

2024年1月（改訂第7版）
2020年3月

日本標準商品分類番号
873334

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

血液凝固阻止剤 ヘパリンカルシウム
ヘパリンカルシウム皮下注5千単位/0.2mLシリンジ「モチダ」 Heparin Calcium Subcutaneous Injection 5,000 units/0.2mL Syringe MOCHIDA

剤形	水性注射剤
製剤の規制区分	生物由来製品 処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1シリンジ（0.2mL）中 日局 ヘパリンカルシウム 5,000 単位
一般名	和名：ヘパリンカルシウム（JAN） 洋名：Heparin Calcium（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2009年3月12日 薬価基準収載年月日：2009年9月18日 販売開始年月日：2010年2月19日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：持田製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	持田製薬株式会社 くすり相談窓口 TEL 0120-189-522 03-5229-3906 FAX 03-5229-3955 受付時間 9:00~17:40（土・日、祝日、会社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://med.mochida.co.jp/

本IFは2024年1月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。
専用アプリ「添文ナビ」で GS1 バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。



医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

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

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤

師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	2
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名（命名法）又は本質	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4
III. 有効成分に関する項目	5
1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5
IV. 製剤に関する項目	6
1. 剤形	6
2. 製剤の組成	6
3. 添付溶解液の組成及び容量	7
4. 力価	7
5. 混入する可能性のある夾雑物	7
6. 製剤の各種条件下における安定性	7
7. 調製法及び溶解後の安定性	8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8
9. 溶出性	8
10. 容器・包装	8
11. 別途提供される資材類	8
12. その他	8
V. 治療に関する項目	9
1. 効能又は効果	9
2. 効能又は効果に関連する注意	9
3. 用法及び用量	9
4. 用法及び用量に関連する注意	9
5. 臨床成績	9
VI. 薬効薬理に関する項目	11
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	11
2. 薬理作用	11

VII. 薬物動態に関する項目	13
1. 血中濃度の推移	13
2. 薬物速度論的パラメータ	14
3. 母集団（ポピュレーション）解析	15
4. 吸収	15
5. 分布	15
6. 代謝	16
7. 排泄	17
8. トランスポーターに関する情報	17
9. 透析等による除去率	17
10. 特定の背景を有する患者	17
11. その他	17
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	18
1. 警告内容とその理由	18
2. 禁忌内容とその理由	18
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	18
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	18
5. 重要な基本的注意とその理由	18
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	21
7. 相互作用	23
8. 副作用	24
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	24
10. 過量投与	25
11. 適用上の注意	25
12. その他の注意	25
IX. 非臨床試験に関する項目	26
1. 薬理試験	26
2. 毒性試験	26
X. 管理的事項に関する項目	28
1. 規制区分	28
2. 有効期間	28
3. 包装状態での貯法	28
4. 取扱い上の注意	28
5. 患者向け資材	28
6. 同一成分・同効薬	28
7. 国際誕生年月日	28
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	29
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	29
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	29
11. 再審査期間	29
12. 投薬期間制限に関する情報	29
13. 各種コード	29
14. 保険給付上の注意	29

XI. 文献	30
1. 引用文献	30
2. その他の参考文献	31
XII. 参考資料	32
1. 主な外国での発売状況	32
2. 海外における臨床支援情報	32
XIII. 備考	33
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	33
2. その他の関連資料	33

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

静脈血栓塞栓症（肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症）は、生活の欧米化、高齢者の増加、本疾患に対する認識および各種診断法の向上に伴い増加している。また、一般外科や産婦人科、整形外科などの術後に安静臥床が長期になった患者等では、注意しなくてはならない術後合併症の一つである。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【10学会・研究会（日本血栓止血学会、日本産科婦人科学会、日本産婦人科・新生児血液学会、日本集中治療医学会、日本静脈学会、日本心臓病学会、日本整形外科学会、日本泌尿器科学会、日本麻酔科学会、肺塞栓症研究会）の推薦者により組織された肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン作成委員会作成】¹⁾によると、静脈血栓塞栓症の予防方法として、高リスク及び最高リスク症例に対して、薬物的予防法として8時間もしくは12時間ごとに未分画ヘパリン5,000単位を皮下注射する方法が推奨されている。

ヘパリンカルシウム皮下注5千単位/0.2mLシリンジ「モチダ」は、日局ヘパリンカルシウム5,000単位を含有するプレフィルドシリンジ製剤として開発されたキット製剤である。日局ヘパリンカルシウム5,000単位をキット化することにより、静脈血栓塞栓症の予防に適した1回使いきりの製剤とした。また、過量投与などの誤投与リスクの軽減をはかることが可能になった。さらに、プレフィルドシリンジにすることにより、バイアルからの分取の手間や分取時の微生物汚染等のリスクの軽減を可能にした製剤でもある。

ヘパリンカルシウム皮下注5千単位/0.2mLシリンジ「モチダ」は、2009年3月12日に製造販売承認を得て、発売した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 5,000単位の皮下注用の製剤であり、術後等の静脈血栓塞栓症の予防に適した製剤である。
- (2) 重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、出血、血小板減少、HIT等に伴う血小板減少・血栓症が報告されている。
（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

分取の手間、微生物汚染等のリスクが軽減できる1回使いきりのプレフィルドシリンジ製剤である。
（「I. 1. 開発の経緯」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ヘパリンカルシウム皮下注 5 千単位/0.2mL シリンジ「モチダ」

(2) 洋名

Heparin Calcium Subcutaneous Injection 5,000 units/0.2mL Syringe MOCHIDA

(3) 名称の由来

一般名による（一般名＋剤形＋含量＋「社名」）

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ヘパリンカルシウム（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Heparin Calcium（JAN）

