

## 《参考資料》

参考資料 1-1	ヘパリンナトリウム製剤の自主回収（クラスⅡ）について（平成20年3月10日）	1頁
参考資料 1-2	ヘパリンナトリウム製剤等の品質の確保の徹底について（平成20年3月10日付け厚生労働省医薬食品局安全対策課、監視指導・麻薬対策課 事務連絡）	5頁
参考資料 1-3	医薬品等の品質の確保及び安定供給について（平成20年4月14日付け厚生労働省医政局長通知、医薬食品局長通知）	20頁
参考資料 1-4	ヘパリン使用医薬品・医療機器の品質の確保の徹底等について（平成20年4月14日付け厚生労働省医薬食品局安全対策課、監視指導・麻薬対策課 事務連絡）	22頁
参考資料 2-1	「ヘパリンロック製剤」の安定供給に関する要望書（平成20年3月18日、日本静脈経腸栄養学会）	24頁
参考資料 2-2	「ヘパリンナトリウム製剤」の安定供給に関する要望書（平成20年3月24日、社団法人 日本病院薬剤師会）	25頁
参考資料 2-3	「ヘパリンロック製剤」の安全性の確保並びに安定供給に関する要望書（平成20年3月25日、社団法人日本看護協会）	26頁
参考資料 3	ヘパリンナトリウム製剤等一覧	27頁
参考資料 3-1	ノボ・ヘパリン注の添付文書	29頁
参考資料 3-2	透析用ヘパリンナトリウム注の添付文書	33頁
参考資料 3-3	ヘパフラッシュの添付文書	35頁
参考資料 3-4	カプロシン注の添付文書	39頁
参考資料 3-5	フラグミン静注の添付文書	42頁
参考資料 3-6	ローモリン注の添付文書	46頁
参考資料 3-7	ローヘパ注の添付文書	49頁
参考資料 3-8	クレキサン皮下注の添付文書	53頁

平成20年3月10日

連絡先: 厚生労働省医薬食品局

監視指導・麻薬対策課

監視指導室長 山本 (内線2760)

安全対策課

課長 松田 (内線2747)

## ヘパリンナトリウム製剤の自主回収(クラスⅡ)について

### 1. 製品の概要

一般名: ヘパリンナトリウム

販売名: 別紙のとおり

効能効果: ヘパリンナトリウム注射液

- ・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
- ・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

ヘパリンナトリウム透析用

- ・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

ヘパリンロック用

- ・静脈内留置ルート内の血液凝固の防止

### 2. 経緯

- (1) 米国FDAによれば、米国において、昨年12月以降、米国バクスター社製のヘパリンナトリウム製剤(以下「ヘパリン製剤」という。)投与後にアレルギー反応等の副作用症例の発生の増加\*が認められたことから、本年1月以来、対象を拡大しつつ米国バクスター社製ヘパリン製剤が自主回収されている。なお、米国バクスター社製ヘパリン製剤は、日本には輸入されていない。

※2月28日のFDAのメディアブリーフィング記録によれば、昨年12月15日以降448名の副作用報告があり、うち死亡例が21名とされている。米国の副作用報告の大部分は、大量のボラス投与(迅速な作用を期待して静脈内に高用量の薬物を短い時間で

投与する方法。本件では、5,000～50,000単位のヘパリンを数分で投与。)によるものとされている。

- (2) 扶桑薬品工業(株)、(株)大塚製薬工場及びテルモ(株)(以下「3社」という。)が製造しているヘパリン製剤<sup>※※</sup>は、米国ウイスコンシン州の Scientific Protein Laboratories, L.L.C.(以下「米国SPL社」という。)で製造されたヘパリン原薬を使用している。

これまで、米国バクスター社製ヘパリン製剤に使用されているヘパリン原薬は、中国のChangzhou-SPL社で製造されたもののみとの報告を受けていたが、3月5日付け米国バクスター社公表資料により、米国バクスター社製ヘパリン製剤のヘパリン原薬は、中国のChangzhou-SPL社に加えて米国SPL社においても製造されていることが判明した。

※※扶桑薬品工業(株)の一部のロットの製品は、米国SPL社以外のものを使用しており、自主回収の対象となっていないものがある。

- (3) 日本においては、現在のところ、3社の製品を含めヘパリン製剤投与後の副作用の増加は認められていない。また、これらの製剤については、従来より、ショック及びアナフィラキシー様症状について、添付文書の重大な副作用の欄に記載し、注意を喚起しているところである。
- (4) また、3月6日付けの米国FDAの発表によれば、米国バクスター社製のヘパリン製剤に使用されていたヘパリン原薬より、副作用との関係は不明であるものの、通常のヘパリンには含まれていないヘパリン様物質の混入(5～20%)が確認された。現在、米国FDAにおいて、当該混入物と副作用増加との関係について調査中である。

### 3. 対策

- (1) 上記2. (3)のとおり、日本においては副作用報告の増加は認められていないが、上記2. (2)のとおり、別紙のヘパリン製剤については、米国SPL社で製造されたヘパリン原薬が使用されていたことから、厚生労働省は、平成20年3月7日、3社に対し、当該製剤の使用に際し、ショック、アナフィラキシー様症状等の副作用に十分注意するよう医療機関への情報提供を指示した。3社は、この指示を受け、同月8日より順次、医療機関への情報提供を開始した。
- (2) また、3社は、予防的な対応として、同月8日より順次、自主回収(クラスⅡ)を開始した。
- 厚生労働省は、3社に対し、自主回収に伴う医療関係者への情報提

供に際しては、

- ・今回の自主回収の背景、理由及び当該製剤の安全性情報について正しく情報提供すること
- ・本剤は、医療上重要かつ救命的に使用される医薬品であることから、直ちに他の製剤への代替が困難との理由で本剤を使用せざるを得ない等の場合は、患者へ十分に説明するとともに、アナフィラキシーショック等の副作用に注意すること

に留意し、適切に情報提供を行うよう指示した。3社は、自主回収に当たり、この指示を踏まえた情報提供を行っている。

(別紙)

## 自主回収の対象となるヘパリンナトリウム製剤の販売名

### ヘパリンナトリウム注射液

【扶桑薬品工業株式会社】

- (1) ヘパリンナトリウム注「フソー」

### ヘパリンナトリウム透析用

【扶桑薬品工業株式会社】

- (1) 透析用ヘパリンNa注250単位/mL
- (2) ヘパリンNa透析用150単位/mL「フソー」20mL
- (3) ヘパリンNa透析用200単位/mL「フソー」20mL
- (4) ヘパリンNa透析用250単位/mL「フソー」20mL
- (5) ヘパリンNa透析用150単位/mLシリンジ20mL「フソー」
- (6) ヘパリンNa透析用200単位/mLシリンジ20mL「フソー」
- (7) ヘパリンNa透析用250単位/mLシリンジ20mL「フソー」

【株式会社大塚製薬工場】

- (1) ヘパフィルド透析用250単位/mLシリンジ20mL

### ヘパリンロック用

【株式会社大塚製薬工場】

- (1) ヘパリンNaロック用10単位/mLシリンジ「オーツカ」5mL
- (2) ヘパリンNaロック用10単位/mLシリンジ「オーツカ」10mL
- (3) ヘパリンNaロック用100単位/mLシリンジ「オーツカ」5mL
- (4) ヘパリンNaロック用100単位/mLシリンジ「オーツカ」10mL

【テルモ株式会社】

- (1) ヘパフラッシュ10単位/mLシリンジ5mL
- (2) ヘパフラッシュ10単位/mLシリンジ10mL
- (3) ヘパフラッシュ100単位/mLシリンジ5mL
- (4) ヘパフラッシュ100単位/mLシリンジ10mL

注) なお、扶桑薬品工業株式会社についてはこれらの製品の一部ロット、株式会社大塚製薬工場及びテルモ株式会社についてはこれらの製品の全ロットが自主回収の対象となっている。

事務連絡

平成20年3月10日

各都道府県衛生主管部(局) 薬務主管課 御中

厚生労働省医薬食品局

監視指導・麻薬対策課

安全対策課

### ヘパリンナトリウム製剤等の品質の確保の徹底等について

今般、米国FDA等により、米国において、昨年12月以降、米国バクスター社製ヘパリン製剤投与後にアレルギー等の重篤な副作用の発生の増加が認められ、順次、自主回収が進められていること、また、当該事象の原因は調査中であるものの、ヘパリンナトリウム製剤に使用される原薬(以下「ヘパリン原薬」という。)中に、通常ヘパリン原薬に含まれていない不純物としてヘパリン様物質の混入(5~20%)が確認されたこと等が公表されたところである。

また、ドイツにおいても同様に、ヘパリンナトリウム製剤の投与後にアレルギー等の副作用が多数発生していることが確認され、ヘパリンナトリウム製剤の回収が進められているところである。

このような状況を考慮し、ヘパリンナトリウム製剤、ヘパリンカルシウム製剤、ダルテパリンナトリウム製剤、パルナパリンナトリウム製剤及びレビパリンナトリウム製剤(以下「ヘパリン製剤等」という。)の製造販売業者に対してヘパリン製剤等の品質確保及び安全性に関する情報の収集・提供の徹底のため、下記のとおり適切な措置を採るよう指示しているので、ご承知いただくとともに貴管下関係業者等の適切な指導方ご配慮願います。

### 記

#### 1. ヘパリン製剤等の品質確保の徹底

ヘパリン製剤等に係る製造販売業者又は製造業者は次に掲げる事項を実施し、製品の品質の確保を図ること。

- (1) 当該製剤に使用する原薬やその動物由来の原材料について、動物の原産地、組織の入手方法、原材料作製機関名、原薬製造施設等を把握すること。

- (2) 製剤及び原薬の製造所における製造管理及び品質管理の方法について、原材料の品質管理を含め、その適合状況を確認すること。また、その結果に応じ、必要により適切な措置を講ずること。
- (3) 当該製剤の原薬及び製剤の製造にあたっては、出荷前に、承認書等で規定される事項の確認に加え、ヘパリン様物質の混入がないことを適切な試験検査によって確認すること。ヘパリン様物質に関する試験検査については、当面、米国FDAが公表した試験検査方法を参考とすること。万一、当該物質の混入などの異常が認められた場合には、出荷停止・自主回収等の措置をとるとともに、速やかにその旨を監視指導・麻薬対策課へ報告すること。

(参考)

米国FDAのHP

<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/heparin/default.htm>

## 2. 安全性に関する情報の収集・提供の徹底

- (1) ヘパリン製剤等について、軽微なものも含めたアレルギー等の副作用の平成19年度における発現状況について、各医療機関の医療関係者より聴き取り調査を行うこと。
- (2) ヘパリン製剤等の添付文書の重大な副作用に記載されているショック等の副作用に十分に注意の上使用するよう、あらためて医療関係者に情報提供し、注意喚起の徹底を図ること。
- (3) (1) 及び (2) の実施状況に関して、以下の事項について本年3月24日(月)(事務連絡により別途指示のあった製剤については、別途指示のあった日)までに安全対策課あて報告すること。

①平成19年度に納入実績のある医療機関数

②情報提供及び調査を実施した医療機関数

③平成19年度の出荷本数(平成19年〇月～平成〇年〇月;集計の期間を記載)

④アレルギー等の副作用の発現状況の内訳

- |                  |    |
|------------------|----|
| ・増加傾向と回答した医療機関数; | 施設 |
| ・変化なしと回答した医療機関数; | 施設 |
| ・減少傾向と回答した医療機関数; | 施設 |

以上



[CDER Home](#)

[About CDER](#)

[Drug Information](#)

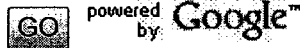
[Regulatory Guidance](#)

[CDER Calendar](#)

[Specific Audiences](#)

[CDER Archives](#)

Search



## Information on Heparin Sodium Injection (Baxter)

Baxter Healthcare Corporation has voluntarily recalled all of their multi-dose and single-use vial of heparin sodium for injection, and their heparin lock flush solutions.

- [Public Health Update: Recall of Heparin Sodium for Injection \(2/28/2008\)](#)
- [FDA-483 on Heparin \(2/28/08\)](#)
- [Public Health Advisory \(2/11/2008\)](#)
- [Question and Answers \(2/11/2008\)](#)
- [FDA News \(2/11/2008\)](#)
- [Baxter to Proceed with Recall of Remaining Heparin Sodium Vial Products \(2/28/08\)](#)
- [Baxter Issues Urgent Nationwide Voluntary Recall of Heparin 1,000 Units/ml 10 and 30m Multi-Dose Vials \(1/25/2008\)](#)
- [Transcripts of FDA Press Conferences on Adverse Events Associated with Baxter Healthcare Corporation's Multiple-Dose Vials of Injectable Heparin \(2/28/2008, 2/18/2008, and 2/11/2008\)](#)

### Screening Methods (3/6/2008)

- [Impurity Evaluation of Heparin Sodium by Capillary Electrophoresis](#)
- [Impurity Evaluation of Heparin Sulfate by <sup>1</sup>H-NMR Spectroscopy](#)

In early February, after learning about a spike in adverse events involving this product, FDA launched a far ranging investigation in both the United States and abroad. This included inspecting Baxter's domestic facilities, examining Heparin product in the United States and sending a team of experts to China to conduct a comprehensive inspection of the Changzhou SPI facility that makes the active ingredient for this drug.

While the FDA has yet to determine the root cause of these adverse events, we have found a Heparin-like compound that is not Heparin present in some of the Heparin Active Pharmaceutical Ingredient (API) produced by Scientific Protein Labs, which maintains a facility in Wisconsin in addition to the Changzhou plant.

This contaminant is present in significant quantities, accounting for 5 to 20 percent of the total mass of each sample tested. It reacts like Heparin in many tests, which is why the traditional release tests did not detect it.

At this point, we don't know how the Heparin-like compound got into the Heparin Active Pharmaceutical Ingredient, but we are continuing to aggressively investigate the situation.

We don't yet have proof that this contaminant is causing the adverse events. There is an




association, but not a direct causal link at this time.

To ensure that all is being done to provide a safe supply of this life-saving drug, we are releasing information on two tests that manufacturers and regulators can use to screen for this contaminant

The two methods include proton nuclear magnetic resonance (H-1 NMR) and capillary electrophoresis (CE). The tests are to be used for ALL Heparin Sodium API prior to batch release. The API material is considered contaminated if there is a doublet peak at 2.1 ppm in H-1 NMR and a shoulder peak in CE, as illustrated in the two attachments. Heparin sodium API must contain only a single peak (singlet) at 2.1 ppm in NMR and a single peak in CE. It is recommended that both screening methods (H-1 NMR and CE) be used in addition to the regulatory and/or compendial specification requirements.

If you test Heparin and detect a contaminant, please contact FDA at: [cderrecalls@fda.hhs.gov](mailto:cderrecalls@fda.hhs.gov) or call 301-796-3358.

[↑ Back to Top](#)   [↩ Back to Drug Index](#)

 PDF requires the free [Adobe Acrobat Reader](#)

Date created: February 11, 2008, updated March 6, 2008

---

[CDER Home Page](#) | [CDER Site Info](#) | [Contact CDER](#) | [What's New @ CDER](#)  
[FDA Home Page](#) | [Search FDA Site](#) | [FDA A-Z Index](#) | [Contact FDA](#) | [Privacy](#) | [Accessibility](#) | [HHS Home Page](#)

FDA/Center for Drug Evaluation and Research

## Impurity Evaluation of Heparin Sodium by Capillary Electrophoresis

Instrument:	Hewlett Packard 3D-CE equipped with diode array detector or equivalent
Capillary:	Bare fused silica capillary, internal diameter 50 $\mu$ m 64.5cm-total length, 56cm-effective length
Column temp.:	25°C
Detection wavelength:	200nm (band width 10nm)
Polarity:	Negative
Voltage:	30 kV
Injection:	50 mbar pressure for 10 seconds
Filter:	Cellulose acetate membrane filters (0.22 $\mu$ m)
Separation Time:	15 minutes
Electrolyte:	36mM Phosphate buffer (pH 3.5): Transfer 1.0g of monobasic sodium phosphate, monohydrate to a beaker and add 195mL of Milli-Q water. Adjust pH with phosphoric acid to pH 3.5. Transfer the solution into 200 mL volumetric flask and dilute to the volume with Milli-Q water. Filter the buffer with a membrane filter. It recommended to degas buffer before use.
Test solution:	Prepare a Heparin sample concentration of approximately 10 mg/mL in Milli-Q water. Filter the sample solution.  Between each sample run, flush the capillary for 2 min. with filtered Milli-Q water and 2 min. with filtered electrolyte. Introduce the sample onto the capillary by hydrodynamic injection.
Specification:	The electropherogram of test solution does not exhibit a sharp distinguishable peak in front of the main heparin peak. The migration time of heparin in the test solution is about 5.7 min. See attached for examples.
Reference:	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Private communication, Baxter study number 41010</li><li>2. R.P. Patel, C. Narkowica, J.P. Hutchinson, E.F. Hilder, G.A. Jacobson, A simple CE method for the rapid separation and determination of intact low molecular weight and unfractionated heparins, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 46 (2008) 30-35</li></ol>

Figure 1: Electropherogram of a sample with an extra peak ("Fail")

