

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

日本薬局方 ヘパリンナトリウム注射液

ヘパリンナトリウム注 5千単位/5mL「AY」

ヘパリンナトリウム注N 5千単位/5mL「AY」

ヘパリンナトリウム注 1万単位/10mL「AY」

ヘパリンナトリウム注N 1万単位/10mL「AY」

ヘパリンナトリウム注 5万単位/50mL「AY」

HEPARIN SODIUM Injection-N "AY"

ヘパリンナトリウム注 10万単位/100mL「AY」

HEPARIN SODIUM Injection "AY"

| | |
|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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 | ヘパリンナトリウム注 5千単位 : 1バイアル(5mL) 中 日局ヘパリンナトリウム5,000ヘパリン単位 1万単位 : 1バイアル(10mL) 中 日局ヘパリンナトリウム10,000ヘパリン単位 5万単位 : 1バイアル(50mL) 中 日局ヘパリンナトリウム50,000ヘパリン単位 10万単位 : 1バイアル(100mL) 中 日局ヘパリンナトリウム100,000ヘパリン単位 ヘパリンナトリウム注N 5千単位 : 1アンプル(5mL) 中 日局ヘパリンナトリウム5,000ヘパリン単位 1万単位 : 1バイアル(10mL) 中 日局ヘパリンナトリウム10,000ヘパリン単位 |
| 一般名 | 和名 : ヘパリンナトリウム (JAN) 洋名 : Heparin Sodium (JAN) |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・販売開始年月日 | 製造販売承認年月日 : ヘパリンナトリウム注 5千単位 : 2024年7月26日 1万単位 : 2008年3月13日 (販売名変更による) 5、10万単位 : 2008年2月28日 (販売名変更による) ヘパリンナトリウム注N 5千単位 : 2008年3月13日 (販売名変更による) 1万単位 : 2008年2月28日 (販売名変更による) 薬価基準収載年月日 : 2008年6月20日 (販売名変更による) 販売開始年月日 : ヘパリンナトリウム注 5千単位 : 2024年12月6日 1万単位 : 1972年4月、5万単位 : 1972年10月、 10万単位 : 1975年8月 ヘパリンナトリウム注N 5千単位 : 1975年12月、1万単位 : 1983年4月5日 |
| 製造販売(輸入)・提携・ 販売会社名 | 製造販売元 : エイワイファーマ株式会社 販売元 : 株式会社陽進堂 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | 株式会社陽進堂 お客様相談室 TEL:0120-647-734 医療関係者向けホームページ https://www.yoshindo.co.jp |

本IFは2024年12月改訂(ヘパリンナトリウム注)及び2024年7月改訂(ヘパリンナトリウム注N)の電子添文の記載に基づき作成した。

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。

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(<http://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. 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 | 2 |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性 | 2 |
| 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 | |
| 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 | |
| 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 | |
| 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 | 9 |
| 11. 別途提供される資材類 | 9 |
| 12. その他 | 9 |
| V. 治療に関する項目 | |
| 1. 効能又は効果 | 10 |
| 2. 効能又は効果に関連する注意 | 10 |
| 3. 用法及び用量 | 10 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意 | 11 |
| 5. 臨床成績 | 11 |
| 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 | 13 |
| 2. 薬理作用 | 13 |
| VII. 薬物動態に関する項目 | |
| 1. 血中濃度の推移 | 14 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ | 15 |
| 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 | 17 |
| 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 | |
| 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 | 19 |
| 7. 相互作用 | 22 |
| 8. 副作用 | 23 |
| 9. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 24 |
| 10. 過量投与 | 24 |
| 11. 適用上の注意 | 24 |
| 12. その他の注意 | 24 |
| IX. 非臨床試験に関する項目 | |
| 1. 薬理試験 | 26 |
| 2. 毒性試験 | 26 |
| X. 管理的事項に関する項目 | |
| 1. 規制区分 | 27 |
| 2. 有効期間 | 27 |
| 3. 包装状態での貯法 | 27 |
| 4. 取扱い上の注意 | 27 |
| 5. 患者向け資材 | 27 |
| 6. 同一成分・同効薬 | 27 |
| 7. 国際誕生年月日 | 27 |
| 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 | 28 |
| 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 | 30 |
| 13. 各種コード | 30 |
| 14. 保険給付上の注意 | 30 |
| XI. 文献 | |
| 1. 引用文献 | 31 |
| 2. その他の参考文献 | 31 |
| XII. 参考資料 | |
| 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 | |
| 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 |

略語表

なし(個別に各項目において解説する。)

