

# 低分子ヘパリン製剤<sup>注1)</sup>、 ヘパリンカルシウム製剤について

1. 各有効成分における主な用法・用量
2. 製造の流れ
3. 品質確保と安全性確認
4. 各社の検査結果
5. 供給について
6. 今後の対応策

味の素(株)、アボットジャパン(株)、伊藤ライフサイエンス(株)、エール薬品(株)、サノフィ・アベンティス(株)、  
沢井製薬(株)、大洋薬品工業(株)、日医工(株)、日新製薬(株)、日本臓器製薬(株)、バイエル薬品(株)、  
光製薬(株)、ファイザー(株)、マイラン製薬(株) (50音順)

注1)成分名: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、  
エノキサパリンナトリウム

# 1. 各有効成分における 主な用法・用量

# ダルテパリンナトリウムの用法・用量

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	血液透析	
	出血傾向なし	出血傾向あり
体外循環開始時 (ボース投与)	<b>750～1,000 IU</b>	<b>500～750 IU</b>
体外循環開始後 (持続投与)	<b>1,125～1,500 IU</b>	<b>1,125 IU</b>
1症例あたりの ダルテパリンナトリウムの使用量 注1)	<b>1,875～2,500 IU</b>	<b>1,625～1,875 IU</b>

注1) 体重50kgの患者に3時間投与したと仮定した場合の推定単位数

効能・効果：汎発性血管内血液凝固症（DIC）

1日投与量(静注)：**3,750 IU** (体重50kgの患者に投与した際の単位数)

なお、当該効能・効果に対する用法・用量は以下のとおり

[用法・用量] 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。

# パルナパリンナトリウムの用法・用量

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、血液透析ろ過、血液ろ過）

用法・用量	血液透析		
	出血傾向なし		出血傾向あり
投与方法	単回投与方法	持続注入法	持続注入法
体外循環開始時 (ボーラス投与)	<b>1,050～1,950 IU</b>	<b>750～1,000 IU</b>	<b>500～750 IU</b>
体外循環開始後 (持続投与)	投与なし	<b>900～1,200 IU</b>	<b>900～1,350 IU</b>
1症例あたりの パルナパリンナトリウムの使用量 <small>注1)</small>	<b>1,050～1,950 IU</b>	<b>1,650～2,200 IU</b>	<b>1,400～2,100 IU</b>

注1) 体重50kgの患者に3時間投与したと仮定した場合の推定単位数

# レビパリンナトリウムの用法・用量

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	血液透析	
	出血傾向なし	出血傾向あり
体外循環開始時 (ボース投与)	<b>800 IU</b>	<b>650～800 IU</b>
体外循環開始後 (持続投与)	<b>1,200 IU</b>	<b>1,050～1,200 IU</b>
1症例あたりの レビパリンナトリウムの使用量 <small>注1)</small>	<b>2,000 IU</b>	<b>1,700～2,000 IU</b>

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。

注1) 体重50kgの患者に3時間投与したと仮定した場合の推定単位数

# エノキサパリンナトリウムの用法・用量

## 【効能・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・用量】

通常、エノキサパリンナトリウムとして、1回**2,000 IU**を、原則として12時間毎に1日2回連日皮下注射する。

# ヘパリンカルシウムの主な用法・用量

主な効能・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	血液透析
透析開始時	<b>1,000～3,000 IUを投与</b>
透析中	<b>毎時500～1,500 IUを持続注入</b>
1症例、1治療あたりの ヘパリンカルシウムの使用量 注1)	<b>2,500～7,500 IU</b>

