

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

ダルテパリンNa静注5000単位／5mL「マイラン」

Dalteparin

（ダルテパリンナトリウム注射液）

剤形	注射剤
規格・含量	1 アンプル(5mL)中 ダルテパリンナトリウム(ブタの小腸由来) 5000 低分子ヘパリン国際単位(抗第 Xa 因子活性) 含有
一般名	和 名 ダルテパリンナトリウム 洋 名 Dalteparin sodium
製造承認年月日	2009 年 6 月 30 日
薬価基準収載年月日	2009 年 9 月 25 日
発売年月日	2005 年 7 月 11 日
製造販売元	マイラン製薬株式会社
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、その記載方式を策定した。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用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。

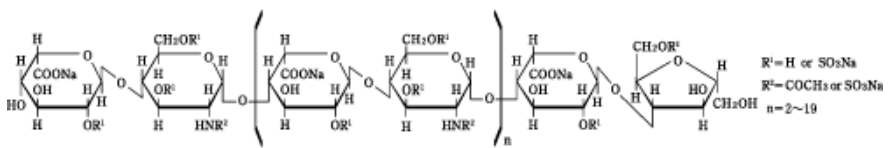
＜ 目 次 ＞

I. [概要に関する項目]	1
II. [名称に関する項目]	2
III. [有効成分に関する項目]	3
IV. [製剤に関する項目]	5
V. [治療に関する項目]	7
VI. [薬効薬理に関する項目]	8
VII. [薬物動態に関する項目]	9
VIII. [安全性(使用上の注意等)に関する項目]	11
IX. [非臨床試験に関する項目]	14
X. [取扱い上の注意等に関する項目]	15
X I. [文 献]	17
X II. [参 考 資 料]	17

I. [概要に関する項目]

1. 開発の経緯	ヘパリンは、その抗凝血作用から血液透析における体外循環時の血液凝固の防止を始め、各種血栓症の治療及び予防に広く使用されている。 ダルテパリンナトリウムは、ヘパリンを化学的に分解することにより得られる低分子ヘパリンであり、トロンビン活性に比べ、第 Xa 因子活性を選択的に阻害することによって、抗凝固活性を示す。また、ヘパリンに比べ、活性化トロンボプラスチン時間 (APTT) の延長は軽度であるため、出血助長の危険性は低い抗凝血剤として使用されている。 ダルテパリン Na 静注 5000 単位/5mL「マイソ」は、取扱いやすいプラスチック容器を用いたダルテパリンナトリウム注射液として、2005 年 3 月に承認を取得し、2009 年 9 月に医療事故防止のための販売名変更をした。
2. 製品の特徴及び有用性	(1) 本剤はダルテパリンナトリウム (平均分子量約 5,000) を主成分とした血液凝固阻止剤である。 (2) 容器は壊れにくく扱いやすいプラスチック容器である。 (3) ヘパリンに比べ、活性化トロンボプラスチン時間 (APTT) の延長は軽度であり、出血助長の危険性は低い。 (4) 抗 Xa 因子活性/抗 IIa 因子活性の比は、2.0～3.4 である。 (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、頭蓋内出血、消化管出血、後腹膜出血等の重篤な出血、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：ダルテパリン Na 静注 5000 単位/5mL「マイラン」 (2) 洋名：Dalteparin
2. 一般名	(1) 和名(命名法)：ダルテパリンナトリウム (JAN) (2) 洋名(命名法)：Dalteparin sodium (JAN、INN)
3. 構造式又は示性式	
4. 分子式及び分子量	平均相対分子量約 5,000 (90%が分子量 2,000～9,000 の範囲に分布)
5. 化学名(命名法)	本質： ブタの小腸粘膜由来のヘパリンを亜硝酸分解して得た解重合ヘパリンのナトリウム塩；平均相対分子量は約 5,000 で、硫酸エステル化の度合は二糖当たり 2～2.5 である。
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	
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	生物由来製品、処方せん医薬品
2. 物理化学的性質	(1) 外観・性状 本品は白色～帯灰褐色の粉末又は塊で、においはない。 (2) 溶解性 本品は水に溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。 (3) 吸湿性 本品は吸湿性である。 (4) 融点 該当資料なし (5) 酸塩基平衡解離定数 該当資料なし (6) 分配係数 該当資料なし (7) その他の示性値 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ (100mm) : +44.8～+48.4° (乾燥後、0.2g、水、20mL) pH : 6.0～7.5 (本品 0.1g を水 10mL に溶かした液)
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	(1) ムコ多糖 水溶液(1→20) 0.1mL をトルイジンブルー溶液(1→100000)に加えて振り混ぜるとき、液の色は青色から直ちに紫色に変わる。 (2) ナトリウム塩 水溶液(1→20)はナトリウム塩の定性反応を呈する。
5. 有効成分の定量法	(1) 抗第 Xa 因子活性 ① 標準溶液 低分子ヘパリン標準品を表示単位に従い、トリス緩衝液(0.05M、pH8.4)で正確に溶かし、抗第 Xa 因子活性約 0.3 単位/mL となるように調製する。この液をトリス緩衝液(0.05M、pH8.4)で約 0.00、0.03、0.06 及び 0.09 単位/mL となるように調製する。これらの液 0.2mL とアンチトロンビンⅢ試液 0.1mL をプラスチック試験管中で混合し、標準溶液とする。 ② 試料溶液 本品約 0.1g を精密に量り、水に溶かし、正確に 100mL とする。この液をトリス緩衝液(0.05M、pH8.4)で正確に 2500 倍に薄める。この液 0.2mL とアンチトロンビンⅢ試液 0.1mL をプラスチック試験管中で混合し、試料溶液とする。

