

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

日本薬局方 ヘパリンナトリウム注射液

生物由来製品
処方せん医薬品^{注)} **ヘパリンナトリウム注N 5千単位/5mL「味の素」**

生物由来製品
処方せん医薬品^{注)} **ヘパリンナトリウム注N 1万単位/10mL「味の素」**

HEPARIN SODIUM INJECTION-N “Ajinomoto”

注) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

剤 形	注射剤
規 格 ・ 含 量	ヘパリンナトリウム注 N 5千単位/5mL「味の素」 :1管(5mL) 中ヘパリンナトリウム5,000ヘパリン単位 ヘパリンナトリウム注 N 1万単位/10mL「味の素」 :1瓶(10mL) 中ヘパリンナトリウム10,000ヘパリン単位
一 般 名	和名:ヘパリンナトリウム 洋名:Heparin Sodium
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・ 発 売 年 月 日	製造販売承認年月日 5千単位/5mL :2008年(平成20年) 3月13日 1万単位/10mL :2008年(平成20年) 2月28日 薬価基準収載年月日 5千単位/5mL :2008年(平成20年) 6月 3日 1万単位/10mL :2008年(平成20年) 6月20日 発 売 年 月 日 5千単位/5mL :1975年(昭和50年)12月 1万単位/10mL :1983年(昭和58年) 4月
開 発 ・ 製 造 ・ 輸 入 ・ 発 売 ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売:味の素製薬株式会社
担 当 者 の 連 絡 先 ・ 電話番号・FAX 番号	

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. 開発の経緯	1
2. 製品の特徴及び有用性	1

II. 名称に関する項目

1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名(命名法)	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
7. CAS登録番号	3

III. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分	4
2. 物理化学的性質	4
3. 有効成分の各種条件下における安定性	4
4. 有効成分の確認試験法	5
5. 有効成分の定量法	5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	6
2. 製剤の組成	6
3. 製剤の各種条件下における安定性	7
4. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7
5. 電解質の濃度	8
6. 混入する可能性のある夾雑物	8
7. 製剤中の有効成分の確認試験法	8
8. 製剤中の有効成分の定量法	8
9. 力価	8
10. 容器の材質	8
11. その他	8

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	9
2. 用法及び用量	9
3. 臨床成績	10

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	11
2. 薬理作用	11

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法	12
2. 薬物速度論的パラメータ	12
3. 吸収	13
4. 分布	13
5. 代謝	14
6. 排泄	15
7. 透析等による除去率	15

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	16
2. 禁忌内容とその理由	16
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	16
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	16
5. 慎重投与内容とその理由	16
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	17
7. 相互作用	17
8. 副作用	18
9. 高齢者への投与	19
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	19
11. 小児等への投与	19
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	19
13. 過量投与	20
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)	20
15. その他の注意	20
16. その他	20

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	21
2. 毒性	21

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	22
2. 貯法・保存条件	22
3. 薬剤取扱い上の注意点	22
4. 承認条件	22
5. 包装	22
6. 同一成分・同効薬	22
7. 国際誕生年月日	23
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	23
9. 薬価基準収載年月日	23
10. 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	23
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	23
12. 再審査期間	23
13. 長期投与の可否	23
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	23
15. 保険給付上の注意	24

XI. 文 献

1. 引用文献	25
2. その他の参考文献	25

XII. 参考資料

主な外国での発売状況	26
------------	----

XIII. 備 考

その他の関連資料	27
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

1916年 McLean によって、血液凝固阻止作用を持つ物質がはじめて心臓及び肝臓から分離された。更に Howell 及び Holt はその性格を明らかにし1918年にヘパリンと命名した。その後1928年に Hass、Gross 及び Reed らによって、この抗凝固効果が研究されたが、しばしば発熱を来すなど副作用が認められた。しかし、1933年 Charles、Scott によりヘパリンが体内各組織に存在されることや、肺や肝に特に多いことが認められ、かつ大量抽出、精製が可能となった。一方、1935年以降 Jorpes によってヘパリンの化学的研究がなされ、臨床的応用が可能となった。1936年に Murray らがこれを用いて術後の静脈血栓の治療を試み、1937年 Crafoord は血栓予防に用いてその効果を認め、以来ヘパリンは血栓症の予防と治療などに幅広く使用されるようになった。

