

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

生物由来製品
処方箋医薬品

血液凝固阻止剤 日本薬局方 透析用ヘパリンナトリウム液
ヘパフィルド®透析用150単位/mLシリンジ 20mL
ヘパフィルド®透析用200単位/mLシリンジ 20mL
ヘパフィルド®透析用250単位/mLシリンジ 20mL
 （ヘパリンナトリウム製剤）
HEPAFILLED for Dialysis 150Units/mL SYRINGE 20mL
HEPAFILLED for Dialysis 200Units/mL SYRINGE 20mL
HEPAFILLED for Dialysis 250Units/mL SYRINGE 20mL

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－医師等の処方箋により使用すること）	
規格・含量	ヘパフィルド透析用 150 単位/mL シリンジ 20mL : 1 シリンジ(20mL)中 日局ヘパリンナトリウムを 3000 単位含有 ヘパフィルド透析用 200 単位/mL シリンジ 20mL : 1 シリンジ(20mL)中 日局ヘパリンナトリウムを 4000 単位含有 ヘパフィルド透析用 250 単位/mL シリンジ 20mL : 1 シリンジ(20mL)中 日局ヘパリンナトリウムを 5000 単位含有	
一般名	和名：ヘパリンナトリウム（JAN） 洋名：Heparin Sodium（JAN）、heparin sodium（INN）	
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	ヘパフィルド透析用 150 単位/mL シリンジ 20mL :	製造販売承認年月日：2011年7月11日 薬価基準収載年月日：2011年11月28日 販売開始年月日：2011年12月15日
	ヘパフィルド透析用 200 単位/mL シリンジ 20mL :	製造販売承認年月日：2011年7月11日 薬価基準収載年月日：2011年11月28日 販売開始年月日：2011年12月15日
	ヘパフィルド透析用 250 単位/mL シリンジ 20mL :	製造販売承認年月日：2006年3月15日 薬価基準収載年月日：2006年7月7日 販売開始年月日：2006年7月7日
開発・製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：株式会社大塚製薬工場 販売元：株式会社ジェイ・エム・エス	
医薬情報担当者の連絡先		
問い合わせ窓口		

本 IF は 2022 年 6 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。

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

I F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。I F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・表現には薬機法の広告規則や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、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I F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、I Fを活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	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	1
6. RMPの概要	1

II. 名称に関する項目

1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名（命名法）又は本質	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 添付溶解液の組成及び容量	5
4. 力価	5
5. 混入する可能性のある夾雑物	5
6. 製剤の各種条件下における安定性	6
7. 調製法及び溶解後の安定性	6
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6
9. 溶出性	6
10. 容器・包装	6
11. 別途提供される資材類	6
12. その他	6

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	7
2. 効能又は効果に関連する注意	7
3. 用法及び用量	7
4. 用法及び用量に関連する注意	7
5. 臨床成績	7

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	9
2. 薬理作用	9

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	10
2. 薬物速度論的パラメータ	10
3. 母集団（ポピュレーション）解析	11
4. 吸収	11
5. 分布	11

6. 代謝	11
7. 排泄	12
8. トランスポーターに関する情報	12
9. 透析等による除去率	12
10. 特定の背景を有する患者	12
11. その他	12

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	13
2. 禁忌内容とその理由	13
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	13
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	13
5. 重要な基本的注意とその理由	13
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	14
7. 相互作用	15
8. 副作用	17
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	17
10. 過量投与	17
11. 適用上の注意	18
12. その他の注意	18

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	19
2. 毒性試験	19

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	20
2. 有効期間	20
3. 包装状態での貯法	20
4. 取扱い上の注意	20
5. 患者向け資材	20
6. 同一成分・同効薬	20
7. 国際誕生年月日	20
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	20
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	21
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	21
11. 再審査期間	21
12. 投薬期間制限に関する情報	21
13. 各種コード	21
14. 保険給付上の注意	21

