、8週齢)にカプロシン皮下注2万単位/0.8mLを皮下投与し、血液凝固能の経時的変化を検討した。

その結果、投与2時間後からACT(activated clotting time)及びAPTT(activated partial thromboplastin time)が延長し、10時間後まで持続した。

2) ラット光増感反応誘発静脈血栓モデルにおける影響¹⁾

ラット(Wistar系、雄性、8週齢)を用いて、ローズベンガルによる光増感反応誘発静脈血栓モデルを作成し、カプロシン皮下注2万単位/0.8mLによる抗血栓作用を検討した。

その結果、カプロシン皮下注2万単位/0.8mL投与4時間後には血流の回復が認められ、以後10時間後まで作用が持続した。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

2) 最高血中濃度到達時間

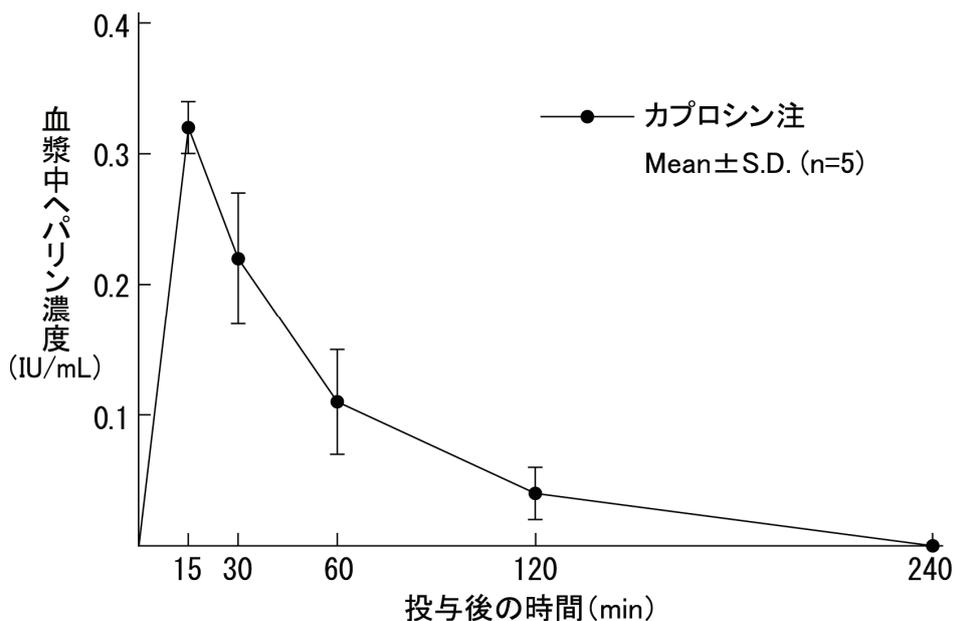
VII. -1. -3) 参照

3) 通常用量での血中濃度

●カプロシン注 2万単位/20mL・注 5万単位/50mL・注 10万単位/100mL¹⁵⁾

採血時点	0、15、30、60、120、24min
測定方法	トロンビン滴定法
試験製剤	カプロシン注 2万単位/20mL・5万単位/50mL・10万単位/100mL