ヘパリンは原末及び注射液ともに日本薬局方に収載されている。

ヘパリンの保存剤として用いられているベンジルアルコールや安息香酸(同塩)によりアレルギー等の副作用が起こることが知られており、これらの影響を避けるため、保存剤を含まないヘパリン注射液として、1mL 当たり1000ヘパリン単位の5mL アンブル製剤及び10mL バイアル製剤を開発、発売した。

なお、医療用事故防止対策に基づき、販売名を「ヘパリンナトリウム注 N「味の素」」から、2008年2月に「ヘパリンナトリウム注 N1万単位/10mL「味の素」」、2008年3月に「ヘパリンナトリウム注 N5千単位/5mL「味の素」」に変更した。

2. 製品の特徴及び有用性

1. 本剤は分子量5,000～20,000のブタ腸粘膜由来の未分画ヘパリンのナトリウム塩製剤である。
2. 本剤は保存剤としてベンジルアルコールを含まない。
3. 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、その他の副作用として、過敏症(掻痒感、蕁麻疹等)、脱毛、AST(GOT)上昇・ALT(GPT)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

1. 販売名

(1) 和名

ヘパリンナトリウム注 N 5千単位/5mL「味の素」

ヘパリンナトリウム注 N 1万単位/10mL「味の素」

(2) 洋名

HEPARIN SODIUM INJECTION-N “Ajinomoto”

(3) 名称の由来

抗凝血薬であるヘパリンナトリウムの注射剤であって、保存剤を含まない(N)ことに由来する。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

ヘパリンナトリウム(JAN)

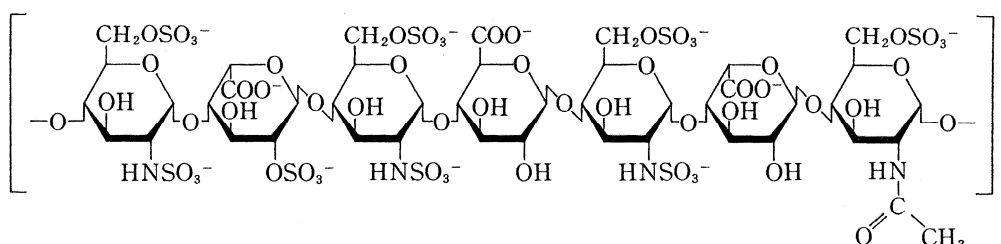
(2) 洋名(命名法)

Heparin Sodium(JAN)

3. 構造式又は示性式

他のムコ多糖と同じく、ヘパリンも均一な物質ではない。分子量は5,000～20,000くらいの広い分布を示す。このような不均一性のために構造については確定的ではないが、現在までに得られている知識を要約すると次のようになる¹⁾。

1. ウロン酸とグルコサミンが交互に1,4結合している。
2. ウロン酸の70～90%はイズロン酸で、残りがグルクロン酸である。
3. グルコサミンのアミノ基の大部分は硫酸化され、一部がアセチル化されている。ごく一部が置換されていない。
4. 多分すべてのグルクロン酸は β 結合しており、グルコサミンとイズロン酸は α 結合している。
5. グルコサミンのC₆位は硫酸エステルとなっている。
6. イズロン酸のC₂位が硫酸エステルとなっており、グルクロン酸には硫酸エステルがない。



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:5,000～20,000¹⁾

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

9041-08-01 (Heparin Sodium)

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

該当しない

2. 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

表Ⅲ－1. 溶解性

溶 媒	溶解性(1gを溶かすに要する溶媒量)
水	10mL以上30mL未満
エタノール(95)	10000mL以上
ジエチルエーテル	10000mL以上

(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

該当しない

(7) その他の主な示性値

水溶液の pH: 1.0g を水100mL に溶かした液の pH は6.0～8.0である。

3. 有効成分の各種条件下における安定性^{2～4)}

ヘパリンナトリウムの溶液は中性ではかなり安定(4℃で15年、18℃で7年、37℃で6～8年)であるが、酸性溶液中では不安定で、高温において pH5以下では急速な低下がみられる。また、pH8.5以上でもわずかな低下がみられている。