XI. 文献

1. 引用文献	22
2. その他の参考文献	22

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	23
2. 海外における臨床支援情報	23

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	24
2. その他の関連資料	24

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

血液透析療法では、体外循環時の血液凝固を防止するため血液凝固阻止剤が使用されている。多くの医療施設では、高単位のヘパリンナトリウム注射液の希釈操作を行なってシリンジに抜き取り、透析装置（コンソール）のシリンジポンプに装着して使用されているのが現状である。しかし、現行の調製方法ではシリンジへの詰め替えや希釈作業が煩雑であるとともに、細菌汚染、異物混入、薬剤取り違いや誤穿刺等の医療事故が懸念されている。これらの状況を鑑み、あらかじめ使用濃度に希釈した製剤をキット化し、血液凝固阻止剤を透析装置（コンソール）へそのまま使用出来る医薬品として、ヘパリンナトリウム注射液をシリンジに充填したキット製品（プレフィルドシリンジ製品）を開発した。

2. 製品の治療学的特性

① 重大な副作用としてショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）、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）、出血（頻度不明）があらわれることがある。（17頁参照）

3. 製品の製剤学的特性

本剤は1回使用分のヘパリンナトリウムをあらかじめシリンジに充填したプレフィルドシリンジ製剤であり、以下の特徴を持つ。（5頁参照）

- ① シリンジに充填済みであるので、細菌汚染や異物混入の機会が減少する。
- ② 薬剤名がシリンジに記載されており、薬剤取り違いの防止に寄与する。
- ③ 調製済みであるため、従来の調製操作が不要である。
- ④ シリンジキャップは識別性の向上を図るため、シリンジラベルと一体化したシュリンク包装を採用した。

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

ヘパフィルド透析用 150 単位/mL シリンジ 20mL

ヘパフィルド透析用 200 単位/mL シリンジ 20mL

ヘパフィルド透析用 250 単位/mL シリンジ 20mL

(2) 洋名

HEPAFILLED for Dialysis 150 Units/mL SYRINGE 20 mL

HEPAFILLED for Dialysis 200 Units/mL SYRINGE 20 mL

HEPAFILLED for Dialysis 250 Units/mL SYRINGE 20 mL

(3) 名称の由来

透析用患者監視装置で使用するヘパリンナトリウムを充填しているプレフィルド シリンジ製剤であることに由来する。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ヘパリンナトリウム (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Heparin Sodium (JAN)

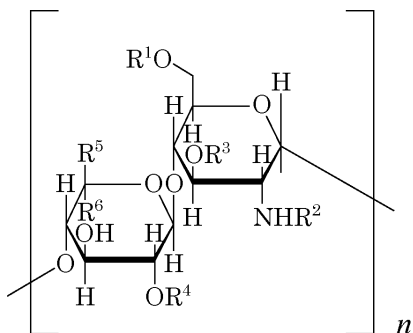
heparin sodium (INN)

(3) ステム

-parin:ヘパリン誘導体

3. 構造式又は示性式

他のムコ多糖と同じく、ヘパリンもまた均一な物質ではない。



$R^1, R^3, R^4 = \text{SO}_3\text{Na}$ 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
該当しない

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：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：日本薬局方 医薬品各条「ヘパリンナトリウム」の確認試験における液体クロマトグラフィ一法による。

定量法：日本薬局方 医薬品各条「ヘパリンナトリウム」の定量法における紫外可視吸光度測定法による。

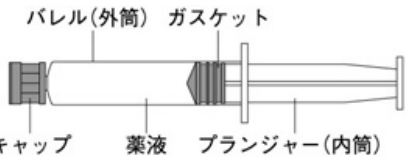
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

本剤はヘパリンナトリウムの注射液をシリンジに充填したプレフィルドシリンジ製剤（キット製品）である。

(2) 製剤の外観及び性状

外観	 <p>バレル(外筒) ガasket キャップ 薬液 プランジャー(内筒)</p>
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		ヘパフィルド透析用 150単位/mLシリンジ 20mL	ヘパフィルド透析用 200単位/mLシリンジ 20mL	ヘパフィルド透析用 250単位/mLシリンジ 20mL
1シリンジ (20mL)中	有効成分	日局ヘパリンナトリウム 3000単位	日局ヘパリンナトリウム 4000単位	日局ヘパリンナトリウム 5000単位
	添加剤	塩化ナトリウム 180mg クエン酸ナトリウム水和物 5.88mg 水酸化ナトリウム 適量		
備考		ヘパリンナトリウムは、健康なブタの腸粘膜由来		