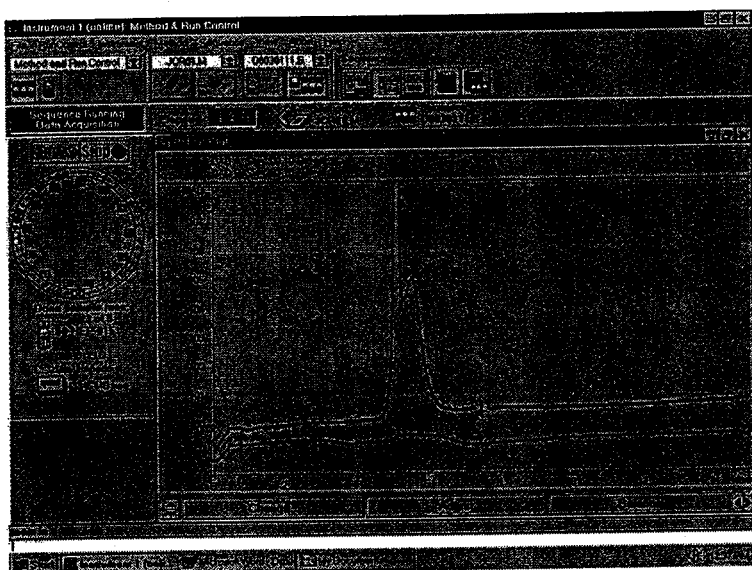
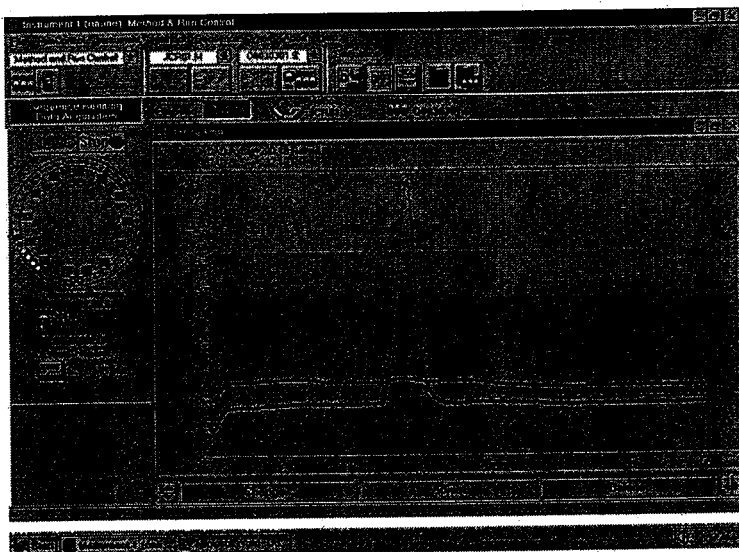


Figure 2: Electropherogram of control sample ("Pass")



## Impurity Evaluation of Heparin Sulfate by $^1\text{H-NMR}$ Spectroscopy

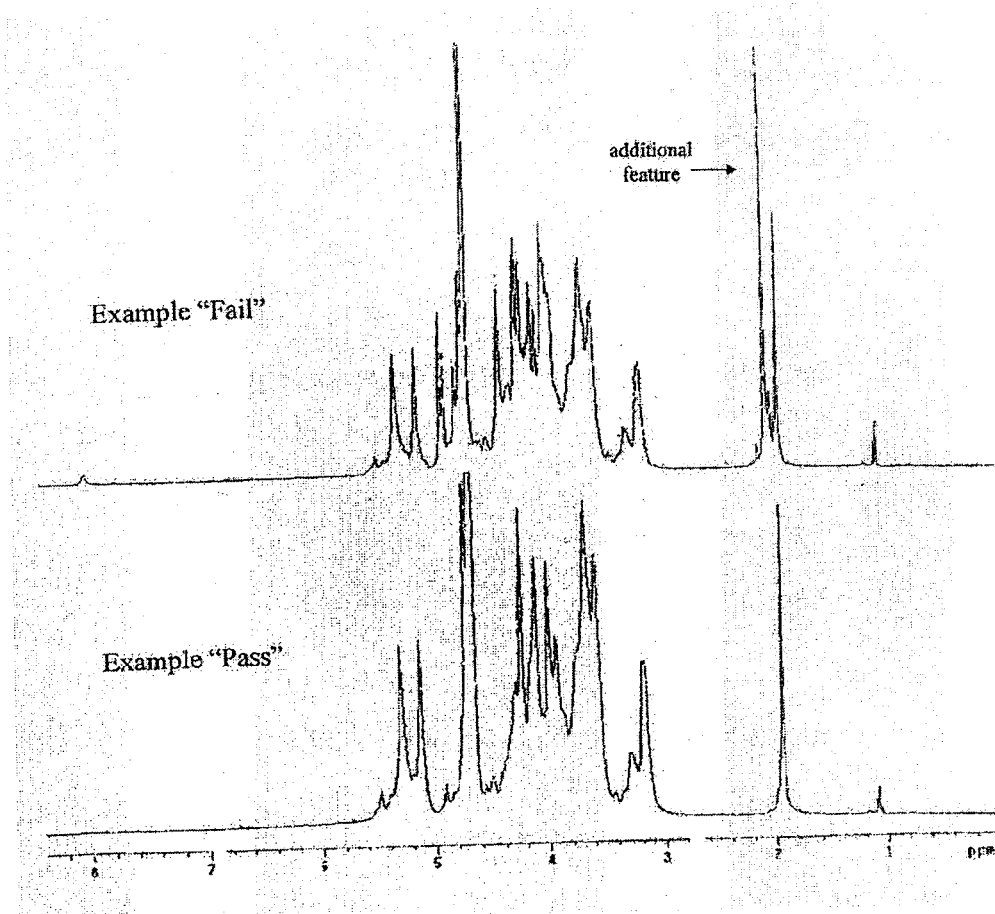
*Instrument:* 500 MHz NMR

*Reagent:*  $\text{D}_2\text{O}$

*Preparation of Test solutions:* Weigh 25 mg of heparin sulfate into a 5 mm NMR tube and dissolve in 0.6 ml of  $\text{D}_2\text{O}$ . Sample may require several minutes to dissolve.

*$^1\text{H-NMR}$  analysis:* Collect  $^1\text{H-NMR}$  spectrum on a 500 MHz NMR instrument. Spectral parameters should include no less than 16 transients, approximately 40 degree pulse width, acquisition time of at least one second, time between transients of 4 seconds and a spectral window of 8000 hz. The sample should be run at 25 °C.

*Specification:* The region from 1.9 - 2.1 ppm shows the presence of a primary singlet. There are no secondary features between 1.5 – 3.0 ppm (see example spectra.)





[CDER Home](#)

[About CDER](#)

[Drug  
Information](#)

[Regulatory  
Guidance](#)

[CDER  
Calendar](#)

[Specific  
Audiences](#)

[CDER  
Archives](#)

Search



powered by Google™

## Information on Heparin Sodium Injection

### **Please report all adverse events associated with heparin to MedWatch**

Serious injuries and deaths have been associated with the use of heparin, a blood-thinning drug that contained active pharmaceutical ingredient (API) from China. The adverse events have included allergic or hypersensitivity-type reactions, with symptoms such as low blood pressure, shortness of breath, nausea, vomiting, diarrhea, and abdominal pain.

In February 2008, Baxter Healthcare Corporation recalled multi-dose and single-dose vials of heparin sodium for injection, as well as HEP-LOCK heparin flush products. After launching a far-ranging investigation, FDA scientists identified a previously unknown contaminant in the heparin. The agency is continuing to aggressively investigate the situation.

- [FDA's Role](#)
- [Adverse Event Reports](#)
- [Notice to Manufacturers/Initial Distributors of Medical Devices](#)
- [Heparin Test Results](#)
- [Inspectional Observations](#)
- [News and Press Conferences](#)
- [Public Health Advisories and Updates](#)
- [Questions and Answers](#)
- [Recalls](#)
- [Screening Methods](#)

---

### **FDA's Role (3/14/2008)**

- [Heparin, Adverse Reactions](#)
- [Heparin, Analyzing the Contaminant](#)
- [Heparin, Import Alert](#)

---

### **Adverse Event Reports (4/8/2008)**

- [Information on Adverse Event Reports and Heparin](#)

---

### **Notice to Manufacturers/Initial Distributors of Medical Devices (4/9/2008)**

- [Important Notice to Manufacturers and Initial Distributors of Medical Devices That May Contain Heparin Or Are Heparin-Coated](#)

## Heparin Test Results

Please send all test results to the U.S. FDA at: [cderrecalls@cdcr.fda.gov](mailto:cderrecalls@cdcr.fda.gov) or call 301-796-3358.

Please provide the following information regarding heparin testing:

1. Name
  2. Company
  3. Telephone number
  4. Email address
  5. Lot # of heparin sample
  6. Date heparin sample was manufactured
  7. Source of Heparin: API, Finish Product, Crude/Bulk, or Other
  8. Proton NMR Results (FDA Web Page Method): Two Peaks (Yes/No) – Date performed
  9. Capillary Electrophoresis (FDA Web Page Method): Two Peaks (Yes/No) – Date performed
  10. Additional Tests performed
  11. Comments on results of test data
  12. Conclusion: FAIL (Suspect or Atypical) or PASS (Not Suspect or Typical)
  13. Heparin Sample associated with increased Adverse Events (Yes/No/Unknown)
- 

## Inspectional Observations

- [FDA-483 on Heparin \(2/28/2008\)](#)
- 

## News and Press Conferences

- [FDA News \(2/11/2008\)](#)
  - [Transcripts of FDA Press Conferences on Adverse Events Associated with Baxter Healthcare Corporation's Multiple-Dose Vials of Injectable Heparin](#)
- 

## Public Health Advisories and Updates

- [Public Health Update: Recall of Heparin Sodium for Injection \(2/28/2008\)](#)
  - [Public Health Advisory \(2/11/2008\)](#)
- 

## Questions and Answers

- [Updated Questions and Answers on Heparin Sodium Injection \(Baxter\) \(3/7/2008\)](#)
  - [Question and Answers \(2/11/2008\)](#)
- 

## Recalls

- [Covidien Initiates Voluntary Recall of Pre-Filled Syringes Containing Heparin \(3/28/2008\)](#)

- [B. Braun's Supplier Recall of Heparin API Prompts Voluntary Recall of Heparin Solutions \(3/21/2008\)](#)
  - [American Health Packaging Announces a Recall of Approximately 1,400 Units of Heparin Sodium Vial Products as Part of Broader Baxter Recall \(3/20/2008\)](#)
  - [Baxter to Proceed with Recall of Remaining Heparin Sodium Vial Products \(2/28/2008\)](#)
  - [Baxter Issues Urgent Nationwide Voluntary Recall of Heparin 1,000 Units/ml 10 and 30ml Multi-Dose Vials \(1/25/2008\)](#)
- 

## Screening Methods (3/6/2008)

**Please send all test results to the U.S. FDA.**

- [Impurity Evaluation of Heparin Sodium by Capillary Electrophoresis](#)
- [Impurity Evaluation of Heparin Sodium by <sup>1</sup>H-NMR Spectroscopy](#) (updated 4/8/2008)

In early February, after learning about a spike in adverse events involving this product, FDA launched a far ranging investigation in both the United States and abroad. This included inspecting Baxter's domestic facilities, examining Heparin product in the United States and sending a team of experts to China to conduct a comprehensive inspection of the Changzhou SPL facility that makes the active ingredient for this drug.

While the FDA has yet to determine the root cause of these adverse events, we have found a Heparin-like compound that is not Heparin present in some of the Heparin Active Pharmaceutical Ingredient (API) produced by Scientific Protein Labs, which maintains a facility in Wisconsin in addition to the Changzhou plant.

This contaminant is present in significant quantities, accounting for 5 to 20 percent of the total mass of each sample tested. It reacts like Heparin in many tests, which is why the traditional release tests did not detect it.

At this point, we don't know how the Heparin-like compound got into the Heparin Active Pharmaceutical Ingredient, but we are continuing to aggressively investigate the situation.

We don't yet have proof that this contaminant is causing the adverse events. There is an association, but not a direct causal link at this time.

To ensure that all is being done to provide a safe supply of this life-saving drug, we are releasing information on two tests that manufacturers and regulators can use to screen for this contaminant.

The two methods include proton nuclear magnetic resonance (H-1 NMR) and capillary electrophoresis (CE). The tests are to be used for ALL Heparin Sodium API prior to batch release. The API material is considered contaminated if there is a doublet peak at 2.1 ppm in H-1 NMR and a shoulder peak in CE, as illustrated in the two attachments. Heparin sodium API must contain only a single peak (singlet) at 2.1 ppm in NMR and a single peak in CE. It is recommended that both screening methods (H-1 NMR and CE) be used in addition to the regulatory and/or compendial specification requirements.

[↑ Back to Top](#)   [↖ Back to Drug Index](#)

[PDF requires the free Adobe Acrobat Reader](#)

Date created: February 11, 2008, updated April 9, 2008

---

[CDER Home Page](#) | [CDER Site Info](#) | [Contact CDER](#) | [What's New @ CDER](#)  
[FDA Home Page](#) | [Search FDA Site](#) | [FDA A-Z Index](#) | [Contact FDA](#) | [Privacy](#) | [Accessibility](#) | [HHS Home Page](#)

FDA/Center for Drug Evaluation and Research



## Impurity Evaluation of Heparin Sodium by Capillary Electrophoresis

Instrument:	Hewlett Packard 3D-CE equipped with diode array detector or equivalent
Capillary:	Bare fused silica capillary, internal diameter 50 $\mu$ m 64.5cm-total length, 56cm-effective length
Column temp.:	25°C
Detection wavelength:	200nm (band width 10nm)
Polarity:	Negative
Voltage:	30 kV
Injection:	50 mbar pressure for 10 seconds
Filter:	Cellulose acetate membrane filters (0.22 $\mu$ m)
Separation Time:	15 minutes
Electrolyte:	36mM Phosphate buffer (pH 3.5): Transfer 1.0g of monobasic sodium phosphate, monohydrate to a beaker and add 195mL of Milli-Q water. Adjust pH with phosphoric acid to pH 3.5. Transfer the solution into 200 mL volumetric flask and dilute to the volume with Milli-Q water. Filter the buffer with a membrane filter. It recommended to degas buffer before use.
Test solution:	Prepare a Heparin sample concentration of approximately 10 mg/mL in Milli-Q water. Filter the sample solution.  Between each sample run, flush the capillary for 2 min. with filtered Milli-Q water and 2 min. with filtered electrolyte. Introduce the sample onto the capillary by hydrodynamic injection.
Specification:	The electropherogram of test solution does not exhibit a sharp distinguishable peak in front of the main heparin peak. The migration time of heparin in the test solution is about 5.7 min. See attached for examples.
Reference:	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Private communication, Baxter study number 41010</li><li>2. R.P. Patel, C. Narkowica, J.P. Hutchinson, E.F. Hilder, G.A. Jacobson, A simple CE method for the rapid separation and determination of intact low molecular weight and unfractionated heparins, <i>Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis</i> 46 (2008) 30-35</li></ol>

Figure 1: Electropherogram of a sample with an extra peak ("Fail")

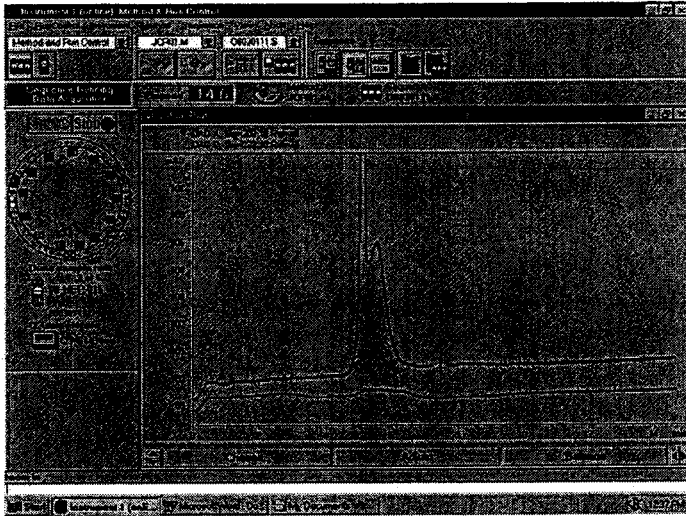
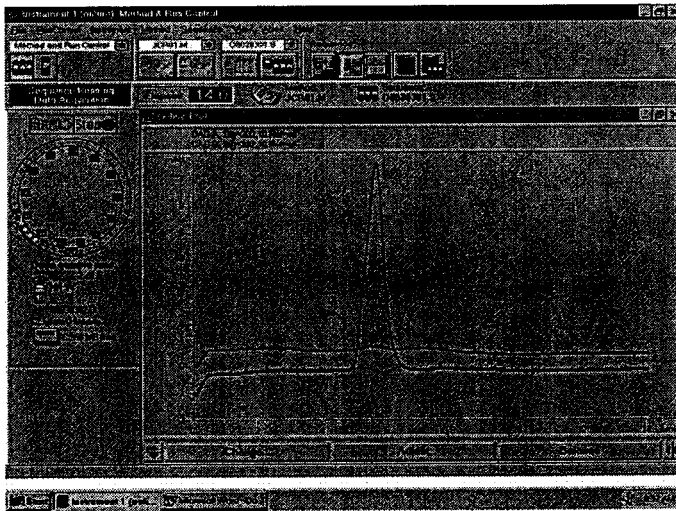


Figure 2: Electropherogram of control sample ("Pass")



## Impurity Evaluation of Heparin Sodium by $^1\text{H-NMR}$ Spectroscopy

### *Instrument:*

500 MHz NMR, less than 500MHz can be used if appropriately qualified material shows good separation between the N-acetyl protons of over sulfated chondroitin sulfate, dermatan sulfate and heparin sodium

### *Reagents:*

Solvent:  $\text{D}_2\text{O}$  (Deuterated water)

Internal reference standard: TSP (tri-methyl-silyl propionate, sodium salt) to be referenced at 0.00 ppm.

### *Preparation of Test solutions:*

Weigh between 10 and 40 mg of heparin sodium into a 5 mm NMR tube and dissolve in 0.6 ml of  $\text{D}_2\text{O}$  spiked with 0.05 to 0.10% by weight TSP. Sample may require several minutes of constant agitation to dissolve.

