

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

日本薬局方 ヘパリンナトリウム注射液(腸粘膜)

ノボ・ヘパリン注 5千単位/5mL

ノボ・ヘパリン注 1万単位/10mL

Novo-Heparin 5,000 units/5mL for Injection

Novo-Heparin 10,000 units/10mL for Injection

剤形	注射剤
規格・含量	#ノボ・ヘパリン注5千単位/5mL： 1バイアル(5mL)中に日局ヘパリンナトリウム5,000単位含有 #ノボ・ヘパリン注1万単位/10mL： 1バイアル(10mL)中に日局ヘパリンナトリウム10,000単位含有
一般名	和名：ヘパリンナトリウム(JAN) 洋名：heparin sodium(INN)
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：2009年6月26日 #薬価基準収載年月日：2009年9月25日 発売年月日：1962年6月1日(旧販売名)
開発・製造販売・ 提携・販売会社名	製造販売元：持田製薬株式会社 供給：ノボ・ノルディスクA/S デンマーク 製造：レオ・ファーマシューティカル・プロダクツ デンマーク
担当者の連絡先・ 電話番号・ FAX番号	TEL — — FAX — —

本IFは2009年9月作成の添付文書の記載に基づき作成した。

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

III. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分 3
2. 物理化学的性質 3
 - (1) 外観・性状 3
 - (2) 溶解性 3
 - (3) 吸湿性 3
 - (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点 3
 - (5) 酸塩基解離定数 3
 - (6) 分配係数 3
 - (7) その他の主な示性値 3
3. 有効成分の各種条件下における安定性 3
4. 有効成分の確認試験法 3
5. 有効成分の定量法 3

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 4
 - (1) 剤形の区別、規格及び性状 4
 - (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
 - (3) 酸価、ヨウ素価等 4
 - (4) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類 4
2. 製剤の組成 4
 - (1) 有効成分(活性成分)の含量 4

- (2) 添加物 4
- (3) 添付溶解液の組成及び容量 4
3. 注射剤の調製法 4
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 4
5. 製剤の各種条件下における安定性 4
6. 溶解後の安定性 5
7. 他剤との配合変化(物理化学的变化) 5
8. 電解質の濃度 6
9. 混入する可能性のある夾雑物 6
10. 生物学的試験法 6
11. 製剤中の有効成分の確認試験法 7
12. 製剤中の有効成分の定量法 7
13. 力価 7
14. 容器の材質 7
15. その他 7

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 8
2. 用法及び用量 8
3. 臨床成績 9
 - (1) 臨床効果 9
 - (2) 臨床薬理試験：忍容性試験 9
 - (3) 探索的試験：用量反応探索試験 9
 - (4) 検証的試験 9
 - (5) 治療的使用 9

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 10
2. 薬理作用 10
 - (1) 作用部位・作用機序 10
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績 11

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 12
 - (1) 治療上有効な血中濃度 12
 - (2) 最高血中濃度到達時間 12
 - (3) 通常用量での血中濃度 12
 - (4) 中毒症状を発現する血中濃度 13
2. 薬物速度論的パラメータ 13
 - (1) 吸収速度定数 13
 - (2) バイオアベイラビリティ 13
 - (3) 消失速度定数 13

(4) クリアランス	13
(5) 分布容積	13
(6) 血漿蛋白結合率	13
3. 吸 収	13
4. 分 布	13
(1) 血液－脳関門通過性	14
(2) 胎児への移行性	14
(3) 乳汁中への移行性	14
(4) 髄液への移行性	14
(5) その他の組織への移行性	14
5. 代 謝	14
(1) 代謝部位及び代謝経路	14
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種	14
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	14
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	14
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	14
6. 排 泄	15
(1) 排泄部位	15
(2) 排泄率	15
(3) 排泄速度	15
7. 透析等による除去率	15
(1) 腹膜透析	15
(2) 血液透析	15
(3) 直接血液灌流	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 (原則禁忌を含む)	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. 慎重投与と内容とその理由	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
(1) 併用禁忌とその理由	17
(2) 併用注意とその理由	17
8. 副作用	18
(1) 副作用の概要	18
1) 重大な副作用と初期症状	18
2) その他の副作用	18
(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	18
(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	18
(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	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	19
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)	19
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
(1) 単回投与毒性試験	21
(2) 反復投与毒性試験	21
(3) 生殖発生毒性試験	21
(4) その他の特殊毒性	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	22
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	22
9. 薬価基準収載年月日	22
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	22
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	22
12. 再審査期間	22
13. 長期投与の可否	22
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	22
15. 保険給付上の注意	22