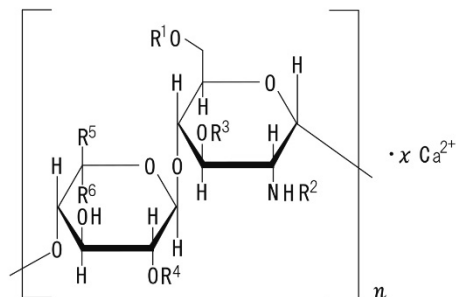
(3) ステム

ヘパリン誘導体 -parin

3. 構造式又は示性式

健康な食用ブタの腸粘膜から得た D-グルコサミン及びウロン酸(L-イズロン酸又はD-グルクロン酸)の二糖単位からなる硫酸化グリコサミノグリカンのカルシウム塩である²⁾。

化学構造式：



$R^1, R^3, R^4 = \text{SO}_3^-$ 又は H

$R^2 = \text{SO}_3^-$ 又は $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---} \\ \text{CH}_3 \end{array}$

$R^5 = \text{CO}_2^-$, $R^6 = \text{H}$

又は

$R^5 = \text{H}$, $R^6 = \text{CO}_2^-$

図 II-1 ヘパリンカルシウムの構造

4. 分子式及び分子量

該当資料なし

《参考：ヘパリンの分子量》

分子量：5,000～20,000 くらいの広い分布を示す³⁾。

5. 化学名（命名法）又は本質

該当しない

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：MDK-10

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～帯灰褐色の粉末又は粒である。

(2) 溶解性

水に溶けやすく、エタノール（99.5）にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

吸湿性である。

乾燥減量：8%以下（50mg、減圧、60℃、3時間）

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

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

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：日局 ヘパリンカルシウムの確認試験 (1) 呈色反応、(2) 液体クロマトグラフィー法、
(3) カルシウム塩の定性反応による。

定量法：日局 ヘパリンカルシウムの定量法 (1) ヘパリン（生化学的試験法）、(2) カルシウム（滴定法）による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

水性注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

外観	
性状	無色～淡黄色澄明の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH : 6.0～7.5

浸透圧比：約 0.7（生理食塩液に対する比）

(5) その他

バレル内の薬液が充填された部分は無菌である（含むキャップ内部）。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

(1 シリンジ中)

有効成分	日局 ヘパリンカルシウム (ブタ腸粘膜由来)	5,000 単位
添加剤	グルコン酸カルシウム水和物	2mg
	トロメタモール	1.2mg
	塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

表IV-1 加速試験 (40°C、相対湿度 75%、6 ヶ月)⁴⁾

保存条件				試験項目	保存期間	試験結果
温度	湿度	光	容器			
40°C	75%RH	遮光	シリンジ	性状、確認試験、pH、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌試験、定量	6 ヶ月	規格に適合

以上より、ヘパリンカルシウム皮下注 5 千単位/0.2mL シリンジ「モチダ」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

表IV-2 苛酷試験⁴⁾

保存条件				試験項目	保存期間	試験結果
温度	湿度	光	容器			
25°C	—	120 万 lux・hr	シリンジ	性状、pH、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、定量	10 日	規格に適合
40°C	25%RH 以下	遮光	シリンジ	性状、pH、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、定量	3 ヶ月	規格に適合

表IV-3 長期保存試験 (25°C、相対湿度 60%、36 ヶ月)⁴⁾

保存条件				試験項目	保存期間	試験結果
温度	湿度	光	容器			
25°C	60%RH	遮光	シリンジ	性状、確認試験、pH、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌試験、定量	36 ヶ月	規格に適合

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

《参考》

・第十七改正日本薬局方

ヘパリンカルシウムと抗ヒスタミン剤を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、混注はさける。リン酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等を含む製剤との混合により、難溶性の塩が析出することがある²⁾。

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

シリンジ：0.2mL×10本

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

直接容器

バレル（外筒）：ポリプロピレン

プランジャー：ポリプロピレン

ガasket：ブチルゴム

キャップ：ブチルゴム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

○汎発性血管内血液凝固症候群の治療

○血栓塞栓症（静脈血栓症、心筋梗塞症、肺塞栓症、脳塞栓症、四肢動脈血栓塞栓症、手術中・術後の血栓塞栓症等）の治療及び予防

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

初回に15,000～20,000単位、続いて維持量として1回10,000～15,000単位を1日2回、12時間間隔で皮下注射する。

手術後又は心筋梗塞等に続発する静脈血栓症の予防には、5,000単位を12時間ごとに7～10日間皮下注射する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ヘパリンナトリウム、エノキサパリンナトリウム、フォンダパリヌクスナトリウム、ダルテパリンナトリウム、パルナパリンナトリウム、レビパリンナトリウム、ヘパリン類似物質、ワルファリンカリウム、ガベキサートメシル酸塩、ナファモスタットメシル酸塩、アルガトロバン