### *$^1\text{H-NMR}$ analysis:*

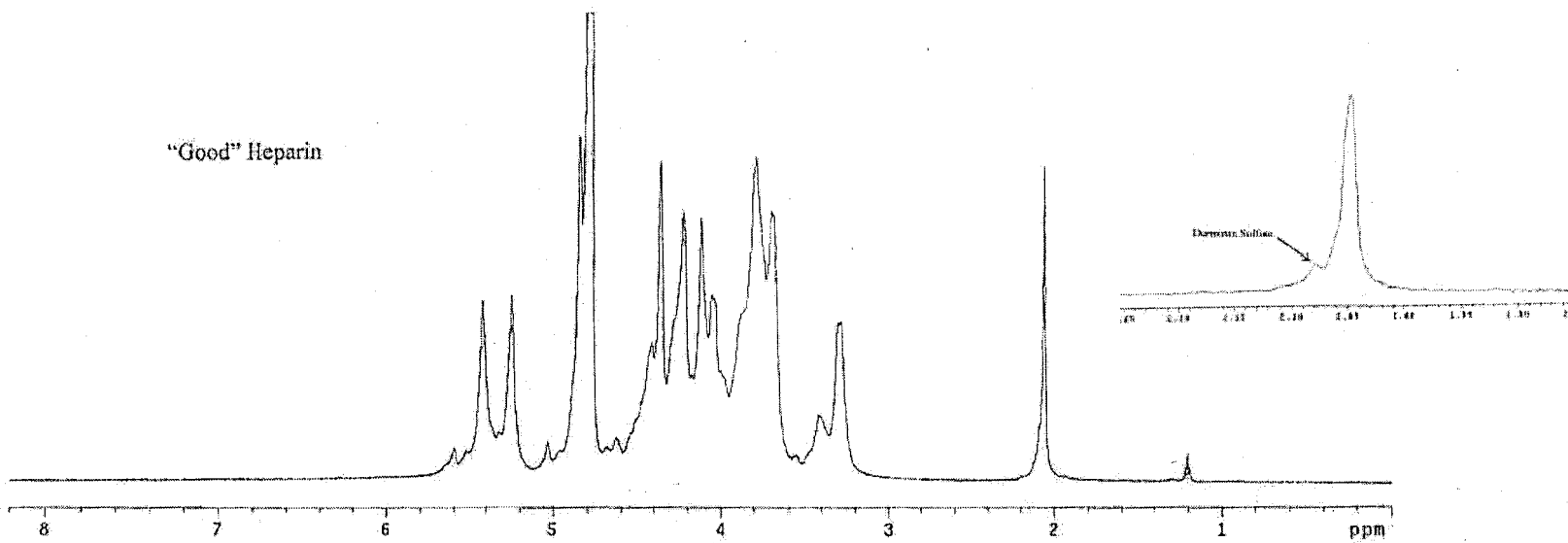
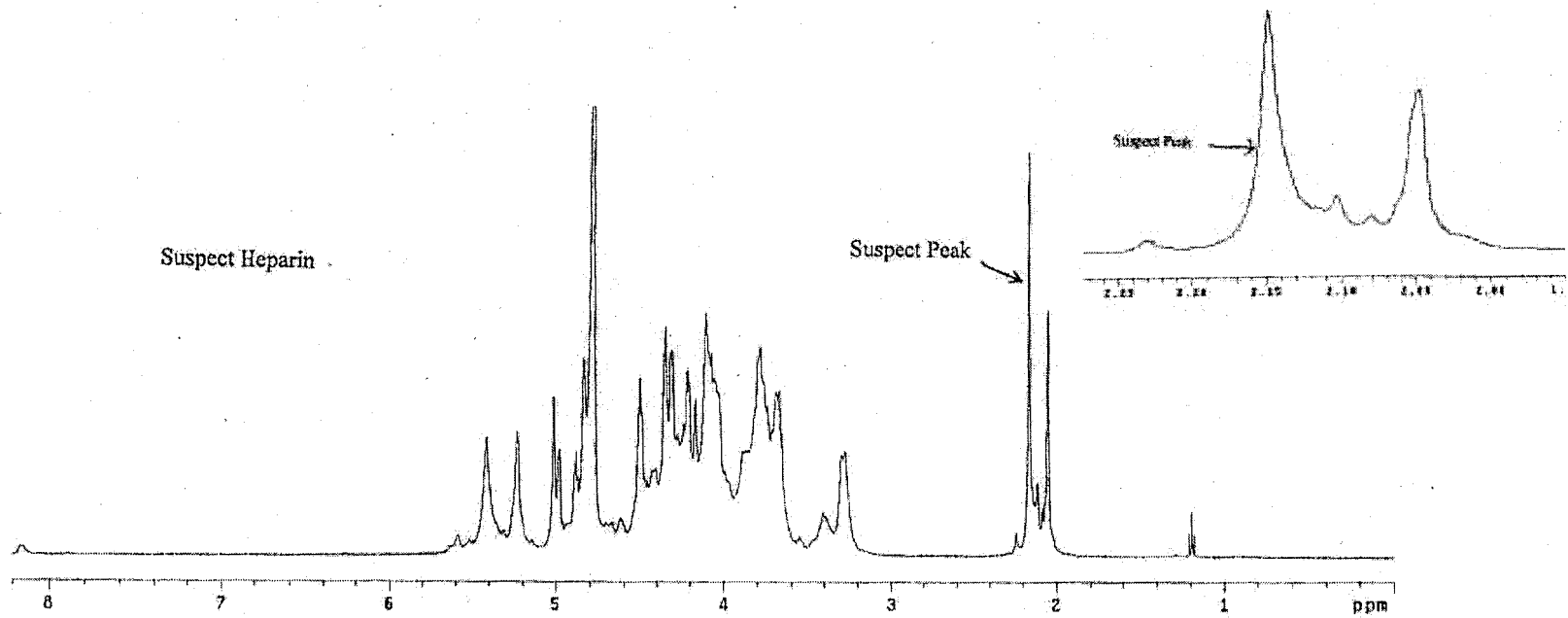
Collect  $^1\text{H-NMR}$  spectrum on a 500 MHz NMR instrument.

Spectral parameters should include no less than 16 transients, 90 degree pulse width, acquisition time of at least one second, time between transients of 20 seconds and a spectral window of 8000 hz. The number of transients should be adjusted until the signal-to-noise is at least 200/1 in the region near 2 ppm.

The sample should be run at 25 °C.

### *Criteria:*

The N-acetyl protons of heparin should show a single peak at 2.04 ppm ( $\pm 0.02\text{ppm}$ ). A small dermatan sulfate peak, corresponding to N-acetyl protons of dermatan sulfate, may show near 2.08 ppm. **No peak should be visible at  $2.15 \pm 0.02$  ppm.**



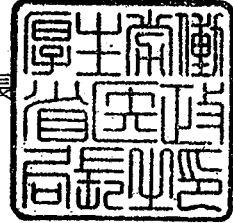
医政発第0414006号

薬食発第0414001号

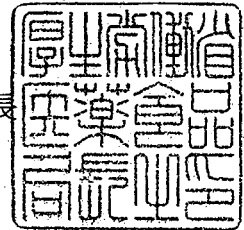
平成20年 4月14日

各都道府県知事 殿

厚生労働省医政局長



厚生労働省医薬食品局長



#### 医薬品等の品質の確保及び安定供給について

先般、米国においてヘパリンナトリウム製剤に係る重篤なアレルギー反応等の副作用報告の急増が認められ、自主回収が行われたことを受け、我が国においても、当該原薬の製造所の一部が重複するものについて、予防的な対応として、関係製剤の自主回収（クラスⅡ）が行われているところです。

医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器（以下「医薬品等」という。）については、その特性から、品質に問題がある場合には患者の生命及び健康に重大な影響を及ぼし、また、医薬品及び医療機器については、供給が滞ることにより医療上支障が生じる可能性が高いことから、下記の点について貴管下関係業者について指導等お願いいたします。

記

## 1. 医薬品等及びその原材料の品質の再点検について

品質に問題がある医薬品等によって健康被害が発生することを防ぐため、医薬品等の製造販売業者は、医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質管理の基準に関する省令（平成16年厚生労働省令第136号）等に基づき、品質管理業務を実施することとされているが、改めて、その取り扱っている医薬品等及びその原材料について、安全性確保の観点から品質に問題がないかを、その製造業務が適正な製造管理及び品質管理の下で行われていることの確認を行うこと等により、速やかに点検すること。なお、薬事法（昭和35年法律第145号）第14条の11第1項に規定する原薬等登録原簿に登録を受けた原薬等登録業者についても、その他の製造業者等と同様に、製造販売業者による管理監督の対象であることに留意すること。

## 2. 医薬品及び医療機器の安定供給について

医薬品及び医療機器の安定供給の確保の観点から、その製造に使用する原材料につき、調達先の複数確保、備蓄の推進等の必要な対応を講じることにより、緊急の場合においても、医療現場への供給が滞る事態が生じることがないように適切に対処すること。

事務連絡  
平成20年4月14日

各都道府県衛生主管部（局）薬務主管課 御中

厚生労働省医薬食品局  
監視指導・麻薬対策課  
安全対策課

### ヘパリン使用医薬品・医療機器の品質の確保の徹底等について

先般、米国FDA等により、米国において、昨年12月以降、米国バクスター社製ヘパリン製剤投与後にアレルギー等の重篤な副作用の発生の増加が認められ、当該事象の原因は調査中であるものの、ヘパリンナトリウム製剤に使用される原薬（以下「ヘパリン原薬」という。）中に、通常ヘパリン原薬に含まれていない不純物としてヘパリン様物質の混入が確認されたこと等が公表された。

これを受け、我が国においては、本年3月10日に、ヘパリンナトリウム製剤、ヘパリンカルシウム製剤、ダルテパリンナトリウム製剤、パルナパリンナトリウム製剤及びレビパリンナトリウム製剤（以下「ヘパリン製剤等」という。）の製造販売業者に対してヘパリン製剤等の品質確保及び安全性に関する情報の収集・提供の徹底のため、適切な措置を採るよう指示したところである。

今般、諸外国においても、ヘパリン原薬へのヘパリン様物質の混入が相次いで報告されている状況を考慮し、ヘパリン製剤等以外のヘパリンナトリウム及びヘパリンカルシウムを原料又は材料（添加剤等として製造工程において使用されるものを含む。以下同じ。）として使用する医薬品及び医療機器（以下「ヘパリン使用医薬品・医療機器」という。）についても、その品質確保及び安全性に関する情報の収集・提供の徹底のため、下記のとおり適切な措置をとることについて、貴管下製造販売業者を指導されるようお願いいたします。

### 記

#### 1. ヘパリン使用医薬品・医療機器の確認

ヘパリン使用医薬品・医療機器の製造販売業者は、該当するヘパリン使用医薬品・医療機器の一般的名称、販売名、承認番号、製造販売業者名、担当部署名、担当者氏名、電話番号、FAX番号、メールアドレス及びその他必要な事項を本年5月末日までに監視指

導・麻薬対策課へ報告すること。

## 2. ヘパリン使用医薬品・医療機器の品質確保の徹底

ヘパリン使用医薬品・医療機器に係る製造販売業者又は製造業者は次に掲げる事項を実施し、製品の品質の確保を図ること。

- (1) ヘパリン使用医薬品・医療機器に原料又は材料として使用するヘパリンナトリウム及びヘパリンカルシウム（以下「原料ヘパリン」という。）について、動物の原産地、組織の入手方法、原材料作製機関名、原薬製造施設等を把握すること。
- (2) 原料ヘパリンの製造所における製造管理及び品質管理の方法について、原材料の品質管理を含め、その適合状況を確認すること。また、その結果に応じ、必要により適切な措置を講ずること。
- (3) ヘパリン使用医薬品・医療機器の製造にあたっては、出荷前に、承認書等で規定される事項の確認に加え、ヘパリン様物質の混入がないことを適切な試験検査によって確認すること。ヘパリン様物質に関する試験検査については、当面、米国FDAが公表した試験検査方法を参考とすること。万一、当該物質の混入などの異常が認められた場合には、出荷停止・自主回収等の措置をとるとともに、速やかにその旨を監視指導・麻薬対策課へ報告すること。

既に出荷済みの製品についても、有効期間及び市場流通状況を勘案し、全ての保存サンプルを検査する等品質の確認を行うこと。

(参考)

米国FDAのHP

<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/heparin/default.htm>

<http://www.fda.gov/cdrh/safety/heparin-notice.html>

## 3. 安全性に関する情報の収集・提供の徹底

米国においてヘパリン製剤等によるアレルギー等の重篤な副作用が発生していることにかんがみ、ヘパリン使用医薬品・医療機器（医薬品については、ヘパリンナトリウム又はヘパリンカルシウム等が添加剤として配合されているものに限り、また、外用剤及び体外診断用医薬品を除く。）についても、アレルギー等の副作用に十分注意して使用するよう医療関係者に情報提供し、注意の喚起を図ること。また、副作用等の情報の収集に努め、アレルギー等の副作用の発現やその発生傾向の変化が認められた場合には、薬事法に基づく副作用等報告を行うとともに、当分の間、当該報告の前に第一報として、速やかに独立行政法人医薬品医療機器総合機構安全部へFAXにより報告すること。

以上





Japanese Society for Parenteral and Enteral Nutrition

c/o Department of Surgery

Kinki University School of Medicine

377-2, Ohno-Higashi, Osaka-Sayama, Osaka, 589-8511 Japan

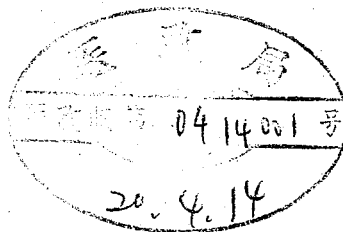
Tel: +81-72-366-0221

Fax: +81-72-368-3382

E-mail: geka-2@med.kindai.ac.jp

平成20年3月18日

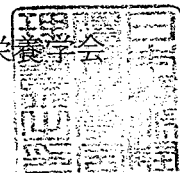
厚生労働省 医政局長  
外 口 崇 殿



日本静脈経腸栄養学会

理事長

大柳 治正



### 「ヘパリンロック製剤」の安定供給に関する要望書

ヘパリンロック製剤は、1999年東京某A病院（死者1名）で起きたヘパリン生食と消毒薬の取り違い事故、2000年大阪某B病院（死者3人）・2002年東京某C病院（死者7人）に代表されるヘパリン生食の院内調剤に起因する院内感染事故の防止を目的に、製品化されたものと理解しております。

本製剤は、取り違い及び院内感染事故対策を目的に、医師・看護師などの多くの医療従事者に汎用されており、医療機関においてスタンダード化しております。

この度、米国におけるヘパリン製剤の重篤な副作用の急増による回収に伴い、複数のメーカーが、原薬製造所の一つが使用する原薬の製造所と同一であること、副作用急増の原因等は明らかになっていないことを理由に、予防的安全確保措置として自主回収を始めました。

しかし、自主回収を実施している2社が現在の供給の殆どを占めており、更にヘパリンロック製剤を販売する他の複数メーカーによると、ヘパリンロック製剤の供給に限界があり、2が月程度で供給不能になる物量を補うことは、ほとんどできないと聞いております。

このような状況の中で、供給が滞った医療機関において、再び、バイアルヘパリン製剤と生理食塩液を用いた院内調剤が再開された場合、安全な調製及び管理業務の教育などが必須となりますが、調製時のコンタミネーション、再び取り違いや調製液の保存により細菌が繁殖したヘパリン生食液の投与による敗血症の発生などが考えられます。又、現状を見ますと殆どの医療機関において、薬局での調剤は不可能に近い状況であり、再び安全確保の為、医師・看護師に大きな責任と負荷がかかることを危惧いたします。

一方、米国における重篤な副作用の急増は、「透析用」など体外循環で使用するヘパリン製剤であり、ヘパリンロック製剤については、副作用の発生がないことをFDAが公表しています。

ヘパリンロック製剤は、医療事故防止に非常に有益であるため、安定供給すべき製品でありますので、早急なる御対応をお願い致します。

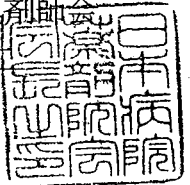
以上

日病薬第19-365号

平成20年3月24日

厚生労働省医薬食品局  
局長 高橋 直人 殿

社団法人 日本病院薬剤師会  
会長 伊賀 立二



## 「ヘパリンナトリウム製剤」の安定供給に関する要望書

平素より本会の運営にご指導ご高配を賜り厚く御礼申し上げます。

さて、ヘパリンナトリウム製剤（ヘパリンロック製剤含む）は、血液透析、開心術における人工心肺その他体外循環装置使用時や、血管カテーテル治療における血液凝固防止、並びに静脈内留置ルート内の血液凝固防止（ヘパリンロック）など、現在の医療には欠かせない製剤であります。

また、ヘパリンロック製剤は、ヘパリン生食の院内調剤に起因するセラチア菌の院内感染事故の防止を目的として、2001年6月20日付で厚生労働省医薬局審査管理課長宛に、「ヘパリン生食混合液の早期製造承認についての要望」として要望書を提出しており、その2年後に製品化され、現在では取り違え防止及び院内感染事故対策を目的に、医師・看護師などの多くの医療従事者に汎用されております。

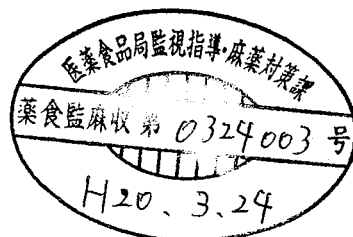
この度、米国において、ヘパリン製剤の重篤な副作用の急増により自主回収が行われております。我が国においても、副作用急増の原因等が明らかになっておりませんが、予防的安全確保措置として自主回収が行われております。

しかし、自主回収を実施している3社が、ヘパリンナトリウム製剤の供給のかなりの部分を占めております。それ以外の複数メーカーからの代替供給には限界があり、回収開始から2ヶ月程度で供給不能になる物量を補うことは不可能であると聞いております。

現在、医療機関では、当該製品の供給が滞っている状況であり、このままの状態が続きますと、透析患者における血液透析、開心術における人工心肺その他体外循環装置使用や、血管カテーテル治療、並びに静脈内留置ルートのヘパリンロックなどが実施できず、医療現場が混乱することが懸念されます。