	③操作法 標準溶液及び試料溶液を $30 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ で 4 分間加温した後、抗第 Xa 因子試液 0.1mL を正確に加えて混和し、$30 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ で正確に 4 分間加温する。これにあらかじめ $30 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ に加温した抗第 Xa 因子試液 0.1mL を加えて混和し、$30 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ で正確に 5 分間加温した後、薄めた酢酸(100) (1→2) 0.3mL を加えて混和する。 別にアンチトロンビンⅢ試液及び抗第 Xa 因子測定用基質試液を水としたものを対照とし、波長 405nm における吸光度を測定する。それぞれの濃度の標準溶液から得られた吸光度より検量線を作成し、本品の抗第 Xa 因子活性を求める。 (2)抗第Ⅱa 因子活性 ①標準溶液 低分子ヘパリン標準品を表示単位に従い、トリス緩衝液(0.05M、pH8.4)に溶かし、抗第Ⅱa 因子活性約 0.01 単位/mL となるように調製する。この液をトリス緩衝液(0.05M、pH8.4)で約 0.000、0.002、0.004 及び 0.006 単位/mL となるように調製する。これらの液 0.2mL とアンチトロンビンⅢ試液 0.1mL をプラスチック試験管中で混合し、標準溶液とする。 ②試料溶液 本品約 0.1g を精密に量り、水に溶かし、正確に 100mL とする。この液をトリス緩衝液(0.05M、pH8.4)で正確に 17500 倍に薄める。この液 0.2mL とアンチトロンビンⅢ試液 0.1mL をプラスチック試験管中で混合し、試料溶液とする。 ③操作法 標準溶液及び試料溶液を $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ で 3 分間加温した後、第Ⅱa 因子試液 0.1mL を加えて混和し、$37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ で正確に 2 分間加温する。これにあらかじめ $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ に加温した抗第Ⅱa 因子試液 0.1mL を加えて混和し、$37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ で正確に 5 分間加温した後、薄めた酢酸(100) (1→2) 0.3mL を加えて混和する。 別にアンチトロンビンⅢ試液及び抗第Ⅱa 因子測定用基質試液を水としたものを対照とし、波長 405nm における吸光度を測定する。それぞれの濃度の標準溶液から得られた吸光度より検量線を作成し、本品の抗第Ⅱa 因子活性を求める。
--	---