(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

本剤は、表示された単位の 90～110%を含む。

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	25℃ 60%RH	最終包装形態	3年	規格内
光過酷試験	室温 2000lx (D65ランプ)	外袋包装あり	120万lx・h [※]	規格内
		外袋包装なし		

※：120万lx・h照射時の総近紫外放射エネルギー：200W・h/m²以上

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

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

<ヘパフィールド透析用 150 単位/mL シリンジ 20mL>

50 シリンジ [20mL×50]

<ヘパフィールド透析用 200 単位/mL シリンジ 20mL>

50 シリンジ [20mL×50]

<ヘパフィールド透析用 250 単位/mL シリンジ 20mL>

50 シリンジ [20mL×50]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

販売名	シリンジ	成形シート	台紙
ヘパフィールド透析用 150 単位/mL シリンジ 20mL	PP、ゴム	PP、PE	PA、PE
ヘパフィールド透析用 200 単位/mL シリンジ 20mL			
ヘパフィールド透析用 250 単位/mL シリンジ 20mL			

PA：ポリアミド、PE：ポリエチレン、PP：ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当資材なし

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

血液透析の体外循環装置使用時の血液凝固の防止

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤は血液透析の体外循環装置使用時の血液凝固防止の目的に使用する製剤であり、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、血液透析以外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並びに輸血及び血液検査の際の血液凝固の防止目的で投与しないこと。

3. 用法及び用量

本剤は、通常、下記の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)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。

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

該当資料なし

(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
該当資料なし

(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、ヘパリンカルシウム、ダルテパリンナトリウム、パルナパリンナトリウム等

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¹⁾。

(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

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(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/mL^{2~4)} (0.7~7 μ g/mL)

(2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

<参考>

①健康成人に 5,000 単位静注で、急速にヘパリン濃度は上昇し、投与 10 分より減少⁵⁾。

②健康成人男子に 50 単位/kg および 100 単位/kg を 3 時間かけて点滴静注すると、投与終了時に最高血中濃度に達した⁶⁾。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 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) バイオアベイラビリティ

該当しない

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 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等の多くの生理活性生体成分と結合するといわれている⁷⁾。

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

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

外国人データ：妊婦に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⁸⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

分子量が大きいため、母乳中へはほとんど移行しない⁹⁾。

(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

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考>

N-³⁵S-ヘパリンをイヌに3日連続静注すると、1週間後までの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¹⁾。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450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を示す⁸⁾。

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

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

直接血液灌流

該当資料なし

<参考>

蛋白結合率が高く、分子量も大きいため除去されにくい¹⁰⁾。

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

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

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること

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、出血管理を十分行いつつ使用すること。[11.1.3 参照]

(解説)

重大な副作用として出血の発現が報告されており、本剤の使用後は血小板数等を測定し、患者の出血管理を行う必要があることから設定した。

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。

(解説)

ヘパリン投与により血液凝固能が低下し、血腫を生じやすい状態になっていると考えられることから、注意を喚起するため記載した。

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。血液透析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。

(解説)

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。プロタミン硫酸塩は血液中、ヘパリン及びヘパリン様物質と結合して不活性物質を形成することにより、ヘパリンの抗凝血作用を阻止する。ヘパリン作用の中和目的で、ヘパリン 1,000 単位に対して 10～15mg のプロタミン硫酸塩を徐々に静注する¹¹⁾。

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。本剤投与後は血小板数を測定すること。[9.1.5、11.1.2、15.1.2 参照]

(解説)

ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) があらわれることがあるので、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使用を中止し、適切な処置を行う必要がある。また、ヘパリン投与終了後に、残存している HIT 抗体により HIT が遅延して発症することがある^{12,13)}。

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. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴のある患者

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。[11.1.3 参照]

(解説)

出血している患者においては本剤の抗凝固作用により当該患者において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ことから、日本薬局方ヘパリンナトリウム注射液に準じて設定した。

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。[11.1.3 参照]

(解説)

障害箇所に出血が起こりやすく、このような場合に本剤の抗凝固作用により出血が助長され、ときには致命的になるおそれがあることから、日本薬局方ヘパリンナトリウム注射液に準じて設定した。