病院薬剤師の使命は、患者への安全な医療の提供、医薬品の管理・安定供給であり、これらの状況を鑑み、日本病院薬剤師会として、ヘパリンナトリウム製剤（ヘパリンロック製剤含む）の安定供給について、早急なる特段の御対応を切にお願い申し上げます。

以上

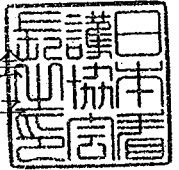


日看協発第669号

平成20年3月25日

厚生労働省医薬食品局  
局長 高橋 直人 殿

社団法人日本看護協会  
会長 久常 節



## 「ヘパリンロック製剤」の安全性の確保並びに安定供給に関する要望書

平素より本会の事業推進にご指導、ご高配を賜り厚くお礼申し上げます。

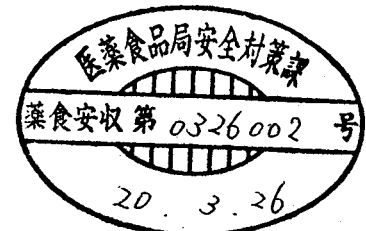
さて、ヘパリンロック製剤は、1999年東京都下の病院でのヘパリン生食と消毒薬の取り違え事故（死者1人）、2000年大阪府下の病院（死者3人）及び2002年東京都下の病院（死者7人）でのヘパリン生食の院内調剤に起因するセラチア菌の院内感染事故の発生を契機に、これらの再発防止のための本会の要望（「医療事故の観点を踏まえた医薬品の早期製造承認に関する要望 2001年4月」）等が反映され製品化されたものと理解しております。

現在、本製剤は薬剤取り違え及び院内感染防止対策に資するものとして、現場の看護職はじめ多くの医療従事者に汎用されています。

この度、米国でヘパリン製剤による重篤な副作用が急増し、ヘパリン製剤の自主回収が行われています。この動きを受け、わが国でも、副作用急増の原因等が特定されていないことを理由に、予防的安全確保措置として国内3社のヘパリン製剤の自主回収が始まりました。一方で、回収対象製剤の医療上の重要性に鑑み、他剤への代替が困難等の理由の場合、患者に十分説明し同意が得られれば使用の続行も止むなしとの解釈も報じられています。

このような中、ヘパリンロック製剤を導入している多くの医療機関では、生理食塩液ロック製剤への変更、回収対象ではないメーカーのヘパリンアンプルを使用することに変更、不安に思いつつもヘパリンロック製剤の使用を続行など、様々な対応に追われています。しかし、生理食塩液のみでは輸液ラインが詰まりやすくかえって危険であることや、業務の煩雑化、ロック製剤のコストの問題などがあります。また、バイアルやアンプル入りのヘパリン製剤と生理食塩液を用いた院内での製剤の再開となれば、関係職種への安全な調製と薬品管理の教育、役割分担などの検討が必須となり、現場が混乱するばかりでなく業務量が増大し、従前のような薬剤の取り違えや感染のリスクが高まることも懸念されます。さらに現状では、多くの医療機関において、使用頻度に合わせた薬局でのヘパリン生食の調製は困難であることも予測され、再び、看護職に医療安全上の大きな責任と負荷がかかる事態となることを危惧いたします。

以上の状況から、本会は、医療事故防止に有益であり看護職等の業務の効率化にも資するヘパリンロック製剤について、使用するヘパリン原液自体の安全性確認とそれに基づく確実な情報の周知、及び安定供給についての早急なご対応を強く要望いたします。



## 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
<p>1. ヘパリンナトリウム</p> <p>(1) 標準ヘパリン製剤</p> <p>①ノボヘパリン注 [5千、1万] 単位 (持田製薬)</p> <p>②ヘパリンナトリウム注射液 (扶桑薬品工業)</p> <p>③ヘパリンナトリウム注-Wf (田辺三菱)</p> <p>④ヘパリンナトリウム注射液F (富士製薬工業)</p> <p>⑤ヘパリンナトリウム注N「味の素」((株)味の素)</p>	<p>○汎発性血管内血液凝固症候群の治療</p> <p>○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</p> <p>○血液透析</p> <p>○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</p> <p>○輸血及び血液検査の際の血液凝固の防止</p>
<p>(2) 透析用ヘパリン製剤</p> <p>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)</p> <p>②ヘパリン Na 500 単位/mL シリンジ「NP」(ニプロファーマ)</p> <p>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)</p> <p>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)</p>	<p>○血液透析の体外循環装置使用時の血液凝固の防止</p>
<p>(3) ロック用ヘパリン製剤</p> <p>①ヘパフラッシュ [10、100 単位] シリンジ [5、10 ml] (テルモ)</p> <p>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)</p> <p>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)</p> <p>④ヘパリン Na ロック [10、100] シリンジ (田辺三菱製薬)</p> <p>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)</p>	<p>○静脈内留置ルート内の血液凝固の防止</p>

<p>2. ヘパリンカルシウム</p> <p>①カプロシン注、カプロシン皮下注用 (沢井製薬)</p> <p>②ヘパリンカルシウム注射液 (味の素)</p>	<p>○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)</p> <p>○汎発性血管内血液凝固症候群の治療</p> <p>○血管カテーテル挿入時の血液凝固の防止</p> <p>○輸血及び血液検査の際の血液凝固の防止</p>
<p>3. ダルテパリン製剤</p> <p>①フラグミン静注 5000 (ファイザー)</p> <p>②ダルテパン静注 5000 (日医工)</p> <p>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)</p> <p>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)</p> <p>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)</p> <p>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)</p> <p>⑦フルゼパミン静注 1000 単位/mL (大洋薬品工業)</p> <p>⑧フレสบアル静注 (日新製薬)</p> <p>⑨ヘパクロン注 5000、ヘパグミン静注 1000 単位/mL (エール薬品)</p> <p>⑩リザルミン注 1000 (伊藤) (伊藤ライフサイエンス)</p> <p>⑪リザルミン静注 5000 単位/5mL (扶桑薬品工業)</p>	<p>○血液体外循環時の灌流血液の凝固防止 (血液透析)</p> <p>○汎発性血管内血液凝固症 (DIC)</p>
<p>4. パルナパリン製剤</p> <p>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)</p> <p>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)</p>	<p>○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)</p>
<p>5. レビパリン製剤</p> <p>①ローモリン注 (バイエル薬品)</p> <p>②クリバリン注 1000 (アボットジャパン)</p>	<p>○血液体外循環時の灌流血液の凝固防止 (血液透析)</p>
<p>6. エノキサパリン製剤</p> <p>クレキサン皮下注キット 2000IU</p>	<p>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</p> <p>股関節全置換術、膝関節全置換術、股関節骨折手術</p>

※※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<sup>(\*)</sup>

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

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

	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	

【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、咯血、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)

## 【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、1時間当た

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

## 2. 製剤の性状

本剤は無色~淡黄色澄明の水溶性注射液で、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)

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。

- 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

- 血液凝固能検査等出血管理を十分に行いつつ使用する。
- 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。
- 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。
- 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）。
- 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 チクロピジン硫酸塩 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

- 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。
- 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。
- 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	痒痒感、蕁麻疹、悪寒、発熱、鼻炎、気管支喘息、流涙等 <sup>(注)</sup>
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

- 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。
- 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<sup>1)</sup>

健康成人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<sup>2)</sup>

健康成人男子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<sup>3)</sup>(参考)

イヌに、<sup>35</sup>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<sup>4)</sup>

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<sup>5)</sup>

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<sup>6)</sup>

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、下大静脈にブラチナ線を挿入し、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



N16®

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

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

※※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

## 血液凝固阻止剤

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

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

# 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中健康な食用豚(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、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。

## 【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。(「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 チクロピジン硫酸塩等		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 <sup>2)</sup>	痒痒感、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 <sup>2)</sup>
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<sup>3)</sup>。

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）<sup>4,5)</sup>、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）<sup>4,6)</sup>であるが、いずれの作用にもheparin cofactorが必要とされている<sup>5,6)</sup>。

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<sup>3)</sup>。

### 【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】<sup>\*</sup>

#### ◇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<sup>7)</sup>。

### 【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ブルである。

### 【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

\*\* 2008年 2月改訂 (第5版)  
\* 2007年 7月改訂

貯 法: 室温保存
使用期限: 容器、外箱に表示
注 意: 取扱い上の注意の項参照

日本標準商品分類番号 873334				
	10単位/mLシリンジ		100単位/mLシリンジ	
	5mL	10mL	5mL	10mL
承認番号	21600AMZ00053	21600AMZ00054	21600AMZ00055	21600AMZ00056
薬価収載	2004年7月			
販売開始	2002年7月			

## 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<sup>※</sup>

**ヘパフラッシュ<sup>®</sup> 10単位/mLシリンジ 5mL**  
HEPAFLUSH<sup>®</sup> 10Units/mL SYRINGE 5mL

生物由来製品  
指定医薬品  
処方せん医薬品<sup>※</sup>

**ヘパフラッシュ<sup>®</sup> 10単位/mLシリンジ 10mL**  
HEPAFLUSH<sup>®</sup> 10Units/mL SYRINGE 10mL

生物由来製品  
指定医薬品  
処方せん医薬品<sup>※</sup>

**ヘパフラッシュ<sup>®</sup> 100単位/mLシリンジ 5mL**  
HEPAFLUSH<sup>®</sup> 100Units/mL SYRINGE 5mL

生物由来製品  
指定医薬品  
処方せん医薬品<sup>※</sup>

**ヘパフラッシュ<sup>®</sup> 100単位/mLシリンジ 10mL**  
HEPAFLUSH<sup>®</sup> 100Units/mL SYRINGE 10mL

■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)

- 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, 咯血, 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.]
- 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.]
- 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。
- 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.]
- 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.]
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 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, 「**③その他の注意**」の項参照)

## 組成・性状

本剤は, 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の注射液で, 下記の成分を含有する。

〈成分・分量〉		(1mL中)	
有効成分	日局 ヘパリンナトリウム	ヘパフラッシュ <sup>®</sup> 10単位/mL 5mL, 10mL	ヘパフラッシュ <sup>®</sup> 100単位/mL 5mL, 10mL
添加物	日局 水酸化ナトリウム (pH調節剤) 日局 生理食塩液 (溶剤)	適量 適量	適量 適量

## 〈性状〉

性状	無色～淡黄色澄明の液である。
pH	5.5～8.0
浸透圧比	約1 (生理食塩液に対する比)

## ■効能又は効果

静脈内留置ルート内の血液凝固の防止

＜効能又は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)。

## ■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。

＜用法及び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。

## ■使用上の注意

■重要な基本的注意

- 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。
- 血液凝固能検査等出血管理を十分行いつつ投与すること。
- 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, 硫酸プロタミンを投与する等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-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。 (「**③副作用 [重大な副作用]**」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。

注) 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

## 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。

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 塩酸チクロピジン等		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。	機序不明

## ③副作用

本剤は、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（いずれも頻度不明）

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) 血小板減少、HIT等に伴う血小板減少・血栓症（いずれも頻度不明）

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。

#### 3) 出血（頻度不明）

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、硫酸プロタミンを投与する。

### (2) その他の副作用

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。下記のような症状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
過敏症※	そう痒感 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

※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（使用経験がない）。

### ⑥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）。

### ⑦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置換した後、本剤を注入すること。
- (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ため、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。

### ⑧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）

## 薬効薬理

### 血液凝固阻止作用<sup>1)2)</sup>

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。

## 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）

分子量：5,000～20,000くらいの広い分布を示す。

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

- 本剤はシリンジポンプでは使用しないこと。
- 個包装内は滅菌しているため、使用時まで開封しないこと。
- 個包装は開封口から静かに開けること。
- 個包装から取り出す際、押子を持って無理に引き出さないこと。ガasketが変形し、薬液が漏出するおそれがある。
- 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。
- 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。
- 内容液が漏れている場合や、内容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。
- キャップを外した後、シリンジ先端部には触れないこと。
- 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。
- シリンジの再滅菌・再使用はしないこと。

### \*\* <安定性試験>

長期保存試験(室温, 37カ月)の結果、通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された<sup>3)~6)</sup>。

## 承認条件

低出生体重児及び新生児における安全性を確認するため、市販後特別調査を実施し、その結果を報告すること。

## 包装

ヘパフラッシュ10単位/mLシリンジ5mL×10本, 50本  
ヘパフラッシュ10単位/mLシリンジ10mL×10本, 50本  
ヘパフラッシュ100単位/mLシリンジ5mL×10本, 50本  
ヘパフラッシュ100単位/mLシリンジ10mL×10本, 50本

## 主要文献

1) Barrowcliffe T. W. et al. : Br Med Bull. 1978 ; 34 (2) : 143.

2) Danielsson A. et al. : J Biol Chem. 1986 ; 261 (33) : 15467.

- \*\* 3) テルモ株式会社 : PF-05HF10Uの安定性試験(社内資料)
- \*\* 4) テルモ株式会社 : PF-05HF100Uの安定性試験(社内資料)
- \*\* 5) テルモ株式会社 : PF-10HF10Uの安定性試験(社内資料)
- \*\* 6) テルモ株式会社 : PF-10HF100Uの安定性試験(社内資料)

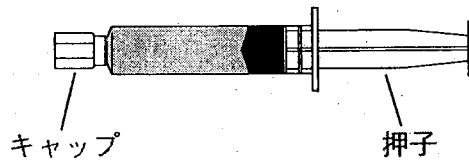
### \*\* 文献請求先

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。

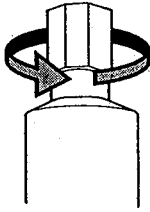
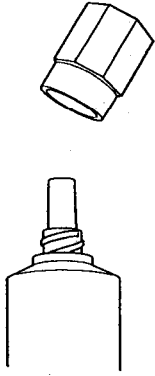
テルモ株式会社 コールセンター  
〒151-0072 東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目44番1号  
TEL 0120-12-8195

操作方法

〈各部の名称〉



プレフィルドシリンジ

<p>1</p> 	<p>キャップを矢印の方向にまわしてはまず。</p>
<p>2</p> 	<p>シリンジ先端部に直接手が触れないように注意し、静脈内留置ルートと接続して使用する。</p>



製造販売元：テルモ株式会社  
東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目44番1号

\*\*2007年7月改訂(第7版)  
\*2006年3月改訂

## 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\*

# カプロシン<sup>®</sup>注

## CAPROCIN<sup>®</sup>

ヘパリンカルシウム注射液

貯法：遮光室温保存  
使用期限：バイアルラベル及び外箱に表示

日本標準商品分類番号

873334

承認番号	(47AM)2301
薬価収載	1974年3月
販売開始	1974年3月
再評価結果	1980年8月

\*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、咯血、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】

品名	カプロシン注		
	20mL	50mL	100mL
内容量	20mL	50mL	100mL
有効成分	ヘパリンカルシウム 備考：ブタの腸粘膜由来		
1 バイアル中の含量	20,000 ヘパリン単位	50,000 ヘパリン単位	100,000 ヘパリン単位
添加物	生理食塩液 pH調節剤(水酸化カルシウム、塩酸) 適量		
剤形・性状	無色～淡黄色澄明な注射液		
pH	6.0～7.5		
浸透圧比 (日局生理食塩液に対する比)	約1		

本剤には防腐剤は一切使用していない。

### 【効能・効果】

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

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。

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。

### 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。

### 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。

### 【使用上の注意】

#### 1. 重要な基本的注意

- 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。
- 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。
- 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。
- 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



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。抗凝血療法施行中に新たに他剤を併用したり、休業する場合には、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 テクロピジン塩酸塩 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(頻度不明)

- (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

下記の副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	頻度不明
過敏症 <sup>(*)</sup>	痒痒感、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)上昇、ALT(GPT)上昇
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. 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)。

## 7. 適用上の注意

調製法: 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り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】

健康成人にカプロシン注35単位/kgを静注した場合、血漿中ヘパリン濃度は15分後に最高に達し、2時間後にはほぼ前値に復した。<sup>9)</sup>

## 【薬効薬理】

### 血液凝固阻止作用<sup>9-11)</sup>

- 1) ヘパリンはO-及びN-硫酸基を持ったムコ多糖類で、その強い陰イオン活性によって蛋白質と反応し、抗凝血作用をあらわす。
- 2) ヘパリンは、ヘパリンCo-factor(Antithrombin III)と結合することにより、種々の活性化凝固因子(トロンピン、Xa、IXa、XIa、XIIa)に対する阻害作用を促進して抗凝血作用を発揮する。

以上の主作用により抗血栓作用を発揮する。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ヘパリンカルシウム(Heparin Calcium)

性状: ヘパリンカルシウムは健康なブタの腸粘膜から得たもので、血液の凝固を遅延する作用がある。

白色～帯灰褐色の粉末で、においはない。水に溶けやすい。

### \*\*【取扱い上の注意】

- 安定性試験  
包装品を用いた長期保存試験(室温、3年間)の結果、通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。<sup>10)</sup>

### 【包装】

20,000単位(20mL): 10バイアル  
50,000単位(50mL): 5バイアル  
100,000単位(100mL): 5バイアル

**\*\*【主要文献及び文献請求先】**

・主要文献

- 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) Nelson, R. M. et al. : Surg. Forum 9 : 146(1959)
- 4) 沢井製薬(株)社内資料
- 5) 安部 英 : 血液と脈管 2 : 29(1971)
- 6) Rosenberg, R. D. et al. : J. Biol. Chem. 248 : 6490(1973)
- 7) Rosenberg, R. D. : Fed. Proc. 36 : 10(1977)
- 8) Solandt, D. Y. et al. : Lancet 1 : 1042(1940)
- 9) Roth, K. L. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 86 : 352(1954)
- 10) 沢井製薬(株)社内資料

・文献請求先

沢井製薬株式会社 医薬情報部  
〒535-0005 大阪市旭区赤川1丁目4番25号  
TEL(06)6921-7056 FAX(06)6921-4168

**沢井製薬株式会社**  
大阪市旭区赤川1丁目4-25

®登録商標  
D07 A070603

A



※2008年2月改訂(第3版)  
※2007年7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)

