平成２０年４月２２日　安全対策調査会
参考資料　３

ヘパリンナトリウム製剤等一覧

一般名　／　販売名（製造販売業者名）	効能・効果
1．ヘパリンナトリウム （1）標準ヘパリン製剤 ①ノボヘパリン注［５千、１万］単位（持田製薬） ②ヘパリンナトリウム注射液（扶桑薬品工業） ③ヘパリンナトリウム注－Wf（田辺三菱） ④ヘパリンナトリウム注射液Ｆ（富士製薬工業） ⑤ヘパリンナトリウム注Ｎ「味の素」（(株)味の素）	○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，心筋硬塞症，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 ○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
（2）透析用ヘパリン製剤 ①ヘパリン Na 透析用［150、200、250 単位］／mL「フソー」20mL、ヘパリン Na 透析用［150、200、250 単位］／mL シリンジ 20mL「フソー」、透析用ヘパリン Na 注 250 単位／mL（扶桑薬品工業） ②ヘパリン Na 500 単位／mL シリンジ「NP」（ニプロファーマ） ③ヘパリン Na 透析用　［150、200、250 単位、］／mL シリンジ 20mL「AT」、 ヘパリン Na 透析用　［350、400、500 単位］／mL シリンジ 10mL「AT」（大洋薬品工業） ④ヘパフィルド透析用 250 単位／mL シリンジ 20 mL（大塚製薬工場）	○血液透析の体外循環装置使用時の血液凝固の防止
（3）ロック用ヘパリン製剤 ①ヘパフラッシュ［10、100 単位］シリンジ［5、10 ml］（テルモ） ②デリバクス［10、100 単位］シリンジ、デリバクスヘパリンロック用［10、100 単位］シリンジ［5、10 ml］（シオノケミカル） ③ヘパリン Na ロック用［10、100 単位］／シリンジ「オーツカ」［5、10 ml］（大塚製薬工場） ④ヘパリン Na ロック［10、100］シリンジ（田辺三菱製薬） ⑤ペミロックヘパリンロック用［10、100 単位］／mL シリンジ［5、10 ml］F（大洋薬品工業）	○静脈内留置ルート内の血液凝固の防止

2．ヘパリンカルシウム ①カプロシン注、カプロシン皮下注用（沢井製薬） ②ヘパリンカルシウム注射液（味の素）	○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
3．ダルテパリン製剤 ①フラグミン静注 5000（ファイザー） ②ダルテパン静注 5000（日医工） ③ダルテパリン Na 静注 1000 単位／mL「日本臓器」5mL（日本臓器製薬） ④ダルテパリン Na シリンジ[5000]、ダルテパリン Na 静注 1000 単位／mL「HK」5mL（光製薬） ⑤ダルテパリンナトリウム静注 1000 単位／mL（マイラン）（マイラン製薬） ⑥ダルテパリンナトリウム静注 1000 単位／mL（メルク）（メルク製薬） ⑦フルゼパミン静注 1000 単位／mL（大洋薬品工業） ⑧フレスバル静注（日新製薬） ⑨ヘパクロン注 5000、ヘパグミン静注 1000 単位／mL（エール薬品） ⑩リザルミン注 1000（伊藤）（伊藤ライフサイエンス） ⑪リザルミン静注 5000 単位／5mL（扶桑薬品工業）	○血液体外循環時の灌流血液の凝固防止（血液透析） ○汎発性血管内血液凝固症（DIC）
4．パルナパリン製剤 ①ローヘパ注 500、ローヘパ注[100、150、200 単位]／mL シリンジ 20mL（味の素株） ②ミニヘパ注 500、ミニヘパ注 5000 単位／10mL（伊藤ライフサイエンス）	○血液体外循環時の灌流血液の凝固防止（血液透析・血液透析ろ過・血液ろ過）
5．レビパリン製剤 ①ローモリン注（バイエル薬品） ②クリバリン注 1000（アボットジャパン）	○血液体外循環時の灌流血液の凝固防止（血液透析）
6．エノキサパリン製剤 クレキサン皮下注キット 2000IU	下記の下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制 股関節全置換術、膝関節全置換術、股関節骨折手術

※※2007年７月改訂（第９版）
※2006年６月改訂

日本標準商品分類番号
873334

血液凝固阻止剤

生物由来製品、指定医薬品、処方せん医薬品[注)]

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
※ノボ・ヘパリン注1万単位

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

		5千単位	1万単位
※	承認番号	21800AMX10248000	21800AMX10249000
※	薬価収載	2006年２月	2006年２月
	販売開始	1962年６月	
	再評価結果	1980年８月	

貯　　法：遮光、室温保存
使用期限：直接容器及び外箱に表示
注）注意－医師等の処方せんにより使用すること

【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）

【組成・性状】

1. 組　成

本剤は１バイアル中に下記成分を含む。

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(5 mL)	10,000単位(10 mL)	ブタ腸粘膜由来
添加物	塩化ナトリウム	20 mg	40 mg	
	ベンジルアルコール	50 mg	100 mg	

2. 製剤の性状

本剤は無色～淡黄色澄明の水性注射液で、pH及び浸透圧比は次のとおりである。

pH　：　5.5～8.0
浸透圧比　：　約0.8（0.9％生理食塩液に対する比）

【効能・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

※※**【用法・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1,000 mL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100 mL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20～30 mLに対して100単位を用いる。

【使用上の注意】

※※1. **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)。

(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)。

※※2. **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。

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。	

※※3. **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**

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	瘙痒感、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。