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

1916年 McLean によって、血液凝固阻止作用を持つ物質がはじめて心臓及び肝臓から分離された。更に Howell 及び Holt はその性格を明らかにし1918年にヘパリンと命名した。その後1928年に Hass、Gross 及び Reed らによって、この抗凝固効果が研究されたが、しばしば発熱を来すなど副作用が認められた。しかし、1933年 Charles, Scott によりヘパリンが体内各組織に存在されることや、肺や肝に特に多いことが認められ、かつ大量抽出、精製が可能となった。一方、1935年以降 Jorpes によってヘパリンの化学的研究がなされ、臨床的応用が可能となった。1936年に Murray らがこれを用いて術後の静脈血栓の治療を試み、1937年 Crafood は血栓予防に用いてその効果を認め、以来ヘパリンは血栓症の予防と治療などに幅広く使用されるようになった。

ヘパリンナトリウムはヘパリンのナトリウム塩であり、「ヘパリンナトリウム」として原末及び注射液ともに日本薬局方に収載されている。

ヘパリンナトリウム注射液として、保存剤のベンジルアルコールを含む製剤の承認を取得し発売をしたが、ヘパリンの保存剤として用いられているベンジルアルコールや安息香酸(同塩)によりアレルギー等の副作用が起こることが知られており、これらの影響を避けるため、保存剤を含まないヘパリンナトリウム注射液を開発、発売した。

なお、医療事故防止対策に基づき、保存剤としてベンジルアルコールを含む「ヘパリンナトリウム注「味の素」」の販売名を、2008年2月に「ヘパリンナトリウム注5万単位/50mL「味の素」」と「ヘパリンナトリウム注10万単位/100mL「味の素」」、2008年3月に「ヘパリンナトリウム注1万単位/10mL「味の素」」に変更した。また、ベンジルアルコールを含まない「ヘパリンナトリウム注 N「味の素」」の販売名を、2008年2月に「ヘパリンナトリウム注 N1万単位/10mL「味の素」」、2008年3月に「ヘパリンナトリウム注 N5千単位/5mL「味の素」」に変更した。エイワイファーマ株式会社にて製造販売承認が2013年7月に承継され、販売名を「ヘパリンナトリウム注1万単位/10mL「味の素」」から「ヘパリンナトリウム注1万単位/10mL「AY」」、 「ヘパリンナトリウム注5万単位/50mL「味の素」」から「ヘパリンナトリウム注5万単位/50mL「AY」」、 「ヘパリンナトリウム注10万単位/100mL「味の素」」から「ヘパリンナトリウム注10万単位/100mL「AY」」、 「ヘパリンナトリウム注 N5千単位/5mL「味の素」」から「ヘパリンナトリウム注 N5千単位/5mL「AY」」及び「ヘパリンナトリウム注 N1万単位/10mL「味の素」」から「ヘパリンナトリウム注 N1万単位/10mL「AY」」に変更した。

また、「ヘパリンナトリウム注「AY」」については、5千単位製剤の医療のニーズ及び、臨床での使いやすさを考慮し、従来の規格に加え、ヘパリン5千単位製剤である「ヘパリンナトリウム注5千単位/5mL「AY」」の製造販売承認を2024年7月に取得し、2024年12月に発売した。

2. 製品の治療学的特性

1. 本剤は分子量 5,000～20,000 のブタ腸粘膜由来の未分画ヘパリンのナトリウム塩製剤である。
(4 ページ参照)
2. 「ヘパリンナトリウム注」は保存剤としてベンジルアルコールを含み、「ヘパリンナトリウム注 N」は保存剤を含まない。
(6 ページ参照)
3. 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(頻度不明)。
(23 ページ参照)

I. 概要に関する項目

3. 製品の製剤学的特性

本剤は健康な食用ブタの腸粘膜由来の日本薬局方へパリンナトリウム注射液である。 (4 ページ参照)

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 (RMP 策定対象外の事例)

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

へパリンナトリウム注 5 千単位/5mL「AY」
へパリンナトリウム注 1 万単位/10mL「AY」
へパリンナトリウム注 5 万単位/50mL「AY」
へパリンナトリウム注10万単位/100mL「AY」

へパリンナトリウム注 N 5千単位/5mL「AY」
へパリンナトリウム注 N 1万単位/10mL「AY」

(2) 洋名

HEPARIN SODIUM Injection “AY”

HEPARIN SODIUM Injection-N “AY”

(3) 名称の由来

抗凝固剤であるへパリンナトリウムの注射剤であることに由来する。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

へパリンナトリウム(JAN)

(2) 洋名(命名法)

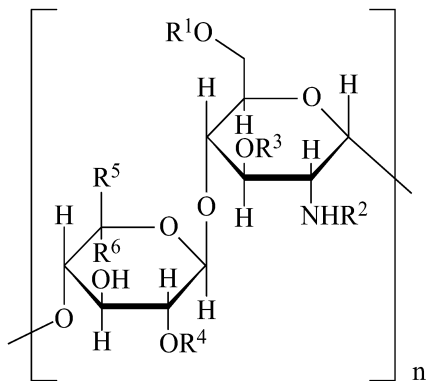
Heparin Sodium(JAN)