2. 薬理作用

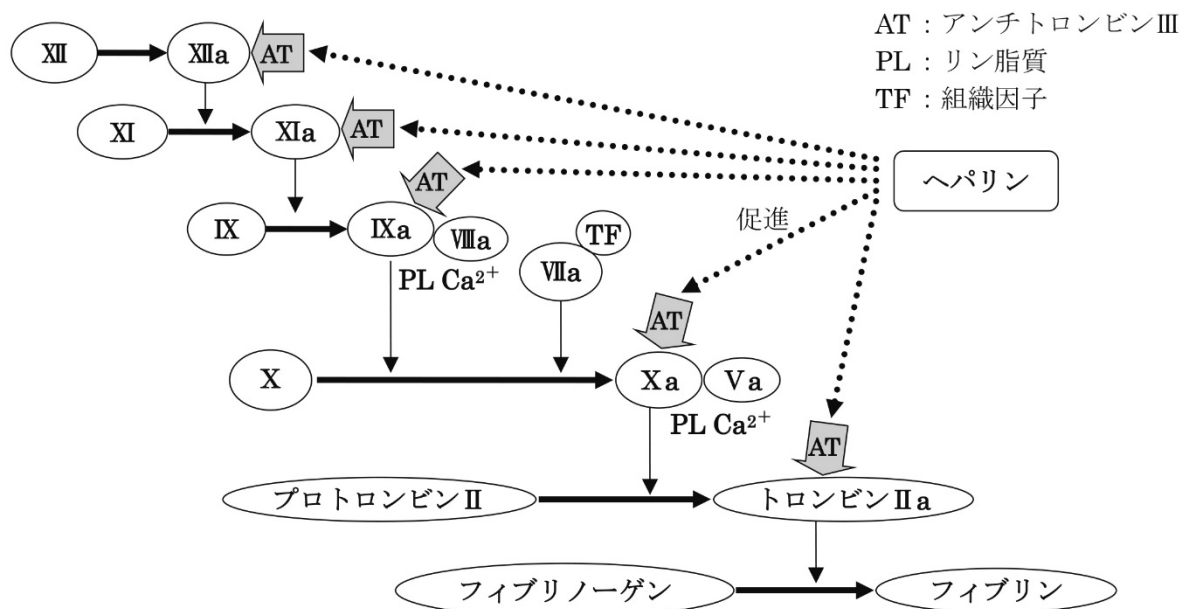
(1) 作用部位・作用機序

①作用機序

血液凝固系には第 I から第 XIII までの血液凝固因子やプレカリクレイン、高分子キニノーゲンなどが働いているが、多くの因子がこれらを調節している。これらの調節因子のうち、アンチトロンビン III (ATIII) がヘパリンにより活性化され、トロンビンをはじめ第 IXa~XIIa 因子及びカリクレインを阻害することによって、血液凝固を抑制する³⁾。

《ヘパリンの作用機序》

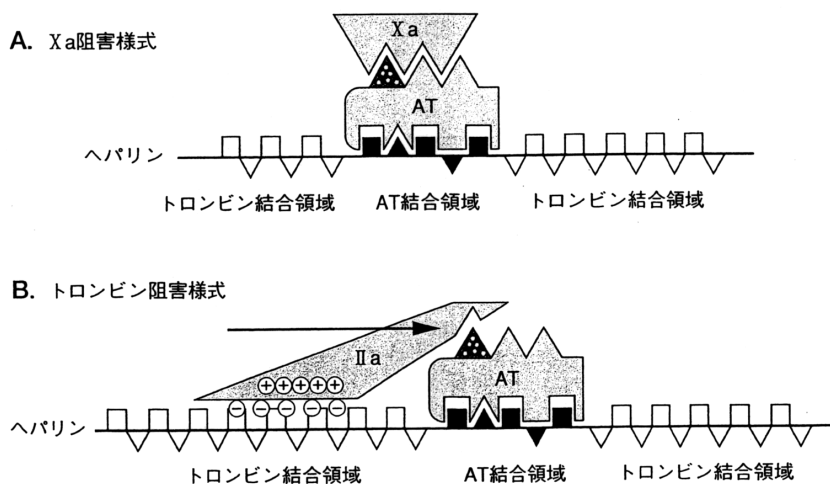
ヘパリンはそれ自体抗凝固活性をもたず、血漿中の凝固阻止因子であるアンチトロンビン III の存在下に、セリンプロテアーゼである種々の凝固因子の活性を阻害することによって抗凝固活性を発現する。ヘパリンの主たる抗凝固作用は、アンチトロンビン III の立体構造の変化を介するものであり、アンチトロンビン III はヘパリンと結合することにより、トロンビン (IIa)、Xa、IXa などの不活性化を促進させる⁵⁾。



図VI-1 ヘパリンの作用機序

《アンチトロンビンⅢとヘパリンによるXaとトロンビンの阻害様式》

ヘパリンのXa阻害反応の促進は、アンチトロンビンⅢがヘパリンの5糖領域(AT結合領域)に結合して、その立体構造が変化することによるものであり、ヘパリンの糖鎖の他の領域の関与は必要とされていない。一方、トロンビンの抑制においては、陰性荷電を有するトロンビン結合領域にトロンビンが電気的に引き寄せられることが必要であり、結合したトロンビンがヘパリン上を移動してアンチトロンビンⅢと複合体を形成し、トロンビンの作用が抑制されると考えられる⁵⁾。



図VI-2 ATとヘパリンによるXaとトロンビンの阻害様式

A: ATは、ヘパリンのAT結合領域に結合すると、構造が変化(▲)してXaと複合体を形成し、その活性を阻害する。

B: トロンビンの阻害においては、トロンビンはヘパリンのトロンビン結合領域の陰性荷電に引き寄せられ、ヘパリン糖鎖上をヘパリン・AT結合領域の方向へ移動して複合体を形成し、その活性が阻害される。

②抗血栓作用

正常状態及び ellagic acid による実験的な過凝固状態のラットにヘパリンを投与した後、下大静脈にプラチナ線を挿入し、実験的血栓を作成して、その血栓量を測定した。両状態において、ヘパリン投与群は非投与群に比較して生成された血栓量は有意に少なかった⁶⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

《参考》(「VII.1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

(3) 作用発現時間・持続時間

ヘパリンカルシウム皮下注5千単位/0.2mLシリンジ「モチダ」を皮下投与後の血漿中抗Xa活性(平均値)は、投与後1時間後より出現し3時間後に最高値を示した後、投与12時間後には投与前値と同程度の値に復した⁷⁾。

(「VII.1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

最高血中濃度到達時間

最高血漿中抗Xa 活性到達時間 T_{max} : 2.7 ± 0.5 hr

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

血漿中抗Xa 活性を指標とした薬力学的同等性試験⁷⁾

ヘパリンカルシウム皮下注 5 千単位/0.2mL シリンジ「モチダ」とヘパリン Ca 皮下注 2 万単位/0.8mL「サワイ」を、クロスオーバー法によりそれぞれ 0.2mL (ヘパリンカルシウムとして 5,000 単位) 健康成人男性に単回皮下投与して血漿中抗 Xa 活性を測定し、得られた薬物動態パラメータ (A_{max} 、 $AUAC_{24hr}$) について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。ヘパリンカルシウム皮下注 5 千単位/0.2mL シリンジ「モチダ」の皮下投与後の血漿中抗Xa 活性 (平均値) は、投与後 1 時間後より出現し 3 時間後に最高値を示した後、投与 12 時間後には投与前値と同程度の値に復した。