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。[11.1.3 参照]

(解説)

障害部からの出血が起こりやすく、このような場合に本剤の抗凝固作用により出血が助長され、ときには致命的になるおそれがあることから、日本薬局方ヘパリンナトリウム注射液に準じて設定した。

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。

(解説)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に本剤を再投与した場合、過敏症をきたすおそれがあることから、日本薬局方ヘパリンナトリウム注射液に準じて設定した。

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。HITがより発現しやすいと考えられる。[8.5、11.1.2、15.1.2 参照]

(解説)

過去にヘパリン起因性血小板減少症(HIT)を発現したことのある患者では、本剤の投与により再びHITを発現するおそれがあることから設定した¹⁴⁾。

(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)

本剤は腎臓から排泄される薬剤であるため、腎障害のある患者に投与すると排泄が障害され、作用が持続するおそれがあることから、日本薬局方ヘパリンナトリウム注射液に準じて設定した。

(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）

凝固因子の産生が低下していると、本剤の抗凝固作用が増強するおそれがある。一方、肝臓で生成されるアンチトロンビンⅢ（トロンビンの作用を抑制し、血液凝固を抑制または阻止する物質）が低下すると、本剤の抗凝固作用が減弱するおそれがある。日本薬局方へパリンナトリウム注射液に準じて設定した。

(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にのみ投与すること。

（解説）

本剤は妊婦、産婦、授乳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

(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。

（解説）

本剤は小児等を対象とした臨床試験を実施しておらず、小児等への投与に関する情報がない。

(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ので、本剤の血液凝固阻止作用により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おそれがある。	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。

(解説)

[抗凝固剤]

ヘパリンと抗凝固剤との併用は相加的に作用が増強され、出血傾向が増強される¹³⁾。

[血栓溶解剤]

ヘパリンの抗凝固作用とウロキナーゼ等のフィブリン溶解作用が相加的に増強され、出血傾向が増強される¹⁵⁾。

[血小板凝集抑制作用を有する薬剤]

ヘパリンは抗凝固作用と血小板凝集抑制作用があるため、アスピリン、ジピリダモール、チクロピジン塩酸塩等の血小板凝集抑制作用を有する薬剤との併用により、相加的に出血傾向が増強される¹⁶⁾。

[テトラサイクリン系抗生物質]

ヘパリンは塩基性薬剤であるテトラサイクリンと結合し沈殿を生じるため、ヘパリンの抗凝固作用が減弱するおそれがある¹⁵⁾。

[強心配糖体 (ジギタリス製剤)]

ジギタリス製剤はヘパリンの抗凝固活性に拮抗するといわれている¹⁵⁾。

[ニトログリセリン製剤]

ヘパリンとニトログリセリン製剤との併用によりヘパリンの作用が減弱するとの報告がある¹⁵⁾。

[筋弛緩回復剤 (スガマデクスナトリウム)]

海外臨床試験¹⁶⁾において、スガマデクスナトリウム 4mg/kg と抗凝固剤を併用中している症例で、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たことから抗凝固作用が増強されるおそれがあるとして併用注意に記載した。

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。

（解説）

ヘパリンでは、投与によるショックが知られている。臨床所見として、収縮期血圧 90mmHg 以下が目安であるが、この兆候より以前に代償反応としての頻脈、皮膚の蒼白・湿潤、虚脱・不穏などの身体所見が見られる。治療方針として、基本的には、酸素投与、静脈路確保と乳酸あるいは酢酸リンゲル液の急速投与を行い、また循環動態のモニタリング、超音波、心電図および、血液ガスなどの検査を実施し、病態によっては適切に血管収縮薬の投与を行いつつ、原因検索を進めるとされている。

11.1.2 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]

（解説）

ヘパリン投与で血小板減少、HIT に伴う血小板減少・血栓症が起こったとする報告がある。症状があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと^{14,19,20}。

11.1.3 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]

（解説）

ヘパリン投与で見られる主な出血の種類を記載した。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。

(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、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