(3) ステム

へパリン類及び低分子量へパリン: -parin

II. 名称に関する項目

3. 構造式又は示性式



$R^1, R^3, R^4 = \text{SO}_3\text{Na}$ 又は H

$R^2 = \text{SO}_3\text{Na}$ 又は —C(=O)CH_3

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

4. 分子式及び分子量

分子式: 該当しない

分子量: 5,000~20,000

5. 化学名(命名法)又は本質

本質: 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ナトリウム塩である。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当しない

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～帯灰褐色の粉末又は粒で、においはない。

(2) 溶解性

水にやや溶けやすく、エタノール(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

吸湿性である。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

水溶液の pH: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

ヘパリンナトリウムの溶液は pH の影響により安定性に差がある。

pH5.5～8.5 の中性域では安定である(4度で15年、室温(18℃)で7年、37℃で6～8年)が、pH5以下の酸性域では急速な含量低下がみられ、また、pH8以上においてもわずかな含量低下が確認されている¹⁾。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日局「ヘパリンナトリウム」の確認試験法による。

定量法

日局「ヘパリンナトリウム」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

水性注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

外観:無色透明のガラス容器

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:5.5～8.0

浸透圧比:約1(生理食塩液に対する比)

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

| 販売名 | | ヘパリンナトリウム注 | | | | ヘパリンナトリウム注N | |
|------|-------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| | | 5千単位/ 5mL「AY」 | 1万単位/ 10mL「AY」 | 5万単位/ 50mL「AY」 | 10万単位/ 100mL「AY」 | 5千単位/ 5mL「AY」 | 1万単位/ 10mL「AY」 |
| 有効成分 | 日局 ヘパリンナトリウム (ブタの腸粘膜由来) | 1バイアル (5mL)中 5,000 ヘパリン単位 | 1バイアル (10mL)中 10,000 ヘパリン単位 | 1バイアル (50mL)中 50,000 ヘパリン単位 | 1バイアル (100mL)中 100,000 ヘパリン単位 | 1アンプル (50mL)中 5,000 ヘパリン単位 | 1バイアル (10mL)中 10,000 ヘパリン単位 |
| | 添加剤 | ベンジルアルコール | 0.045mL | 0.090mL | 0.450mL | 0.900mL | — |
| | 水酸化ナトリウム (pH調節剤) | 適量 | | | | 適量 | |
| | 炭酸水素ナトリウム (pH調節剤) | 適量 | | | | 適量 | |
| | 生理食塩液 | 適量 | | | | 適量 | |

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

本剤の単位は日本薬局方単位を示す。

本剤は、表示されたヘパリン単位の90～110%を含む。

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

ヘパリンナトリウム注5千単位/5mL「AY」

| | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 試験結果 |
|------|---------|--------|------|------|
| 加速試験 | 40℃-75% | 最終包装形態 | 6箇月 | 規格内 |

ヘパリンナトリウム注1万単位/10mL「AY」、5万単位/50mL「AY」、10万単位/100mL「AY」

| | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 試験結果 |
|--------|---------|--------|------|------|
| 長期保存試験 | 室温 | 最終包装形態 | 42箇月 | 規格内 |
| 加速試験 | 40℃-75% | 最終包装形態 | 6箇月 | 規格内 |

ヘパリンナトリウム注N5千単位/5mL「AY」、1万単位/10mL「AY」

| | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 試験結果 |
|--------|---------|--------|------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| 長期保存試験 | 室温 | 最終包装形態 | 42箇月 | 規格内 |
| | 室温・散光下 | 最終包装形態 | 6箇月 | 規格内 |
| | 直射日光下 | 最終包装形態 | 8週間 | pH及びヘパリン単位は低下傾向を示し、pHは保存後6週間、ヘパリン単位は保存後4週間まで規格に適合したが、それ以後は規格に適合しなかった。 その他の項目はすべて規格内であった。 |
| | 室温 | 最終包装形態 | 39箇月 | 規格内 |
| 加速試験 | 40℃-75% | 最終包装形態 | 6箇月 | 規格内 |

IV. 製剤に関する項目

7. 調製法及び溶解後の安定性

ヘパリンナトリウム注 1 万単位/10mL「AY」、5 万単位/50mL「AY」、10 万単位/100mL「AY」

生理食塩液にて希釈した場合の安定性

| 表示単位 | 保存条件 | 1 日後 | | | 7 日後 | | |
|-----------|------|------|------|-------|------|------|-------|
| | | 外観 | pH | 力価 | 外観 | pH | 力価 |
| 200 単位/mL | 冷所 | 無色澄明 | 5.92 | 208.4 | 無色澄明 | 5.90 | 210.1 |