表VII-1 血漿中抗Xa 活性の薬物動態パラメータ

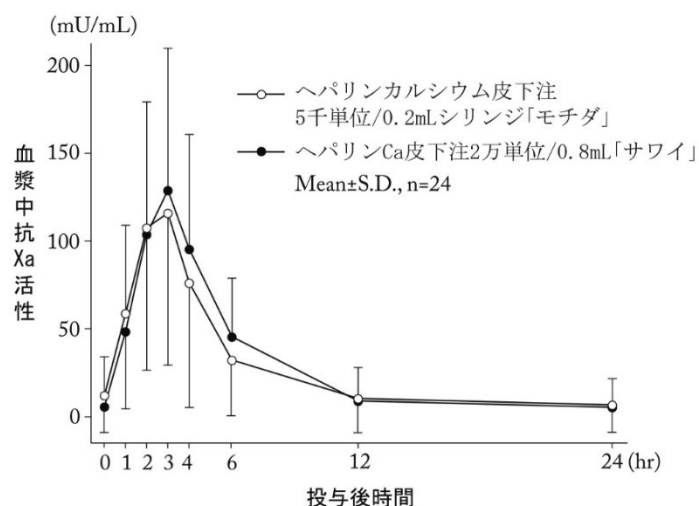
	投与量	A_{max} (mU/mL)	$AUAC_{24hr}$ (mU · hr/mL)	t_{max} (hr)
ヘパリンカルシウム皮下注 5 千単位/0.2mL シリンジ「モチダ」	5,000 単位/ 0.2mL	121.2 ± 84.1 (n=24)	671.50 ± 606.67 (n=24)	2.7 ± 0.5 (n=21)
ヘパリン Ca 皮下注 2 万単位/0.8mL 「サワイ」	5,000 単位/ 0.2mL	131.1 ± 81.4 (n=24)	728.54 ± 504.47 (n=24)	2.9 ± 0.5 (n=22)

A_{max} : 最高血漿中抗Xa 活性

(Mean ± S.D.)

$AUAC_{24hr}$: 投与開始から 24 時間後までの血漿中抗Xa 活性時間曲線下面積

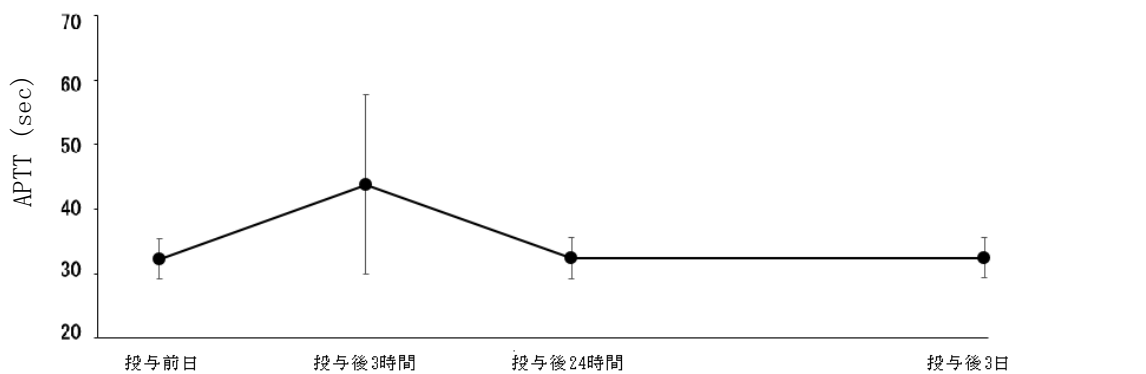
t_{max} : 最高血漿中抗Xa 活性到達時間



図VII-1 血漿中抗Xa 活性の時間的推移

血漿中抗Xa 活性並びに A_{max} 、 $AUAC_{24hr}$ 等のパラメータは、被験者の選択、血液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

本剤投与3時間後のAPTTは、全ての被験者において投与前日の検査値より延長したが、PT-INRに変化は認められなかったこと、及び投与翌日にはほぼ投与前値に戻っており一過性の延長であったことから、臨床問題となる変化ではなかった。



図VII-2 APTTの時間的推移

(平均値±標準偏差)

《参考》

ヘパリン 100、400 または 800 単位/kg を静注した時、ヘパリンの抗凝固活性の半減期はそれぞれ約 1、2.5 および 5 時間である⁸⁾。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

吸収部位・経路

皮下投与により吸収される。

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

《参考》

・外国人

妊婦 7 名にヘパリン 15～50mg を静注しても、出産児の血液において抗凝固活性が認められないことから、ヘパリンは胎盤を通過しないものと考えられる⁹⁾。

・モルモット

妊娠したモルモットに 1mg、20mg のヘパリンを静注し、母獣と胎仔血液のトロンビン時間を経時的に測定した結果、母獣ではトロンビン時間の延長が認められたが、胎仔では延長は認められなかった⁹⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

《参考》

母乳中へはほとんど移行しない¹⁰⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

《参考：イヌ》

N-³⁵S-ヘパリンをイヌに 3 日間連続静注すると、1 週間後までに尿中に排泄される放射能は投与量の 87%であり、また 2 日間連続皮下注射の場合には 61%であった。投与後 24 時間の時点で肝に存在する放射能は、投与量の 12%、肺、腎では 1%以下であり、1 週間後でも肝には 4.6%が残存した^{3,11)}。

《参考：ラット》

表VII-2 ³H-ヘパリンの 3 種類の投与量における静注 5 時間後のラット組織の放射活性の分布¹²⁾

	投与量		
	41.67 単位/kg 平均%* (S.D.)	83.34 単位/kg 平均%* (S.D.)	166.68 単位/kg 平均%* (S.D.)
腎 臓	7.32 (1.98)	10.66 (2.33)	8.50 (2.02)
肝 臓	19.56 (1.99)	17.88 (1.76)	13.58 (2.42)
脾 臓	0.88 (0.09)	0.56 (0.06)	0.50 (0.03)
小 腸	3.17 (0.11)	2.70 (0.13)	1.85 (0.12)
大 腸	1.46 (0.18)	1.32 (0.22)	1.10 (0.09)
臓器総計	32.28 (2.97)	33.17 (3.55)	25.53 (3.11)
血 液	7.29 (0.67)	5.99 (0.61)	7.08 (0.71)
尿	34.13 (2.65)	42.17 (3.30)	48.27 (4.13)
総計	73.80	81.33	80.88