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

14. 適用上の注意

14.1 全般的な注意

使用時には、以下の点に注意すること。

- ・ 感染に対する配慮をすること。
- ・ シリンジが破損するおそれがあるので、シリンジを鉗子等で叩くなど、強い衝撃を与えないこと。特に低温下ではシリンジが破損しやすいので注意すること。
- ・ 押子（プランジャー）が外れたり、ガスケットが変形し薬液が漏出したりするおそれがあるので押子のみを持たないこと。
- ・ 押子を反時計回りに回転させると接続に緩みが生じ、ガスケットから押子が外れるおそれがあるので、押子を反時計回りに回転させないこと。
- ・ 押子を引かないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 使用に際しては、プリスター包装を開封口からゆっくり開け、外筒(バレル)を持って取り出すこと。

14.2.2 押子の緩みがないか確認すること。緩みが認められた場合は、押子を時計回りに回転させ締め直すこと。シリンジポンプ使用中に押子が外れた場合、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。

14.2.3 筒先のキャップをゆっくり回転させながら外して、血液回路等に確実に接続すること。キャップを外した後は、筒先に触れないこと。

14.2.4 シリンジポンプを用いて投与する場合は、以下の点に注意すること。

- ・ 本シリンジが使用可能な設定であることを必ず確認するとともに、シリンジポンプの取扱説明書に従って投与すること。
- ・ JMS シリンジ 20mL とサイズが異なるので、シリンジメーカーの設定等に注意し、適用の可否を確認すること。
- ・ シリンジポンプの送り機構（スライダー）のフックに確実にセットすること。正しくセットされていない場合、サイフォニングや逆流が起こるおそれがある。
- ・ 本シリンジは、抗凝固薬注入ラインが血液ポンプの下流に設置された血液回路に用いること。血液回路の閉塞などにより極端な陰圧が発生した場合、ガスケットが押子から外れたり、シリンジポンプの送り機構のフックから押子が外れ、本剤が急速注入されるおそれがある。

14.3 薬剤投与後の注意

14.3.1 開封後の使用は1回限りとし、使用後の残液はシリンジとともに速やかに廃棄すること。

14.3.2 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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

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、11.1.2 参照]

(解説)

コレステロール結晶塞栓症の原因は、主に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引となり発症するとの報告もある^{21~23)}。

HIT（ヘパリン起因性血小板減少症）発現には HIT 抗体（抗ヘパリン-血小板第4因子複合体抗体）の存在が大きく関与しているものと考えられており、一旦産生された HIT 抗体は、消失～低下に 100 日程度必要との報告がある²⁴⁾。

(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>
LD⁵⁰ 雌マウス (20g) 130mg/100g (ヘパリンとして)
中毒症状 (死因): 呼吸困難、けいれん⁸⁾
- (2) 反復投与毒性試験
該当資料なし
- (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、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と示唆した報告がある⁸⁾。
- (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 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⁸⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ヘパフィールド透析用 150 単位/mL シリンジ 20mL 生物由来製品 処方箋医薬品^{注1)}
 ヘパフィールド透析用 200 単位/mL シリンジ 20mL 生物由来製品 処方箋医薬品^{注1)}
 ヘパフィールド透析用 250 単位/mL シリンジ 20mL 生物由来製品 処方箋医薬品^{注1)}

注1) 注意一医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ヘパリンナトリウム 生物由来成分

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

貯法：室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

以下の場合には使用しないこと。

- ・ブリスター包装が破損している場合
- ・シリンジから薬液が漏れている場合
- ・性状その他薬液に異状が認められる場合
- ・シリンジに破損等の異状が認められる場合
- ・キャップが外れている場合

5. 患者向け資材

くすりのしおり：なし

その他の患者向け資材：なし

6. 同一成分・同効薬

ヘパリン Na 透析用 150 単位/mL 「フソー」 20mL (扶桑)

ヘパリン Na 透析用 200 単位/mL 「フソー」 20mL (扶桑)

ヘパリン Na 透析用 250 単位/mL 「フソー」 20mL (扶桑)

