

2013 年 7 月作成(第 1 版)

日本標準商品分類番号

873334

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 2008 に準拠して作成

血液凝固阻止剤 ヘパリンロック液

生物由来製品
処方せん医薬品^(※)

ペミロック[®]ヘパリンロック用10単位/mLシリンジ5mL

生物由来製品
処方せん医薬品^(※)

ペミロック[®]ヘパリンロック用10単位/mLシリンジ10mL

生物由来製品
処方せん医薬品^(※)

ペミロック[®]ヘパリンロック用100単位/mLシリンジ5mL

生物由来製品
処方せん医薬品^(※)

ペミロック[®]ヘパリンロック用100単位/mLシリンジ10mL

ヘパリンナトリウム製剤
PEMIROC[®]

(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
製 剤 の 規 制 区 分	生物由来製品 処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）
規 格 ・ 含 量	ペミロック [®] ヘパリンロック用10単位/mL シリンジ5mL ：1シリンジ(5mL)中ヘパリンナトリウム 50ヘパリン単位 ペミロック [®] ヘパリンロック用10単位/mL シリンジ10mL ：1シリンジ(10mL)中ヘパリンナトリウム 100ヘパリン単位 ペミロック [®] ヘパリンロック用100単位/mL シリンジ5mL ：1シリンジ(5mL)中ヘパリンナトリウム 500ヘパリン単位 ペミロック [®] ヘパリンロック用100単位/mL シリンジ10mL ：1シリンジ(10mL)中ヘパリンナトリウム 1000ヘパリン単位
一 般 名	和名：ヘパリンナトリウム (JAN) 洋名：Heparin sodium (JAN)
製 造 販 売 承 認 年 月 日	製造販売承認年月日：2006年 9月12日(販売名変更による)
薬 価 基 準 収 載 ・ 発 売 年 月 日	薬価基準収載年月日：2006年12月 8日(販売名変更による) 発 売 年 月 日：2003年 9月 1日
開 発 ・ 製 造 販 売 (輸 入) ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売元：テバ製薬株式会社 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 http://www.yoshindo.co.jp

本IFは 2013 年 7 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

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

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IFと略す)の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において新たなIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤字・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。

- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」(以下、「IF記載要領2008」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領2008」は、平成21年4月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物で提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008年9月)

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・製剤学的特性	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. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法	4
4. 有効成分の定量法	4
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 注射剤の調製法	6
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6
5. 製剤の各種条件下における安定性	6
6. 溶解後の安定性	7
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7
8. 生物学的試験法	7
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7
10. 製剤中の有効成分の定量法	8
11. 力価	8
12. 混入する可能性のある夾雑物	8
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	8
14. 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	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	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	13
2. 薬物速度論的パラメータ	13
3. 吸収	14
4. 分布	14
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(原則禁忌を含む)	16
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	16
4. 用法及び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	19
14. 適用上の注意	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. 薬理試験	21
2. 毒性試験	21
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	22
2. 有効期間又は使用期限	22
3. 貯法・保存条件	22
4. 薬剤取扱い上の注意点	22
5. 承認条件等	23
6. 包装	23
7. 容器の材質	23
8. 同一成分・同効薬	23
9. 国際誕生年月日	23
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	23
11. 薬価基準収載年月日	24
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	24
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	24
14. 再審査期間	24
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	24
16. 各種コード	24
17. 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	
1. 主な外国での発売状況	26
2. 海外における臨床支援情報	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

従来よりヘパリン製剤は血液凝固阻止剤として血栓症の治療や予防に広く用いられてきた。

このほか輸液間歇投与時のカテーテル内血液凝固阻止の目的で、ヘパリンナトリウム注射液を生理食塩液で希釈した製剤（ヘパリン生食液）が繁用されており、(社)日本病院薬剤師会がその実態調査を行った¹⁾。これによれば、ヘパリン生食液の調製は、大半が看護師をはじめとする医療従事者によって行われており、作り置きによる細菌汚染や異物混入、調製の煩雑さなど様々な問題点が指摘されている。

そこでこれら問題点の解決、並びに利便性を考慮して、ヘパリンナトリウム注射液を予め生理食塩液に必要濃度調製し、そのまま注入できるシリンジ製剤を開発した。

なお、医療事故防止対策に基づき、2006年9月に販売名を「ペミロック®10単位/mLシリンジ」から「ペミロック®ヘパリンロック用10単位/mLシリンジ5mL」・「ペミロック®ヘパリンロック用10単位/mLシリンジ10mL」、「ペミロック®100単位/mLシリンジ」から「ペミロック®ヘパリンロック用100単位/mLシリンジ5mL」・「ペミロック®ヘパリンロック用100単位/mLシリンジ10mL」に変更した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 1回使用分のヘパリン生食液を充填したヘパリンロック用のプレフィルドシリンジ製剤である。