* : 5 匹の平均値

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

《参考》

- ・ヘパリンは主に網内系で除去・分解されると思われるが、少量の未分解ヘパリンは尿中にも出現する⁸⁾。
- ・ヘパリンは肝のヘパリナーゼでヘパリン部分分解型のウロヘパリンに代謝され、尿中に現れる^{3,13)}。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

《参考》

尿中代謝物であるウロヘパリンには、弱い抗トロンビン活性がある^{3,13)}。

7. 排泄

排泄部位及び経路

該当資料なし

《参考：イヌ》

尿中^{3,11)}

排泄率

該当資料なし

《参考》

N-³⁵S-ヘパリンをイヌに3日間連続静注すると、1週間後までに尿中に排泄される放射能は投与量の87%であり、また2日間連続皮下注射の場合には61%であった^{3,11)}。

排泄速度

該当資料なし

《参考：イヌ、ラット》

イヌに³⁵Sで標識したヘパリンを静注し、その体内動態を測定するとき、投与数時間後で40%が、投与後96時間で90%が尿中に排泄された¹⁴⁾。

ラットに³H-ヘパリンを異なる3種の投与量で静注した場合、5時間後に尿中に30~50%排泄された¹²⁾。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

《参考》

蛋白結合率が高く、分子量も大きいいため除去されにくい¹⁵⁾。

10. 特定の背景を有する患者

「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する項目」の項参照

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

設定されていない

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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。[11.1.2 参照]

8.2 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。

8.3 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。

8.4 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。
[11.1.2 参照]

8.5 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ので、本剤投与後は血小板数を測定すること。[9.1.5、11.1.3、15.1.2 参照]

8.6 在宅自己注射を行う場合は、患者に投与方法及び安全な廃棄方法の指導を行うこと。[9.5.2 参照]

(1) 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な場合には、直ちに自己投与を中止させるなど適切な処置を行うこと。

(2) 使用済みの注射針あるいは注射器を再使用しないように患者に注意を促すこと。

(3) 全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。同時に、使用済みの針及び注射器を廃棄する容器を提供することが望ましい。

(4) 在宅自己注射を行う前に、本剤の「在宅自己注射説明書」を必ず読むよう指導すること。

[解説]

8.1 出血を助長するおそれがあることより設定した。

8.2 抗凝固療法において、出血は最も注意すべき合併症である。その中で、脊椎麻酔や硬膜外麻酔での脊椎硬膜外血腫は稀であるが、一旦発症すると積極的治療にかかわらず、不可逆的な神経学的後遺症を残す恐れがある重大な合併症であり注意が必要である。
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（2004年）には、「脊椎麻酔や硬膜外麻酔の前後では、未分画ヘパリン 2,500 単位皮下注（8時間ないし 12時間ごと）に減量することも考慮する」とある。

また、抗凝固薬と局所麻酔の項には、「低用量未分画ヘパリン投与中の注意事項」として以下の記載がある¹⁶⁾。

① 刺入操作は、未分画ヘパリン投与から 4 時間以上空ける。

注：高濃度未分画ヘパリン皮下注（ヘパリンカルシウム）では、投与後 10 時間空ける。ヘパリンカルシウムには 5,000 単位皮下注のデータがないため、20,000 単位を皮下注した場合のデータに基づく。

② 未分画ヘパリン投与は、刺入操作から 1 時間は空ける。

③ カテーテル抜去は、未分画ヘパリン投与の 1 時間前、または最終投与から 2～4 時間後に行う。

注：高濃度未分画ヘパリン皮下注（ヘパリンカルシウム）では、最終投与から 10 時間空ける。ヘパリンカルシウムには 5,000 単位皮下注のデータがないため、20,000 単位を皮下注した場合のデータに基づく。

④ 未分画ヘパリンの長期投与では、5 日目に HIT（ヘパリン起因性血小板減少症）の有無を調べる。

《参考》

ヘパリンカルシウム皮下注 5 千単位/0.2mL シリンジ「モチダ」の皮下投与後の血漿中抗 Xa 活性（平均値）は、投与後 1 時間後より出現し 3 時間後に最高値を示した後、投与 12 時間後には投与前値と同程度の値に復した。また、本剤投与 3 時間後の APTT は、全ての被験者において投与前日の検査値より延長したが、投与翌日の APTT は投与前日と同程度に復した。なお、PT-INR に変化は認められなかった⁷⁾。

（「VII.1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

《参考》

ACCP（American College of Chest Physicians）ガイドライン第 8 版「静脈血栓塞栓症の予防」には、「抗血栓薬と脊髄くも膜下・硬膜外麻酔/鎮痛法または末梢神経ブロック」の項にヘパリンについて以下の記載がある¹⁷⁾。

脊髄血腫の合併症は重篤であるため neuraxial block（脊髄または硬膜外麻酔および持続性硬膜外鎮痛法）を行っている患者では、すべての抗血栓薬を使用する際には、十分な注意を払う必要がある。十分に注意すれば、脊髄くも膜下・硬膜外麻酔（士術後硬膜外鎮痛法）と予防用量のヘパリンを併用することができる。以下により、neuraxial block の安全性が改善すると考えられる（以下、未分画ヘパリンに関する部分のみ掲載）。

- ・抗血栓薬により止血機能が高度に障害されている患者では、脊髄くも膜下・硬膜外麻酔は避ける。術前に抗凝固薬の投与を受けている患者では、抗凝固薬の効果が最小限になるまで、脊椎への針の刺入または硬膜外カテーテルの挿入を遅らせるべきである。すなわち、通常、ヘパリンの皮下投与では少なくとも8～12時間待機する必要がある。
- ・初回の脊椎への針刺入時に血液の逆流が認められた場合には、血栓予防のための抗凝固薬投与は遅らせるべきである。
- ・硬膜外カテーテルの抜去は、血栓予防のための抗凝固薬の効果が最小限になってから行う（通常、予定された次回皮下投与の直前）
- ・血栓予防のための抗凝固薬投与は、脊髄くも膜下麻酔の針または硬膜外カテーテルの抜去後少なくとも2時間以上経過してから行うべきである。