注1) 患者が3時間透析したと仮定した場合の推定単位数

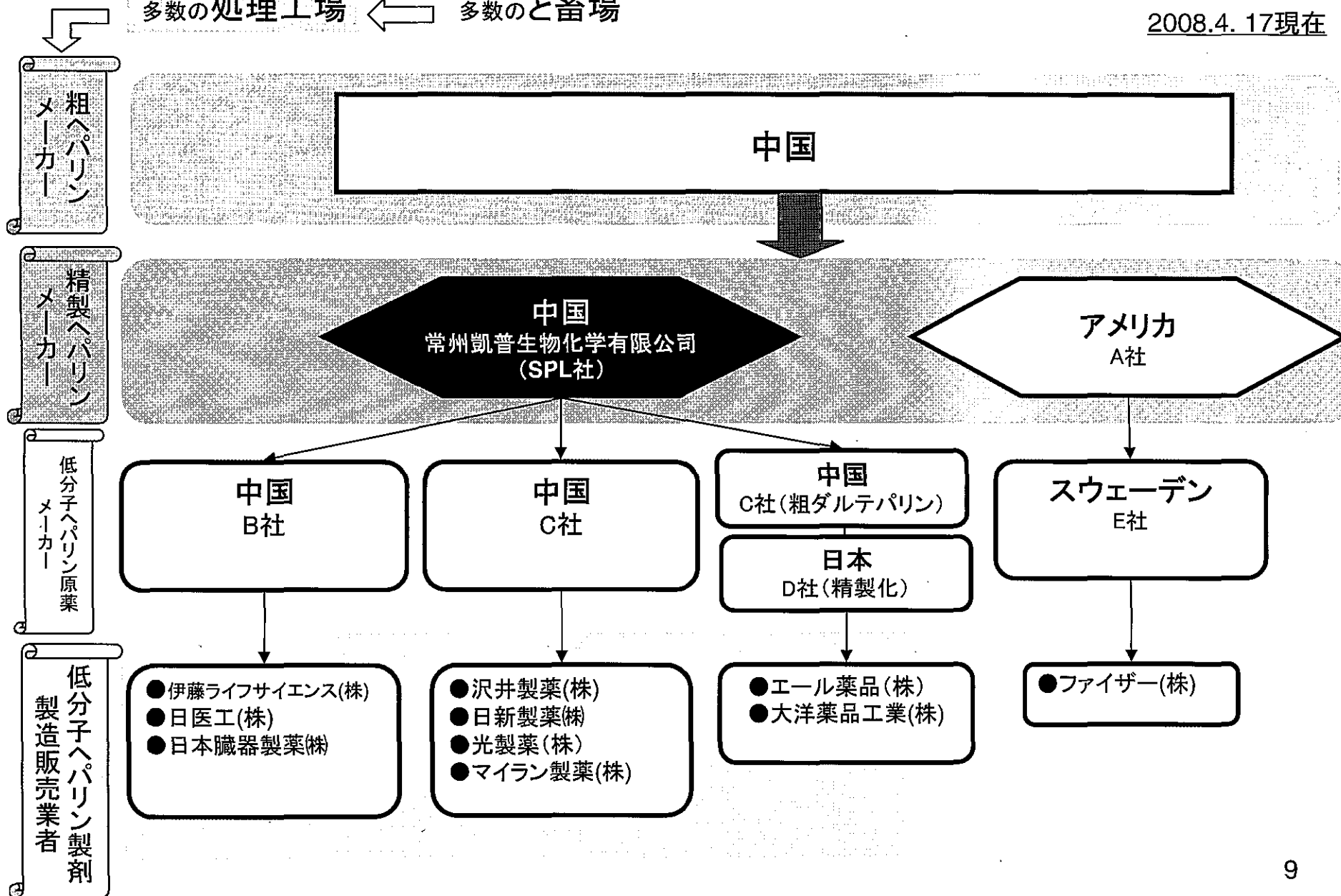
## 2. 製造の流れ



# 低分子ヘパリン(成分名:ダルテパリンナトリウム)製造の流れ

多数の処理工場 ← 多数のと畜場

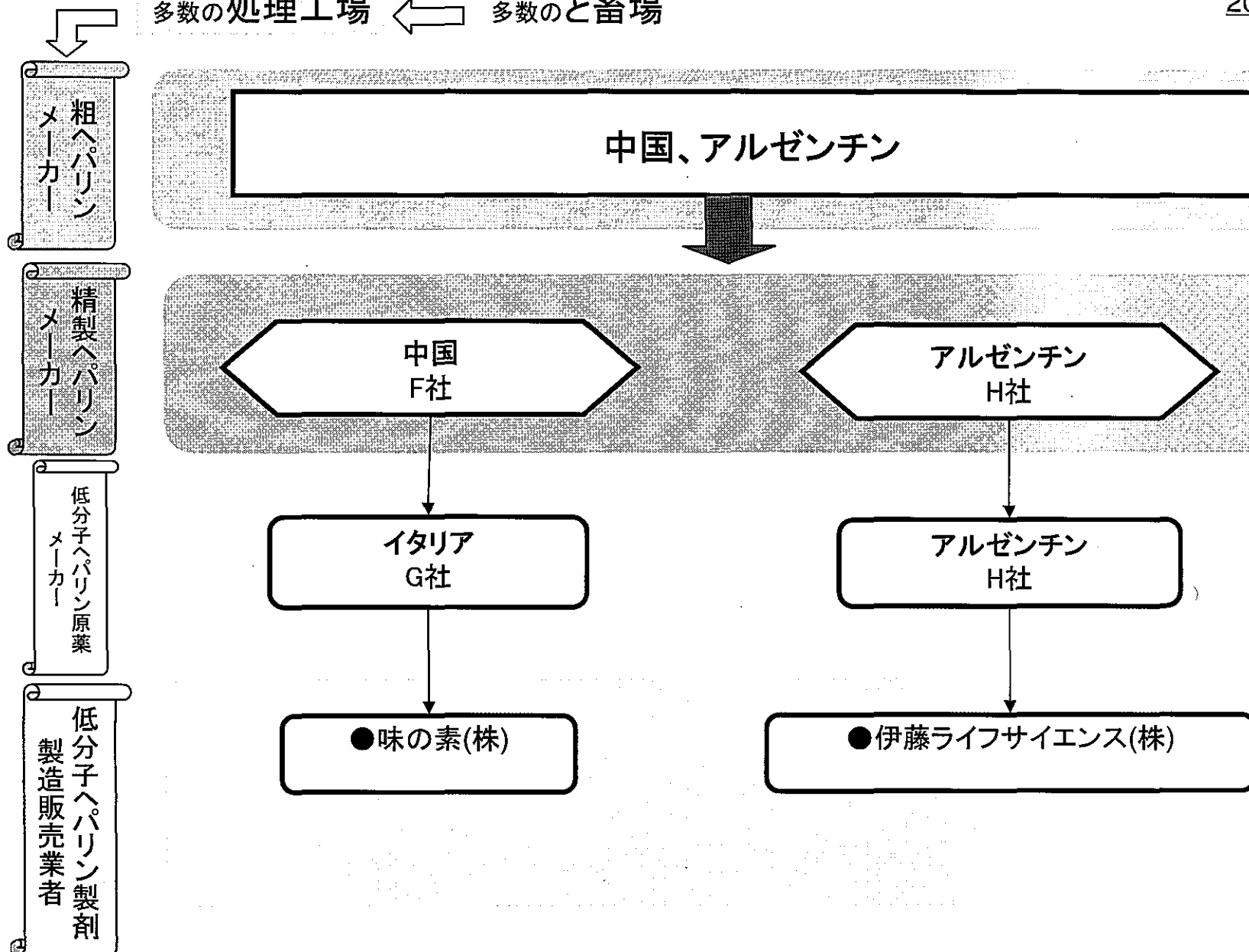
2008.4.17現在



# 低分子ヘパリン(成分名:パルナパリンナトリウム)製造の流れ

2008.4.17現在

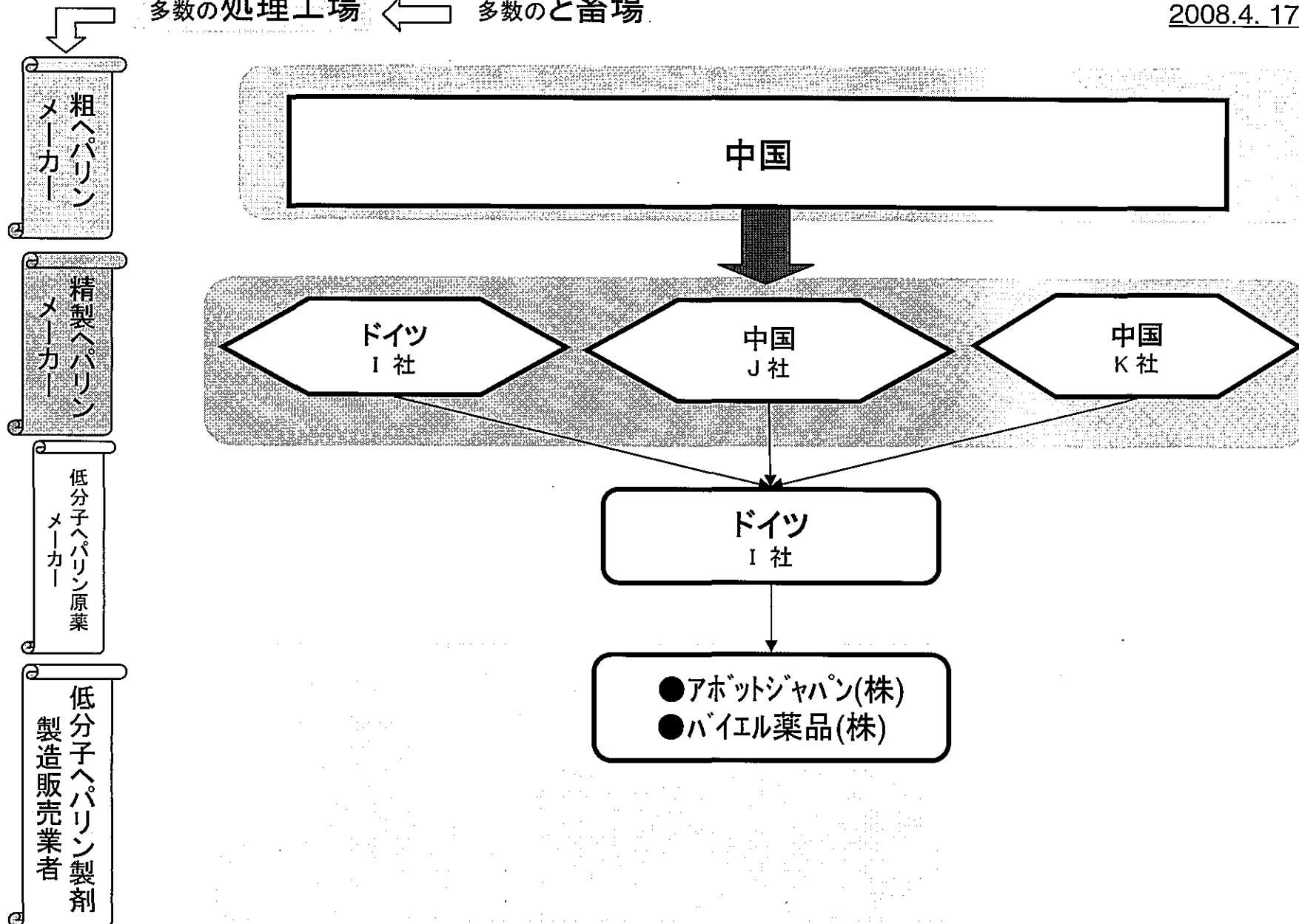
多数の処理工場 ← 多数のと畜場



# 低分子ヘパリン(成分名:レビパリンナトリウム)製造の流れ

2008.4.17現在

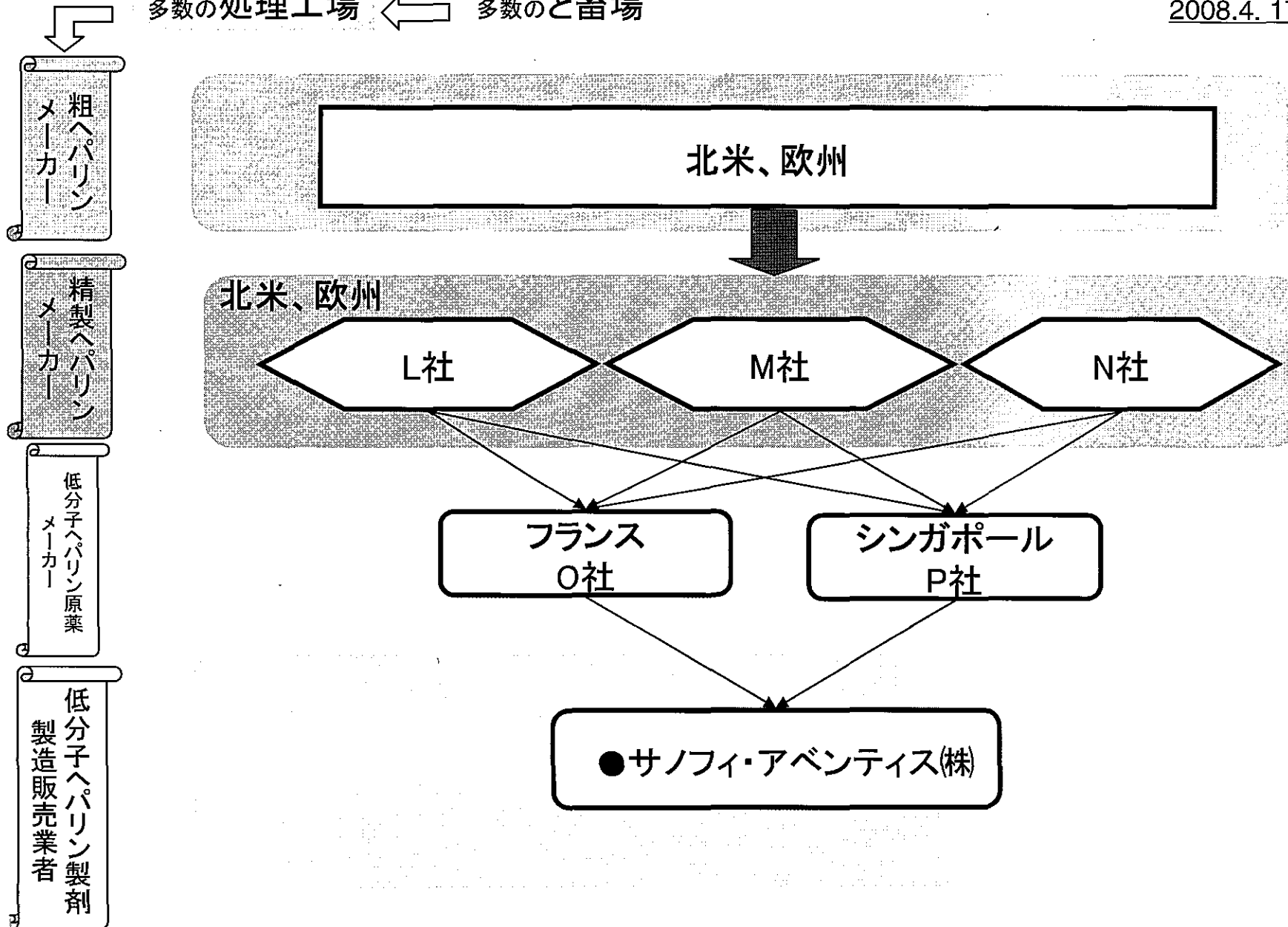