ヘパリンナトリウム注 N 5 千単位/5mL「AY」、1 万単位/10mL「AY」

生理食塩液にて希釈した場合の安定性

| 表示単位 | 保存条件 | 1 日後 | | | 7 日後 | | |
|-----------|------|------|------|-------|------|------|-------|
| | | 外観 | pH | 力価 | 外観 | pH | 力価 |
| 39 単位/mL | 室温 | 無色澄明 | 5.95 | 39.4 | 無色澄明 | 5.90 | 39.1 |
| | 冷所 | 無色澄明 | 5.93 | 39.6 | 無色澄明 | 5.90 | 38.5 |
| 100 単位/mL | 室温 | 無色澄明 | 5.97 | 102.2 | 無色澄明 | 5.94 | 102.6 |
| | 冷所 | 無色澄明 | 5.97 | 102.2 | 無色澄明 | 5.97 | 102.6 |
| 200 単位/mL | 室温 | 無色澄明 | 6.16 | 202.5 | 無色澄明 | 6.18 | 203.1 |
| | 冷所 | 無色澄明 | 6.16 | 201.5 | 無色澄明 | 6.20 | 202.8 |

5%ブドウ糖注射液にて希釈した場合の安定性

| 表示単位 | 保存条件 | 1 日後 | | | 7 日後 | | |
|-----------|------|------|------|-------|------|------|-------|
| | | 外観 | pH | 力価 | 外観 | pH | 力価 |
| 100 単位/mL | 室温 | 無色澄明 | 6.08 | 102.2 | 無色澄明 | 5.77 | 101.9 |
| | 冷所 | 無色澄明 | 6.08 | 101.5 | 無色澄明 | 6.09 | 102.0 |

注意 :いずれの試験も溶解後の外観、定量値の推移を検討しており、溶解操作による微生物学的品質への影響は検討していない。

<参考>

・薬剤投与時の注意

ヘパリンナトリウム注 N 5 千単位/5mL「AY」、ヘパリンナトリウム注 N 1 万単位/10mL「AY」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。

「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

本剤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、混注は避けること。

9. 溶出性

該当しない

IV. 製剤に関する項目

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

コアリング防止のため、針刺し時はゴム栓の中心部に針を垂直に挿入すること。

(2) 包装

〈ヘパリンナトリウム注5千単位/5mL「AY」〉

5mL×10バイアル

〈ヘパリンナトリウム注1万単位/10mL「AY」〉

10mL×10バイアル

〈ヘパリンナトリウム注5万単位/50mL「AY」〉

50mL×10バイアル

〈ヘパリンナトリウム注10万単位/100mL「AY」〉

100mL×10バイアル

〈ヘパリンナトリウム注N5千単位/5mL「AY」〉

5mL×10アンプル

〈ヘパリンナトリウム注N1万単位/10mL「AY」〉

10mL×10バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル製剤

バイアル: ガラス(無色透明)

キャップ: ポリプロピレン

内キャップ: アルミニウム

ゴム栓: ブチルゴム

アンプル製剤

アンプル: ガラス(無色透明)

11. 別途提供される資材類

該当資材なし

12. その他

特になし

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

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。

〈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時間毎に静脈内注射する。注射開始3時間後から、2～4時間毎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時間毎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・神経等への影響を避けるため、下記の点に配慮すること。

- ・神経走行部位を避けるよう注意すること。
- ・繰り返し注射する場合には、注射部位をかえ、たと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。
- ・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、部位をかえて注射すること。

〈体外循環時(血液透析・人工心肺)における使用法〉

・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時間あたり、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は、1時間あたり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。

V. 治療に関する項目

・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。

(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

V. 治療に関する項目

- 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

ヘパリンカルシウム、低分子量ヘパリン(エノキサパリンナトリウム、パルナパリンナトリウム)

注意: 関連のある化合物の効能・効果等は, 最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

血液凝固系には第 I から第 X III 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 (AT III) がヘパリンにより活性化され、トロンビンをはじめ第 IXa ~ XIIa 因子及びカリクレインを阻害することによって、血液凝固を抑制する²⁻⁶⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(3) 作用発現時間・持続時間

・作用発現時間^{7,8)}

静注: 直後

皮下注: 30分~1時間(外国データ)

・作用持続時間⁷⁾

静注: 約4時間(5,750単位投与)

皮下注: 12時間(25,000単位投与)

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

<参考>

0.1～1.0単位/mL⁹⁻¹¹⁾(0.7～7 μg/mL)

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

<参考>

・静注¹²⁾

健常人6名にヘパリンナトリウム注射液5,000単位を静注し、経時的に採血して、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、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分にはおおよそ半減した。

・点滴静注¹³⁾

健常成人男子5名にヘパリンナトリウム注射液50単位/kgを5%ブドウ糖液250mLに溶解し、3時間で点滴静注して、経時的なヘパリン血中濃度の推移を測定(合成基質S-2222法)すると、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て、投与3時間後には消失した。また、100単位/kgについて同様の方法で検討すると、同様の推移パターンを示し、2倍以上の血中濃度を示した。APTT値の経時的推移は各投与群の血中濃度推移パターンと類似した。

・皮下注¹³⁾

健常成人男子5名にヘパリンナトリウム注射液を250単位/kg皮下注し、経時的にヘパリン血中濃度の推移を測定(合成基質S-2222法)すると、投与後3時間で最高(0.45±0.20単位/mL)に達し、除々に減少したものの、投与後12時間でも血中濃度を維持(0.23±0.12単位/mL)していた。APTT値も同様のパターンを示した。