## フラグミン® 静注5000

FRAGMIN<sup>iv</sup>5000

ダルテパリンナトリウム注射液

貯法: 室温保存

使用期限: 3年(最終年月をラベル・外箱等に記載)

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

承認番号	21900AMX00701
薬価収載	2007年6月
販売開始	2007年8月
再審査結果	2007年12月
国際誕生	1985年8月

## 【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〔「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)】

- 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。]
- 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。] (「その他の注意」の項参照)
- 本剤に過敏症状又は過敏症の既往歴のある患者
- 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。]

## 【組成・性状】

## 1. 組成

本剤は、1バイアル(5mL)中にダルテパリンナトリウム(ブタの腸由来)を5,000低分子ヘパリン国際単位(抗第Xa因子活性)含有する注射剤である。

また、添加物として等張化剤を含有する。

## 2. 性状

本剤は無色澄明の水溶性注射液であり、そのpH及び浸透圧比は次のとおりである。

pH	5.0~7.5
浸透圧比	約1(生理食塩液対比)

## 【効能・効果】

- 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)

## 【用法・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。

## 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。

## 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。

## 【使用上の注意】

## 1. 重要な基本的注意

- 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。
- 脊髄・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。
- 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制する。

## 2. 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、休業する場合には、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
抗凝固剤 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。	相対的に抗凝固作用が増強される。
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、抗凝固作用が増強される。
※ 血栓溶解剤 ウロキナーゼ t-PA製剤等		血栓溶解作用と、本剤の抗凝固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

## ※3. 副作用

## ○血液体外循環時の灌流血液の凝固防止(血液透析)

調査症例数6,768例中、副作用発現症例は64例(0.95%)であり、副作用発現件数は延べ73件であった。その主なものは、出血性の副作用29件(0.43%)、痒痒感8件(0.12%)等であった。(承認時までの調査及び市販後の使用成績調査の集計)

## ○汎発性血管内血液凝固症(DIC)

調査症例数1,684例中、副作用発現症例は65例(3.86%)であり、副作用発現件数は延べ75件であった。その主なものは、出血性の副作用43件(2.55%)、ALT(GPT)上昇7件(0.42%)、肝機能障害6件(0.36%)、AST(GOT)上昇5件(0.30%)等であった。(承認時までの調査及び市販後の使用成績調査の集計)

## (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(0.85%): 頭蓋内出血(0.08%)、消化管出血(0.27%)、後腹膜出血(頻度不明)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、抗凝固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 (0.01%) : 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 (頻度不明) : 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。

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明 <sup>注2)</sup>
過敏症 <sup>注1)</sup>		痒痒感、発熱	発疹
肝臓	ALT (GPT) の上昇	AST (GOT)、Al-P の上昇	
消化器		嘔気、食欲不振	
※皮膚			脱毛

注1: 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。

注2: 自発報告のため頻度不明。

4. 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。

5. 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。]

※6. 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)。

7. 適用上の注意

(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) 使用后

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。

8. 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-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。

【薬物動態】<sup>7)-12)</sup>

健康成人に本剤を25国際単位/kg単回投与した場合、投与直後及び2時間後の血中濃度は0.50及び0.21国際単位/mLであり、半減期は1.53時間であった。また、本剤を15国際単位/kg/時間の速度で3時間静脈内持続投与した場合、血中濃度は徐々に上昇し3時間後には0.49国際単位/mLに達した。投与終了後の半減期は1.78時間であった。なお、25国際単位/kg単回投与後の尿中排泄率、抗第Xa因子活性として測定したところ、投与6時間後までの尿中累積排泄率は3.11%であった。

血液透析患者に本剤を体外循環開始時約1,000国際単位単回投与し、体外循環開始後毎時約500国際単位の速度で5時間持続注入した場合、血中濃度は0.29~0.44国際単位/mLであった。

汎発性血管内血液凝固症患者に本剤の1日量約3,900国際単位を5日間静脈内持続投与した場合、0.09~0.11国際単位/mLの血中濃度が維持された。

【臨床成績】<sup>7)-12)</sup>

1. 血液体外循環時の灌流血液の凝固防止 (血液透析)

(1) 出血性病変又は出血傾向を有しない患者

1) 出血性病変又は出血傾向を有しない患者を対象とした二重盲検比較試験において、血液透析時の抗凝固剤としての有用性が認められている。

2) 出血性病変又は出血傾向を有しない患者を対象とした二重盲検比較試験を含む臨床試験において、本剤の体外循環管路内の血液凝固防止効果は97.1% (364/375例) であった。

(2) 出血性病変又は出血傾向を有する患者

1) 出血性病変又は出血傾向を有する患者を対象とした比較試験において、血液透析時の抗凝固剤としての有用性が認められている。

2) 出血性病変又は出血傾向を有する患者を対象とした比較臨床試験を含む臨床試験において、本剤の体外循環管路内の血液凝固防止効果は92.3% (180/195例) であった。

2. 汎発性血管内血液凝固症 (DIC)

二重盲検比較試験を含む臨床試験において、本剤は出血症状、臓器症状ならびに凝血学的検査値を改善し、総合効果は「中等度改善」以上で48.0% (47/98例)、「軽度改善」以上で77.6% (76/98例) であった。

【薬効薬理】<sup>13)-20)</sup>

1. 血液凝固阻止作用

ダルテパリンナトリウムは、ヒト血漿において血漿カルシウム再加時間、第Xa因子凝固時間などを用量依存的に延長する (*in vitro*)。

2. 実験的透析モデルにおける抗凝固作用

ダルテパリンナトリウムは、イヌでの実験的透析モデルにおいて透析回路内残血を用量依存的に抑制する。

3. 抗血栓作用

ダルテパリンナトリウムは、ウサギでの大腿動脈シャントモデル及び静脈血栓モデルにおいて血栓重量を用量依存的に抑制する。

4. 実験的DICモデルに対する作用

ダルテパリンナトリウムは、エンドトキシン、組織トロンボプラスチン及びトロンビン誘発DICモデルにおいて、各種血液凝固・線溶機能検査値を改善し、腎糸球体及び肺のフィブリン血栓形成を抑制する (ウサギ、ラット)。

5. エンドトキシン・ショックモデルに対する作用

ダルテパリンナトリウムは、イヌでのエンドトキシン・ショックモデルにおいて発赤及び臓器形成を抑制する。

6. 作用機序

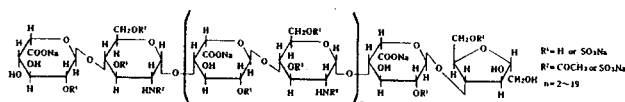
ダルテパリンナトリウムの抗凝固作用は、アンチトロンビンⅢとの相互作用が主な作用と考えられる。いわゆるヘパリンの各種凝固因子に対する阻害作用は、その分子量約5,000を境に大きく異なることが確かめられている。すなわち、ヘパリンがアンチトロンビンⅢを介して抗第Xa因子作用を発揮するためには分子量が5,000あれば十分であるが、一方ヘパリンがアンチトロンビンⅢを介して抗第Ⅱa (トロンビン) 因子作用を発揮するためには分子量は少なくとも5,000以上を必要とする。本品は平均分子量が約5,000であるため、抗凝固作用の要であると考えられる抗第Xa因子活性は従来のヘパリン (平均分子量12,000~15,000) と同等であるが、出血との相関性が示唆される活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) 延長作用 (抗トロンビン作用と高い相関性を示す) は弱い。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ダルテパリンナトリウム (dalteparin sodium)

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)

構造式:



性状: 白色~帯灰褐色の粉末又は塊で、においはなく、吸湿性である。水に溶けやすく、エタノール (99.5) 又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

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、90%が分子量2,000~9,000の範囲に分布し、硫酸エステル化の度合は二糖当たり2~2.5である。

#### 【包装】

フラグミン静注5000：

5mL(1mLあたり1,000低分子ヘパリン国際単位)×10バイアル、50バイアル

#### 【主要文献】

- 1) 高橋 薫ほか. 基礎と臨 1989 ; 23 : 3847-83.
- 2) 高橋幸雄ほか. 基礎と臨 1990 ; 24 : 675-84.
- 3) 櫻川信男ほか. 臨床医薬 1992 ; 8 : 423-52.
- 4) 太田和夫ほか. 基礎と臨 1990 ; 24 : 637-57.
- 5) 松井則明. 臨床透析 1989 ; 5 : 1089-96.
- 6) 鈴木利昭ほか. 基礎と臨 1990 ; 24 : 659-73.
- 7) 秋沢忠男ほか. 診と薬 1989 ; 26 : 1777-88.
- 8) 太田和夫ほか. 診と薬 1990 ; 27 : 33-59.
- 9) 沢田克徳ほか. 基礎と臨 1989 ; 23 : 7009-17.
- 10) 櫻川信男ほか. 基礎と臨 1991 ; 25 : 4153-77.
- 11) 津田雅之ほか. 臨床医薬 1992 ; 8 : 233-44.
- 12) 辻 肇ほか. 診と薬 1992 ; 29 : 437-54.
- 13) 浜野修一郎ほか. 日薬理誌 1989 ; 94 : 243-9.
- 14) S Hamano, et al. Thromb Res 1989 ; 55 : 439-49.
- 15) 浜野修一郎ほか. 日薬理誌 1989 ; 94 : 237-42.
- 16) ラット出血時間に対するヘパリンとの比較試験 (社内資料)
- 17) 浜野修一郎ほか. 機器・試薬 1992 ; 15 : 140-7.
- 18) 浜野修一郎ほか. 日薬理誌 1991 ; 98 : 53-62.
- 19) T Siba, et al. Semin Thromb Hemost 1990 ; 16 : 55-9.
- 20) Holmer E, et al. Biochem J 1981 ; 193 : 395-400.


#### 【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。

キッセイ薬品工業株式会社 製品情報部

〒103-0022 東京都中央区日本橋室町1丁目8番9号

TEL. 03-3279-2304

【販売】  
 **キッセイ薬品工業株式会社**  
松本市芳野19番48号

【製造販売】  
 **ファイザー株式会社**  
東京都渋谷区代々木3-22-7

\*\*2007年7月改訂(第10版)  
\*2007年7月改訂

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\*

ローモリン®注

(レビパリンナトリウム注射液)

日本標準商品分類番号 873334

承認番号	21100AMY00237
薬価収載	1999年12月
販売開始	1999年12月
国際誕生	1992年1月

貯法: 室温保存  
使用期限: 外箱等に表示



Lowmorin Inj.

D2

### ■ 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1)本剤の成分に対し過敏症状又は過敏症の既往歴のある患者
- (2)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔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〔出血症状を助長するおそれがある。〕
- (2)重篤な肝障害又はその既往歴のある患者〔肝障害を助長するおそれがある。〕
- (3)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。〔その他の注意〕(2)の項参照]

### ■ 組成・性状

販売名	ローモリン注
成分・含量	1瓶(5mL)中、レビパリンナトリウム5,000国際単位(抗第Xa因子活性)含有 備考: プタの小腸粘膜由来
添加物	等張化剤, pH調整剤
色・性状	無色澄明な注射液
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約1
pH	5.5~6.8

### ■ 効能・効果

血液体外循環時の灌流血液の凝固防止(血液透析)

### ■ 用法・用量

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<sup>1)</sup>

通常、成人には体外循環開始時、レビパリンナトリウムとして16国際単位/kgを体外循環路内に単回投与し、体外循環開始後は毎時8国際単位/kgを抗凝固薬注入ラインより持続注入する。なお、体外循環路内の血液凝固状況などに応じ適宜増減する。

#### 2. 出血性病変又は出血傾向を有する患者の場合<sup>2)</sup>

通常、成人には体外循環開始時、レビパリンナトリウムとして13~16国際単位/kgを体外循環路内に単回投与し、体外循環開始後は毎時7~8国際単位/kgを抗凝固薬注入ラインより持続注入する。なお、体外循環路内の血液凝固状況などに応じ適宜増減する。

### ■ 使用上の注意

#### 1. 重要な基本的注意

- (1)本剤の使用にあたっては、観察を十分に行い、出血の増悪がみられた場合には減量又は投与を中止すること。
- (2)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を投与する。プロタミン1mgは本剤の82国際単位の効果を抑制する。

#### 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。抗凝固療法施行中に新たに他剤を併用若しくは休薬する場合には、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
血液凝固阻止作用を有する薬剤 ヘパリン、ワルファリンカリウム等	出血傾向が増強することが考えられる。	両剤の抗凝血作用が相加的に増強される。
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 塩酸チクロピジン、ジピリダモール等 サリチル酸誘導体 アスピリン等 非ステロイド系抗炎症剤 ジクロフェナク ナトリウム等	出血時間の延長が認められることがある。	血小板凝集抑制作用により、本剤の作用が増強されることがある。
血栓溶解剤 ウロキナーゼ、t-PA製剤等		血栓溶解作用により本剤の作用が増強されることがある。
ペニシリン系抗生物質 セファロsporin系抗生物質 ラタモキセフナトリウム等		血小板減少の可能性が有る。
強心配糖体 ジギタリス製剤 ニトログリセリン	本剤の作用が減弱する可能性がある。	機序不明
塩酸プロプラノロール	プロプラノロールの作用を増強することがある。	本剤がプロプラノロールの血漿蛋白結合を阻害する。

### 3. 副作用

総症例643例中19例(2.95%) 23件の副作用が報告されている。その内訳は、痒痒感7件(1.09%)、出血性の副作用7件(1.09%)、頭痛2件(0.31%)、発疹2件(0.31%)、悪心1件(0.16%)、嘔吐1件(0.16%)、倦怠感1件(0.16%)、目のかすみ1件(0.16%)、血清Caの低下1件(0.16%)であった。

また、28例(4.35%) 48件の臨床検査値異常変動が報告されている。(承認時)

#### (1) 重大な副作用

- 1) 出血(頻度不明)：消化管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、異常が認められた場合には本剤を減量又は中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 2) 血栓症(頻度不明)：ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)等、血小板減少を伴う血栓症があらわれることがあるので、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。
- 3) 血小板減少(頻度不明)：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、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。
- 4) ショック(頻度不明)：ショック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投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### (2) 重大な副作用(類薬)

外国において、類薬投与前後に中枢神経系の手術、腰椎の穿刺、硬膜外麻酔を含む脊椎麻酔等を施行した場合に、出血あるいは血腫又はそれに伴う神経症状等の重篤な有害事象が発現することが報告されている。

#### (3) その他の副作用

	0.1～5%未満	頻度不明
血液	出血あるいは出血悪化	貧血(赤血球減少, ヘモグロビン減少, ヘマトクリット減少)
皮膚	発疹, 痒痒感	
肝臓	AST(GOT), ALT(GPT), ALP上昇	
消化器	悪心, 嘔吐	
その他	頭痛, 倦怠感, 血清Caの低下, 目のかすみ	

このような症状があらわれることがあるので、投与中及び投与後は観察を十分に行うこと。

### 4. 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。

### 5. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

- (1) 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投与しないこと。
- (2) 動物実験(ラット)で、母乳中へ移行することが確認されているので、投与中は授乳を避けさせること。

### 6. 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。

### 7. 適用上の注意

- (1) 調製時：本剤は保存剤を含有していないので、開封後は速やかに使用し、分割使用は避けること。

- (2) 調製法：ヘパリン及び低分子ヘパリン類は抗ヒスタミン剤(塩酸プロメタジン等)、テトラサイクリン系抗生物質(塩酸テトラサイクリン等)、フェノチアジン誘導体(塩酸クロルプロマジン等)と試験管内で混合すると反応し沈殿を生じると報告されているので、本剤との混注は避けること。

### 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。

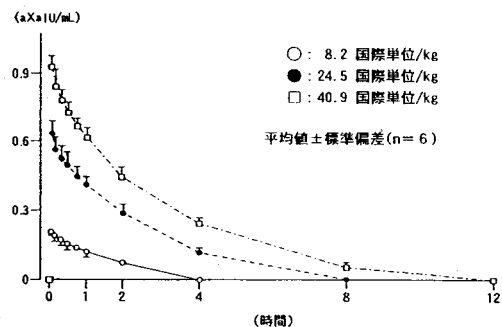
※(2)ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)はヘパリン-血小板第4因子複合体に対する自己抗体(HIT抗体)の出現による免疫学的機序を介した病態であり、重篤な血栓症(脳梗塞, 肺塞栓症, 深部静脈血栓症等)を伴うことがある。HIT発現時に出現するHIT抗体は100日程度で消失～低下するとの報告がある。また、投与終了数週間後に、HITが遅延して発現したとの報告もある。

### ■ 薬物動態

#### 1. 血中濃度<sup>2)</sup>

健康成人男子に本剤の8.2～40.9国際単位/kgを単回静脈内投与したときの投与5分後の血漿中抗第Xa因子活性及びAUCは、投与量には比例して増加し、用量相関性を示した。また、生物学的半減期は1.27～1.95時間であった。一方、本剤の24.5国際単位/kgを1日1回5日間反復投与したところ、投与1日目と5日目の血漿中抗第Xa因子活性の推移にほとんど差はみられず、反復投与による体内動態の変化はないと考えられた。

健康成人男子に単回静脈内投与したときの血漿中抗第Xa因子活性の推移



健康成人男子に単回及び反復静脈内投与したときの血漿中抗Xa因子活性の薬物動態パラメータ

	投与量 (国際単位/kg)	C <sub>5min</sub> (aXaIU/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>(0-24hr)</sub> (aXaIU·h/mL)
単回投与	8.2	0.21±0.02	1.27±0.17	0.25±0.03
	24.5	0.61±0.06	1.69±0.08	1.20±0.13
	40.9	0.89±0.06	1.95±0.08	2.28±0.29
反復投与 1日1回	1日目	0.54±0.05	1.56±0.15	1.19±0.16
	5日目	0.55±0.03	1.80±0.28	1.40±0.18

平均値±標準偏差(n=6)