XI. 文 献

1. 引用文献	23
2. その他の参考文献	23

XII. 参考資料

主な外国での発売状況	24
------------	----

XIII. 備 考

その他の関連資料	25
----------	----

I 概要に関する項目

#1. 開発の経緯

1916年McLeanによって、心臓及び肝臓から血液凝固阻止物質が分離された。これをさらに追求してその性格を記載し、ヘパリンと命名したのがHowell及びHoltで1918年のことである。そののちHaes、Gross、及びReed(1928年)らによって、この抗凝固効果が研究されたが、しばしば発熱をきたすなど副作用が認められた。しかし、1933年Charles and Scottによりヘパリンが体内各組織に含まれていること、肺・肝にとくに多いことが発見され、かつこの大量抽出、精製が可能となった。一方、Jorpesら(1935年以後)によってヘパリンの化学が研究され、臨床的応用が可能となった。さらに1936年Murrayらがこれを用いて術後の静脈血栓の治療を試み、1937年Crafoerdは血栓予防に用いてその効果を認め、以後ヘパリンは血栓症の予防と治療などに広く使用されるようになった。その後(1948年) Lipolytic activityも見い出されてさらに注目されるようになった。しかし、その化学構造の大要が明らかになったのは近年のことであり、生物活性の発現機序にいたってはまだ十分に解明されていない。

2006年に「ノボ・ヘパリン注1000」から、医療事故防止を目的として、「ノボ・ヘパリン注5千単位、ノボ・ヘパリン注1万単位」へ名称変更を行った。さらに、2009年に「ノボ・ヘパリン注5千単位/5mL、ノボ・ヘパリン注1万単位/10mL」へと名称変更を行った。

2. 製品の特徴及び有用性

1. 汎発性血管内血液凝固症候群の治療
2. 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
3. 血管カテーテル挿入時の血液凝固の防止
4. 輸血及び血液検査の際の血液凝固の防止
5. 血栓塞栓症の治療及び予防
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・血栓症がある

II 名称に関する項目

#1. 販売名

(1) 和 名

ノボ・ヘパリン注5千単位/5mL
ノボ・ヘパリン注1万単位/10mL

(2) 洋 名

Novo-Heparin 5,000 units/5mL for Injection
Novo-Heparin 10,000 units/10mL for Injection

(3) 名称の由来

成分に由来する

2. 一般名

(1) 和 名(命名法)

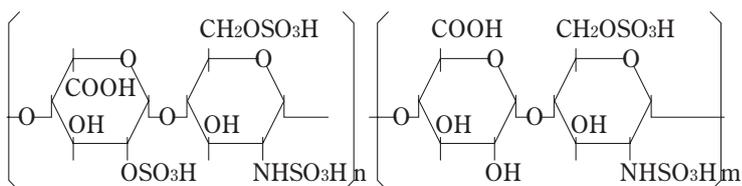
ヘパリンナトリウム (JAN)

(2) 洋 名(命名法)

heparin sodium (INN)

3. 構造式又は示性式

ヘパリンとして



4. 分子式及び分子量

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

分子量：5,000～20,000

5. 化学名(命名法)

なし

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

なし

7. CAS登録番号

9041-08-1

Ⅲ 有効成分に関する項目

#1. 有効成分の規制区分	なし
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	水にやや溶けやすく、エタノール (95) 又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。
(3) 吸湿性	吸湿性である。
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	該当資料なし
(5) 酸塩基解離定数	該当資料なし
(6) 分配係数	該当資料なし
(7) その他の主な示性値	1mg中130単位以上を含む。
3. 有効成分の各種条件下における安定性	原末1gに水100mLを加えて溶かした液のpHは6.0～8.0である ¹⁾ 。 ヘパリンナトリウムの溶液は、4℃で15年間、18℃で7年間、37℃で6～8年間安定である ²⁾ 。
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