・外国人データ:静注^{8,14)}

ヒトにおける消失半減期は1.5時間である¹⁴⁾。

投与量100単位/kg静注で半減期56±3.5分、投与量200単位/kg静注で半減期96±5.1分、投与量400単位/kg静注で半減1回152±5.0分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

VII. 薬物動態に関する項目

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

該当しない

(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

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

・外国人データ¹⁵⁾

7名の妊婦にヘパリン15～50mg 静注しても出産後の幼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。

・動物のデータ¹⁵⁾

妊娠したモルモットに1mg 又は20mg のヘパリンを静注し、経時的に母体と胎仔血液のトロンビン時間を測定した結果、母体はトロンビン時間の延長が認められたが、胎仔のトロンビン時間は正常であった。

(3) 乳汁への移行性

<参考>

・分子量が大きいため、母乳中にはほとんど移行しない^{16,17)}。

(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>

・イヌにおける体内データ¹⁸⁾

イヌに³⁵Sを標識したヘパリンを静注し、その体内動態を測定すると、総投与量の15～55%が組織内に分布し、相対量として、腎、肝に最も多く、脳に最も低かった。

・ラットにおけるデータ¹⁹⁾

ラットに³⁵Sを標識したヘパリン1mgを腹腔内投与し、投与後6時間迄の組織内放射能濃度を測定した結果、投与後30分でヘパリン代謝物が皮膚、動脈、肺、副腎、胃、心、脳に比較的多く存在し、これらの放射能は経時的に減少する傾向を示した。大腸、脂肪、腎及び肝では投与後30分で代謝物よりもヘパリンを多く取り込んでいた。これら組織内のヘパリン画分が経時的に減少するに伴い、代謝物画分が投与後2時間で一時的に増加することは、これらの組織において代謝物の取り込み又はヘパリンの代謝が行われる可能性を示す。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

<参考>

・ヘパリンはその高い陰性荷電と特異な構造のために酵素などの多くの生理活性生体成分と結合するといわれている²⁰⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素(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

該当しない

(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>

- ・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。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^{2,16)}。

7. 排泄

該当資料なし

<参考>

- ・イヌに³⁵S を標識したヘパリンを静注し、その体内動態を測定すると、投与後3～4時間で40%、投与後96時間で90%が尿中に排泄された¹⁸⁾。

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²¹⁾。

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。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。[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]

(解説)

- 8.1 出血や出血症状を助長するおそれがあることから、血液凝固能を確認しながら投与する必要がある。
- 8.2 脊椎硬膜外血腫は生じると神経学的後遺症を残すおそれがあり、ヘパリン系抗凝固剤の投与により、血腫を生じるリスクがより高まると考えられるため設定した。
- 8.4 本剤の過量投与により生じた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。通常、ヘパリン1,000単位を中和するプロタミン硫酸塩は10～15mgである。
- 8.5 ヘパリン起因性血小板減少症はヘパリン-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、重篤な血栓症を伴うことがあることから、本剤投与後は血小板の値を測定し、疑わせる異常が認められた場合には投与を中止すること。HIT の抗体検査には、抗体活性を測定する血小板凝集試験、¹⁴C セロトニン放出試験、並びにPF4・ヘパリン複合体抗体の抗体価を測定する酵素免疫測定法(ELISA 法)等がある。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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が発現あらわれることがある。[8.5、11.1.3、15.1.2 参照]

(解説)

9.1.1、9.1.2、9.1.3 抗凝固作用により出血症状を助長又は出血が生じるおそれがあり、ときには致命的になるおそれがあることから、十分な注意が必要である。

9.1.4 本剤の成分に過敏症の既往歴のある患者に本剤を再投与した場合には、重篤な過敏反応が発現するおそれがあることから、一般的注意事項として設定した。

9.1.5 ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)の既往歴のある患者において本剤を再投与する場合、本剤を投与することにより再びHITがあらわれることがあるため、本剤投与後は血小板数を測定し、HITのスクリーニングを行う注意が必要である^{22,23)}。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(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。

(解説)

本剤の主な排泄経路は腎からの尿中排泄であるため、重篤な腎障害のある患者では本剤の排泄が遅延し、抗凝固作用が持続するおそれがあることから、十分な注意が必要である。

(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。

(解説)

重篤な肝障害により、凝固因子の産生が低下した場合には抗凝固作用の増強、アンチトロンビンⅢの産生が低下した場合にはトロンビンの作用が抑制され、抗凝固作用が減弱するおそれがあることから、十分な注意が必要である。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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のみ投与すること。

(解説)