#### 2. 排泄<sup>3)</sup>

健康成人男子に本剤の8.2～40.9国際単位/kgを単回静脈内投与したときの抗第Xa因子活性の尿中排泄率は7～19%であった。また、本剤の24.5国際単位/kgを1日1回5日間反復静脈内投与したときの投与1日目と5日目の尿中累積排泄率はいずれも約16.5%であり、変化は認められなかった。

### ■ 臨床成績

1. 出血性病変又は出血傾向を有しない安定期血液透析患者<sup>4)</sup>  
出血性病変又は出血傾向を有しない安定期血液透析患者141人における二重盲検試験において、残・凝血及び透析効率を指標とした有効率(有効以上)は98.6%(139/141)であった。
2. 出血性病変又は出血傾向を有する血液透析患者<sup>5)</sup>  
出血性病変又は出血傾向を有する血液透析患者74人における二重盲検試験において、残・凝血及び透析効率を指標とした有効率は95.9%(71/74)であった。



3. 出血性病変又は出血傾向を有しない安定期血液透析患者に対する長期投与試験<sup>6)</sup>

承認時まで実施された国内延べ46施設、総計281例を対象とした一般臨床試験(長期投与試験)における残・凝血及び透析効率を指標とした有効率は6ヵ月投与群99.3%(279/281)、12ヵ月投与群100%(90/90)であった。また、長期投与において遅発性の副作用は認められなかった。

対象	有効率(有効以上)	
出血性病変又は出血傾向を有しない安定期血液透析患者	98.6% (139/141)	
出血性病変又は出血傾向を有する血液透析患者	95.9% (71/74)	
出血性病変又は出血傾向を有しない安定期血液透析患者に対する長期投与試験	6ヵ月投与群	99.3% (279/281)
	12ヵ月投与群	100% (90/90)

■ 薬効薬理

1. 抗凝血作用<sup>7)</sup>

本剤は、ヒト血漿において活性化部分トロンボプラスチン時間、トロンビン時間及び第Xa因子凝固時間を用量依存的に延長した(*in vitro*)。

2. 実験的透析モデルにおける抗凝血作用<sup>8)</sup>

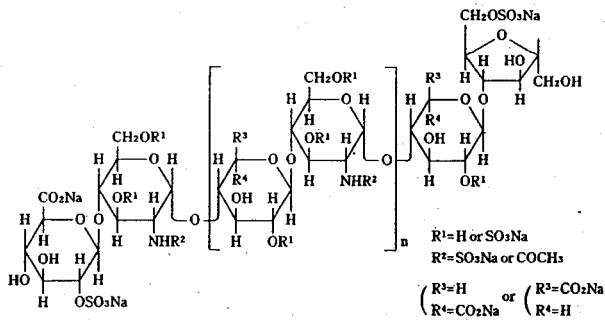
本剤は、イヌでの実験的透析モデルにおいて回路内圧の上昇を用量依存的に抑制した。このとき血漿中抗第Xa因子活性は未分画ヘパリンとほぼ同程度であったが、活性化部分トロンボプラスチン時間及び出血時間の延長は軽度であった。

3. 作用機序<sup>9,10)</sup>

本剤は、アンチトロンビンⅢとの複合体を形成することにより、抗凝血作用を発現する。その作用は、未分画ヘパリンに比し、血液凝固第Ⅱa因子よりも血液凝固第Xa因子への選択性が高く、活性化部分トロンボプラスチン時間の延長が軽度である。

■ 有効成分に関する理化学的知見

構造式：



一般名：レビパリンナトリウム (Reviparin Sodium) [JAN]

本質：ブタ小腸粘膜由来のヘパリンを亜硝酸分解にて解重合した低分子量ヘパリンのナトリウム塩；大部分の構成成分は、鎖の非還元末端において2-O-スルホ- $\alpha$ -L-イドピラスロン酸構造を有し、還元末端においては6-O-スルホ-2,5-アンヒドロ-D-マンニトール構造を有する；硫酸エステル化の度合は二糖当たり約2.1である。

分子量：重量平均分子量は、約4,000(2,000~6,000の割合は、52.5~87.5%に分布)

性状：本品は白色の粉末で、水に溶けやすく、吸湿性である。

■ 包装

注射剤 5,000国際単位 瓶 5 mL×10

■ 主要文献

- 1) 太田和夫他：臨床医薬, 13: 1941(1997)
- 2) 太田和夫他：臨床医薬, 13: 1961(1997)
- 3) 中川雅夫他：新薬と臨床, 46: 774(1997)
- 4) 太田和夫他：臨床医薬, 13: 2589(1997)
- 5) 太田和夫他：臨床医薬, 13: 2619(1997)
- 6) 太田和夫他：臨床医薬, 14: 533(1998)
- 7) 木林健治：バイエル薬品社内資料(1996)
- 8) 加藤正巳他：応用薬理, 53: 435(1997)

- 9) Lehmann, H. D. et al. : アボット社内資料(1986)
- 10) Herr, D. et al. : アボット社内資料(1995)

■ 文献請求先

\* バイエル薬品株式会社・学術情報  
〒532-8577 大阪市淀川区宮原三丁目5番36号

\* ■ バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先

\* バイエル薬品株式会社・くすり相談 ☎ 0120-106-398

提携 アボット ラボラトリーズ  
\* 米国イリノイ州アボットパーク

\* 製造販売元 バイエル薬品株式会社  
大阪市淀川区宮原三丁目5番36号

Bayer Schering Pharma

\*2007年7月改訂(第2版)  
2006年8月作成

貯法: 室温保存  
使用期限: 外箱に表示  
注意: 本剤は保存剤を含有しないので、開封後は速やかに使用し、分割使用は避けること。

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<sup>※</sup>

ローヘパ<sup>®</sup>注100単位/mLシリンジ20mLローヘパ<sup>®</sup>注150単位/mLシリンジ20mLローヘパ<sup>®</sup>注200単位/mLシリンジ20mLLOWHEPA<sup>®</sup> INJECTION 100U/mL SYRINGE 20mLLOWHEPA<sup>®</sup> INJECTION 150U/mL SYRINGE 20mLLOWHEPA<sup>®</sup> INJECTION 200U/mL SYRINGE 20mL

パルナパリンナトリウム注射液

	100単位/mL	150単位/mL	200単位/mL
承認番号	Z180AMZ10137000	Z180AMZ10138000	Z180AMZ10139000
薬価収載	2006年6月	2006年6月	2006年6月
販売開始	2006年9月	2006年9月	2006年9月

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

D2

## 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. パルナパリンナトリウムに対し過敏症状又は過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人【使用上の注意「5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の(1)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【出血症状を助長するおそれがある。】
2. 重篤な肝障害又はその既往歴のある患者【肝障害を助長するおそれがある。】
3. 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。】(「9. その他の注意」の項(3)参照)

## 【組成・性状】

## 1. 組成

本剤は健康なブタの腸粘膜由来のヘパリンナトリウムを化学的に分解し、分離・精製して得たパルナパリンナトリウムの製剤で、1シリンジ(20mL)中下記の成分を含有する。

	成分	1シリンジ(20mL)中
100単位/mL	パルナパリンナトリウム	2,000低分子量ヘパリン単位(抗第Xa因子活性)
150単位/mL	パルナパリンナトリウム	3,000低分子量ヘパリン単位(抗第Xa因子活性)
200単位/mL	パルナパリンナトリウム	4,000低分子量ヘパリン単位(抗第Xa因子活性)

	添加物	1シリンジ(20mL)中
100単位/mL	塩化ナトリウム	180mg
150単位/mL	塩酸(pH調節剤)	適量
200単位/mL	水酸化ナトリウム(pH調節剤)	適量

## 2. 製剤の性状

本剤は無色澄明の液である。

pH	浸透圧比 <sup>※1</sup>
5.0~7.0	約1

※1 生理食塩液に対する比

剤形: 水性注射剤

## 【効能又は効果】

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)

## 【用法及び用量】

## ●出血性病変又は出血傾向を有しない患者の場合

(1)通常、成人には体外循環開始時、パルナパリンナトリウムとして治療1時間あたり7~13単位/kgを体外循環路内血液に単回投与する。なお、体外循環路内の血液凝固状況に応じ適宜増減する。

(2)通常、成人には体外循環開始時、パルナパリンナトリウムとして15~20単位/kgを体外循環路内血液に単回投与し、体外循環開始後は毎時6~8単位/kgを抗凝固薬注入ラインより持続注入する。なお、体外循環路内の血液凝固状況に応じ適宜増減する。

## ●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、パルナパリンナトリウムとして10~15単位/kgを体外循環路内血液に単回投与し、体外循環開始後は毎時6~9単位/kgを抗凝固薬注入ラインより持続注入する。

## 【使用上の注意】

## 1. 重要な基本的注意

(1)本剤の使用にあたっては、観察を十分に行い、出血の増悪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。

## 2. 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若しくは休薬する場合には、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
抗凝固剤	本剤の作用が出血傾向を増強するおそれがある。	本剤の抗凝固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。
サリチル酸誘導体 アスピリン等		本剤の抗凝固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。
血小板凝集抑制剤 塩酸チクロピジン ジピリダモール等		本剤の抗凝固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。
血栓溶解剤 ウロキナーゼ t-PA 製剤等		
非ステロイド性消炎剤 糖質副腎皮質ホルモン剤 デキストラン		
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ことがある。	

## 3. 副作用

臨床試験における副作用は499例中5例（1.0%）7件に認められている。報告された副作用は、胸部圧迫感2件（0.4%）、点状出血1件（0.2%）、両頬のつっぱり感1件（0.2%）、内シャント閉塞1件（0.2%）、頭痛1件（0.2%）、動悸1件（0.2%）である<sup>1)10)</sup>。

使用成績調査における副作用は3120例中22症例（0.7%）24件に認められている。報告された主な副作用は、貧血6件（0.2%）である。

### (1) 重大な副作用

#### 血小板減少（頻度不明）

本剤投与後にヘパリン起因性血小板減少症（HIT）等の著明な血小板減少があらわれることがある。また、類薬でHITに伴う血栓症の発現が報告されている。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。

### (2) 重大な副作用（類薬）

#### ショック（頻度不明<sup>11)</sup>）

類薬（ヘパリンナトリウム等）の投与によりショック等があらわれることが報告されているので、このような場合には投与を中止すること。

注1) 類薬で報告されているが、頻度は不明である。

### (3) その他の副作用

	頻度不明	0.1～5%未満
血液	鼻出血	点状出血、貧血
過敏症 <sup>12)</sup>	痒痒感、発疹	
皮膚	脱毛※、白癬※、出血性壊死※	

	頻度不明	0.1～5%未満
肝 臓		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、AI-P上昇、LDH 上昇
長期投与	骨粗鬆症※、低アルドステロン症※	
その他		胸部圧迫感、両頬のつっぱり感、頭痛、動悸

※ 類薬（ヘパリンナトリウム等）で報告されているが、頻度は不明である。

注2) このような場合には、投与を中止すること。

なお、自発報告によるため、頻度は不明である。

## 4. 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減量するなど注意すること。

## 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 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投与しないこと。

(2) 動物実験（ラット）で、母乳中へ移行することが確認されているので、投与中は授乳を避けさせること。

## 6. 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。（使用経験がない。）

## 7. 過量投与

本剤を過量投与した場合、出血性の合併症を引き起こすことがある。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、硫酸プロタミンを投与する。硫酸プロタミン1.2mg は本剤の100単位の効果を抑制する。（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。）

## 8. 適用上の注意

### (1) 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。

### (2) 投与時

本剤は保存剤を含有しないので、開封後は速やかに使用し、分割使用は避けること。

### (3) 透析器

本剤は、ヘモファン膜へ吸着することにより、抗凝固活性が低下するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）

## 9. その他の注意

### (1) 類薬との互換性

本剤は未分画ヘパリンや他の低分子量ヘパリンと製造工程、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。

(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。

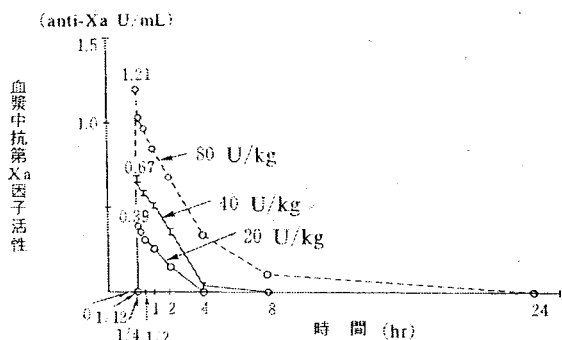
\* (3) ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）はヘパリンー血小板第4因子複合体に対する自己抗体（HIT抗体）の出現による免疫学的機序を介した病態であり、重篤な血栓症（脳梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症等）を伴うことがある。HIT発現時に出現するHIT抗体は100日

程度で消失～低下するとの報告がある。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。〔「原則禁忌」の項3.参照〕

## 【薬物動態】

### 1. 血中濃度

健康成人男子（17例）に単回静脈内投与して得られた血漿中抗第Xa因子活性は図のとおりであり、用量相関性が認められる<sup>15)</sup>。



投与量	20U/kg(5例)	40U/kg(6例)	80U/kg(6例)
Cmax(anti-Xa U/mL)	0.39±0.03	0.67±0.07	1.21±0.17
T <sub>1/2</sub> (min)	84.30±6.00	114.94±18.70	146.42±7.88
AUC(anti-Xa U·min/mL)	49.09±3.10	116.18±18.97	241.92±31.36
CL(mL·min/kg)	0.41±0.02	0.35±0.06	0.34±0.04

(平均値±標準偏差)

U：単位

血液透析施行中の安定期慢性腎不全患者15例に本剤40～50単位/kg（1時間あたり平均9.95単位/kg、平均4.5時間透析）を単回静脈内投与したとき、血漿中抗第Xa因子活性は投与後1相性に低下した。また、本剤は主に尿中に排泄されるが、腎機能の低下している患者では尿中に排泄されないため抗第Xa因子活性の血漿中からの消失が遅延し、平均44.7単位/kgを投与したときの消失の半減期は健康人（40単位/kgを投与したとき114.94分）に比し約2倍長い246.53±76.97分であったり。

### 2. 透析膜への吸着性

ヘパリンを対照とした灌流試験<sup>16)</sup>により、本剤の吸着性について抗Xa活性を指標に検討した結果、本剤の抗Xa活性は経時的に低下し、ヘモファン膜に吸着することが示された。

## 【臨床成績】<sup>17,18)</sup>

### 1. 出血性病変又は出血傾向を有しない血液透析患者（単回投与）

二重盲検比較対照試験を含む総症例328例についての成績概要は次のとおりである。

1回投与量、投与期間は大部分が透析1時間あたり7～13単位/kg、2～4週間（長期投与試験は1年間）である。

### 2. 出血性病変又は出血傾向を有しない血液透析患者（持続投与）

44例についての成績概要は次のとおりである。

1回投与量、投与期間は大部分が血液透析開始時15～20単位/kg、透析中毎時6～8単位/kg、1～2週間である。

### 3. 出血性病変又は出血傾向を有する血液透析患者（持続投与）

封筒法比較対照試験を含む総症例55例についての成績概要は次のとおりである。

1回投与量、投与期間は大部分が血液透析開始時10～15単位/kg、透析中毎時6～9単位/kg、1～2週間である。

### 4. 出血性病変又は出血傾向を有しない血液透析ろ過、血液ろ過患者（単回投与）

18例についての成績概要は次のとおりである。

1回投与量は大部分が治療1時間あたり7～13単位/kg、投与期間は3週間である。

### 5. 出血性病変又は出血傾向を有しない血液透析ろ過、血液ろ過患者（持続投与）

19例についての成績概要は次のとおりである。

1回投与量は大部分が治療開始時15～20単位/kg、治療中毎時6～8単位/kg、投与期間は3週間である。

### 6. 出血性病変又は出血傾向を有する血液透析ろ過、血液ろ過患者（持続投与）

14例についての成績概要は次のとおりである。

1回投与量、投与期間は大部分が治療開始時10～15単位/kg、治療中毎時6～9単位/kg、1～2週間である。

対象	投与方法	有効例/症例数	有効率
出血性病変又は出血傾向を有しない血液透析患者	単回投与	308/328	94%
出血性病変又は出血傾向を有しない血液透析患者	持続投与	40/44	91%
出血性病変又は出血傾向を有する血液透析患者	持続投与	51/55	93%
出血性病変又は出血傾向を有しない血液透析ろ過、血液ろ過患者	単回投与	16/18	89%
出血性病変又は出血傾向を有する血液透析ろ過、血液ろ過患者	持続投与	18/19	95%
出血性病変又は出血傾向を有する血液透析ろ過、血液ろ過患者	持続投与	13/14	93%

## 【薬効薬理】

### 1. 血液凝固阻止作用<sup>17)</sup>

イヌ血液透析モデルにおいて本剤を開始時に単回静脈内投与すると同一抗第Xa因子活性のヘパリンナトリウムよりも長時間、血液凝固阻止作用を示す。このとき、血漿中抗第Xa因子活性の半減期はヘパリンナトリウムの1.5倍であり、活性部分トロンボプラスチン時間（APTT）の延長はヘパリンナトリウムに比して軽度である。また、開始時に単回静脈内投与した後、透析施行中持続注入すると著明なAPTTの延長を伴わずにヘパリンナトリウムと同様の血液凝固阻止作用を発揮する。

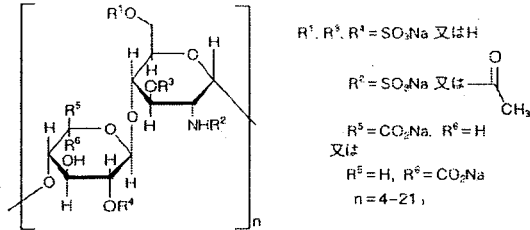
### 2. 作用機序<sup>18)</sup>

本剤の抗凝固作用はヘパリンナトリウムと同様アンチトロンビンⅢ（ATⅢ）を介する間接作用である。本剤はATⅢの活性型血液凝固第X因子（Xa）、トロンビンとの結合反応を促進するが、ヘパリンナトリウムに比して、よりXaへの選択性が高いことが示唆されている。