8.4 プロタミン硫酸塩は、低分子量の強塩基性蛋白であり、アンチトロンビンⅢ-ヘパリン複合体からヘパリンを解離して、プロタミン-ヘパリン複合体を形成し、抗ヘパリン作用を発揮する。ヘパリン 1,000 単位を中和するためには 10～15mg のプロタミン硫酸塩が必要とされている。通常 1 回につきプロタミン硫酸塩 50mg を超えない量を生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液 100～200mL に希釈し、10 分以上かけて徐々に静脈内に注入する。ヘパリンの中和に要するプロタミン硫酸塩量は、投与経路、投与したヘパリン量及びヘパリン投与後の時間経過等により異なる¹⁸⁾。

《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¹⁹⁾
ヘパリン静注数分以内では、ヘパリン 100 単位当たり硫酸プロタミンの必要量は 1mg である。ヘパリン静注後の半減期が 60 分であることから、例えばヘパリン静注 1 時間後に投与する場合には、ヘパリン 100 単位当たりの硫酸プロタミンの必要量は 0.5mg となる（中和効果を硫酸プロタミン投与の直前、直後、2 時間後に APTT を測定し判定する）。ヘパリンカルシウム皮下投与の場合、個体差はあるが 250 単位/kg を腹部に皮下注射したとき、血漿中ヘパリン濃度は 4 時間後に最高値に達し、12 時間後にも認められ、24 時間後に前値に復する。よって、ヘパリンを皮下投与した場合の中和に関しては、上述の硫酸プロタミン投与方法では不十分な場合があり、APTT の測定を頻回に行い、必要に応じて硫酸プロタミンを追加投与する。
- ・持田社内資料⁷⁾
ヘパリンカルシウム皮下注 5 千単位/0.2mL シリンジ「モチダ」を 5,000 単位皮下注射した場合の血漿中抗第 X 因子活性（平均値）は、投与後約 3 時間で最高値に達し、投与後 12 時間には投与前値と同程度の値に復した。
（「VII.1.（2）臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

8.5 「VIII. 6.（1）合併症・既往歴等のある患者」の項 9.1.5 参照

8.6 「在宅自己注射説明書」参照

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 出血している患者

血小板減少性紫斑病、血管障害による出血傾向、血友病その他の血液凝固障害（汎発性血管内血液凝固症候群（DIC）を除く）、月経期間中、手術時、消化管潰瘍、尿路出血、喀血、流早産・分娩直後等性器出血を伴う妊産褥婦、頭蓋内出血の疑いのある患者等には、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。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。[11.1.2 参照]

9.1.2 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には、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。血管や内臓の障害箇所に出血が起こるおそれがある。[11.1.2 参照]

9.1.3 中枢神経系の手術又は外傷後日の浅い患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。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。[11.1.2 参照]

9.1.4 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。

※

9.1.5 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

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。投与が必要な場合は、本剤投与後は血小板数を測定すること。HIT があらわれることがある。[8.5、11.1.3、15.1.2 参照]

[解説]

9.1.5 ヘパリン起因性血小板減少症（HIT : heparin-induced thrombocytopenia）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、HIT 抗体が血小板を活性化しトロンビン産生過剰を誘発し、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）やシャント閉塞、回路内閉塞等を合併することから、診断及び治療対策が急務とされている。

通常、ヘパリン投与開始5～14日後に発症し、血小板数はヘパリン投与前の50%以下、もしくは10万/ μ l以下に減少し、しばしば動静脈血栓症を合併する。通常のHIT以外にも、残存しているHIT抗体のためヘパリン中止後しばらくしてから発症する遅発発症型（「VIII. 12. その他の注意」の項（1）15.1.2参照）、過去にHIT抗体を保持しヘパリン再投与により数分から数時間以内に急激に発症する急速発症型なども知られている。血清学的診断としてHIT抗体の測定、ヘパリン惹起血小板凝集測定などがある。HITと診断、あるいはHITを疑った場合、ヘパリンを直ちに中止し、適切な処置を行う²⁰⁻²⁵⁾。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。排泄が障害され、本剤の作用が持続するおそれがある。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。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) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.5.2 自己注射を行う場合は適切な指導のもと慎重に投与すること。ヘパリン自己注射を行った血栓性素因を持つ妊婦 317 例を対象とした後ろ向き調査において、AST・ALT 上昇 13.2%、注射部位そう痒感 10.1%、注射部位腫脹 3.8%、刺入部位以外の出血 1.3%、刺入部位出血 0.3%、骨量減少 0.3%が認められたことが報告されている²⁶⁾。[8.6 参照]

(6) 授乳婦

設定されていない

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

出血の危険性が高まるおそれがある。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 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。
血栓溶解剤 ウロキナーゼ t-PA 製剤等		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。
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン ジピリダモール チクロピジン塩酸塩等		本剤の抗凝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。
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。	機序は不明である。
筋弛緩回復剤 スガマデクスナトリウム	本剤の抗凝固作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を観察するとともに血液凝固に関する検査値に注意すること。	作用機序は不明であるが、スガマデクスナトリウム 4mg/kg と抗凝固剤の併用中に活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) 又はプロトロンビン時間 (PT) の軽度で一過性の延長が認められている。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）

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。

11.1.2 出血（頻度不明）

脳出血、消化管出血、肺出血、硬膜外血腫、後腹膜血腫、腹腔内出血、術後出血、刺入部出血等、重篤な出血があらわれることがある。[8.1、8.4、9.1.1-9.1.3 参照]

11.1.3 血小板減少（頻度不明）、HIT 等に伴う血小板減少・血栓症（頻度不明）

著明な血小板減少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、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。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。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。[8.5、9.1.5、15.1.2 参照]