区分：溶液

規格：ノボ・ヘパリン注5千単位/5mL：

1バイアル (5mL) 中に日局 ヘパリンナトリウム5,000単位含有

ノボ・ヘパリン注1万単位/10mL：

1バイアル (10mL) 中に日局 ヘパリンナトリウム10,000単位含有

性状：無色～淡黄色澄明

(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0.8 (0.9%生理食塩液に対する比)

(3) 酸価、ヨウ素価等

該当資料なし

(4) 注射剤の容器中の特異的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

本剤は1バイアル中に下記成分を含む。

(2) 添加物

成分		含量		備考
有効成分	日局 ヘパリンナトリウム	5,000単位 (5mL)	10,000単位 (10mL)	ブタ腸粘膜由来
添加物	塩化ナトリウム	20mg	40mg	
	ベンジルアルコール	50mg	100mg	

(3) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

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

該当資料なし

#5. 製剤の各種条件下における安定性

ノボ・ヘパリン注5千単位/5mL及び1万単位/10mLの力価は室温にて3年間安定であった。

#6. 溶解後の安定性

ノボ・ヘパリン注5千単位/5mL及び1万単位/10mLを5%グルコース液にて希釈した場合の力価の安定性

表示単位	20単位/mL
保存期間	
溶解直後	20.6単位/mL
5時間	20.2 "
24時間	20.2 "
48時間	20.2 "

室温保存

本試験は溶解後の定量値、外観等の推移を検討しており、溶解による微生物汚染に対する影響は検討しておりません。

7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

調製時

抗ヒスタミン剤は本剤と試験管内で混合すると反応し沈殿を生じることがあるので、混注は避けること。

1. 配合不可

可能な全ての組み合わせについて検討されているわけではないが、以下の薬剤との配合は不可である。

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

※1) 1Vを注射用蒸留水1mLに溶解
 ※2) 1Vを注射用蒸留水8mLに溶解
 ※3) 1Vを注射用蒸留水1.1mLに溶解

2. 補液との配合結果

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

補液名	配合時外観	配合時pH
フィジオゾール3号	無色澄明	4.2
ソリタT2号	〃	4.8
ソリタT3号	〃	4.8
ハルトマン液	〃	6.0
クリニタミン	〃	6.0
モリアミンS	微黄色澄明*	6.2
ブドウ糖注10%	無色澄明	4.4
メイロン	〃	8.4
リンゲル液	〃	5.6

※補液自体が着色している。

3. 他の薬剤との配合結果

配合24時間まで外観及びpHの変化をみとめなかった。

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

※ワカデニン自体が着色

8. 電解質の濃度

該当資料なし

9. 混入する可能性のある
夾雑物

該当資料なし

10. 生物学的試験法

該当しない

11. 製剤中の有効成分の 確認試験法	該当資料なし
12. 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。
13. 力 価	本剤の単位は、日本薬局方単位を示す。 本剤に使用するヘパリンナトリウムは健康なブタの腸粘膜から製したもので、1mg中130ヘパリン単位以上を含む。
14. 容器の材質	無色透明のガラス瓶
15. 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

- 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。

●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。

●皮下注射・筋肉内注射法

1回5,000単位を4時間ごとに皮下注射又は筋肉内注射する。なお、筋肉内注射にあたっては、組織・神経など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、注射部位を変え、例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、部位を変えて注射すること。

●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。

●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。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

該当資料なし

ヘパリンの抗凝固作用は従来より認められており、特に臨床比較試験は行っていない。

(2) 臨床薬理試験：

忍容性試験

(3) 探索的試験：

用量反応探索試験

(4) 検証的試験

(5) 治療的使用

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

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{3~8)}

ヘパリンカルシウム、ワルファリンカリウム、ガベキサートメシル酸塩、ナファモスタットメシル酸塩、低分子ヘパリン

1. 血液凝固阻止作用^{3~7)}

ヘパリンは、アンチトロンビンⅢ (ATⅢ) と特異的に結合することにより、ATⅢのトロンビン、活性型X因子 (Xa) 等に対する阻害作用を促進し、血液凝固阻止作用を示す。