妊婦等を対象とした臨床試験を実施しておらず、妊婦等に対する使用経験がないことから設定した。

(6) 授乳婦

設定されていない

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(7) 小児等

へパリンナトリウム注5千単位/5mL「AY」

へパリンナトリウム注1万単位/10mL「AY」

へパリンナトリウム注5万単位/50mL「AY」

へパリンナトリウム注10万単位/100mL「AY」

9.7 小児等

9.7.1 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。

9.7.2 低出生体重児、新生児に使用する場合には十分注意すること。外国において、ベンジルアルコールの静脈内大量投与(99～234mg/kg)により、中毒症状(あえぎ呼吸、アシドーシス、痙攣等)が低出生体重児に発現したとの報告がある。本剤は添加剤としてベンジルアルコールを含有している。

(解説)

9.7.1 これまでに、小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 本剤は保存剤としてベンジルアルコールを含有している。

ベンジルアルコールを添加剤として含有するビタミンB₆製剤(注射剤)において、新生児への大量投与による重篤な副作用が確認されていることから、本剤においても、新生児におけるベンジルアルコールの中毒症状についての注意喚起を設定した。

へパリンナトリウム注 N 5千単位/5mL「AY」

へパリンナトリウム注 N 1万単位/10mL「AY」

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。

(解説)

これまでに、小児等を対象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。

(解説)

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多い。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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。 |
| アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え) | 本剤の抗凝固作用が減弱し、ヘパリン抵抗性を示すことがある。 | <i>In vitro</i> データから、アンデキサネット アルファ(遺伝子組換え)がヘパリン-アンチトロンビンⅢ複合体に作用し、本剤の抗凝固作用を減弱させることが示唆されている。 |

(解説)

本剤は抗凝固剤であるため、他の抗凝固剤、血小板凝集抑制作用を有する薬剤等と併用することにより、抗凝固作用が変動(増強又は減弱)するおそれがある。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ため、抗凝固療法施行中に新たに他剤を併用したり、休薬する場合には、凝固能の変動に注意すること。

- ・「スガマデクスナトリウム」4 mg/kg と抗凝固剤を併用している症例で、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²⁴⁾。(海外文献)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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、アナフィラキシー (いずれも頻度不明)

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、HIT 等に伴う血小板減少・血栓症 (いずれも頻度不明)

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]

(解説)

11.1.1 ヘパリン投与によるアナフィラキシーショック等の症例報告がある。一般にアナフィラキシーは初期症状として口唇や手足のしびれ感、四肢冷感、心悸亢進、胸部苦悶感、喉頭部違和感、悪心、嘔吐、腹痛等を認めることがあり、臨床所見として全身の潮紅、蕁麻疹、嘎声や喘鳴、下痢等が比較的多く認められ、重篤な場合には呼吸困難、意識消失、血圧低下等のショック症状を呈する。本剤投与中に初期症状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 ヘパリン投与による出血、血腫等の症例報告がある。本剤投与中は観察を十分に行い、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こと。

11.1.3 ヘパリン投与により HIT を伴う血小板減少・血栓症が生じた症例報告がある。本剤投与後は血小板数を測定し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(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の上昇、ALT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) |

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

ヘパリンナトリウム注5千単位/5mL「AY」

ヘパリンナトリウム注1万単位/10mL「AY」

ヘパリンナトリウム注5万単位/50mL「AY」

ヘパリンナトリウム注10万単位/100mL「AY」

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与後の注意

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。

ヘパリンナトリウム注 N 5千単位/5mL「AY」

ヘパリンナトリウム注 N 1万単位/10mL「AY」

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

本剤は保存剤を含有しないので、分割使用は避けること。

14.2 薬剤投与後の注意

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。

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]

(解説)

15.1.1 コレステロール結晶塞栓症(Cholesterol crystal embolization:CCE)は、血管内カテーテル操作が主な原因とされているが、ヘパリン等の抗凝固療法も誘因となるとの報告がある²⁵⁻²⁷⁾。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(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

急性毒性(LD₅₀)²⁸⁾

雌マウス(20g)130mg/100g。中毒症状(死因);呼吸困難、けいれん

(2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性²⁹⁾

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

(3) 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

胎児試験、遺伝子変異性³⁰⁾

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

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

ヘパリンを5匹のモルモット、体重180～240gに2,000単位を腹腔内に投与し、28日後に屠殺し、摘出腸管テストを行ったところアナフィラキシー感作は認められなかった³¹⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤:ヘパリンナトリウム注 5 千単位/5mL「AY」 生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}
ヘパリンナトリウム注 1 万単位/10mL「AY」 生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}
ヘパリンナトリウム注 5 万単位/50mL「AY」 生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}
ヘパリンナトリウム注 10 万単位/100mL「AY」 生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}
ヘパリンナトリウム注 N 5 千単位/5mL「AY」 生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}
ヘパリンナトリウム注 N 1 万単位/10mL「AY」 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

患者向医薬品ガイド:なし

くすりのしおり:なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分:ヘパリン Na 注 5 千単位/5mL「モチダ」、1 万単位/10mL「モチダ」(持田製薬)