また、医療現場の要望に応え4規格を揃えている。

2. 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。

（加えてピロー包装内滅菌処理）

3. シリンジに製品名、規格含量・容量が表示され、薬剤取り違い事故等の医療過誤防止に効果が期待される。

4. 調製のための作業やシリンジ等の材料が不要のため、時間的・経済的負担が軽減される。

5. 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。

重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー様症状、血小板減少、HIT等に伴う血小板減少・血栓性、出血が起こることがある。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ペミロック®ヘパリンロック用10単位/mLシリンジ5mL
ペミロック®ヘパリンロック用10単位/mLシリンジ10mL
ペミロック®ヘパリンロック用100単位/mLシリンジ5mL
ペミロック®ヘパリンロック用100単位/mLシリンジ10mL

(2) 洋名

PEMIROC®

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

ヘパリンナトリウム(JAN)

(2) 洋名(命名法)

Heparin sodium(JAN)

(3) ステム

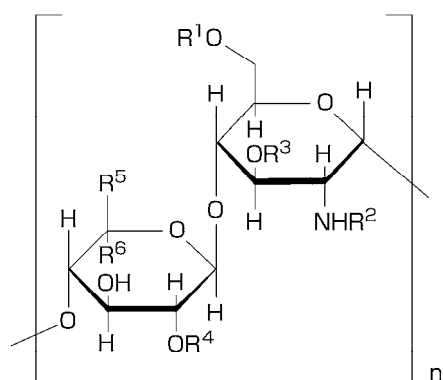
低分子ヘパリンを含むヘパリン誘導体：-parin

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



$R^1, R^3, R^4 = \text{SO}_3\text{Na}$ 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
 $R^5 = \text{H}, R^6 = \text{CO}_2\text{Na}$

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

特になし

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. 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

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

2. 有効成分の各種条件下における安定性^{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。

3. 有効成分の確認試験法

日局「ヘパリンナトリウム」の確認試験による。

4. 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

注射剤の区別: 水性注射剤

規格: ペミロック®ヘパリンロック用10単位/mLシリンジ5mL

→1シリンジ(5mL)中にヘパリンナトリウム50ヘパリン単位を含有する。

ペミロック®ヘパリンロック用10単位/mLシリンジ10mL

→1シリンジ(10mL)中にヘパリンナトリウム100ヘパリン単位を含有する。

ペミロック®ヘパリンロック用100単位/mLシリンジ5mL

→1シリンジ(5mL)中にヘパリンナトリウム500ヘパリン単位を含有する。

ペミロック®ヘパリンロック用100単位/mLシリンジ10mL

→1シリンジ(10mL)中にヘパリンナトリウム1000ヘパリン単位を含有する。

性状: 無色澄明の液

(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: 6.0～7.5

浸透圧比: 約1(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

(2) 添加物

表Ⅳ－1. 成分の含量

成 分		ペミロック®ヘパリンロック用 10単位/mLシリンジ5mL	ペミロック®ヘパリンロック用 10単位/mLシリンジ10mL	ペミロック®ヘパリンロック用 100単位/mLシリンジ5mL	ペミロック®ヘパリンロック用 100単位/mLシリンジ10mL
容 量		5mL	10mL	5mL	10mL
組 成	有効成分 (1シリンジ中)	ヘパリンナトリウム			
		50ヘパリン単位	100ヘパリン単位	500ヘパリン単位	1000ヘパリン単位
		健康なブタの小腸粘膜に由来			
	添加物	リン酸水素ナトリウム水和物、等張化剤、pH調整剤			

(3) 電解質の濃度

該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

Ⅳ. 製剤に関する項目

(5) その他

特になし

3. 注射剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性⁵⁾

ペミロック®ヘパリンロック用10単位/mLシリンジ5mL、10mL

ヘパリンナトリウム10単位/mL溶液の5mLと10mLにつき安定性の予備試験を行った結果、安定性に差を認めなかったことから、ペミロック®ヘパリンロック用10単位/mLシリンジ5mLで安定性試験を行った。

表Ⅳ－2. 安定性試験(ペミロック®ヘパリンロック用10単位/mLシリンジ5mL)