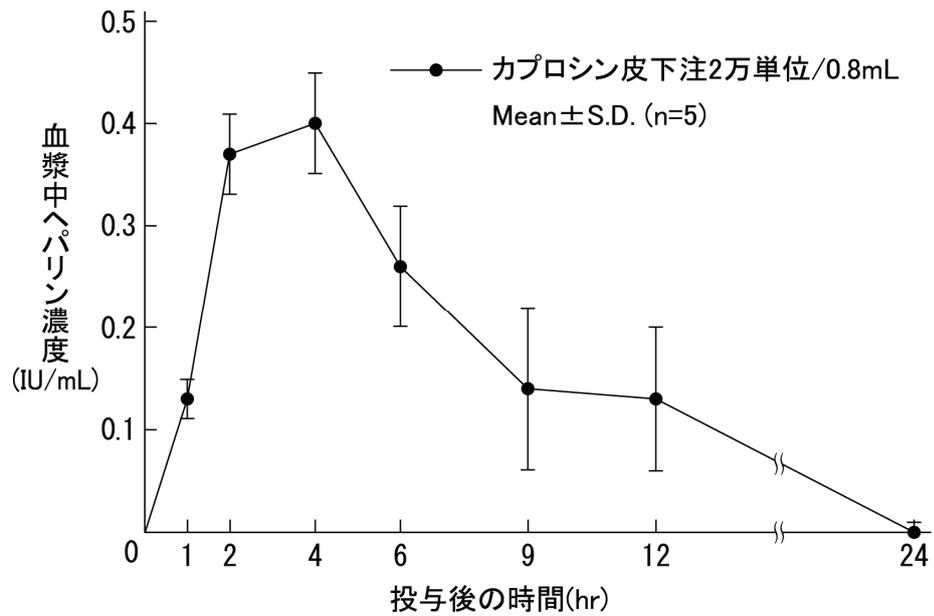
健康成人にカプロシン注を35単位/kg静注した場合、血漿中ヘパリン濃度は15分後に最高に達し、2時間後にはほぼ前値に復した。



●カプロシン皮下注 2万単位/0.8mL¹⁶⁾

採血時点	0、1、2、4、6、9、12、24hr
測定方法	トロンビン滴定法
試験製剤	カプロシン皮下注 2万単位/0.8mL

健康成人にカプロシン皮下注を250単位/kg腹部に皮下注射した場合、血漿中ヘパリン濃度は4時間後に最高に達し、12時間後にも認められ、24時間後には前値に復した。



血漿中濃度は、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

1) 吸収速度定数

該当資料なし

2) バイオアベイラビリティ

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) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

3. 吸収

経口では何ら作用を示さず、筋注、皮下注でよく吸収される。また、血漿中に存在し、血球にとりこまれることはない。

4. 分布

1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

2) 胎児への移行性

血液-胎盤関門通過性：通過しない。

分娩直前のモルモットに 100~2,000 単位及びヒトに 1,500~5,000 単位を静脈内投与した結果、胎児及び新生児に対するヘパリンによる抗凝血作用の影響は認められなかった。

3) 乳汁中への移行性

移行しない。

4) 髄液への移行性

該当資料なし

5) その他の組織への移行性

<参考>

⁴⁵Ca-ヘパリンカルシウムをラットに静注後の放射活性でみると、投与後約 30 分でピークを示し、肺、皮膚、腎等で活性が高い。

³⁵S-ヘパリンカルシウムの場合はピークはより早く、腎、肺、胃等で活性が高い。

Distribution of radioactivity in tissues of rats after intravenous injection of ⁴⁵Ca-heparin calcium

Tissue	Radioactivity in tissue (cpm/g)					
	10min.	30min.	1hr.	3hr.	6hr.	24hr.
Blood	15,300*	23,000	11,300	2,800	2,000	600
Lung	14,500	21,100	11,000	3,900	1,400	400
Liver	7,400	11,400	6,000	1,900	400	200
Kidney	13,000	18,500	8,800	2,300	1,000	100
Adrenal	8,700	15,800	4,900	0	0	0
Spleen	7,000	9,300	4,800	1,500	300	200
Heart	8,300	10,400	5,100	1,300	500	100
Stomach	8,700	15,400	8,500	3,500	1,500	600
Small intestine	8,400	11,900	6,600	2,300	1,200	700
Muscle	4,300	6,200	5,500	3,500	2,000	400
Brain	300	1,100	900	800	500	500
Skin	15,200	20,500	11,400	3,300	2,300	800
Adipose	500	900	800	100	0	0

※ cpm/ml

Each value indicates the mean of three animals.