ヘパリンナトリウム注 1 万単位/10mL「ニプロ」、5 万単位/50mL「ニプロ」(ニプロ)

同効薬:ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、パルナパリンナトリウム、ダルテパリンナトリウム、
エノキサパリンナトリウム

7. 国際誕生年月日

不明

X. 管理的事項に関する項目

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

へパリンナトリウム注5千単位/5mL「AY」

| 販売名 | 製造販売承認年月日 | 承認番号 | 薬価基準収載年月日 | 販売開始年月日 |
|------------------------|------------|------------------|------------|------------|
| へパリンナトリウム注5千単位/5mL「AY」 | 2024年7月26日 | 30600AMX00169000 | 2024年12月6日 | 2024年12月8日 |

へパリンナトリウム注1万単位/10mL「AY」

| 履歴 | 製造販売承認年月日 | 承認番号 | 薬価基準収載年月日 | 販売開始年月日 |
|--------------------------------------|------------------------|------------------|------------|------------|
| 旧販売名 へパリンナトリウム注「シミズ」 | 1985年12月26日 | (60AM)第5712号 | 1952年5月1日 | 1972年4月 |
| 製造販売承認 承継 へパリンナトリウム注「味の素」 | 〃 | 〃 | 〃 | 2005年7月1日 |
| 販売名変更 へパリンナトリウム注1万単位/10mL「味の素」 | 2008年3月13日 (代替新規承認) | 22000AMX00710000 | 2008年6月20日 | 2008年6月20日 |
| 製造販売承認 承継 へパリンナトリウム注1万単位/10mL「AY」 | 〃 | 〃 | 〃 | 2013年7月1日 |

へパリンナトリウム注5万単位/50mL「AY」

| 履歴 | 製造販売承認年月日 | 承認番号 | 薬価基準収載年月日 | 販売開始年月日 |
|--------------------------------------|------------------------|------------------|------------|------------|
| 旧販売名 へパリンナトリウム注「シミズ」 | 1985年12月26日 | (60AM)第5712号 | 1952年5月1日 | 1972年10月 |
| 製造販売承認 承継 へパリンナトリウム注「味の素」 | 〃 | 〃 | 〃 | 2005年7月1日 |
| 販売名変更 へパリンナトリウム注5万単位/50mL「味の素」 | 2008年2月28日 (代替新規承認) | 22000AMX00186000 | 2008年6月20日 | 2008年6月20日 |
| 製造販売承認 承継 へパリンナトリウム注5万単位/50mL「AY」 | 〃 | 〃 | 〃 | 2013年7月1日 |

へパリンナトリウム注10万単位/100mL「AY」

| 履歴 | 製造販売承認年月日 | 承認番号 | 薬価基準収載年月日 | 販売開始年月日 |
|----------------------------------------|------------------------|------------------|------------|------------|
| 旧販売名 へパリンナトリウム注「シミズ」 | 1985年12月26日 | (60AM)第5712号 | 1952年5月1日 | 1975年8月 |
| 製造販売承認 承継 へパリンナトリウム注「味の素」 | 〃 | 〃 | 〃 | 2005年7月1日 |
| 販売名変更 へパリンナトリウム注10万単位/100mL「味の素」 | 2008年2月28日 (代替新規承認) | 22000AMX00187000 | 2008年6月20日 | 2008年6月20日 |
| 製造販売承認 承継 へパリンナトリウム注10万単位/100mL「AY」 | 〃 | 〃 | 〃 | 2013年7月1日 |

X. 管理的事項に関する項目

へパリンナトリウム注 N 5千単位/5mL「AY」

| 履歴 | 製造販売承認 年月日 | 承認番号 | 薬価基準収載 年月日 | 販売開始 年月日 |
|--------------------------------------------|------------------------|------------------|---------------|-------------|
| 旧販売名 へパリンナトリウム注 N「シミズ」 | 1985年12月26日 | (60AM) 第5713号 | 1952年5月1日 | 1975年12月 |
| 製造販売承認 承継 へパリンナトリウム注 N「味の素」 | 〃 | 〃 | 〃 | 2005年7月1日 |
| 販売名変更 へパリンナトリウム注 N 5千単位/5mL 「味の素」 | 2008年3月13日 (代替新規承認) | 22000AMX00711000 | 2008年6月20日 | 2008年6月20日 |
| 製造販売承認 承継 へパリンナトリウム注 N 5千単位/5mL 「AY」 | 〃 | 〃 | 〃 | 2013年7月1日 |

へパリンナトリウム注 N1万単位/10mL「AY」

| 履歴 | 製造販売承認 年月日 | 承認番号 | 薬価基準収載 年月日 | 販売開始 年月日 |
|---------------------------------------------|------------------------|------------------|---------------|-------------|
| 旧販売名 へパリンナトリウム注 N「シミズ」 | 1985年12月26日 | (60AM) 第5713号 | 1952年5月1日 | 1983年4月5日 |
| 製造販売承認 承継 へパリンナトリウム注 N「味の素」 | 〃 | 〃 | 〃 | 2005年7月1日 |
| 販売名変更 へパリンナトリウム注 N 1万単位/10mL 「味の素」 | 2008年2月28日 (代替新規承認) | 22000AMX00188000 | 2008年6月20日 | 2008年6月20日 |
| 製造販売承認 承継 へパリンナトリウム注 N 1万単位/10mL 「AY」 | 〃 | 〃 | 〃 | 2013年7月1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