試験名	保存条件	包装形態	測定時期	測定項目	測定結果
加速試験	40±1℃ 75±5%RH	シリンジ (無色透明)	0、2、4、6 ヵ月	性状 (外観、浸透圧比) pH 不溶性異物 定量	規格に適合
			0、6ヵ月	不溶性微粒子	
光安定性試験	25±1℃ 60±5%RH	無包装シリンジ	60万lx・hr	性状 浸透圧比 pH 不溶性異物 不溶性微粒子 定量	変化なし
		UVカットピロー包装 シリンジ			

Ⅳ. 製剤に関する項目

ペミロック®ヘパリンロック用100単位/mLシリンジ5mL、10mL

ヘパリンナトリウム100単位/mL溶液の5mLと10mLにつき安定性の予備試験を行った結果、安定性に差を認めなかったことから、ペミロック®ヘパリンロック用100単位/mLシリンジ5mLで安定性試験を行った。

表Ⅳ－3. 安定性試験(ペミロック®ヘパリンロック用100単位/mLシリンジ5mL)

試験名	保存条件	包装形態	測定時期	測定項目	測定結果
加速試験	40±1℃ 75±5%RH	シリンジ (無色透明)	0、2、4、6 ヵ月	性状 (外観、浸透圧比) pH 不溶性異物 定量	規格に適合
			0、6ヵ月	不溶性微粒子	
光安定性試験	25±1℃ 60±5%RH	無包装シリンジ	60万lx・hr	性状 浸透圧比 pH 不溶性異物 不溶性微粒子 定量	変化なし
		UVカットピロー包装 シリンジ			

6. 溶解後の安定性

該当資料なし

7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

適用上の注意

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、本剤使用前後の抗ヒスタミン剤の投与は避けること。

表Ⅳ－4. pH変動試験値

試験材料	試料 pH	(A)0.1mol/L HCl (B)0.1mol/L NaOH	最終pHまたは 変化点pH	移動 指数	変化所見
ペミロック®ヘパリンロック用 10単位/mLシリンジ5mL	6.87	(A) 10mL	1.14	5.73	なし
		(B) 10mL	12.60	5.73	なし
ペミロック®ヘパリンロック用 100単位/mLシリンジ5mL	6.88	(A) 10mL	1.16	5.72	なし
		(B) 10mL	12.62	5.74	なし

8. 生物学的試験法

該当資料なし

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

該当資料なし

Ⅳ．製剤に関する項目

10. 製剤中の有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法

11. 力価

本剤の力価は、日局ヘパリンナトリウム標準品を基準としたヘパリン単位（日本薬局方単位）で表示される。

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

- ・シリンジが破損するおそれがあるため、強い衝撃を避けること。
- ・ブリスター包装から取り出す際、プランジャーを持って引き出さないこと。（ガスケットが変形し、薬液が漏出するおそれがある。また、プランジャーを反時計回りに回すとガスケットとの接合がゆるみ、外れるおそれがある。）

14. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

静脈内留置ルート内の血液凝固の防止

(効能・効果に関連する使用上の注意)

静脈内留置ルート内の血液凝固防止(ヘパリンロック)の目的以外に使用しないこと。(「重要な基本的注意」の項参照)

(解説)

本剤はヘパリンロック用製剤であり、血栓塞栓症の治療及び予防・DICの治療等の抗血液凝固療法を目的として使用する製剤ではない。

2. 用法及び用量

静脈内留置ルート内を充填するのに十分な量を注入する。

(用法・用量に関連する使用上の注意)

10単位/mL製剤は通常6時間までの、100単位/mL製剤は12時間までを標準とし最長24時間までの静脈内留置ルート内の血液凝固防止(ヘパリンロック)に用いる。

(解説)

医療現場でヘパリンロックに用いるヘパリン生食液の用量は、カテーテルや輸液ライン、延長チューブの長さに依存する。社団法人日本病院薬剤師会が実施した調査結果によると、医療現場で1回のヘパリンロックに用いる用量は、5mL及び10mLが主流で最大20mL程度であった¹⁾。これを踏まえ、ヘパリンロック時のヘパリン生食液使用量は、医師の判断に委ねることが適切と判断したため、具体的な用量は明記せず上記の用法・用量を設定した。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験: 忍容性試験

該当資料なし

(4) 探索的試験: 用量反応探索試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(5) 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

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

該当資料なし

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

ダルテパリンナトリウム、レビパリンナトリウム、パルナパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、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、ワルファリンカリウム