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：注射剤 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 pH：5.0～7.5 浸透圧比：0.9～1.1（生理食塩液対比） (3) 酸価、ヨウ素価等 該当しない (4) 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 1 アンプル(5mL) 中、ダルテパリンナトリウム(ブタの小腸由来) 5000 低分子ヘパリン国際単位(抗第 Xa 因子活性) 含有 (2) 添加物 1 アンプル(5mL) 中、等張化剤として塩化ナトリウム(45mg)、 pH 調節剤(適量) 含有																																																							
3. 注射剤の調製法	本剤を直接又は生理食塩液により希釈して投与する。 〈適用上の注意〉 調製時：本剤は、抗ヒスタミン剤と混合すると反応し沈殿を生じるおそれがあるので、混注は避けること。 使用後：保存剤を添加していないので、残液を保存使用しないこと。																																																							
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	最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月)の結果、ダルテパリン Na 静注 5000 単位/5mL「マイソ」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された ¹⁾ 。 保存形態：5mL ポリエチレン製アンプル <table><tr><td>期 間</td><td>製造時</td><td>1 ヶ月</td><td>3 ヶ月</td><td>6 ヶ月</td></tr><tr><td>性 状</td><td>無色澄明な液</td><td>変化なし</td><td>変化なし</td><td>変化なし</td></tr><tr><td>確認試験</td><td>適</td><td>適</td><td>適</td><td>適</td></tr><tr><td>pH</td><td>7.2</td><td>7.0</td><td>6.8</td><td>6.4</td></tr><tr><td>浸透圧比</td><td>1.1</td><td>1.1</td><td>1.1</td><td>1.1</td></tr><tr><td>エンドトキシン試験</td><td>適</td><td>－</td><td>－</td><td>適</td></tr><tr><td>実容量試験 平均(mL) (範囲)</td><td>5.57 (5.35～5.88)</td><td>－</td><td>－</td><td>5.58 (5.28～5.82)</td></tr><tr><td>不溶性異物検査</td><td>適</td><td>適</td><td>適</td><td>適</td></tr><tr><td>不溶性微粒子試験</td><td>適</td><td>－</td><td>－</td><td>適</td></tr><tr><td>無菌試験</td><td>適</td><td>－</td><td>－</td><td>適</td></tr><tr><td>定量(IU/5mL)</td><td>5241.8</td><td>5226.7</td><td>5136.5</td><td>5213.9</td></tr></table>	期 間	製造時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	性 状	無色澄明な液	変化なし	変化なし	変化なし	確認試験	適	適	適	適	pH	7.2	7.0	6.8	6.4	浸透圧比	1.1	1.1	1.1	1.1	エンドトキシン試験	適	－	－	適	実容量試験 平均(mL) (範囲)	5.57 (5.35～5.88)	－	－	5.58 (5.28～5.82)	不溶性異物検査	適	適	適	適	不溶性微粒子試験	適	－	－	適	無菌試験	適	－	－	適	定量(IU/5mL)	5241.8	5226.7	5136.5	5213.9
期 間	製造時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月																																																				
性 状	無色澄明な液	変化なし	変化なし	変化なし																																																				
確認試験	適	適	適	適																																																				
pH	7.2	7.0	6.8	6.4																																																				
浸透圧比	1.1	1.1	1.1	1.1																																																				
エンドトキシン試験	適	－	－	適																																																				
実容量試験 平均(mL) (範囲)	5.57 (5.35～5.88)	－	－	5.58 (5.28～5.82)																																																				
不溶性異物検査	適	適	適	適																																																				
不溶性微粒子試験	適	－	－	適																																																				
無菌試験	適	－	－	適																																																				
定量(IU/5mL)	5241.8	5226.7	5136.5	5213.9																																																				

6. 溶解後の安定性	該当しない
7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	付表：配合変化表 参照
8. 電解質の濃度	該当しない
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	ムコ多糖のトルイジンブルー反応
12. 製剤中の有効成分 の定量法	(1) 抗第 Xa 因子活性定量法 (2) 抗第 II a 因子活性定量法
13. 力価	該当しない
14. 容器の材質	プラスチック容器(ポリエチレン製)
15. その他	