オートクレーブにより、121℃、45分の加熱においては、ヘパリン溶液の効力、効果に変化がみられていないが、5～8Mrad の照射により効果が約15%下がることが認められている。

適正な液性であれば、温度変化には比較的安定である。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

4. 有効成分の確認試験法

該当資料なし

5. 有効成分の定量法

日局「ヘパリンナトリウム」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、規格及び性状

剤形の区別:水性注射剤(溶液)

規格:ヘパリンナトリウム注 N 5千単位/ 5mL「味の素」

→1管中(5mL)にヘパリンナトリウム5,000ヘパリン単位を含有する。

ヘパリンナトリウム注 N 1万単位/10mL「味の素」

→1瓶中(10mL)にヘパリンナトリウム10,000ヘパリン単位を含有する。

性状:無色～淡黄色澄明の液

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH:5.5～8.0

浸透圧比:約1(生理食塩液に対する比)

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

(2) 添加物

本剤は健康なブタの腸粘膜から得たヘパリンナトリウムの製剤で、1管中又は1瓶中各々下記の成分を含有する。

表Ⅳ－1. 成分の含量

成 分		1管(5mL)中	1瓶(10mL)中
有効成分	ヘパリンナトリウム	5,000ヘパリン単位	10,000ヘパリン単位
添加物	水酸化ナトリウム(pH調節剤)	適量	適量
	炭酸水素ナトリウム(pH調節剤)	適量	適量
	生理食塩液	適量	適量

Ⅳ. 製剤に関する項目

3. 製剤の各種条件下における安定性

本剤の最終包装形態での安定性は以下のとおりである。

表Ⅳ－2

	試験結果
5mL 製剤	室温、42ヵ月間保存して試験した結果、規格に適合し、安定であった。
10mL 製剤	室温、42ヵ月間保存して試験した結果、規格に適合し、安定であった。

<参考>

1. 希釈後の安定性⁵⁾

(1)生理食塩液にて希釈した場合の安定性

表Ⅳ－3. 生理食塩液にて希釈した場合の安定性

表示単位	保存条件	1日後			7日後		
		外観	pH	力価	外観	pH	力価
39単位/mL	室温	無色澄明	5.95	39.4	無色澄明	5.90	39.1
	冷所	無色澄明	5.93	39.6	無色澄明	5.90	38.5
100単位/mL	室温	無色澄明	5.97	102.2	無色澄明	5.94	102.6
	冷所	無色澄明	5.97	102.2	無色澄明	5.97	102.6
200単位/mL	室温	無色澄明	6.16	202.5	無色澄明	6.18	203.1
	冷所	無色澄明	6.16	201.5	無色澄明	6.20	202.8

(2)5%ブドウ糖注射液にて希釈した場合の安定性

表Ⅳ－4. 5%ブドウ糖注射液にて希釈した場合の安定性

表示単位	保存条件	1日後			7日後		
		外観	pH	力価	外観	pH	力価
100単位/mL	室温	無色澄明	6.08	102.2	無色澄明	5.77	101.9
	冷所	無色澄明	6.08	101.5	無色澄明	6.09	102.0

2. 光安定性⁶⁾

室温・散光下に6ヵ月間保存した結果、規格に適合し安定であった。

直射光下に8週間保存した結果、外観に変化は認めなかったが、pH及びヘパリン単位は低下した。
pHは保存後6週間、ヘパリン単位は保存後4週間では規格に適合したが、それ以後は規格に適合しなかった。

(規格 pH:5.5～8.0、ヘパリン単位:表示量の90～110%)

4. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

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ので、混注は避けること。
可能なすべての組合せについて検討していない。