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	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 上昇、ALT 上昇
長期投与	骨粗鬆症、低アルドステロン症
投与部位	発赤、腫脹、硬結、そう痒感、局所の疼痛性血腫等

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

《参考》

- ・本剤投与 3 時間後の APTT は投与前日より延長したが、PT-INR には変化が認められなかった。APTT は、翌日にはほぼ投与前値に戻っており一過性の延長であった。
（「VII.1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

10. 過量投与

設定されていない

《参考》

- ・「VIII. 5. 重要な基本的注意」の項参照

11. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 静脈内及び筋肉内に注射しないこと。

14.1.2 ブリスター包装は使用時まで開封しないこと。使用に際しては、開封口からゆっくり開けること。

14.1.3 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。

14.1.4 ブリスター包装から取り出す際、プランジャーを持って無理に引き出さないこと。（薬液漏出防止）

14.1.5 薬液が漏れている場合や、薬液に混濁や浮遊物等の異常が認められる場合は、使用しないこと。

14.1.6 シリンジに破損等の異常が認められる場合は、使用しないこと。

14.1.7 キャップを外した後、シリンジ先端に触れないこと。

14.1.8 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。

14.1.9 シリンジの再滅菌・再使用はしないこと。

14.1.10 注射針との接続の際、誤刺に注意し、しっかりと固定すること。

14.1.11 注入前後ともに、もとのガスケット位置よりプランジャーを引かないこと。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

15.1.2 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。[8.5、9.1.5、11.1.3 参照]

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

《参考》

最大無作用量、中毒症状と死因²⁷⁾

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

中毒症状 (死因) : 呼吸困難、痙攣

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

《参考》

亜急性毒性

マウスにヘパリン (250 単位/kg または 1,000 単位/kg) を 15 日間腹腔内に投与するとリンパ球数、有核細胞数 (脾臓中の) ならびに胸腺と脾臓の重量の増加が認められたとの報告がある²⁸⁾。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

《参考》

ヘパリンを妊娠 7～14 日目のラットに静脈内投与したとき、1,000、3,000 単位/kg では胎仔の生育と発育に影響を与えないが、10,000 単位/kg を投与した場合は、ヘパリンは胎盤を通過しないにもかかわらず胎仔致死率に影響を与える可能性があるとする報告がある²⁹⁾。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

《参考 (抗原性)》

ヘパリンを 5 匹のモルモット (体重 180g～240g) に 2,000 単位を腹腔内に投与し、28 日後に屠殺し、摘出腸管テストを行ったところアナフィラキシー感作は認められなかった³⁰⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：生物由来製品

処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：該当しない

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

5. 患者向け資材

自己注射法マニュアル

自己注射日誌

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ヘパリン Ca 皮下注 1万単位/0.4mL「サワイ」、2万単位/0.8mL「サワイ」

ヘパリン Ca 注射液 2万単位/20mL「サワイ」、5万単位/50mL「サワイ」、10万単位/100mL「サワイ」

ヘパリンカルシウム注 1万単位/10mL「AY」、5万単位/50mL「AY」

同 効 薬：ヘパリンナトリウム、エノキサパリンナトリウム、フォンダパリヌクスナトリウム
ダルテパリンナトリウム、パルナパリンナトリウム、レビパリンナトリウム

一物二名称：該当しない

先発医薬品：該当しない

7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2009年3月12日
承認番号：22100AMX00492000
薬価基準収載年月日：2009年9月18日
販売開始年月日：2010年2月19日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算 コード
ヘパリンカルシウム皮下注 5千単位/0.2mL シリンジ 「モチダ」	3334400G1022	3334400G1022	119334301	621933401

14. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン作成委員会：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. メディカルフロントインターナショナルリミテッド；2004. 13-14
- 2) 第十八改正日本薬局方解説書. 廣川書店；2021. C-5227-5237
- 3) 第十八改正日本薬局方解説書. 廣川書店；2021. C-5238-5251
- 4) 持田製薬社内資料：安定性に関する検討
- 5) 一瀬白帝, 辻 肇：血栓・止血・血管学「血栓症制圧のために」. 中外医学社；2005. 483-489
- 6) Lavelle, S. M. et al. : *Ir. J. Med. Sci.* 1980 ; 149 (7) : 266-269 (PMID: 7410041)
- 7) 持田製薬社内資料：生物学的同等性試験
- 8) 高折修二、福田英臣、赤池昭紀監訳：グッドマン・ギルマン薬理書 第10版. 廣川書店；2003. 1940-1946
- 9) Flessa, H. C., et al. : *Am J Obst Gynec.* 1965 ; 93 (4) : 570-573 (PMID: 5891551)
- 10) 後藤茂：医学のあゆみ. 1980 ; 115 (4) : 169-181
- 11) Levy, L., et al. : *Proc Soc Exptl Biol Med.* 1962 ; 109 : 901-905 (PMID: 14464789)
- 12) Kambayashi, J. : *Acta Haematol Jpn.* 1980 ; 43 (1) : 131-144 (PMID: 7415766)
- 13) Friedman, Y. and Arsenis, C. : *Biochem Biophys Res Commun.* 1972 ; 48 (5) : 1133-1139 (PMID: 5054750)
- 14) Schaefer, C., et al. : *Proc Soc Exp Biol Med.* 1980 ; 164 (1) : 69-74 (PMID: 7375475)
- 15) 平田純生 編著：「腎不全と薬の使い方Q&A」. じほう；2005. 569
- 16) 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン作成委員会：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. メディカルフロントインターナショナルリミテッド；2004. 25-30
- 17) 肺塞栓症研究会監修：ACCPガイドライン 第8版「静脈血栓塞栓症の予防」（日本語版）. メディカルフロントインターナショナルリミテッド；2009. 16-18
- 18) 日本麻酔科学会：麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン 改訂第2版. 2004. 300-303
- 19) 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン作成委員会：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. メディカルフロントインターナショナルリミテッド；2004. 15-16
- 20) 宮田茂樹：臨床血液. 2012 ; 53(10) : 1709-1719
- 21) Warkentin, T. E., et al. : *N Engl J Med.* 2001 ; 344 (17) : 1286-1292 (PMID: 11320387)
- 22) 松尾武文：日本臨床. 2004 ; 62 (S6) : 312-318
- 23) 松尾美也子：ICUとCCU. 2005 ; 29 (5) : 361-369
- 24) 佐瀬一洋：CARDIAC PRACTICE. 2005 ; 16 (2) : 197-200
- 25) 宮田茂樹：日本血栓止血学会誌. 2008 ; 19 (2) : 195-198
- 26) 齋藤 滋 他：日本産婦人科・新生児血液学会誌. 2011 ; 21 (1) : 9-13
- 27) Quinton, S., et al. : *J Amer Med Women Ass.* 1964 ; 19 (5) : 386-391 (PMID: 14147004)
- 28) Lukashin, B. P., et al. : *Biull Eksp Biol Med.* 1974 ; 78 (7) : 120-123 (PMID: 4451704)
- 29) Lehrer, S. B., et al. : *Teratology.* 1974 ; 9 (3) : A26-27
- 30) Cortes, J. L., et al. : *J Allergy.* 1947 ; 18 (3) : 196-198 (PMID: 20296000)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は海外では発売されていない。