**【有効成分に関する理化学的知見】**

一般名：パルナパリンナトリウム (Parnaparin Sodium)

構造式：



**本 質：**健康なブタの腸粘膜から得たヘパリンナトリウムを過酸化水素及び酢酸第二銅を用いて分解して得た低分子ヘパリンナトリウムで質量平均分子量は4,500~6,500である。硫酸エステル化の割合は、二糖類あたり2.0~2.4である。

**性 状：**吸湿性のある白色~微黄色の粉末で、水に極めて溶けやすく、エタノール (99.5) にはほとんど溶けない。

**\*【取扱い上の注意】**

1. プリスター包装は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. プ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。)
4. 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。
5. 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。
6. シリンジ先端のキャップを外した後、シリンジ先端部に触れないこと。
7. 注入前後ともにプランジャーを引かないこと。
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。
10. 注射針等を接続する場合は誤刺に注意し、しっかりと固定すること。
11. シリンジポンプを用いて投与する場合の注意

本品のプランジャーとガスケットはネジ式構造により接続されているため、正しく使用されない場合には、接続にゆるみが生じ、ガスケットとプランジャーが外れるおそれがあることから、シリンジポンプを用いて投与する場合は、以下の事項を遵守すること。[使用中にプランジャーが外れた場合、“サイフォニング(自然落下による急速注入)”や“逆流”が起こるおそれがある。また、シリンジポンプの上流に本剤注入ラインを設置する等極端な陰圧がかかる状態でプランジャーが外れた場合、急速注入されるおそれがある。]

(1) シリンジキャップを外す操作やエア抜きの操作などの際に、本品のプランジャーは回転させないこと。[プランジャーを反時計回りに回転させると接続にゆるみが生じ、ガスケットからプランジャーが外れるおそれがある。]

(2) 本品をシリンジポンプに装着する際は、ガスケットとプランジャーにゆるみ・ガタつきがないことを確認すること。ガスケットとプランジャーにゆるみ・ガタつきがある場合、ガスケットが回らない程度の強さでプランジャーを時計回りに締めること。

**【包装】**

- 100単位/mL シリンジ20mL × 10シリンジ
- 150単位/mL シリンジ20mL × 10シリンジ
- 200単位/mL シリンジ20mL × 10シリンジ

**【主要文献】**

- 1) 越川昭三 他：腎と透析, 29, 817, 1990
- 2) 越川昭三 他：薬理と治療, 19, 2355, 1991
- 3) 越川昭三 他：薬理と治療, 19, 3683, 1991
- 4) 越川昭三 他：薬理と治療, 19, 3711, 1991
- 5) 越川昭三 他：臨床評価, 19, 491, 1991
- 6) 越川昭三 他：臨床評価, 19, 541, 1991
- 7) 吉本 忍 他：臨床透析, 7, 1301, 1991
- 8) 赤垣洋二 他：腎と透析, 32, 119, 1992
- 9) 西 紀 他：味の素株式会社 社内資料
- 10) 越川昭三 他：腎と透析, 32, 319, 1992
- 11) 越川昭三 他：薬理と治療, 19, 4695, 1991
- 12) 高須昭彦 他：薬理と治療, 19, 4259, 1991
- 13) 味の素株式会社：社内資料
- 14) 味の素株式会社：社内資料
- 15) 風間睦美 他：臨床評価, 18, 71, 1990
- 16) 味の素株式会社：社内資料
- 17) 金森直明 他：薬理と治療, 18, 2187, 1990
- 18) Sugiyama, T., et al. : IYAKUHIN KENKYU, 24, 1061, 1993

**【文献請求先】**

味の素ファルマ株式会社  
 学術研修部  
 〒104-8315 東京都中央区京橋一丁目15番1号

製造販売  
**味の素株式会社**  
 東京都中央区京橋一丁目15番1号

AJINOMOTO.

発売  
**味の素ファルマ株式会社**  
 東京都中央区京橋一丁目5番8号

2008年1月作成 (第1版)

貯 法: 室温保存  
使用期限: 外箱に表示

生物由来製品、劇薬、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

## 血液凝固阻止剤

## クレキサン®皮下注キット2000IU

CLEXANE®

エノキサパリンナトリウム注射液

日本標準商品分類番号

873339

承認番号	22000AMX00025
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	-
国際誕生	1987年4月

0108-02601 D0286201

sanofi aventis

## 【 警 告 】

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。【2. 重要な基本的注意】の項参照】

## 【 禁忌 (次の患者には投与しないこと) 】

1. 本剤の成分又はヘパリン、ヘパリン誘導体 (低分子量ヘパリン等) に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 出血している患者 (頭蓋内出血、後腹膜出血又は他の重要器官における出血等) [出血が助長されるおそれがある。]
3. 急性細菌性心内膜炎患者 [血栓剥離に伴う血栓塞栓様症状を呈するおそれがある。]
4. 重度の腎障害 (クレアチニンクリアランス30mL/min未満) のある患者 [血中濃度が上昇し、出血の危険性が增大するおそれがある。]
5. ヘパリン誘発性血小板減少症 (HIT) の既往歴のある患者 [HITが起こるおそれがある。]

## 【 組成・性状 】

成分・含量	1シリンジ (0.2mL) 中、エノキサパリンナトリウム2000IU (抗第Xa因子活性) 含有 備考: プタの腸粘膜由来
性状・剤形	無色～淡黄色澄明の注射液
pH	5.5～7.5
浸透圧比	約1 (生理食塩液に対する比)

## 【 効能又は効果 】

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

## 【 用法及び用量 】

通常、エノキサパリンナトリウムとして、1回2000IUを、原則として12時間毎に1日2回連日皮下注射する。

## 〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

1. 国内臨床試験において、15日間以上投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない。

2. 原則として、術後24～36時間に手術創等からの出血がないことを確認してから投与を開始すること。
3. 腎障害のある患者では本剤の血中濃度が上昇し、出血の危険性が增大するおそれがある。クレアチニンクリアランス30～50mL/minの患者に投与する場合は、国内臨床試験成績も踏まえて、症例毎の血栓リスク及び出血リスクを勘案して適用を慎重に判断すること。なお、出血の危険性が高いと考えられる場合には、投与間隔を延長することが望ましい (エノキサパリンとして2000IUを1日1回投与する)。【【 禁忌 】、【1. 慎重投与】、【 薬物動態 】及び【 臨床成績 】の項参照】
4. 活性化凝固時間 (ACT)、プロトロンビン時間 (PT) 及び活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) 等の通常の凝固能検査は、本剤に対する感度が比較的低く、薬効をモニタリングする指標とはならないので、臨床症状を十分に観察し、出血等がみ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。【【 薬効薬理 】の項参照】

## 【 使用上の注意 】

## 1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 出血する可能性のある患者  
止血障害、消化性潰瘍の既往のある患者、虚血性脳卒中発症後日の浅い患者、コントロール出来ない高血圧症、糖尿病性網膜症、脳・眼科手術後日の浅い患者、止血に影響を与える薬剤を投与されている患者 [血管や臓器の障害箇所に出血が起こるおそれがある。]
- (2) 重篤な肝障害のある患者 [凝固因子の産生が低下していることがあるので、出血が起こるおそれがある。]
- (3) 軽度又は中等度の腎障害のある患者 [排泄が遅延し、血中濃度が上がることにより出血が起こるおそれがある。]
- (4) 高齢者 [高齢者では出血リスク増大のおそれがある。【5. 高齢者への投与】の項参照]
- (5) 低体重の患者 [相対的に血中濃度が上昇し、出血が起こるおそれがある。]

## 2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の使用にあたっては、観察を十分に行い、出血又は出血の増悪がみられた場合には投与を中止すること。【【4. 副作用】の項参照】





(2)脊椎・硬膜外麻酔等との併用により、穿刺部位に血腫が生じ、神経の圧迫による長期又は永続的な麻痺等の神経障害があらわれるおそれがあるので、以下の点に留意すること。

1)出血のリスクを避けるために、カテーテルの挿入又は抜去は本剤の抗凝固作用が低下した時点で行うこと。

本剤の初回投与開始2時間前までには、脊椎・硬膜外カテーテルを抜去しておくことが望ましい。やむを得ず併用する場合には、本剤投与後10~12時間経過した後にカテーテルを抜去すること。その後の本剤投与はカテーテル抜去後2時間以上経過した後行うこと。

また、やむを得ず新たにカテーテルを挿入する場合には、本剤投与後10~12時間経過した後にすること。その後の本剤投与はカテーテル挿入後2時間以上経過した後行うこと。

2)神経障害のリスクは、術後のカテーテル留置、止血に影響を及ぼす薬剤（非ステロイド性消炎鎮痛剤等）との併用、血管損傷を伴う針の刺入やカテーテルの挿入又は頻回の刺入でより高くなる。

3)併用する場合には、背部痛、感覚及び運動障害、膀胱直腸障害等の神経障害の徴候及び症状を十分に観察すること。

(3)ヘパリン誘発性血小板減少症（HIT）を含む血小板減少のリスクがあるので、本剤投与開始前及び投与中は1週間に1回程度は臨床検査を実施するなど観察を十分に行い、血小板数の著明な減少が認められた場合には直ちに投与を中止すること。なお、投与終了後も血小板数の減少のリスクが継続するおそれがある。

(4)出血等の副作用が生じることがあるので、必要に応じて血算（ヘモグロビン値及び血小板数）及び便潜血検査等の臨床検査を実施することが望ましい。〔4.副作用〕の項参照

### 3. 相互作用

#### 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
抗凝固剤 ヘパリン ワルファリン 等	出血傾向が増強するおそれがあるので、併用しないことが望ましいが、やむを得ず併用する場合には観察・検査を十分に行う等慎重に投与すること。	両剤の抗凝固作用が相加的に増強される。
血小板凝集抑制剤 チクロピジン塩酸塩 ジピリダモール 等		本剤の抗凝固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。
サリチル酸誘導体 アスピリン 等		本剤の抗凝固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。
デキストラン40		
血栓溶解剤 ウロキナーゼ t-PA製剤 等		
非ステロイド性消炎鎮痛剤 ロキソプロフェン ナトリウム水和物 ジクロフェナクナトリウム 等	出血傾向が増強するおそれがあるので、併用する場合には観察・検査を十分に行う等慎重に投与すること。	本剤の抗凝固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。

### 4. 副作用

② 国内臨床試験において、安全性評価対象症例794例中455

例（57.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、血腫・出血（皮下出血30例、処置後出血28例、斑状出血19例、切開部位出血10例等）121例（15.2%）、ALT（GPT）上昇79例（9.9%）、γ-GTP上昇78例（9.8%）、血小板数増加71例（8.9%）、貧血64例（8.1%）等であった。（承認時）

#### (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（いずれも頻度不明<sup>※1</sup>）があらわれるおそれがあるので、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、適切な処置を行うこと。

2)血腫・出血…国内臨床試験において皮下出血（3.8%）、処置後出血（3.5%）等、海外で脊髄硬膜外血腫、後腹膜出血、頭蓋内出血、消化管出血（いずれも頻度不明<sup>※1</sup>）等の血腫・出血が報告されている。出血は、手術部位以外でも起こる可能性があり、致死的な場合もある。また、合併症、侵襲性処置、止血に影響を及ぼす併用薬等の出血リスクを有する患者では、出血する可能性があるため観察を十分に行い、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。

3)血小板減少…血小板減少（0.4%）があらわれることがある。また、免疫機序を介した血小板減少症とそれに伴う動脈血栓により、梗塞又は四肢の虚血が起こることがあるので、投与後は血小板数を測定し、血小板数の著明な減少が認められた場合には、その後の投与を中止すること。

注1）海外において認められた副作用のため頻度不明

#### (2)その他の副作用

##### 1)国内データ

	1%~10%未満	1%未満
精神神経系	頭痛、めまい、四肢の感覚減退、不眠症	
血液	血小板数増加、貧血、白血球数減少、白血球数増加	
過敏症	紅斑、そう痒症	発疹
消化器	便秘、下痢	悪心・嘔吐、消化不良、腹痛
筋・骨格系	四肢痛	背部痛
肝臓	ALT(GPT)上昇、γ-GTP上昇、Al-P上昇、AST(GOT)上昇、LDH上昇	肝機能異常
腎臓	血中尿素上昇	
投与部位	疼痛・硬結・そう痒感・熱感	
その他	末梢性浮腫、発熱、熱感、血中カルシウム減少	CRP増加、血中カリウム減少、創部分泌、動悸、末梢冷感、胸痛、湿疹

##### 2)海外データ

海外臨床試験及び海外市販後自発報告で認められた主な副作用は次のとおりである。

出血	合併症・侵襲性処置・止血に影響を及ぼす併用薬等の出血リスクを有する患者での出血、後腹膜出血あるいは頭蓋内出血を含む重篤な出血（致死的な例も含む）
血小板減少	一過性で中等度の血小板減少
投与部位	疼痛、血腫、中等度の刺激感、本剤の貯留でない炎症性硬結、浸潤及び疼痛を伴う紫斑あるいは紅斑を初期症状とする皮膚壊死 <sup>(2)</sup>
その他	アナフィラキシー様反応を含む皮下（水疱性皮疹）あるいは全身性アナフィラキシー反応、皮膚血管炎、無症候性で一過性の血小板数及び肝酵素の上昇

注2) 他のヘパリン製剤でもみられるものであり、このような場合は直ちに投与を中止すること。

### 5. 高齢者への投与

一般的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。

### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 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。

(2) 授乳中の婦人に投与する場合には、本剤投与中は授乳を避けさせることが望ましい。〔動物実験（ラット）で<sup>35</sup>S-エノキサパリンナトリウムを投与したとき、微量の放射活性の乳汁中への移行が報告されている。〕

### 7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。

### 8. 過量投与

症状：本剤を過量投与した場合、出血性の合併症を引き起こすおそれがある。

処置：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、プロタミン硫酸塩を投与する。プロタミン硫酸塩 1 mg は本剤の100IUの効果を抑制するが、以下の表を参考の上、プロタミン硫酸塩を投与すること。プロタミン硫酸塩投与2～4時間後に測定したaPTTが延長したままである場合、本剤 1 mg につきプロタミン硫酸塩0.5mgの割合で2回目の投与ができる。なお、本剤の抗第Xa因子活性は、高用量のプロタミン硫酸塩を投与しても、完全に中和されるわけではない（最大約60%）。

本剤投与後の時間	プロタミン硫酸塩の投与量
8時間以内	プロタミン硫酸塩 1 mg/本剤100IUの割合で投与すること。
8時間～12時間	プロタミン硫酸塩0.5mg/本剤100IUの割合で投与すること。
12時間以上	プロタミン硫酸塩の投与は必要ないと考えられる。
追加の中和が必要な場合	プロタミン硫酸塩0.5mg/本剤100IUの割合で投与すること。

### 9. 適用上の注意

#### (1) 投与経路

本剤は筋肉内に注射しないこと。

#### (2) 投与部位

1) 腹部に皮下投与するが、同一部位に繰り返し注射することは避けることが望ましい。

2) 注射後、投与部位をもまないこと。

#### (3) 投与時

1) 薬剤の損失を防ぐために注射前にシリンジから気泡を抜かないこと。

2) 親指と人差し指で軽く皮膚をつまみ、針の全長を皮下組織へ垂直に刺すこと。注射が完了するまで皮膚を離さないこと。

### 10. その他の注意

(1) 類薬との互換性：本剤は未分画ヘパリンや他の低分子量ヘパリンと製造工程、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互換性がないため、本剤の用法及び用量に従うこと。

(2) 適応外であるが、海外で人工心臓弁置換患者に血栓予防の目的で本剤を投与した症例において、人工心臓弁に血栓を生じたとの報告がある。その症例のうち妊婦において、生じた血栓により母親及び胎児死亡が報告されているが、この報告例には、海外臨床試験で本剤を1回100IU/kg、1日2回投与した時の死亡例を含む。人工心臓弁置換妊婦は、血栓塞栓症のリスクがより高い可能性がある。

(3) 本剤投与中に可逆性のトランスアミナーゼ上昇が報告されている。

### 【薬物動態】

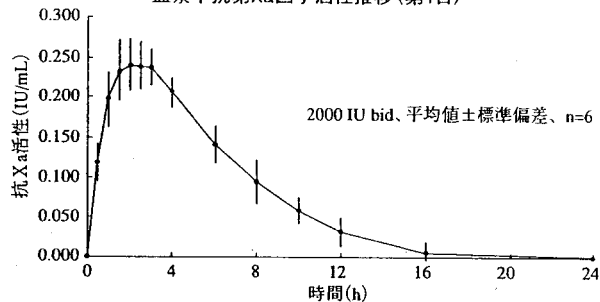
#### 1. 血中濃度

##### (1) 健康成人<sup>1,2)</sup>

健康成人男子（18例）にエノキサパリンナトリウム30mg、60mg及び90mg（それぞれ3000IU、6000IU及び9000IUに相当）を単回皮下投与したとき、血漿中抗第Xa因子活性の $A_{max}$ （最高活性値）及びAUCは投与量に依存し、線形的な増加を示した。消失半減期及びクリアランスは投与量によらずほぼ一定で、それぞれ3.90～4.72時間及び0.75～0.87L/hであった。また、分布容積は4.82～5.10Lであった。

一方、健康成人男子6例にエノキサパリンナトリウムを第1日及び第9日に20mg（2000IUに相当）を単回皮下投与し、第2～8日に1日2回7日間反復皮下投与したところ、投与後72時間までに定常状態に達した。第9日の血漿中抗第Xa因子活性の $A_{max}$ 及びAUCは第1日に比べそれぞれ47及び49%増加した。