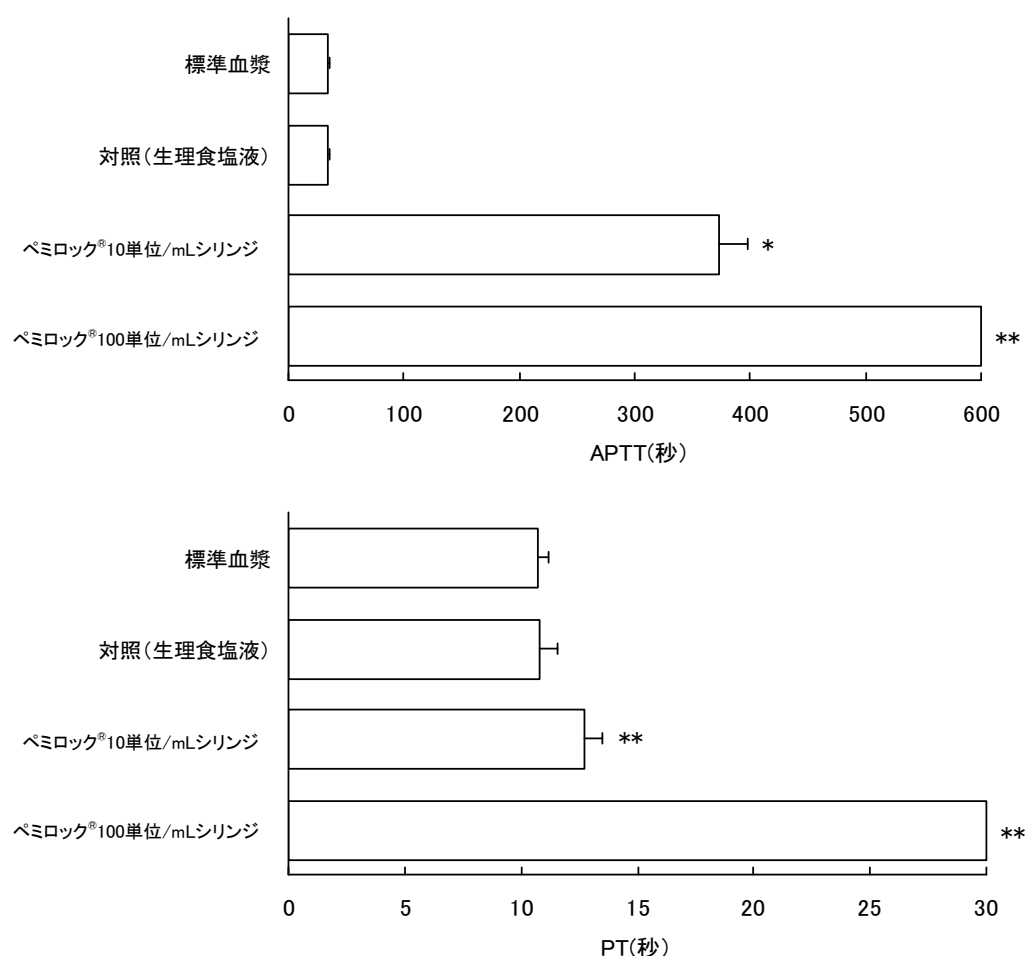
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序¹⁾

血液凝固系には第Ⅰから第Ⅻまでの血液凝固因子やプレカリクレイン、高分子キニノーゲンなどが働いているが、多くの因子がこれらを調節している。これらの調節因子のうち、アンチトロンビンⅢ(ATⅢ)がヘパリンにより活性化され、トロンビンをはじめ第Ⅸa～Ⅻa因子及びカリクレインを阻害することによって、血液凝固を抑制する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)及びプロトロンビン時間(PT)において本剤は用量に依存して血液凝固時間を延長させる抗血液凝固作用が認められた。



図Ⅵ－1. 抗血液凝固作用

上図は APTT、下図は PT を示し、6 例の平均±標準偏差で表した。

*, **: P<0.05、0.01vs 対照(tukey の多重比較検定)

VI. 薬効薬理に関する項目

(3) 作用発現時間・持続時間⁶⁾

1)作用発現時間

静注:直後

皮下注:30分～1時間

2)作用持続時間

静注:約4時間(5,750単位投与)

皮下注:12時間(25,000単位投与)

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⁶⁾

0.1～1.0単位/mL (0.7～7g/mL)