なお、ヘパリンカルシウム製剤としては、英国で発売されている。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

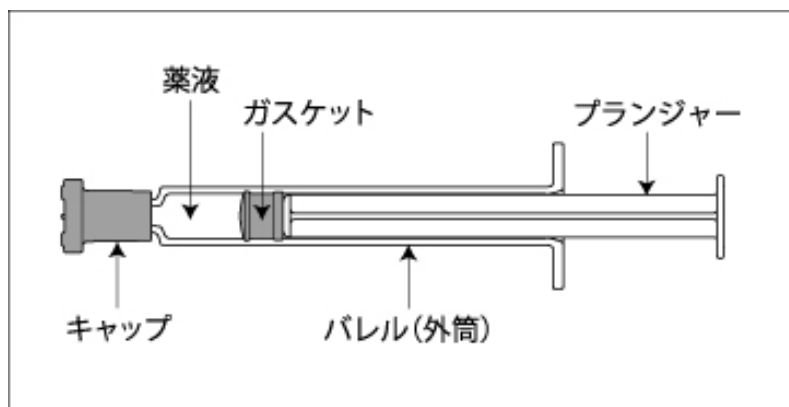
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

ヘパリンカルシウム皮下注5千単位/0.2mLシリンジ「モチダ」操作方法

<製品仕様（構成と各部の名称）>

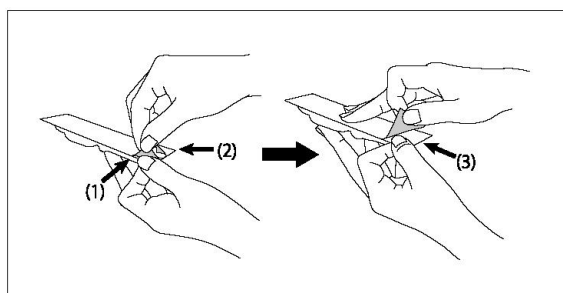


<操作方法>

① ブリスター包装を開封する。

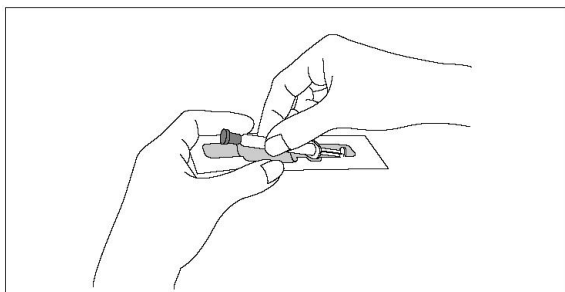
2つの“開封口”（下図(1)、(2)）から側面全体（下図(3)）を開封し、シールをゆっくり剥がしながら開封する。

注意：ブリスター包装は使用時まで開封しないこと。

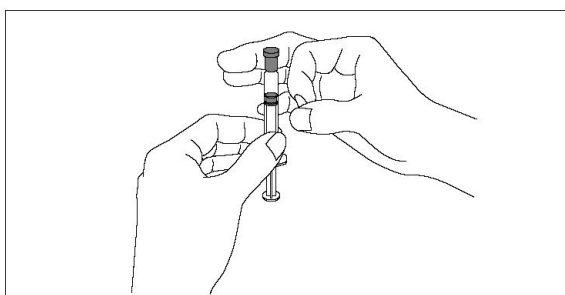


② シリンジを取り出す。

注意：プランジャーを持って無理に引き出さないこと。（ガスケットが変形して薬液が漏出するおそれがある。）

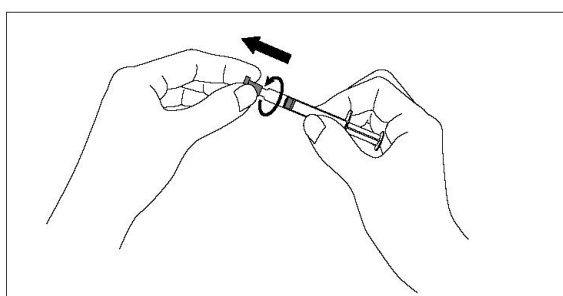


③ キャップ部を上にし、シリンジ本体を指ではじくなどの操作により、気泡を上部に集める。（キャップを外したときの薬液の多量の漏出を防ぐ。）



④ シリンジ先端のゴムキャップをゆっくり回転させながら外す。

注意：キャップを外した後、シリンジの先端に触れないこと。



⑤ 注射針を接続し、シリンジ内の空気を除去後、0.2の目盛り（5,000単位）に合わせて使用する。

注意：必要に応じ、アルコール綿等で清拭消毒をすること。注射針の使用にあたり、誤刺に注意すること。

（その他の注意点）

②～⑤の操作では、バレル（外筒）を持ち、プランジャーは回さないこと。（プランジャーが抜けるおそれがある。）