多数の処理工場 ← 多数のと畜場



# 低分子ヘパリン(成分名:エノキサパリンナトリウム)製造の流れ

多数の処理工場 ← 多数のと畜場

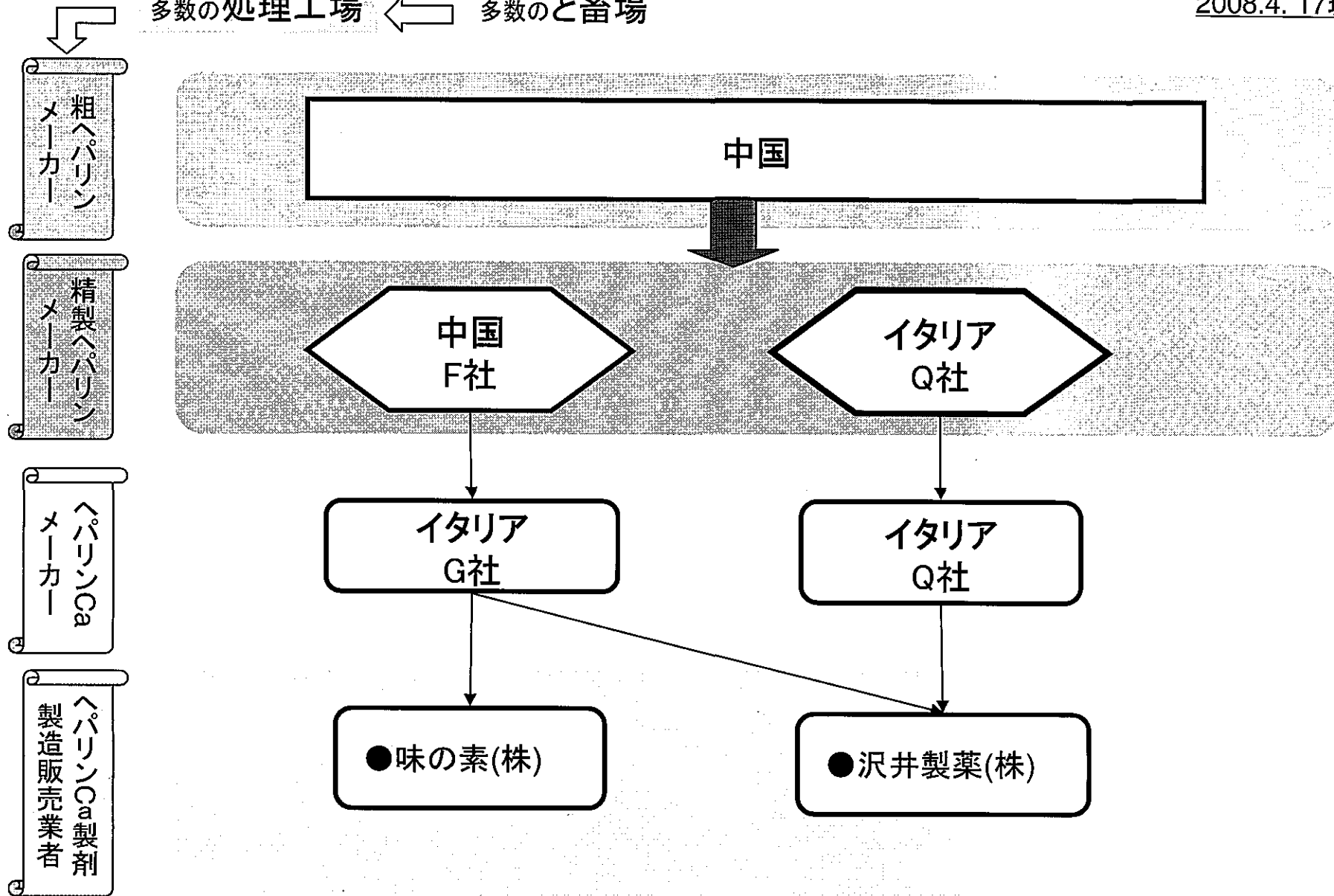
2008.4.17現在



# ヘパリンカルシウム製造の流れ

2008.4.17現在

多数の処理工場 ← 多数のと畜場



# 3.品質確保と安全性確認

## 品質確保

### ①原材料の把握

➤原材料として使用するヘパリン原薬について、動物の原産地、組織の入手方法、原材料作製機関名等を把握してきた。

### ②製造業者等に対する管理監督

➤従来、製造販売業者は、製造業者(輸入業者含む)における製造管理及び品質管理が適切に実施されていることを確認してきた。