V. [治療に関する項目]

1. 効能又は効果	1. 血液体外循環時の灌流血液の凝固防止(血液透析) 2. 汎発性血管内血液凝固症(DIC)
2. 用法及び用量	1. 血液体外循環時の灌流血液の凝固防止(血液透析) 本剤を直接又は生理食塩液により希釈して投与する。 (1) 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、ダルテパリンナトリウムとして15～20国際単位/kgを回路内に単回投与し、体外循環開始後は毎時7.5～10国際単位/kgを抗凝固薬注入ラインより持続注入する。 (2) 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、ダルテパリンナトリウムとして10～15国際単位/kgを回路内に単回投与し、体外循環開始後は毎時7.5国際単位/kgを抗凝固薬注入ラインより持続注入する。 2. 汎発性血管内血液凝固症(DIC) 通常、成人にはダルテパリンナトリウムとして1日量75国際単位/kgを24時間かけて静脈内に持続投与する。 なお、症状に応じ適宜増減する。
3. 臨床成績	本剤は臨床成績が明らかになるような臨床試験を実施していない。 (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 該当資料なし

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
2. 薬理作用 ²⁾	(1) 作用部位・作用機序 アンチトロンビンⅢと特異的に結合することにより、主として第 Xa 因子活性に対する阻害作用を促進して抗凝固活性を示す。 ダルテパリンナトリウムの抗凝固作用は、アンチトロンビンⅢに結合することにより第 Xa 因子およびトロンビン(第Ⅱa 因子)の阻害を増強することにより効果をあらわす。ダルテパリンナトリウムは、ヘパリンとは異なり、選択的に第 Xa 因子を阻害する。 18 単糖単位未満からなるヘパリン分子は、アンチトロンビンによるトロンビン阻害を触媒しないため、25～50%の低分子量ヘパリン分子ではトロンビンを阻害するには不十分である。ヘパリンの抗第Ⅱa 因子活性と抗第 Xa 因子活性の比は 1 : 1 であるが、ダルテパリンナトリウムは 2.2 : 1 である。ダルテパリンナトリウムは、抗第 Xa 因子活性はヘパリンと同等であるが、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) のような凝固検査に影響を与えない。 (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²⁾	〈参考〉海外でのデータ ダルテパリンナトリウム 2500、5000、10,000 国際単位を健康成人に単回皮下注した場合の結果は以下のとおりである。 (1) 治療上有効な血中濃度 0.2～1 抗 Xa 因子活性単位/mL (2) 最高血中濃度到達時間 抗 Xa 因子活性の最高血漿中濃度到達時間は、いずれも約4時間であった。 (3) 通常用量での血中濃度 ・ 2500 国際単位単回皮下注後 0.19±0.04 抗 Xa 因子活性単位/mL ・ 5000 国際単位単回皮下注後 0.41±0.07 抗 Xa 因子活性単位/mL ・ 5000 国際単位単回皮下注後 0.82±0.10 抗 Xa 因子活性単位/mL (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²⁾	〈参考〉海外でのデータ ダルテパリンナトリウム 2500、5000、10,000 国際単位を健康成人に単回皮下注した場合の結果は以下のとおりである。 (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 10%未満
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) 胎児への移行性 該当資料なし (3) 乳汁中への移行性 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 該当資料しない (4)代謝物の活性の有無及びその割合 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 ²⁾	＜参考＞海外でのデータ ダルテパリンナトリウム 2500、5000、10,000 国際単位を健康成人に単回皮下注した場合の結果は以下のとおりである。 (1)排泄部位 腎臓 (2)排泄率 該当資料なし (3)排泄速度 抗 Xa 因子活性の半減期は、皮下注後 3～5 時間、静注後約 2 時間である。
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	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） 【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. 高度な出血症状を有する患者（汎発性血管内血液凝固症（DIC）を除く） 〔症状が悪化するおそれがある。〕 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〔HIT がより発現しやすいと考えられる。〕（「15. その他の注意」の項参照） 3. 本剤の成分又はヘパリン、他の低分子量ヘパリンに対し過敏症の既往歴のある患者 4. 重篤な肝障害又はその既往歴のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。〕
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
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	(1) 本剤の使用にあたっては、観察を十分に行い、出血の悪化がみられた場合には減量又は投与を中止すること。 (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) 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を投与する。プロタミン 1mg は本剤の 100 国際単位の効果を抑止する。
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。