4. **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。

5. **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。

6. **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)。

7. **適用上の注意**

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。

8. **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。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 静注[1]

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[2]

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±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±0.21単位/mL）を示した。

2. 分布・排泄[3]（参考）

イヌに、^{35}S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。また、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。

【薬効薬理】

1. 血液凝固阻止作用[4]

ヘパリンは、アンチトロンビンIII（AT III）と特異的に結合することにより、AT III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。

2. ヘパリンコファクター作用[5]

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AT III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、AT III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[6]

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。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ヘパリンナトリウム（heparin sodium）

性　状：ヘパリンナトリウムは白色～帯灰褐色の粉末又は粒で、においはない。本品は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。本品は吸湿性である。

【包　　装】

5千単位（5mL）：5バイアル、20バイアル
1万単位（10mL）：10バイアル

【主要文献】

1）松尾武文 他：臨床病理 31（5），549（1983）
2）小熊　豊 他：臨床血液 27（5），723（1986）
3）Schaefer, C. et al.：Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **164**（1），69（1980）
4）Barrowcliffe, T. W. et al.：Br. Med. Bull. **34**（2），143（1978）
5）吉澤善作 監修："ヘパリン" p101（講談社）1979
6）Lavelle, S. M. et al.：IR. J. Med. Sci. **149**（7），266（1980）

【文献請求先】

持田製薬株式会社　学術
東京都新宿区四谷1丁目7番地　〒160-8515
TEL (03)5229-3906　FAX (03)5229-3955

N 16 Ⓓ

製造販売元

持田製薬株式会社
東京都新宿区四谷1丁目7番地
電話(03)3358-7211(代) 〒160-8515

MOCHIDA

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

4

※※2007年７月改訂（第５版）
※2007年５月改訂

日本標準商品分類番号
873334

貯　　法：室温保存
使用期限：容器，外箱に表示の使用期限内に使用すること
生物由来製品
指定医薬品
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）

	20mL
承認番号	21600AMZ00366
薬価収載	2004年７月
販売開始	2004年７月

血液凝固阻止剤

透析用ヘパリンNa注250単位/mL

Heparin Sodium Injection 250 Units/mL for Dialysis

【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）

【組成・性状】

1. 組成

本剤は１mL中健康な食用獣（ブタ）の腸粘膜から得たヘパリンナトリウム250ヘパリン単位を含む無色～淡黄色澄明の水性注射液である。
添加物として塩化ナトリウム，pH調節剤を含有する。

2. 製剤の性状

本剤はポリアル（ポリエチレン製容器）入りの無色～淡黄色澄明の水性注射液である。
pH：5.5～7.1
浸透圧比：0.9～1.1

【効能・効果】

血液透析その他の体外循環装置使用時の血液凝固の防止

【用法・用量】

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時間当り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。

【使用上の注意】

1. 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)本剤の抗凝固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。）
※※(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[1]，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）

2. 相互作用

他の薬剤との相互作用は，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。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。

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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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

3. 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

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

	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[2)]
長期投与	長期投与により，骨粗鬆症，低アルドステロン症
投与部位	皮下又は筋肉内注射により，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。

4. 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。

5. 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）。

6. 適用上の注意

(1)調製時：本剤は，抗ヒスタミン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。

(2)投与前：

1) 投与に際しては，感染に対する配慮をすること（患者の皮膚や器具消毒）。

2) 開封後直ちに使用し，残液は決して使用しないこと。

7. 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）

【薬効薬理】

◇血液凝固阻止作用

ヘパリンの抗凝固作用はその分子中の陰イオン基と凝血因子との反応によるものと考えられている[3)]。

ヘパリンの血液凝固過程における主要な作用は，まず第一にプロトロンビンからのトロンビン形成を抑制する作用（抗トロンボプラスチン作用）[4,5)]，ついでフィブリノーゲンのフィブリンへの変換を妨げる作用（抗トロンビン作用）[4,6)]であるが，いずれの作用にもheparin cofactorが必要とされている[5,6)]。

またヘパリンには血小板の粘着及び凝集を抑制する作用もある[3)]。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ヘパリンナトリウム

性　状：白色～帯灰褐色の粉末又は粒で，においはない。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。吸湿性である。

【取扱い上の注意】※

◇安定性試験

直接容器包装を用いた加速試験（40℃，相対湿度75％，6ヵ月）の結果，試験項目はいずれも規格範囲内であった[7)]。

【包　　装】

20mL（5,000単位）　10ポリアル（スノーブル）
　　　　　　　　　　50ポリアル（スノーブル）

スノーブル：頭部を軽く捻るだけで簡単に開封できるポリエチレン製のアンプルである。

【主要文献及び文献請求先】

1) Thomas, D. et al., Chest, 102, 1578 (1992)
2) 街　稔　ほか，日本腎臓学会誌，29，1491（1987）
3) Goodman & Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th ed., 1313 (1990)
4) Howell, W. H., Amer. J. Physiol., 71, 553 (1925)
5) Brinkhouse, K. M. et al., Amer. J. Physiol., 125, 683 (1939)
6) Quick, A. J., Amer. J. Physiol., 123, 712 (1938)
※7) 扶桑薬品工業株式会社　社内資料

※**[文献請求先]** 扶桑薬品工業株式会社　研究開発センター　学術部門
〒536-8523 大阪市城東区森之宮二丁目3番30号
TEL 06-6964-2763　FAX 06-6964-2706
(9:00～17:30/土日祝日を除く)

製造販売元
扶桑薬品工業株式会社
大阪市城東区森之宮二丁目3番11号

DK・912・912A