

※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

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)

血液凝固阻止剤

透析用ヘパリンNa注250単位/mL

Heparin Sodium Injection 250 Units/mL for Dialysis

	20mL
承認番号	21600AMZ00366
薬価収載	2004年7月
販売開始	2004年7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、喀血、流早産・分娩直後等性器出血を伴う妊産婦、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～淡黄色澄明の水溶性注射液である。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～淡黄色澄明の水溶性注射液である。

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時間当り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の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 ジビリダモール チ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。

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 ^{*)}	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 ^{*)}
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^{*)}。

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）^{*)}、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）^{*)}であるが、いずれの作用にもheparin cofactorが必要とされている^{*)}。

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^{*)}。

【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】*

◇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^{*)}。

【包装】

20mL (5,000単位) 10ボリアル (スノーブル)
50ボリアル (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プルである。

【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

DR-912-912A