再評価結果通知年月日:1980年(昭和55年)8月14日

内容:「有用性が認められるもの」と判定された。

11. 再審査期間

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

12. 投薬期間制限に関する情報

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 | レセプト電算処理 システム用コード |
|-------------------------------|-----------------------|---------------------|-----------|----------------------|
| ヘパリンナトリウム注5千単位 /5mL「AY」 | 3334401A5011 | 3334401A5070 | 129733101 | 622973301 |
| ヘパリンナトリウム注1万単位 /10mL「AY」 | 3334401A6018 | 3334401A6123 | 118258302 | 621825802 |
| ヘパリンナトリウム注5万単位 /50mL「AY」 | 3334401A7014 | 3334401A7103 | 118261302 | 621826102 |
| ヘパリンナトリウム注10万単位 /100mL「AY」 | 3334401A8010 | 3334401A8088 | 118264402 | 621826402 |
| ヘパリンナトリウム注 N5千単位 /5mL「AY」 | 3334401A3019 | 3334401A3060 | 108125104 | 620812504 |
| ヘパリンナトリウム注 N1万単位 /10mL「AY」 | 3334401A6018 | 3334401A6131 | 118256902 | 621825602 |

14. 保険給付上の注意

特になし

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Pritchard J.: J. Pharm. Pharmacol. 1964;16:487-489 (PMID:14207092)
- 2) 第十八改正日本薬局方解説書: 廣川書店. 2021; C-5238-5251
- 3) グッドマン・ギルマン薬理書(第8版): 廣川書店. 1992; 1611-1618
- 4) Detri P. H.: Presse Med. 1962;70:627-628 (PMID:13885806)
- 5) 安部 英, 他.: 日本血液学会雑誌. 1962;9(2.3):65-66
- 6) Feinman R. D, et al.: Federation Proceedings. 1977;36(1):51-55 (PMID:830556)
- 7) 山中 学, 他.: 呼吸と循環. 1963;11(5):387-392
- 8) Olsson, P. et al.: Acta Med. Scand. 1963;173:619-630 (PMID:13940090)
- 9) 高橋幸雄: 日本腎臓学会誌. 1969;11(5):647-680
- 10) 太田和夫: 「人工腎臓の実際」南江堂. 1980; 156-162
- 11) 小熊 豊: 日本血液学会雑誌. 1979;42(2):279
- 12) 松尾武文, 他.: 臨床病理. 1983;31(5):549-552
- 13) 小熊 豊: 臨床血液. 1986;27(5):723-729
- 14) Estes, J. W.: Clin. Pharmacokinet. 1980;5(3):204-220 (PMID:6993082)
- 15) Flessa H. C, et al.: Amer. J. Obstet. Gynecol. 1965;93(4):570-573 (PMID:5891551)
- 16) Levine W. G, et al.: Goodman & Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics 4th Ed. 1970;1449-1451
- 17) 後藤 茂: 医学のあゆみ. 1980;115(4):169-181
- 18) Schaefer C, et al.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1980;164(1):69-74 (PMID:7375475)
- 19) Day M, et al.: Brit. J. Pharmacol. 1962;18(3):625-629 (PMID:19108162)
- 20) 吉沢善作 監修: 「ヘパリン」講談社. 1979;151
- 21) 平田純生 編著: 「腎不全と薬の使い方 Q&A」じほう. 2005;569
- 22) Dhakal P, et al.: Clin Appl Thromb Hemost. 2015;21(7):626-631 (PMID:25804614)
- 23) ヘパリン起因性血小板減少症の診断・治療ガイドライン: 血栓止血誌. 2021;32(6):737-782
- 24) Rahe-Meyer N, et al.: Anesthesiology. 2014;121(5):969-977 (PMID:25208233)
- 25) 溝口協子, 他.: 皮膚病診療. 2005;27(5):537-540
- 26) 高橋貴志, 他.: 皮膚科の臨床. 2004;46(13):1981-1983
- 27) 藤井秀孝, 他.: Medicina. 2003;40(6):1008-1010
- 28) Qulnton S, et al.: J. Amer. Med. Women Ass. 1964;19(5):386-391 (PMID:14147004)
- 29) Lukashin B. P.: Byul. Eksp. Biol. Med. 1974;78(7):120-123 (PMID:4451704)
- 30) Lehrer S. B, et al.: Teratology. 1974;9:A26
- 31) Cortes J. L, et al.: J. Allergy. 1947;18(3):196-198 (PMID:20296000)

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XII. 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

特になし