(2) 最高血中濃度到達時間⁶⁾

静注:投与直後

皮下注:3時間

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

VIII－7. 相互作用の項参照

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) バイオアベイラビリティ

該当しない

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(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

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(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

該当資料なし

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) 排泄部位及び経路

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

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(原則禁忌を含む)

[原則禁忌](次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)

- (1)出血している患者:血小板減少性紫斑病、血管障害による出血傾向、血友病その他の血液凝固障害[汎発性血管内血液凝固症候群(DIC)を除く]、月経期間中、手術時、消化管潰瘍、尿路出血、喀血、流早産・分娩直後等性器出血を伴う妊産褥婦、頭蓋内出血の疑いのある患者等[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こともある。]
- (6)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (7)ヘパリン起因性血小板減少症(HIT:heparin-induced thrombocytopenia)の既往歴のある患者[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、「その他の注意」の項参照)

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目 1」9頁参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目 2」9頁参照

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)本剤は静脈内留置ルート内の血液凝固防止(ヘパリンロック)の目的に使用する濃度の製剤であり、汎発性血管内血液凝固症候群の治療、血栓塞栓症の治療及び予防、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並びに輸血及び血液検査の際の血液凝固の防止の目的で投与しないこと。
- (2)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。
- (3)ヘパリンによる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など適切な処置を行うこと。
- (4)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。

(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おそれがある。	機序不明

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。

(2) 重大な副作用と初期症状

- 1) **ショック、アナフィラキシー様症状** 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) **血小板減少、HIT等に伴う血小板減少・血栓症** 本剤投与後に著明な血小板減少があらわれることがある。ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)の場合は、著明な血小板減少と脳梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症等の血栓症やシャント閉塞、回路内閉塞等を伴う。本剤投与後は血小板数を測定し、血小板数の著明な減少や血栓症を疑わせる異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) **出血** 抗血液凝固療法で1,000単位/mLのヘパリンナトリウム注射液を投与した場合には、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) その他の副作用

- 1) 本剤の投与により、以下のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発現した場合には、適切な処置を行うこと。

	頻 度 不 明
注射部位	血管痛
肝 臓	ALT(GPT)上昇、総ビリルビン上昇
そ の 他	PT低下・延長、APTT延長、フィブリノーゲン上昇

- 2) 抗血液凝固療法で1,000単位/mLのヘパリンナトリウム注射液を投与した場合には、以下のような副作用が知られている。

	頻 度 不 明
過 敏 症 ^{注)}	瘙痒感、蕁麻疹、悪寒、発熱、鼻炎、気管支喘息、流涙等
皮 膚	脱毛、白斑、出血性壊死等
肝 臓	AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等
長期投与	骨粗鬆症、低アルドステロン症

注)このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 2-(6)」16頁、「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 8-(2)及び8-(3)」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(使用経験がない)。

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児では安全性が確立していない(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

13. 過量投与

該当しない

14. 適用上の注意

- (1)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、本剤使用前後の抗ヒスタミン剤の投与は避けること。
- (2)治療薬剤とヘパリンが配合不適の場合があるので、静脈内留置ルート内を生理食塩液で十分フラッシングした後、本剤を注入しロックすること。
- (3)ヘパリンは血液検査結果に影響を及ぼす可能性があるので、留置している同一ルート又は近傍からの採血を避けること。
- (4)使用後の残液は、同一患者であっても決して使用しないこと。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

15. その他の注意

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、 「重要な基本的注意」の項参照)

16. その他

特になし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験(「Ⅵ.薬効薬理に関する項目」参照)

該当資料なし

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験⁶⁾

(1) 単回投与毒性試験

急性毒性(LD₅₀)

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

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

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

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. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤： 生物由来製品

処方せん医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

有効成分：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

（シリンジ及び外装に表示の使用期限内に使用すること。）

3. 貯法・保存条件

しゃ光・室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

- (1) ピロー包装内は滅菌済みのため、使用直前まで開封しないこと。
- (2) シリンジが破損するおそれがあるため、強い衝撃を避けること。
- (3) ピロー開封時は切り口から静かに開けること。
- (4) ピロー包装から取り出す際、プランジャーを持って引き出さないこと。
- (5) 薬液が漏れている場合や、薬液に混濁や浮遊物等の異常が認められるときは使用しないこと。
- (6) シリンジに破損等の異常が認められるときは使用しないこと。
- (7) シリンジ先端のゴム栓を外した後、シリンジ先端部に触れないこと。
- (8) 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。
- (9) シリンジの再滅菌・再使用はしないこと。