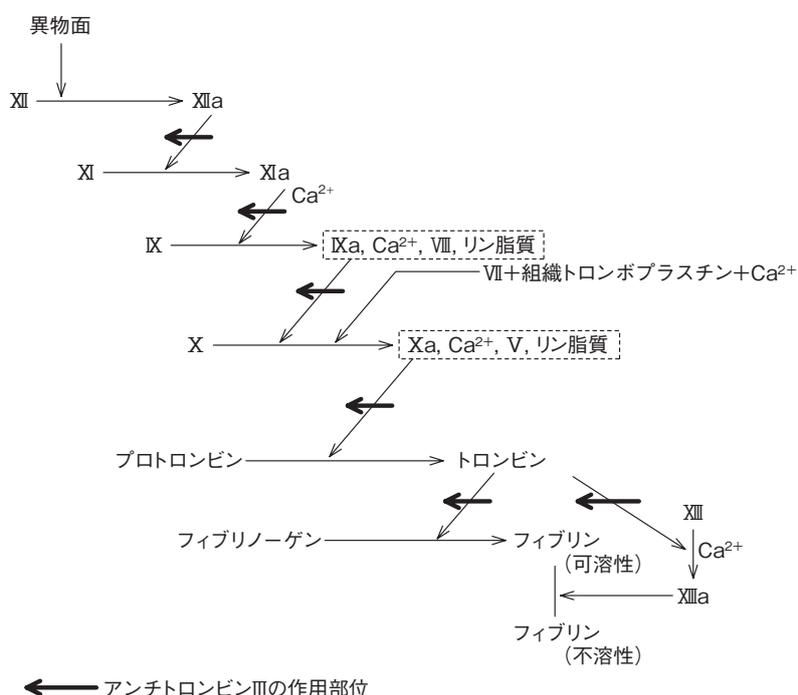


図1 血液凝固機序とアンチトロンビンⅢ作用部位

2. ヘパリンコファクター作用³⁾

主なセリンプロテアーゼであるトロンビン、Xa等に対するATⅢの阻害速度はそれほど速くはないが、ヘパリンを加えることにより、ATⅢの阻害速度は数百倍に加速され、ほとんど瞬間的ともいえる反応になる。

3. 抗血栓作用⁸⁾

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

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

(2)薬効を裏付ける
試験成績

ヘパリンナトリウム6,250単位をヒトに静注後、経時的に採血し、各種血液凝固検査を行ったところ、血液の凝固時間は延長し凝固しにくくなった。その効果は投与直後(10分以内)が最大であった(図2)⁹⁾。

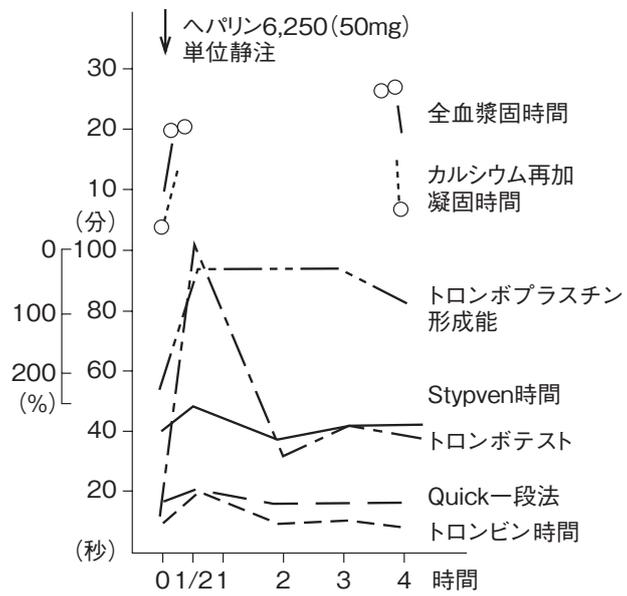


図2

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^{10～12)}
 (0.7～7 μ g/mL)