IV. 製剤に関する項目

5. 電解質の濃度

塩化ナトリウム0.9w/v%を含有する。

6. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

7. 製剤中の有効成分の確認試験法

該当資料なし

8. 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」の定量法による。

9. 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得たもので1mg 中130ヘパリン単位以上を含む。

10. 容器の材質

ヘパリンナトリウム注 N 5千単位/ 5mL「味の素」

[管] 本体: ガラス(無色)

ヘパリンナトリウム注 N 1万単位/10mL「味の素」

[瓶] 本体: ガラス(無色)

キャップ: アルミニウム、ポリプロピレン

ゴム栓: ブタジエンゴム

11. その他

特になし

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. 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。

●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時間毎に静脈内注射する。注射開始3時間後から、2～4時間毎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。

●皮下注射・筋肉内注射法

1回5,000単位を4時間毎に皮下注射又は筋肉内注射する。なお、筋肉内注射にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため、下記の点に配慮すること。

- (1) 神経走行部位を避けるように注意すること。
- (2) 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。
- (3) 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

- (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時間あたり、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時間あたり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。

●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。

V. 治療に関する項目

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) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験

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. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ヘパリンカルシウム、低分子ヘパリン、ヘパリノイド、ワルファリンカリウム、ナファモスタットメシル酸塩、ガベキサートメシル酸塩、アルガトロバン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{1, 7~10)}

本剤は血液凝固系を直接阻害するのではなく、血漿たん白の補助因子(アンチトロンビン III)と結合することにより抗凝固作用を発現させる。このヘパリン・アンチトロンビン III 複合体は血液凝固因子 IIa(トロンビン)及び Xa、VIIa、IXa、XIa、XIIa などの活性を強力に阻害して、血液の抗凝固作用を示す。また、血小板の粘着及び凝集を阻害する作用もある。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度^{11~14)}

0.1～1.0単位/mL (0.7～7 μ g/mL)

(2) 最高血中濃度到達時間^{11, 15, 16)}

静注:投与直後¹⁵⁾

皮下注:3時間¹⁶⁾

(3) 通常用量での血中濃度^{11, 15, 16)}

1. 静注¹⁶⁾

健常人6名にヘパリンナトリウム注射液5,000単位を静注し、経時的に採血して、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、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分にはおおよそ半減した。

2. 点滴静注¹⁵⁾

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に溶解し、3時間で点滴静注して、経時的なヘパリン血中濃度の推移を測定(合成基質 S-2222法)すると、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て、投与3時間後には消失した。また、100単位/kgについて同様の方法で検討すると、同様の推移パターンを示し、2倍以上の血中濃度を示した。APTT 値の経時的推移は各投与群の血中濃度推移パターンと類似した。

3. 皮下注¹⁵⁾

健常成人男子5名にヘパリンナトリウム注射液を250単位/kg 皮下注し、経時的にヘパリン血中濃度の推移を測定(合成基質 S-2222法)すると、投与後3時間で最高(0.45 $\pm$ 0.20単位/mL)に達し、除々に減少したものの、投与後12時間でも血中濃度を維持(0.23 $\pm$ 0.12単位/mL)していた。APTT 値も同様のパターンを示した。

(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

該当しない

(2) バイオアベイラビリティ

該当しない

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 消失速度定数

該当資料なし

<参考>

外国人のデータ^{1, 17, 18)}

ヒトにおける消失半減期は1.46時間である。

(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

<参考>

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の多くの生理活性生体成分と結合するといわれている^{11, 19)}。

3. 吸収

静脈内直接投与又は皮下、筋肉内投与により吸収される¹¹⁾。

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

該当資料なし

<参考>

1. 外国人におけるデータ²⁰⁾

7名の妊婦にヘパリン15～50mg 静注しても出産後の幼児の血液において抗凝固活性が全く認められないことから、ヘパリンは胎盤を通過しないものと考えられる。

2. 動物のデータ²⁰⁾

妊娠したモルモットに1mg 又は20mg のヘパリンを静注し、経時的に母体と胎仔血液のトロンビン時間を測定した結果、母体はトロンビン時間の延長が認められたが、胎仔のトロンビン時間は全く正常であった。