5. 代謝

1) 代謝部位及び代謝経路

ヘパリンは肝臓でヘパリナーゼによって代謝されウロヘパリンとなり尿中より排泄される。ヘパリンを大量に静注した場合は、50%まで未変化体として排泄される。全血凝固時間を2倍に延長する程度の投与においては、体内処理されるため、ヘパリンおよびウロヘパリンの排泄はみられない。ヘパリンは尿中に排泄され、糞便中には排泄されない。腎の排泄閾値はウロヘパリンで血漿濃度 $40 \mu\text{g/mL}$ 、ヘパリンで $150 \mu\text{g/mL}$ である。

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

6. 排泄

1) 排泄部位

腎臓

2) 排泄率

該当資料なし

3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

透析によっては除去されない。

1) 腹膜透析

該当資料なし

2) 血液透析

該当資料なし

3) 直接血液灌流

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
該当項目なし

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

(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、ときには致死的になるおそれがある。]
- 6) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 7) ヘパリン起因性血小板減少症(HIT: heparin-induced thrombocytopenia)の既往歴のある患者[HITが発現しやすいと考えられる。](「重要な基本的注意」の項5)、「その他の注意」の項3)参照)

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由.....
該当項目なし

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由.....
該当項目なし

5. 慎重投与内容とその理由
該当項目なし

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)本剤の抗凝血作用を急速に中和する必要の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。[注2万単位/20mL・注5万単位/50mL・注10万単位/100mLのみ])
- 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、適切な処置を行うこと。¹⁷⁾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。「その他の注意」の項3)参照)

7. 相互作用

他の薬剤との相互作用は、可能なすべての組合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

該当項目なし

2)併用注意とその理由

(併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝血剤	本剤の作用が出血傾向を増強するおそれがある。	本剤の抗凝血作用と血液凝固因子の生合成阻害作用により相加的に出血傾向が増強される。
血栓溶解剤 ウロキナーゼ t-PA製剤 等		本剤の抗凝血作用とフィブリン溶解作用により相加的に出血傾向が増強される。
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン ジピリダモール チクロピジン塩酸塩 等		本剤の抗凝血作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。
テトラサイクリン系抗生物質 強心配糖体 ジギタリス製剤 ニトログリセリン製剤	本剤の作用が減弱することがある。	

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

8. 副作用

1) 副作用の概要^{17)~19)}

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。

1) 重大な副作用(頻度不明)

- (1) **ショック、アナフィラキシー様症状**：ショック、アナフィラキシー様症状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) **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。

2) その他の副作用

下記の副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

[カプロシン注 2万単位/20mL・注 5万単位/50mL・注 10万単位/100mL]

	頻度不明
過敏症 ^{注)}	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 ¹⁸⁾	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇
長期投与	骨粗鬆症、低アルドステロン症

[カプロシン皮下注 2万単位/0.8mL]

	頻度不明
過敏症 ^{注)}	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 ¹⁸⁾	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇
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

注)このような場合には投与を中止すること。

2) 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

3) 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

4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

VIII. -2. 及び VIII. -8. -1) 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

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇があらわれることがある。

13. 過量投与

過量投与による軽度の出血は、投与中止により回復する。

重篤な出血には、プロタミン硫酸塩1%を徐々に注入し、ヘパリンを中和する。プロタミン硫酸塩の投与は10分間に50mg以下とする。約100ヘパリン単位のヘパリンは、1mgのプロタミン硫酸塩で中和できる。

ヘパリンは、血中から速やかに消失するので、中和に用いるプロタミン硫酸塩の量は、最後のヘパリン投与時から、時間とともに漸減し、30分後であれば100単位のヘパリンを中和するためには、約0.5mgのプロタミン硫酸塩が必要である。

14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

- 1) 投与経路：静脈内及び筋肉内に注射しないこと。[皮下注2万単位/0.8mLのみ]
- 2) 調製法：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⁹⁾ので、混注は避けること。

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。[注2万単位/20mL・注5万単位/50mL・注10万単位/100mLのみ]
- 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。