(2) 最高血中濃度到達時間

血中濃度

(1) 静注¹³⁾

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

(2) 点滴静注¹⁴⁾

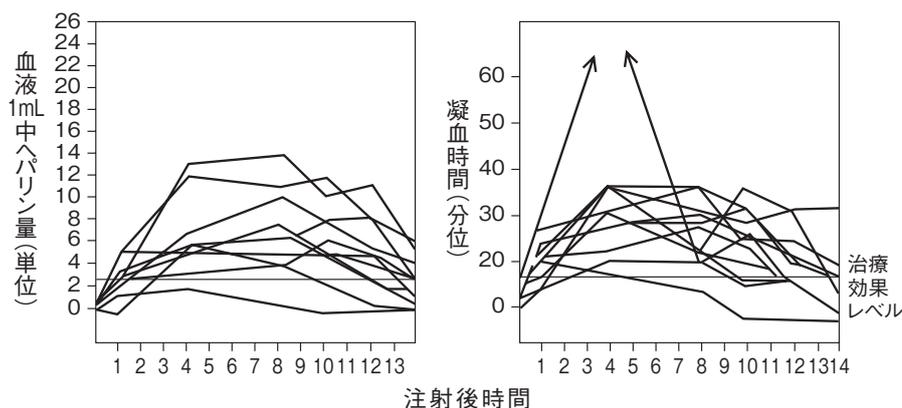
健常成人男子5名にヘパリンナトリウム注射液50単位/kgを5%ブドウ糖液250mLに溶解後、3時間かけて点滴静注し、経時的にヘパリン血中濃度推移を測定(合成基質S-2222法)した。投与終了時(投与開始3時間後)に最高(0.35 \pm 0.09単位/mL)に達し、投与終了後は急速に減少し、投与終了3時間後には消失した。また、100単位/kgについても同様の方法で検討するとき、同様の推移パターンを示し、2倍以上の血中濃度(0.85 \pm 0.21単位/mL)を示した。

(3) 通常用量での血中濃度

生物学的半減期¹⁵⁾

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

〈皮下注〉



皮下注射後の血中ヘパリン量と凝固時間¹⁶⁾

5名 健常人 { ノボ・ヘパリン
 6名 患者 { 30,000単位皮下注射

<参考>

作用発現時間

静注：直後⁹⁾

皮下注：30分～1時間¹⁵⁾

作用持続時間

静注：約4時間 (5,750単位投与)⁹⁾

皮下注：12時間 (25,000単位投与)⁹⁾

(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

ヘパリンはその高い陰性荷電と特異な構造の為に酵素などの多くの生理活性生体成分と結合するといわれている¹⁷⁾。

3. 吸 収

吸収部位・経路

静脈内直接投与又は皮下、筋肉内投与により吸収される。

4. 分 布

該当資料なし

<参考：ラット>組織内濃度

³H-ヘパリンの3種類の投与量における静注5時間後の
ラット組織の放射活性の分布¹⁸⁾

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

※5匹の平均値

(1)血液—脳関門通過性	該当資料なし
(2)胎児への移行性	<p>該当資料なし</p> <p><参考></p> <p>外国人のデータ：妊婦7名にヘパリン15～50mgを静注しても、出産児の血液において抗凝固活性が認められないことから、ヘパリンは胎盤は通過しないものと考えられる。</p> <p>動物のデータ：妊娠したモルモットに1mg、20mgのヘパリンを静注し、母獣と胎仔血液のトロンビン時間を経時的に測定した結果、母獣ではトロンビン時間の延長が認められたが、胎仔では延長は認められなかった¹⁹⁾。</p>
(3)乳汁中への移行性	<p>該当資料なし</p> <p><参考></p> <p>母乳中へはほとんど移行しない²⁰⁾。</p>
(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>該当資料なし</p> <p><参考：イヌ></p> <p>イヌに³⁵Sで標識したヘパリンを静注し、その体内動態を測定するとき、総投与量の15～55%が組織内に移行し、肝臓、皮膚、筋肉、腎臓などに広く分布していた²¹⁾。</p>
5. 代謝	
(1)代謝部位及び代謝経路	<p>該当資料なし</p> <p><参考></p> <p>ヘパリンの代謝過程はいろいろな報告がある^{22～25)}。</p> <p>ヘパリンが肝で分解されると指摘する報告もある²⁴⁾がヘパリン活性の消失には肝は関与しないとの報告もある²⁵⁾。</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	該当しない
(4)代謝物の活性の有無及び比率	<p>該当資料なし</p> <p><参考></p> <p>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²⁶⁾。</p>
(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