	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 ヘパリンナトリウム ワルファリン等	出血傾向が増強する おそれがある。	相加的に抗凝血 作用が増強され る。										
	血小板凝集抑制作用を有する 薬剤 アスピリン ジピリダモール等		血小板凝集抑制 作用を有するた め、抗凝血作用が 増強される。										
	血栓溶解剤 ウロキナーゼ t-PA 製剤		血栓溶解作用と、 本剤の抗凝血作 用の相加的作用 による。										
	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 るおそれがある。	機序不明										
8. 副作用	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：ショックが起こることがある。呼吸困難、浮腫等のアナフィラキシー様症状を伴うことがあるので、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し、血圧の維持、体液の補充管理、気道の確保等の適切な処置を行うこと。 2) 出血：頭蓋内出血、消化管出血、後腹膜出血等の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、出血又は出血の悪化等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。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場合は、硫酸プロタミンを投与すること。 3) 血小板減少：血小板減少があらわれることがあるので血小板数を測定し、著明な減少が認められた場合には投与を中止すること。 4) 血栓症：著明な血小板減少とそれに伴う血栓症の発現が報告されている。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、回路内閉塞を伴う。本剤投与後は血小板数を測定し、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 次のような症状があらわれた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。 <table><tr><td>種類 \ 頻度</td><td>頻度不明</td></tr><tr><td>過 敏 症^{注)}</td><td>発疹、そう痒感、発熱</td></tr><tr><td>肝 臓</td><td>ALT(GPT)の上昇、AST(GOT)の上昇、Al-Pの上昇</td></tr><tr><td>消 化 器</td><td>嘔気、食欲不振</td></tr><tr><td>皮 膚</td><td>脱毛</td></tr></table> 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。			種類 \ 頻度	頻度不明	過 敏 症 ^{注)}	発疹、そう痒感、発熱	肝 臓	ALT(GPT)の上昇、AST(GOT)の上昇、Al-Pの上昇	消 化 器	嘔気、食欲不振	皮 膚	脱毛
種類 \ 頻度	頻度不明												
過 敏 症 ^{注)}	発疹、そう痒感、発熱												
肝 臓	ALT(GPT)の上昇、AST(GOT)の上昇、Al-Pの上昇												
消 化 器	嘔気、食欲不振												
皮 膚	脱毛												

9. 高齢者への投与	一般に高齢者では生理機能が低下してい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	(1) 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕 (2) 授乳婦 投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で、乳汁中へ移行することが確認されている。〕
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（低出生体重児、新生児、乳児又は幼児に対しては使用経験がない。小児には使用経験が少ない。）。
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) 調製時 本剤は、抗ヒスタミン剤と混合すると反応し沈殿を生じるおそれがあるので、混注は避けること。 (2) 使用後 保存剤を添加していないので、残液を保存使用しないこと。
15. その他の注意	(1) 動物実験での反復投与試験（ラット）において高用量で対照薬（ヘパリン）に比べて軽度の骨多孔症がみられたとの報告がある。 (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。 (3) ヘパリン起因性血小板減少症（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、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（【原則禁忌】の項参照）。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。 (4) 本剤は未分画ヘパリンや他の低分子量ヘパリン又は合成多糖類と製造工程、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。