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

<参考>

母乳中にはほとんど移行しない^{21, 22)}。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

1. イヌにおける体内データ^{11, 23)}

イヌに³⁵S 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。

2. ラットにおけるデータ²⁴⁾

ラットに³⁵S を標識したヘパリン1mg を腹腔内投与し、投与後6時間迄の組織内放射能濃度を測定した結果、投与後30分でヘパリン代謝物が皮膚、動脈、肺、副腎、胃、心、脳に比較的多く存在し、これらの放射能は経時的に減少する傾向を示した。大腸、脂肪、腎及び肝では投与後30分で代謝物よりもヘパリンを多く取り込んでいた。これら組織内のヘパリン画分が経時的に減少するに伴い、代謝物画分が投与後2時間で一時的に増加することは、これらの組織において代謝物の取り込み又はヘパリンの代謝が行われる可能性を示す。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考>

主として肝のヘパリナーゼにより代謝され、大部分は無機硫酸塩となり、一部はウロヘパリンとなる²¹⁾。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝性の活性の有無及び比率

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^{1, 21)}。

VII. 薬物動態に関する項目

(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

<参考>

イヌに³⁵S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、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^{11, 23)}。

(3) 排泄速度

該当資料なし

<参考>

イヌに³⁵S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、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^{11, 23)}。

7. 透析等による除去率

(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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由

【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、流産・分娩直後等性器出血を伴う妊産褥婦、頭蓋内出血の疑いのある患者等[出血を助長することがあり、ときには致命的になるおそれがある。]

2. 出血する可能性のある患者

内臓腫瘍、消化管の憩室炎、大腸炎、亜急性細菌性心内膜炎、重症高血圧症、重症糖尿病の患者等[血管や内臓の障害箇所に出血が起こるおそれがある。]

3. 重篤な肝障害のある患者[凝固因子やアンチトロンビンⅢの産生が低下していることがあるので、本剤の作用が変動(増強又は減弱)するおそれがある。]

4. 重篤な腎障害のある患者[排泄が障害され、本剤の作用が持続するおそれがある。]

5. 中枢神経系の手術又は外傷後日の浅い患者[出血を助長することがあり、ときには致命的になるおそれがある。]

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がより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

該当しない

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

該当しない

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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除々に減量すること。
- (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 はヘパリンー血小板第4因子複合体に対する自己抗体(HIT 抗体)の出現による免疫学的機序を介した病態であり、血小板減少と重篤な血栓症(脳梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症等)を伴うことが知られている。本剤投与後は血小板数を測定し、血小板数の著明な減少や血栓症を疑わせる異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、投与終了数週間後に、HIT が遅延して発現したとの報告もある。〔「重大な副作用」の項3)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

該当しない

(2) 併用注意とその理由

併用注意(併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝血剤	本剤の作用が出血傾向を増強するおそれがある。	本剤の抗凝血作用と血液凝固因子の生合成阻害作用により相加的に出血傾向が増強される。
血栓溶解剤 ウロキナーゼ t-PA 製剤 等		本剤の抗凝血作用とフィブリン溶解作用により相加的に出血傾向が増強される。
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

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。(再審査対象外)

1) 重大な副作用と初期症状

1) ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明)

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(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(頻度不明)

本剤投与後に著明な血小板減少があらわれることがある。ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)の場合は、著明な血小板減少と脳梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症等の血栓症やシャント閉塞、回路内閉塞等を伴う。本剤投与後は血小板数を測定し、血小板数の著明な減少や血栓症を疑わせる異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

	頻 度 不 明
過 敏 症 ^{注1)}	そう痒感、蕁麻疹、悪寒、発熱、鼻炎、気管支喘息、流涙
皮 膚	脱毛、白斑、出血性壊死
肝 臓	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2)}

注1)このような場合には、投与を中止すること。

注2)皮下又は筋肉内注射によりあらわれることがある。

(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

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目、【原則禁忌】6」16頁、「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 8-(1)-1-1)、8-(1)-2)」18頁参照

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ので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。

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

該当しない

<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¹¹⁾。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