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理
 該当資料なし

2. 毒性²⁰⁾
 - 1) 単回投与毒性試験
 LD₅₀ マウス静注 > 250,000 単位/kg

 - 2) 反復投与毒性試験
 亜急性毒性試験
 ラットに1,000単位/kg/日を30日間皮下投与した結果、体重増加曲線に変化は無く、死亡例も無かった。剖検では、投与部位に血腫や軽度の血液浸潤を認めたが、肝、腎、肺、脾等に変化は無かった。また血液成分も対照群と差は無かった。
 ウサギに1,000単位/kgを1日2回、30日間皮下投与した結果、体重増加曲線、臓器の肉眼的所見並びに血液成分に変化は無かった。

 - 3) 生殖発生毒性試験
 該当資料なし

 - 4) その他の特殊毒性
 該当資料なし

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限
使用期限：3年

2. 貯法・保存条件
遮光室温保存

3. 薬剤取扱い上の注意点
本剤は生物由来製品である。
注意－医師等の処方せんにより使用すること

4. 包装
 - カプロシン注2万単位/20mL : 10バイアル
 - カプロシン注5万単位/50mL : 5バイアル
 - カプロシン注10万単位/100mL : 5バイアル
 - カプロシン皮下注2万単位/0.8mL : 10バイアル

5. 同一成分・同効薬
 - 1) 同一成分
ヘパリンカルシウム注1万単位/10mL・注5万単位/50mL「味の素」

 - 2) 同効薬
ヘパリンナトリウム、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等

6. 国際誕生年月日
該当しない

7. 製造・輸入承認年月日及び承認番号
 - カプロシン注2万単位/20mL
製造販売承認年月日：2009年6月19日
承認番号：22100AMX00978000
 - カプロシン注5万単位/50mL
製造販売承認年月日：2009年6月19日
承認番号：22100AMX00979000

X. 取扱い上の注意等に関する項目

●カプロシン注 10 万単位/100mL

製造販売承認年月日：2009年6月19日
承認番号：22100AMX00980000

カプロシン注(旧販売名)

製造販売承認年月日：1972年10月14日
承認番号：(47AM)2301

●カプロシン皮下注 2 万単位/0.8mL

製造販売承認年月日：2009年6月19日
承認番号：22100AMX00983000

カプロシン皮下注用(旧販売名)

製造販売承認年月日：1972年10月14日
承認番号：(47AM)2300

8. 薬価基準収載年月日

●カプロシン注 2 万単位/20mL・注 5 万単位/50mL・注 10 万単位/100mL・皮下注 2 万単位/0.8mL

2009年9月25日

●カプロシン注/皮下注用(旧販売名)

1974年3月1日

9. 効能・効果追加、用法・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

●カプロシン注/皮下注用(旧販売名)

再評価結果公表年月日：1980年8月14日

再評価結果の内容：総合評価判定において「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. 長期投与の可否

本剤は厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)による「投与期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

13. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

- カプロシン注 2 万単位/20mL : 3334400A5033
- カプロシン注 5 万単位/50mL : 3334400A6056
- カプロシン注 10 万単位/100mL : 3334400A7036
- カプロシン皮下注 2 万単位/0.8mL : 3334400A3030

14. 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) 田中 祥之他 : 医学と薬学 **59**(4) : 565(2008)
- 2) 日本公定書協会監修 : 日本薬局方外医薬品規格 2002(じほう), 520(2002)
- 3)~8) 沢井製薬 社内資料[安定性試験]
- 9) Nelson, R. M. et al. : Surg. Forum **9** : 146(1959)
- 10) 安部 英 : 血液と脈管 **2** : 29(1971)
- 11) Rosenberg, R. D. et al. : J. Biol. Chem. **248** : 6490(1973)
- 12) Rosenberg, R. D. : Fed. Proc. **36** : 10(1977)
- 13) Solandt, D. Y. et al. : Lancet **1** : 1042(1940)
- 14) Roth, K. L. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **86** : 352(1954)
- 15)~16) 沢井製薬 社内資料[薬物動態学的試験]
- 17) Thomas, D. et al. : Chest **102** : 1578(1992)
- 18) 街 稔他 : 日本腎臓学会誌 **29** : 1491(1987)
- 19) 沢井製薬 社内資料[臨床試験]
- 20) Vairel, E. : Choay Lab. Report(1965)

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

XIII. 備考

その他の関連資料