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 本剤は非臨床試験を実施していない。 (2) 反復投与毒性試験 該当資料なし (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(容器に表示の使用期限内に使用すること)
2. 貯法・保存条件	室温保存
3. 薬剤取扱い上の注意点	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
4. 承認条件	該当しない
5. 包装	10 管（プラスチック容器） *プラスチック容器はポリエチレン製容器である。
6. 同一成分・同効薬	同一成分薬：フラグミン静注 5000(ファイザー－キッセイ) リザルミン静注 5000 単位/5mL(ILS－扶桑) 同 効 薬：血液透析の適応を持つ薬剤 ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、 パルナパリンナトリウム、レビパリンナトリウム、 ナファモスタットメシル酸塩等 DIC の適応を持つ薬剤 ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、 ダナパロイドナトリウム、 ナファモスタットメシル酸塩、ガベキサートメシル酸塩等
7. 国際誕生年月日	
8. 製造承認年月日及び承認番号	ダルテパリン Na 静注 5000 単位/5mL「マイロン」として 製造承認年月日：2009 年 6 月 30 日 承認番号：22100AMX01547000 ダルテパリンナトリウム静注 1000 単位/mL「メルク」として 製造承認年月日：2005 年 3 月 14 日 承認番号：21700AMZ00561000
9. 薬価基準収載年月日	ダルテパリン Na 静注 5000 単位/5mL「マイロン」として 2009 年 9 月 25 日（販売名変更） ダルテパリンナトリウム静注 1000 単位/mL「マイロン」として 2008 年 2 月 1 日（販売名及び社名変更） ダルテパリンナトリウム静注 1000 単位/mL「メルク」として 2005 年 7 月 8 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	該当しない
12. 再審査期間	該当しない
13. 長期投与の可否	本剤は厚生労働省告示第 99 号(平成 14 年 3 月 18 日付)における医薬品には該当しない。
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	3334403A1074
15. 保険給付上の注意	なし

X I . [文 献]

1. 引用文献	1)社内資料（安定性試験資料） 2)USP DI 20th ed., Vol. I
2. 文献請求先	主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。 マイラン製薬株式会社 研究開発本部 安全管理部 〒105-0001 東京都港区虎ノ門5丁目11番2号 TEL 03-5733-9863 FAX 03-5733-9859
3. 学術情報に関する お問い合わせ先	マイラン製薬株式会社 カスタマーサポートセンター フリーコール 0120-06-6720 (9:00～17:00／土日祝日を除く)

X II . [参 考 資 料]

参考資料	
------	--

【付表：配合変化表】

配合方法：

各種輸液剤 500mL にダルテパリン Na 静注 5000 単位/5mL「マイテン」を 4mL の割合で配合。
室温に放置。

試験方法：

- 1) 外観変化：配合直後、3、6、24 時間後に外観変化の有無を肉眼で観察。
- 2) pH：配合直後、3、6、24 時間後に測定。
- 3) 抗第 Xa 因子活性：配合直後、24 時間後に測定。

試験結果：

ダルテパリン Na 静注 5000 単位/5mL「マイテン」と下記の輸液を配合した結果、24 時間までの外観、pH について変化は認められなかった。また、抗第 Xa 因子活性も規格内であり、配合変化を認めなかった。

輸液名	配合量 (mL)	項目	配合直後	3 時間後	6 時間後	24 時間後	判定
EL-3 号	500	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	可
		pH	5.5	5.5	5.5	5.6	
ヴィーン D 注	500	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	可
		pH	5.4	5.3	5.4	5.4	
クリニザルツ B	500	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	可
		pH	5.7	5.7	5.7	5.7	
ソリター-T1 号	500	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	可
		pH	5.2	5.2	5.2	5.2	
ソリター-T2 号	500	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	可
		pH	4.9	4.9	4.9	4.9	
ソリター-T3 号	500	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	可
		pH	5.1	5.1	5.1	5.1	
ソルラクト	500	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	可
		pH	6.6	6.6	6.6	6.6	
ハルトマン液 pH：8	500	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	可
		pH	8.2	8.2	8.2	8.2	
プラスアミノ	500	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	可
		pH	4.6	4.6	4.6	4.6	
フルクトラクト注	500	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	可
		pH	4.9	4.9	4.9	4.9	
ポタコール R	500	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	可
		pH	4.9	4.9	4.9	4.9	
ラクテック注	500	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	可
		pH	6.7	6.7	6.7	6.7	
ラクテック D 注	500	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	可
		pH	4.9	4.9	4.9	4.9	
リンゲル液	500	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	可
		pH	6.5	6.5	6.5	6.5	
ニソリ M 注	500	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	可
		pH	6.6	6.6	6.6	6.6	
糖注 MP5%	500	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	可
		pH	6.4	6.6	6.6	6.6	
生食 MP	500	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	可
		pH	6.1	6.2	6.2	6.2	