健康成人男子に反復皮下投与した時の  
血漿中抗第Xa因子活性推移（第1日）



健康成人男子に単回及び反復皮下投与したときの血漿中抗第Xa因子活性の薬物動態パラメータ

	投与量 (IU)	$A_{max}$ (IU/mL)	$t_{max}^{*1}$ (h)	AUC <sup>*2</sup> (h·IU/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)
単回投与	3,000 (6例)	0.46±0.05	2.0 (2.0-2.5)	3.37±0.44	3.90±0.84	0.87±0.11
	6,000 (6例)	0.76±0.09	3.0 (2.0-4.0)	7.57±0.71	4.47±0.40	0.78±0.08
	9,000 (6例)	1.11±0.19	3.5 (1.5-4.0)	11.89±2.15	4.72±0.42	0.75±0.14
反復投与	第1日 2,000 (6例)	0.25±0.03	2.3 (1.5-3.0)	1.62±0.18	3.19±0.56	1.14±0.16
	第9日 2,000 (5例)	0.35±0.08	2.0 (2.0-2.5)	2.38±0.52	5.68±2.27	0.88±0.20

※1：中央値（最小値～最大値）

平均値±標準偏差

※2：単回投与；AUC (0-1)、反復投与；AUC (0-12)



(2)腎機能障害者(外国人データ)<sup>3)</sup>

腎機能障害患者36例〔軽度(50mL/min<クレアチニンクリアランス(以下、CL<sub>CR</sub>) ≤80mL/min)12例、中等度(30mL/min<CL<sub>CR</sub> ≤50mL/min)12例、高度(CL<sub>CR</sub> ≤30mL/min)12例〕にエノキサパリンナトリウム40mgを1日1回4日間反復皮下投与したとき、反復投与後4日目の抗第Xa因子活性のAUCは健康成人に比較して軽度及び中等度の患者ではそれぞれ20%及び21%高かったのに対し、高度の患者では65%増加した。また、消失半減期は健康成人の6.9時間に対して高度の腎機能障害患者では15.9時間と延長した。

2.分布・排泄(外国人データ)<sup>4)</sup>

健康成人男女4例に<sup>99m</sup>Tc(テクネチウム99m)で標識したエノキサパリンナトリウム30mg(3000IUに相当)を単回静脈内投与したとき、投与後6時間における放射能分布は心臓、肝臓及び腎臓に局限していた。また、投与放射能の29%が投与後8時間までに、41%が投与後24時間までに尿中に排泄され、主要な排泄経路であることが示唆された。

【臨床成績】

1.股関節全置換術患者に対するプラセボ対照二重盲検試験成績<sup>5)</sup>

股関節全置換術患者337例(有効性評価可能例数)において、エノキサパリンナトリウム20mg 1日1回、40mg 1日1回、20mg 1日2回又はプラセボを14日間皮下投与した。静脈血栓塞栓症の発生率は、プラセボ群41.9%(36/86)に対し、20mg(2000IUに相当)1日1回群25.9%(21/81)、40mg 1日1回群33.8%(27/80)、20mg 1日2回群20.0%(18/90)であり、20mg 1日2回群はプラセボ群に比較して有意な(p=0.001)静脈血栓塞栓症発生率の減少効果(Relative Risk Reduction: 52.2%)が確認された。なお、本剤との関連性を問わない大出血は20mg 1日1回群で1例、40mg 1日1回群で2例、20mg 1日2回群で3例認められた。臨床的に重要な部位の出血に該当する事例は、20mg 1日1回群に眼球内出血が1例みられたが本剤との関連性は否定された。また、本剤群とプラセボ群の大出血発現率に有意な差は認められなかった。

2.膝関節全置換術患者に対するプラセボ対照二重盲検試験成績<sup>6)</sup>

膝関節全置換術患者315例(有効性評価可能例数)において、エノキサパリンナトリウム20mg 1日1回、40mg 1日1回、20mg 1日2回又はプラセボを14日間皮下投与した。静脈血栓塞栓症の発生率は、プラセボ群60.8%(48/79)に対し、20mg 1日1回群44.9%(35/78)、40mg 1日1回群35.1%(26/74)、20mg 1日2回群29.8%(25/84)であり、20mg 1日2回群はプラセボ群に比較して有意な(p<0.001)静脈血栓塞栓症発生率の減少効果(Relative Risk Reduction: 51.0%)が確認された。なお、本剤との関連性を問わない大出血はプラセボ群で4例、40mg 1日1回群で1例、20mg 1日2回群で3例認められたが、後腹膜、頭蓋内、眼球内などの臨床的に重要な部位の出血に該当する事例は認められなかった。また、本剤群とプラセボ群の大出血発現率に有意な差は認められなかった。

3.股関節全置換術患者に対する20mg 1日1回群と20mg 1日2回群での二重盲検試験成績<sup>7)</sup>

股関節全置換術患者141例(有効性評価可能例数)において、エノキサパリンナトリウム20mg 1日1回又は20mg 1日2回を14日間皮下投与した。静脈血栓塞栓症の発生率は、20mg 1日1回群17.1%(12/70)、20mg 1日2回群2.8%(2/71)であった。なお、本剤との関連性を問わない大出血は20mg 1日2回群で2例認められたが、後腹膜、頭蓋内、眼球内などの臨床的に重要な部位の出血に該当する事例は認められなかった。

4.股関節骨折術患者に対する20mg 1日2回群での非盲検試験成績<sup>8)</sup>

股関節骨折術患者43例(有効性評価可能例数)において、エノキサパリンナトリウム20mg 1日2回を14日間皮下投与した。静脈血栓塞栓症の発生率は、14.0%(6/43)であった。なお、本剤との関連性を問わない大出血は1例認められたが、後腹膜、頭蓋内、眼球内などの臨床的に重要な部位の出血に該当する事例は認められなかった。

【参考】国内で実施した整形外科領域での臨床試験4試験についてクレアチニンクリアランスでサブグループ化した静脈血栓塞栓症発生率及び本剤との関連性を問わない出血事象発現率を以下の表に示す。

	投与開始前 (Day 1)の CL <sub>CR</sub> (mL/min)	プラセボ群	エノキサパリンナトリウム群	
		例数(%)	20mg 1日1回群 例数(%)	20mg 1日2回群 例数(%)
静脈血栓塞栓症発生率	30-50	9/17(52.94)	5/12(41.67)	5/30(16.67)
	50-80	29/57(50.88)	27/84(32.14)	27/109(24.77)
	≥80	46/91(50.55)	36/133(27.07)	19/149(12.75)
出血事象発現率(すべての出血事象)	30-50	1/22(4.55)	2/14(14.29)	5/40(12.50)
	50-80	2/59(3.39)	4/101(3.96)	12/121(9.92)
	≥80	7/109(6.42)	7/154(4.55)	11/170(6.47)

	投与開始前 (Day 1)の CL <sub>CR</sub> (mL/min)	プラセボ群	エノキサパリンナトリウム群	
		例数(%)	20mg 1日1回群 例数(%)	20mg 1日2回群 例数(%)
出血事象発現率(大出血)	30-50	1/22(4.55)	0/14(0.00)	3/40(7.50)
	50-80	2/59(3.39)	1/101(0.99)	3/121(2.48)
	≥80	1/109(0.92)	0/154(0.00)	3/170(1.76)

【薬効薬理】

1.作用機序<sup>9)</sup>

(1)血液凝固因子に対する作用の選択性(抗第Xa因子活性/抗第IIa因子活性比)

エノキサパリンナトリウムは、アンチトロンビンⅢ(ATⅢ)と複合体を形成し、ATⅢの第Xa因子及び第IIa因子阻害作用を促進して抗凝固作用を発現する。その作用は、他の低分子量ヘパリンに比較し、抗第Xa因子活性/抗第IIa因子活性比が大きかった(*in vitro*での抗第Xa因子活性/抗第IIa因子活性比が、ヘパリン1に対して4.88)。

(2)活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)に対する影響

ヒト血漿におけるエノキサパリンナトリウムのaPTT延長作用は、ヘパリンに比較して弱かった(*in vitro*)。

2.深部静脈血栓モデルにおける抗血栓作用<sup>10)</sup>

エノキサパリンナトリウムは、ウサギ深部静脈血栓モデルにおいて単回皮下投与したとき、用量依存的に腹部大静脈閉塞時間を延長させ、抗血栓作用を示した。ヘパリンと比較して、エノキサパリンナトリウムの抗血栓作用は同程度であり、血漿中抗第Xa因子活性は高く、aPTTの延長作用は弱かった。

3.血小板凝集への影響<sup>11)</sup>

エノキサパリンナトリウムはヒト血小板のアデノシン5'-リン酸(ADP)誘発一次凝集能に対して、影響を及ぼさなかったが、ヘパリンは一次凝集能を亢進させた(*in vitro*)。

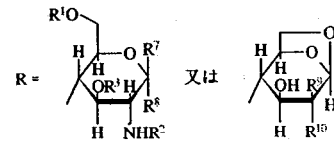
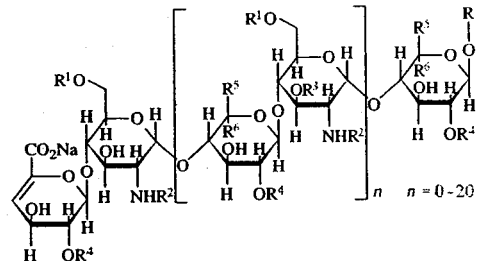
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:エノキサパリンナトリウム(Enoxaparin Sodium)

本質:ブタ腸粘膜に由来するヘパリンベンジルエステルのアルカリ分解により得られた低分子量ヘパリンのナトリウム塩;質量平均分子量は約4,500で、その範囲は3,800から5,000である;硫酸エステル化の度合いは2単糖当たり、約2である;その構成成分の大部分は糖鎖の非還元末端に2-O-スルホ-4-エノピラノースウロン酸構造を有し、還元末端に2-N-, 6-O-ジスルホ-D-グルコサミン構造を有する。

分子量:平均分子量約4500(3800~5000)

構造式:



R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> = SO<sub>3</sub>Na 又は H

R<sup>2</sup> = SO<sub>3</sub>Na 又は COCH<sub>3</sub>

R<sup>5</sup> = CO<sub>2</sub>Na, R<sup>6</sup> = H 又は R<sup>5</sup> = H, R<sup>6</sup> = CO<sub>2</sub>Na

R<sup>7</sup> = H, R<sup>8</sup> = OH 又は R<sup>7</sup> = OH, R<sup>8</sup> = H

R<sup>9</sup> = H, R<sup>10</sup> = NHSO<sub>3</sub>Na 又は R<sup>9</sup> = NHSO<sub>3</sub>Na, R<sup>10</sup> = H

性状:本品は白色の粉末である。

水に溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。

【包装】

2000IU/0.2mL×10シリンジ



### 【 主要文献 】

- 1) 社内資料：日本人健康成人男子における単回皮下投与試験 [CLX-01]
- 2) 社内資料：日本人健康成人男子における反復皮下投与試験 [CLX-02]
- 3) 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態 [CLX-03]
- 4) Laforest, M.D., et al. : Br. J. Haematol., 77, 201, 1991 [CLX0001]
- 5) 社内資料：股関節全置換術患者における有効性及び安全性 1 [CLX-04]
- 6) 社内資料：膝関節全置換術患者における有効性及び安全性 [CLX-05]
- 7) 社内資料：股関節全置換術患者における有効性及び安全性 2 [CLX-06]
- 8) 社内資料：股関節骨折術患者における安全性及び有効性 [CLX-07]
- 9) 社内資料：抗凝固作用の作用機序 [CLX-08]
- 10) 社内資料：各種血栓モデルにおける抗血栓作用 [CLX-09]
- 11) 社内資料：血小板凝集能への影響 [CLX-10]

### 【 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ください。

サノフィ・アベンティス株式会社  
 コールセンター くすり相談室  
 〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号  
 ☎ 0120-109-905 FAX(03)6301-3010

### 【 参 考 】

『肺血栓塞栓症／深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン（第1版）』による整形外科手術後の静脈血栓塞栓症の予防

リスクレベル	手術	予防法
低リスク	上肢の手術	早期離床及び積極的運動 (特別な予防の必要なし)
中リスク	脊椎手術 骨盤・下肢手術*1 (THR、TKR、股関節 骨折手術を除く)	弾性ストッキングあるいは 間欠的空気圧迫法*
高リスク	THR TKR 股関節骨折手術*2	間欠的空気圧迫法あるいは 抗凝固療法** (低用量未 分画ヘパリンなど)
最高リスク	「高」リスクの手術を 受ける患者に、静脈血 栓塞栓症の既往、血栓 性素因が存在する場合	抗凝固療法 (低用量未分 画ヘパリンなど) と間欠的 空気圧迫法の併用] あるいは 抗凝固療法 (低用量未 分画ヘパリンなど) と弾性 ストッキングの併用]

抗凝固療法 (低用量未分画ヘパリンなど) と間欠的空気圧迫法の併用] や抗凝固療法 (低用量未分画ヘパリンなど) と弾性ストッキングの併用] の代わりに、用量調節未分画ヘパリンや用量調節ワルファリンを選択してもよい。

血栓性素因：先天性素因としてアンチトロンビン欠損症、プロテインC欠損症、プロテインS欠損症など、後天性素因として抗リン脂質抗体症候群など。

THR：股関節全置換術、TKR：膝関節全置換術  
間欠的空気圧迫法\*の使用は肺血栓塞栓症誘発のリスクを考慮し、また抗凝固療法\*\*は出血性合併症のリスクを考慮して、十分に説明し同意を得たうえで実施する。実施にあたっては本文を参照すること。

\*1骨盤・下肢手術における弾性ストッキングや間欠的空気圧迫法は、部位によっては施行不能であるため、早期離床・早期荷重・積極的運動のみでの予防もやむを得ない。

\*2股関節骨折手術においては確立した予防法がないため、本文を参考に可能な予防法を実施する。キアリ骨盤骨切り術や寛骨臼回転骨切り術は、THRでの予防に準じる。

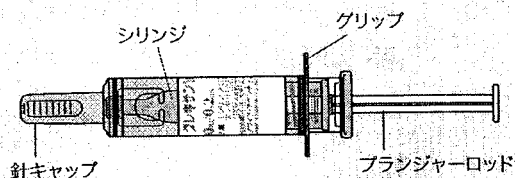
入院患者における疾患や手術・処置においては、ほとんどの場合、危険因子が複数存在する。よって、総合的なリスクの評価は、中心となる危険因子の強さに付加的な危険因子を加味して決定される。例えば、強い付加的な危険因子を持つ場合にはリスクレベルを上げる必要があり、また、弱い危険因子の場合でも複数個重なればリスクレベルを上げることを考慮する。

危険因子の強度：

- ・強い……静脈血栓塞栓症の既往、血栓性素因、下肢麻痺、下肢ギプス包帯固定
- ・中等度……高齢、長期臥床、うっ血性心不全、呼吸不全、悪性疾患、中心静脈カテーテル留置、癌化学療法、重症感染症
- ・弱い……肥満、エストロゲン治療、下肢静脈瘤

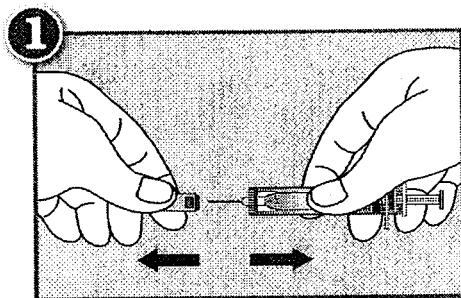
血液凝固阻止剤

# クレキサン®皮下注キット2000IU

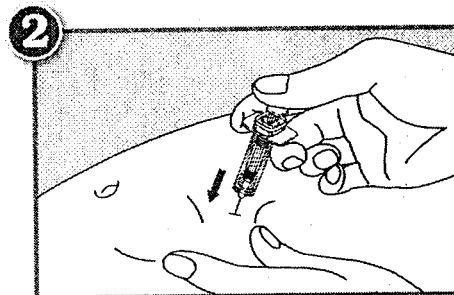


## 安全カバー装着シリンジの操作方法

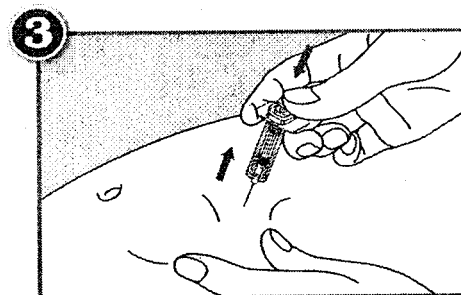
本剤は、1回投与分の規定量を充填したディスポーザブル製品です。薬剤投与後の針刺し事故防止を目的とした安全カバーが装着されています。



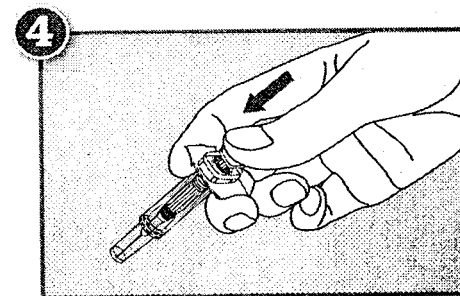
針キャップをシリンジからまっすぐに引き離して取り外します。薬剤の損失を防ぐために注射前にシリンジから気泡を抜かないで下さい。



親指と人差し指で軽く腹部の注射部位をつまみ、注射針全体を刺入します。プランジャーロッドを押し込み、薬剤が全て注入されたことを確認して下さい。



注射完了後はプランジャーロッドに指を置いたまま注射部位からシリンジを引き抜きます。



安全な方向に針を向けて、カチッと音がして安全カバーが起動するまでプランジャーロッドを強く押し込みます。本操作により、安全カバーが注射針を覆って保護します。

### 注意

- 1回限りの使用に限定し、再使用はしないで下さい。
- シリンジが空にならなければ、安全カバーは起動しない構造になっています。
- 安全カバーを起動したときに、針に残っている薬液がはねるおそれがあります。注射針を安全な方向に向けてから安全カバーを起動して下さい。

製造販売:

サノフィ・アベンティス株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号