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

<参考>

イヌに³⁵Sで標識したヘパリンを静注し、その体内動態を測定するとき、投与後3～4時間で40%が、投与後96時間で90%が尿中に排泄された²¹⁾。

ラットに³⁵S-ヘパリンを体重1kg当たり20mgの割合で静脈注射し、尿中に約20%排泄された²⁷⁾との報告がある。

また、³H-ヘパリンをラットに異なる3種の投与量で静注した場合5時間後に尿中に30～50%排泄されると報告している¹⁸⁾。

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

<参考>

蛋白結合率が高く、分子量も大きいため除去されにくい²⁸⁾。

(3) 直接血液灌流

1. 警告内容とその理由	該当記載事項なし
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	<p>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)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 出血している患者 <p>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。]</p> 2. 出血する可能性のある患者 <p>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。]</p> 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	該当記載事項なし
4. 用法・用量に関連する 使用上の注意とその理由	該当記載事項なし
5. 慎重投与内容とその理由	該当記載事項なし

6. 重要な基本的注意と
その理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (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、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（「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

該当記載事項なし

(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。	

8. 副作用

(1) 副作用の概要

1) 重大な副作用と 初期症状

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

- 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

(2) その他の副作用

	頻度不明
過 敏 症	痒痒感、蕁麻疹、悪寒、発熱、鼻炎、気管支喘息、流涙等 ^{注)}
皮 膚	脱毛、白斑、出血性壊死等
肝 臓	AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇等
長期投与	骨粗鬆症、低アルドステロン症
投与部位	局所の疼痛性血腫 (皮下又は筋肉内注射時)

注) このような症状があらわれた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

該当記載事項なし

(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

該当記載事項なし

(4) 薬物アレルギーに 対する注意及び試験法

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)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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。

11. 小児等への投与

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

(1)血液の凝固能テストには影響を与える。
(2)臨床化学検査値への影響²⁹⁾

	血清	ヘパリン血漿		血清	ヘパリン血漿
グルコース	×	×	BUN	○	○(3)
コレステロール	○	○	クレアチニン	○	○
総脂質	○	○	尿酸	○	○(4)
TP	○	○(1)	K	○	○
アルブミン	○	×	Ca	○	○
AST (GOT)	○	○	無機P	○	×
ALT (GPT)	○	○	γ-GTP	○	○
アルカリ性フォスファターゼ	○	○(2)	アミラーゼ	○	○
酸性フォスファターゼ	○	○	血清鉄	○	○
LDH	○	×	トルオソルブ	○	○
中性脂肪	○	○	ASLO	○	×
TTT	○	×	CRP	○	×
ZTT	○	×	RA	○	×
高田反応	○	×	Wa-R	○	×
総ビリルビン	○	○(5)			

注1：血清にて測定不可能な項目は血糖のみである。これは解糖が進むことによるもので解糖阻止剤として弗化ソーダ等を利用しなければならない。

注2：表中に()内に番号を付してあるものは、測定方法が特定の方法に限る。

- (1)タンパク計
- (2)ベッセイ・ロリー法
- (3)ジアセテル・モノオキシム法
- (4)リン・タンゲステン酸法
- (5)ミハイルソン法

注3：一般に膠質反応は値が低くなる。

13. 過量投与

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

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)

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。

16. その他

なし

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

(1) 単回投与毒性試験

中毒症状と死因、最大無作用量

雌マウス (20g) LD₅₀ : 130mg/100g (ヘパリンとして)³⁰⁾

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

マウスにヘパリン (250単位/kg又は1,000単位/kg) を15日間腹腔内に投与するとリンパ球数、有核細胞数 (脾臓中の) ならびに胸線と脾臓の重量の増加が認められたとの報告がある³¹⁾。

慢性毒性

該当資料なし

(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では胎仔の生育と発育に影響を与えないが、10,000単位/kgを投与した場合は、ヘパリンは胎盤を通過しないにもかかわらず胎仔致死率に影響を与える可能性があるとする報告がある³²⁾。

(4) その他の特殊毒性

抗原性

ヘパリンを5匹のモルモット (体重180g~240g) に2,000単位を腹腔内に投与し、28日後に屠殺し、摘出腸管テストを行ったところアナフィラキシー感作はみとめられなかった³³⁾。