➤受け入れ時には、低分子ヘパリン原薬及びヘパリンカルシウム原薬製造所等が実施した出荷試験成績書等をロット毎に確認してきた。

➤今後は、低分子ヘパリン原薬及びヘパリンカルシウム原薬製造所等の実地監査を定期的に行う等、適切な原材料の品質管理が行なわれているかを含め製造業者に対する管理監督を強化する。

### ③精製ヘパリンの受け入れ試験の強化

➤承認書等に規定される事項の確認に加え、不純物の混入がないことを<sup>1</sup>H-NMR法(核磁気共鳴分析法)及びC E法(キャピラリー電気泳動分析法)で確認する。

## 安全性確認

◇副作用の発生状況について、聞き取り調査を実施した結果、アレルギー等の増加傾向は認められなかった。

## 4.各社の検査結果

FDA公表の試験法に基づき、<sup>1</sup>H-NMR法(核磁気共鳴分析法)又は、CE法(キャピラリー電気泳動分析法)で各社、不純物の混入がないことを確認した。

(3月末現在、市場に流通していると考えられるものを対象に実施)

成分名	精製ヘパリンの結果
ダルテパリンナトリウム	検出せず
パルナパリンナトリウム	検出せず <sup>注1)</sup>
レビパリンナトリウム	検出せず
エノキサパリンナトリウム	検出せず
ヘパリンカルシウム	検出せず

注1): パルナパリンナトリウム1社に関しては原薬で実施。検出せず。

## 5.供給について

- 各社低分子ヘパリン製剤等については、当面今まで通りの供給量を継続できる。



## 6. 今後の対応策

1. 原薬の品質確保のためロット毎に下記基準に従い合否を判断し使用する。(最新の情報に基づき適宜対応)

① 承認書等に記載された事項の適合確認

② 下記試験にて適合した精製ヘパリンを用いて、低分子ヘパリン原薬及びヘパリンカルシウム原薬が製造されていることを確認する。

・ **<sup>1</sup>H-NMR法(核磁気共鳴分析法)**

基準: a single peak at  $2.04 \pm 0.02$  ppm

a small dermatan sulfate peak may show near 2.08 ppm

No peak should be visible at  $2.15 \pm 0.02$  ppm

・ **CE法(キャピラリー電気泳動分析法)**

基準: a single peak about 5.7 min

2. アレルギーの原因について調査中であることを踏まえ、引き続き、医療機関に対し副作用への注意喚起を行なうとともに、情報収集に努める。

以上