(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

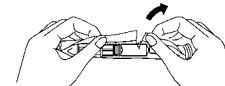
特になし

シリンジの使用方法

① ピロー包装を切り口から静かに開封し、シリンジ本体側から取り出してください。

＜注 意＞

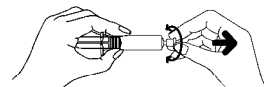
- ピロー包装内は滅菌済みのため、使用直前まで開封しないでください。
- プランジャーを持って引き出さないでください。



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、ゴム栓の先端部をつまみ、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。

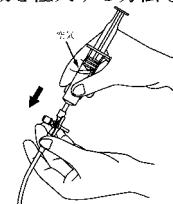


③ シリンジ内の空気を除去後、カテーテル又はエクステンションチューブに接続し、薬液を注入してください。

- 接続部は、必要に応じてアルコール綿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）。



※ シリンジ内の空気を抜かず接続し、ルート内のエア抜きをした後、シリンジ内の空気をプランジャー側に寄せて、薬液を注入する方法もあります。



X. 管理的事項に関する項目

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ペミロック®ヘパリンロック用10単位/mLシリンジ5mL	10シリンジ
ペミロック®ヘパリンロック用10単位/mLシリンジ10mL	10シリンジ
ペミロック®ヘパリンロック用100単位/mLシリンジ5mL	10シリンジ
ペミロック®ヘパリンロック用100単位/mLシリンジ10mL	10シリンジ

7. 容器の材質

環状ポリオレフィン、ポリプロピレン、ブチルゴム

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ヘパリンNaロック用10単位/mLシリンジ5mL「タナベ」、ヘパリンNaロック用10単位/mLシリンジ10mL「タナベ」、ヘパリンNaロック用100単位/mLシリンジ5mL「タナベ」、ヘパリンNaロック用100単位/mLシリンジ10mL「タナベ」(田辺三菱製薬)

ヘパフラッシュ10単位/mLシリンジ5mL、ヘパフラッシュ10単位/mLシリンジ10mL、ヘパフラッシュ100単位/mLシリンジ5mL、ヘパフラッシュ100単位/mLシリンジ10mL(テルモ) 等

同効薬：ヘパリンカルシウム注射液

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造承認年月日：2006年(平成18年)9月12日

承認番号：ペミロック®ヘパリンロック用10単位/mLシリンジ5mL	21800AMX10860000
ペミロック®ヘパリンロック用10単位/mLシリンジ10mL	21800AMX10861000
ペミロック®ヘパリンロック用100単位/mLシリンジ5mL	21800AMX10858000
ペミロック®ヘパリンロック用100単位/mLシリンジ10mL	21800AMX10859000

[注]ペミロック®ヘパリンロック用10単位/mLシリンジ	(5mL)	21400AMZ00591000
ペミロック®ヘパリンロック用10単位/mLシリンジ	(10mL)	21400AMZ00591000
ペミロック®ヘパリンロック用100単位/mLシリンジ	(5mL)	21400AMZ00592000
ペミロック®ヘパリンロック用100単位/mLシリンジ	(10mL)	21400AMZ00592000

X. 管理的事項に関する項目

11. 薬価基準収載年月日

薬価基準収載年月日 : 2006年(平成18年)12月8日

[注] ペミロック®ヘパリンロック用10単位/mLシリンジ

ペミロック®ヘパリンロック用10単位/mLシリンジ

ペミロック®ヘパリンロック用100単位/mLシリンジ

ペミロック®ヘパリンロック用100単位/mLシリンジ

経過措置期間終了 : 2007年8月31日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト 電算コード
ペミロック®ヘパリンロック用 10単位/mLシリンジ5mL	115440503	3334402G1072	620004761
ペミロック®ヘパリンロック用 10単位/mLシリンジ10mL	115441203	3334402G2087	620004762
ペミロック®ヘパリンロック用 100単位/mLシリンジ5mL	115442903	3334402G3075	620004763
ペミロック®ヘパリンロック用 100単位/mLシリンジ10mL	115443603	3334402G4080	620004764

17. 保険給付上の注意

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「在宅中心静脈栄養輸液高カロリー輸液を投与する場合の高カロリー輸液用血液凝固阻止剤」として投与が認められている。

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1)第十六改正日本薬局方解説書: C4472-C4483, 廣川書店, 2011
- 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) テバ製薬(株):社内資料(安定性試験)
- 6) 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

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

特になし

XII. 備 考

その他の関連資料

特になし