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(直接容器及び外箱に表示)
2.貯法・保存条件	遮光、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	ノボ・ヘパリン注5千単位/5mL：5バイアル、20バイアル ノボ・ヘパリン注1万単位/10mL：10バイアル
6.同一成分・同効薬	同一成分薬：日本薬局方ヘパリンナトリウム注射液 同効薬：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
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	ノボ・ヘパリン注5千単位/5mL：製造販売承認年月日：2009年6月26日 承認番号：22100AMX01093000 ノボ・ヘパリン注1万単位/10mL：製造販売承認年月日：2009年6月26日 承認番号：22100AMX01094000
#9.薬価基準収載年月日	2009年9月25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：1980年8月14日 内容：「有用性が認められるもの」と判定された。
12.再審査期間	該当しない
13.長期投与の可否	本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。
#14.厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	ノボ・ヘパリン注5千単位/5mL：3334401A5054 ノボ・ヘパリン注1万単位/10mL：3334401A6107
15.保険給付上の注意	該当しない

1. 引用文献

- 1) 第13改正 日本薬局方解説書 広川書店, C2309~C2319 (1996)
- 2) Pritchard, J. : J. Pharm. Pharmacol. 16, 487~489 (1964)
- 3) Barrowcliffe, T. W. et al. : Br. Med. Bull. 34 (2), 143~150 (1978)
- 4) 吉澤善作 監修 : 「ヘパリン」講談社, 101~115 (1979)
- 5) 松田保 : 血液と脈管 12 (1), 1~12 (1981)
- 6) 上林純一 他 : 臨床血液 22 (7), 1010~1015 (1981)
- 7) 倉地幸徳 : 「凝固・線溶・キニン」中外医学社, 343~353 (1979)
- 8) Lavelle, S. M. et al. : IR. J. Med. Sci. 149 (7), 266~269 (1980)
- 9) 山中学 他 : 呼吸と循環 11 (5), 387~392 (1963)
- 10) 高橋幸雄 : 日本腎臓学会誌 11 (5), 647~677 (1969)
- 11) 太田和夫 : 「人工腎臓の実際」南江堂, 156~162 (1980)
- 12) 小熊豊 他 : 日本血液学会雑誌 42 (2), 211 (1979)
- 13) 松尾武文 他 : 臨床病理 31 (5), 549~552 (1983)
- 14) 小熊豊 他 : 臨床血液 27 (5), 723~729 (1986)
- 15) Olsson, P. et al. : Acta Med. Scand. 173 (5), 619~630 (1963)
- 16) 社内資料 : 「ノボ・ヘパリン・レンテ文献集」
- 17) 吉澤善作 監修 : 「ヘパリン」講談社, 151~159 (1979)
- 18) Kambayashi, J. : Acta. Haematol. Jpn. 43 (1), 131~144 (1980)
- 19) Flessa, H. C. et al. : Am. J. Obst. Gynec. 93 (4), 570~573 (1965)
- 20) 後藤茂 : 医学のあゆみ 115 (4), 169~181 (1980)
- 21) Schaefer, C. et al. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 164 (1), 69~74 (1980)
- 22) Eiber, H. B. et al. : Angiology 11 (1 Part1), 40~43 (1960)
- 23) Stau, T. et al. : Arch. Pharmacol. 280, 93~102 (1973)
- 24) Jaques, L. B. : J. Biol. Chem. 133 (2), 445~451 (1940)
- 25) Loomis, T. A. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 101 (3), 444~447 (1959)
- 26) 第15改正 日本薬局方解説書 広川書店, C-3970~C-3976 (2006)
- 27) Loomis, T. A. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 106 (3), 490~492 (1961)
- 28) 平田純生 編著 : 「腎不全と薬の使い方Q&A」じほう, 569 (2005)
- 29) 村井哲夫 : 日本医事新報 2929, 144 (1980)
- 30) Quinton, S. et al. : J. Amer. Med. Women. Ass. 19 (5), 386~391 (1964)
- 31) Lukashin, B. P. et al. : Byl. Eksp. Biol. Med. 78 (7), 120~123 (1974)
- 32) Lehrer, S. B. et al. : Teratology 9 (3), A26~A27 (1974)
- 33) Cortes, J. L. et al. : J. Allergy 18 (3), 196~198 (1947)
- 34) 赤石英 他 : 月刊薬事 16 (6), 901~909 (1974)

2. その他の参考文献

なし

XII 参考資料

主な外国での発売状況

該当資料なし

XII 備考

その他の関連資料

該当資料なし

<文献請求先>

持田製薬株式会社 学術

〒160-8515 東京都新宿区四谷1丁目7番地

 **0120-189-522**

TEL 03 (5229) 3906 FAX 03 (5229) 3955