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

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
ヘパフィールド透析用 150単位/mLシリンジ 20mL	2011年7月11日	22300AMX00623	2011年11月28日	2011年12月15日
ヘパフィールド透析用 200単位/mLシリンジ 20mL	2011年7月11日	22300AMX00624	2011年11月28日	2011年12月15日
ヘパフィールド透析用 250単位/mLシリンジ 20mL	2006年3月15日	21800AMZ10242	2006年7月7日	2006年7月7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、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	包装	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
ヘパフィールド透析用 150単位/mLシリンジ 20mL	50シリンジ	3334402G8042	3334402G8042	121313301	622131301
ヘパフィールド透析用 200単位/mLシリンジ 20mL	50シリンジ	3334402P1048	3334402P1048	121314001	622131401
ヘパフィールド透析用 250単位/mLシリンジ 20mL	50シリンジ	3334402P2028	3334402P2028	117594301	620004183

14. 保険給付上の注意

特になし

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 編者／日本薬局方解説書編集委員会：第十八改正日本薬局方解説書，廣川書店 2021(JP18)：C5250
- 2) 高橋幸雄：日本腎臓学会誌 1969；**11**(5)：647
- 3) 太田和夫：人工腎臓の実際，南江堂；1980：p156
- 4) 小熊 豊，他：日本血液学会雑誌 1979；**42**(2)：211
- 5) 松尾武文，他：臨床病理 1983；**31**(5)：549
- 6) 小熊 豊，他：臨床血液 1986；**27**(5)：723
- 7) 監修／吉澤善作：ヘパリン，講談社；1979：p151
- 8) 編集／財団法人日本薬剤師研修センター：日本薬局方 医薬品情報 2011 JPDI 2011, じほう 2011：p1789-1792
- 9) 後藤 茂：医学のあゆみ 1980；**115**(4)：169
- 10) 編著／平田純生：腎不全と薬の使い方 Q&A, じほう 2005：p569
- 11) 編者／日本薬局方解説書編集委員会：第十八改正日本薬局方解説書，廣川書店 2021(JP18)：C-5021-C-5024
- 12) Smythe Ma. et al：Ann Emerg Med 2005；**45**(4)：417-419 (PMID:15795722)
- 13) Rice L, et al：Ann Intern Med 2002；**136**(6)：210-215 (PMID:11827497)
- 14) 編者／仲川義人：医薬品相互作用 第2版，医薬ジャーナル社 1998：p728-737
- 15) 松尾武文：日本臨牀2004；**62**(S6)：312-318
- 16) Rahe-Meyer N, et al：Anesthesiology 2014；**121**(5)：969-977 (PMID:25208233)
- 17) 相川直樹，他：医学大辞典，南山堂 1998：p997
- 18) 編集／山口 徹，他：今日の治療指針，2004年版(Volume 46)，医学書院 2004：p2
- 19) 山本晴子，他：薬局，2005；**56**(9)：2585-2592
- 20) 澤田卓人，他：日本泌尿器科学会雑誌 2001；**92**(7)：702-705
- 21) 溝口協子，他：皮膚病診療 2005；**27**(5)：537-540
- 22) 高橋貴志，他：皮膚科の臨床 2004；**46**(13)：1981-1983
- 23) 藤井秀孝，他：Medicina 2003；**40**(6)：1008-1010
- 24) Warkentin T E, et al：N Engl J Med 2001；**344**(17)：1286-1292 (PMID:11320387)

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
該当しない

2. 海外における臨床支援情報
該当しない

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
該当しない

2. その他の関連資料

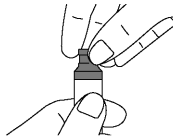
その他の説明（付属機器の取扱い等）

操作方法

(1) シリンジ先端のキャップを外す。

注意：

- ・キャップとシリンジ本体を保持し、キャップを時計回りに回転させ外すこと。[プランジャーを回転させると、ガスケットがプランジャーから外れるおそれがあるので、キャップを外す際にはプランジャーを持って操作しないこと。]
- ・キャップを外した後、シリンジ先端部に触れないこと。



(2) シリンジ内の空気を除去後、血液回路等に接続し、薬液を注入する。

注意：

- ・必要に応じてアルコール綿等で清拭消毒すること。
- ・シリンジを保持してプランジャーを時計回りに回転させ、ガスケットとプランジャーに緩みがないことを確認すること。[緩みがあると、使用中にガスケットとプランジャーが外れるおそれがある。]