13. 過量投与

該当しない

<参考>

症状:出血が起こる場合がある¹¹⁾。

解毒剤:中和剤:プロタミン硫酸塩^{11, 25)}

治療法:拮抗剤のプロタミン硫酸塩投与及び新鮮血漿の輸注など^{11, 25)}

ヘパリン過量投与時の中和、血液透析・人工心肺・選択的脳灌流冷却法などの血液体外循環後のヘパリン作用の中和に、ヘパリン1000単位に対して10～15mgを投与する。

ヘパリンの中和に要するプロタミン硫酸塩量は、投与したヘパリン量及びヘパリン投与後の時間経過により異なるので、プロタミン硫酸塩の投与量はプロタミンによる中和試験により決める。

投与に際しては、1回につき50mgを超えない量を生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液100～200mLに希釈し、10分間以上かけて徐々に静脈内に注入する。

プロタミン硫酸塩には軽度の抗凝固作用があるので、ヘパリン及びデキストラン硫酸の中和量を超えて過量に投与しないように注意する。

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)アンプルカット時

本品はワンポイントカットアンプルであるが、アンプルのカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。(5mLのアンプル製剤のみ)

(2)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。

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。〔「原則禁忌」の項7.、「重要な基本的注意」の項(5)参照〕

16. その他

本剤は保存剤を添加していないので分割使用はさける。

Ⅹ. 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

(1) 単回投与毒性試験

急性毒性 (LD₅₀)^{11, 26)}

雌マウス(20g) 130mg/100g。中毒症状(死因);呼吸困難、けいれん

(2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性^{11, 27)}

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、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。

(3) 生殖発生毒性試験

胎児試験、遺伝子変異性^{11, 28)}

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し唆した報告がある。

(4) その他の特殊毒性^{11, 29)}

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。

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(安定性試験結果に基づく)

(使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること。)

注意 :本剤は保存剤を含有しないので、分割使用は避けること。

2. 貯法・保存条件

遮光し、室温保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

規制区分:生物由来製品

処方せん医薬品^{注)}

注)注意－医師等の処方せんにより使用すること。

4. 承認条件

該当なし

5. 包装

5,000単位 5mL × 10管

10,000単位 10mL × 10瓶

6. 同一成分・同効薬

同一成分:ヘパリンナトリウム注1万単位/10mL「味の素」、ヘパリンナトリウム注5万単位/50mL「味の素」、

ヘパリンナトリウム注10万単位/100mL「味の素」※(味の素製薬㈱)

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

(ニプロファーマ㈱＝田辺三菱製薬㈱)

ノボ・ヘパリン注5千単位/5mL※、ノボ・ヘパリン注1万単位/10mL※(持田製薬㈱)

同効薬:ヘパリンカルシウム注1万単位/10mL「味の素」※、ヘパリンカルシウム注5万単位/50mL「味の素」※
(味の素製薬㈱)

「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」(沢井製薬㈱)

※保存剤入りの製剤

X. 取扱い上の注意等に関する項目

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

製造販売承認年月日

ヘパリンナトリウム注 N 5千単位/5mL「味の素」 :2008年(平成20年)3月13日

ヘパリンナトリウム注 N 1万単位/10mL「味の素」 :2008年(平成20年)2月28日

承認番号

ヘパリンナトリウム注 N 5千単位/5mL「味の素」 :22000AMX00711000

ヘパリンナトリウム注 N 1万単位/10mL「味の素」 :22000AMX00188000

9. 薬価基準収載年月日

2008年(平成20年)6月20日

10. 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

11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果通知年月日:1980年(昭和55年)8月14日

内容:再評価結果*により「効能又は効果」、「用法及び用量」、「使用上の注意」の改訂を行った。

*第17次再評価結果公示薬務局長通知(昭和55年8月14日付 薬務発1036号)

12. 再審査期間

該当しない

13. 長期投与の可否

該当しない

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

ヘパリンナトリウム注 N 5千単位/5mL「味の素」:3334401A3051 (日局:3334401A3019)

ヘパリンナトリウム注 N 1万単位/10mL「味の素」:3334401A6085

X. 取扱い上の注意等に関する項目

15. 保険給付上の注意

(1) 平成18年3月6日付厚生労働省告示第107号 療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等の「第10. 厚生労働大臣が定める注射薬等」で「血液凝固阻止剤（在宅血液透析患者に対して使用する場合に限る）」として投与が認められている。

(2) 平成20年3月5日付厚生労働省保険局医療課長通知（保医発第0305001号）により、次の留意事項が通知されている。

入院中の患者に人工腎臓を行った場合又は特掲診療科の施設基準等の第十一の二に規定する場合（入院中の患者以外の患者に血液濾過を行った場合又はその他特に認める場合）に該当する場合においては、「2」により算定する。なお、「入院中の患者以外の患者に血液濾過を行った場合又はその他特に認める場合」とは、入院中の患者以外の患者であって下記の場合である。

ア 血液透析濾過を行った場合

イ 生命に危険を及ぼす程度の重篤な出血性合併症（頭蓋内出血、消化管出血）を有する患者に対して血液透析を行った場合

ウ 重大な視力障害に至る可能性が著しく高い、進行性眼底出血を有する患者に血液透析を行った場合

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 第15改正日本薬局方解説書:C3970-C3976, 廣川書店, 2006
- 2) Pritchard J.:J. Pharm. Pharmacol., **16**, 487-489, 1964
- 3) Seip W. F. et al.: J. Pharm. Sci., **56**, 1304-1308, 1967
- 4) Zsigmond E. K. et al.:J. Amer. Med. Ass., **225**, 1131, 1973
- 5) 味の素製薬株式会社:社内資料(希釈後の安定性)
- 6) 味の素製薬株式会社:社内資料(光安定性)
- 7) グッドマン・ギルマン、薬理書第8版:1611-1618, 廣川書店, 1992
- 8) Detri P. H.:Presse Med., **70**, 627-628, 1962
- 9) 安部 英 他:日本血液学会雑誌, **9**(2.3), 65-66, 1962
- 10) Feinman R., D. et al.:Federation Proceedings, **36**(1), 51-55, 1977
- 11) 日本薬剤師研修センター編:「日本薬局方医薬品情報 JPDI2001」, 1601-1605, じほう, 2001
- 12) 高橋幸雄:日本腎臓学会誌, **11**(5), 647-680, 1969
- 13) 太田和夫:「人工腎臓の実際」, p158-159, 南江堂, 1974
- 14) 小熊 豊:日本血液学会雑誌, **42**(2), 297, 1979
- 15) 小熊 豊:臨床血液, **27**(5), 723-729, 1986
- 16) 松尾武文 他:臨床病理, **31**(5), 549-552, 1983
- 17) Estes, J. W.:Clin. Pharmacokinet. **5**, 204-220, 1980
- 18) Kandrotas, R. J.:Clin. Pharmacokinet. **22**(1), 359-374, 1992
- 19) 吉沢善作監修:「ヘパリン」, p.151, 講談社, 1979
- 20) Flessa H. C., et al.:Amer. J. Obstet. Gynecol., **93**(4), 570-573, 1965
- 21) Levine W. G., et al.:Goodman & Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics 4th Ed, 1449-1451, 1970
- 22) 後藤 茂:医学のあゆみ, **115**(4):169-181, 1980
- 23) Schaefer C., et al.:Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **164**(1), 69-74, 1980
- 24) Day M., et al.:Brit. J. Pharmacol., **18**, 625-629, 1962
- 25) 第15改正日本薬局方解説書:C3803-C3807, 廣川書店, 2006
- 26) Qulnton S., et al.:J. Amer. Med. Women Ass., **19**(1), 386-391, 1964
- 27) Lukashin B. P.:Byul. Eksp. Biol. Med., **78**, 120-123, 1974
- 28) Lehrer S. B., et al.:Teratology, **9**, A26, 1974
- 29) Cortes J. L., et al.:J. Allergy, **18**, 196-198, 1947

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

該当しない

XII. 備 考

その他の関連資料

該当なし

