

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 2013 に準拠して作成

<p>血液凝固阻止剤 ヘパリンロック液</p> <p>ヘパリンNa透析用カテーテルロック用1,000単位/mLシリンジ5mL「ニプロ」 <i>HEPARIN SODIUM CATHETER LOCK FOR DIALYSIS SYRINGES</i></p>
--

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(5mL)中、日局 ヘパリンナトリウム(ブタの腸粘膜由来)を5,000単位含有
一般名	和名：ヘパリンナトリウム 洋名：Heparin Sodium
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2020年 2月 17日 薬価基準収載年月日：2020年 6月 19日 発売年月日：2020年 6月 19日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ニプロ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ニプロ株式会社 企画開発技術事業部 透析・血液浄化商品開発・技術営業部 TEL:06-6373-0092 FAX:06-6373-1581 医療関係者向けホームページ http://www.nipro.co.jp/

本 I F は 2020 年 2 月 作成 (第 1 版) の 添付 文書 の 記載 に 基づき 作成 した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

I F利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、I Fと略す）の位置付け並びにI F記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてI F記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてI F記載要領2008が策定された。

I F記載要領2008では、I Fを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-I F）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-I Fが提供されることとなった。

最新版のe-I Fは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-I Fを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-I Fの情報を検討する組織を設置して、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、I F記載要領の一部改訂を行いI F記載要領2013として公表する運びとなった。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI F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I Fは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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。

【I Fの様式】

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②I F記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「I F利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[I Fの作成]

- ①I Fは原則として製剤の投与経路別（内用剤，注射剤，外用剤）に作成される。
- ②I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのI Fの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの，製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下，「I F記載要領2013」と略す）により作成されたI Fは，電子媒体での提供を基本とし，必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[I Fの発行]

- ①「I F記載要領2013」は，平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については，「I F記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂，再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ，記載すべき内容が大きく変わった場合にはI Fが改訂される。

3. I Fの利用にあたって

「I F記載要領2013」においては，PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は，電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のI Fについては，医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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」に従って作成・提供するが，I Fの原点を踏まえ，医療現場に不足している情報やI F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薬剤師等自らが内容を充実させ，I F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，I Fが改訂されるまでの間は，当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等，あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに，I Fの使用にあたっては，最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり，その取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を薬剤師等の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頂きたい。しかし，薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により，製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。I Fは日病薬の記載要領を受けて，当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから，記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は，I Fがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり，インターネットでの公開等も踏まえ，薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

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・製剤学的特性 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 3
5. 化学名（命名法） 3
6. 慣用名，別名，略号，記号番号 3
7. CAS 登録番号 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 4
4. 有効成分の定量法 4

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 5
2. 製剤の組成 5
3. 注射剤の調製法 5
4. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意 5
5. 製剤の各種条件下における安定性 6
6. 溶解後の安定性 6
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 6
8. 生物学的試験法 6
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 6
10. 製剤中の有効成分の定量法 6
11. 力価 6
12. 混入する可能性のある夾雑物 7
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 7
14. その他 7

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 8
2. 用法及び用量 8
3. 臨床成績 8

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 10
2. 薬理作用 10

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 11
2. 薬物速度論的パラメータ 11
3. 吸収 12
4. 分布 12
5. 代謝 12
6. 排泄 13
7. トランスポーターに関する情報 13
8. 透析等による除去率 13

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 14
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） 14
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 14
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 14
5. 慎重投与内容とその理由 14
6. 重要な基本的注意とその理由及び
処置方法 15
7. 相互作用 15
8. 副作用 16
9. 高齢者への投与 18
10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 18
11. 小児等への投与 18
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 18
13. 過量投与 18
14. 適用上の注意 19
15. その他の注意 19
16. その他 19

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 20
2. 毒性試験 20

X. 管理的事項に関する項目			
1. 規制区分	21	14. 再審査期間	22
2. 有効期間又は使用期限	21	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	22
3. 貯法・保存条件	21	16. 各種コード	23
4. 薬剤取扱い上の注意点	21	17. 保険給付上の注意	23
5. 承認条件等	21	XI. 文献	
6. 包装	21	1. 引用文献	24
7. 容器の材質	22	2. その他の参考文献	24
8. 同一成分・同効薬	22	XII. 参考資料	
9. 国際誕生年月日	22	1. 主な外国での発売状況	25
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	22	2. 海外における臨床支援情報	25
11. 薬価基準収載年月日	22	XIII. 備考	
12. 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	22	その他の関連資料	26
13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及び その内容	22		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

輸液等の間歇的な投与において、頻回な穿刺による患者の苦痛や血管の硬化、薬液の血管外漏出等を避け血管を確保するための方法として血管内カテーテル留置法が実施されている。その際、薬剤投与中断時のカテーテル内血液凝固を防止し、開通性を保持するため、抗凝固剤であるヘパリンナトリウム注射液を生理食塩液で希釈した薬液（ヘパリン生食液）をカテーテル内に充填する方法（ヘパリンロック）が広く行われている。ヘパリン生食液は、医療現場において希釈調製しているのが実情で、調製の煩雑さ、細菌汚染や異物混入等の問題点が指摘されてきた。こうした医療現場からのニーズに応えるべく、ヘパリン Na ロック用 10 単位/mL およびヘパリン Na ロック用 100 単位/mL プレフィルドシリンジ製剤の開発を企画し、2002 年 3 月 11 日に承認され、2002 年 6 月に販売を開始した。その後、2009 年 7 月に販売名変更に伴う再承認を受け、2009 年 9 月に変更銘柄名で薬価収載された。その後 2014 年 2 月に、本製剤の製造販売承認をニプロ㈱が承継し、それに伴い販売名の屋号を「ニプロ」に変更した。

一方透析施設では、血液透析治療におけるバスキュラーアクセス用カテーテル（一時的静脈カテーテル、長期留置型カテーテル）内の血液凝固の防止に、ヘパリンナトリウム 1,000 単位/mL の濃度に調製したヘパリン生食液が使用されてきた。これは同カテーテルが、輸液用の中心静脈カテーテル、末端静脈留置カテーテルに比べて内径が太く、内容積が大きいこと、またカテーテル内に血液を流すことから血栓が付着しやすいという特徴があるためである。ヘパリン生食液は、医療現場においてその都度希釈調製し使用されてきた。このような状況を踏まえ、シリンジ形態にキット化した製剤の開発意義が高いと判断し、ヘパリン Na 透析用カテーテルロック用 1,000 単位/mL シリンジ 5mL 「ニプロ」の開発を企画し、2020 年 2 月に製造販売承認を取得し、同年 6 月に販売を開始した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

本剤は、1つのプラスチック製シリンジ中にあらかじめヘパリンナトリウム 5,000 単位/5mL を充填し、簡易な操作で使用することが出来る、本邦初の透析用カテーテルロック用キット製剤である。本製剤は以下の特性を有する。

- 細菌汚染・異物混入の危険性の軽減
- 調製時の過誤の可能性の軽減
- 調製作業時間・労力負担の軽減
- 調製に必要な器材の削減
- 緊急時の迅速な対応
- 調製者の安全性の確保

II. 名称に関する項目

1. 販売名

- (1) 和名：ヘパリン Na 透析用カテーテルロック用 1,000 単位/mL シリンジ 5mL「ニプロ」
- (2) 洋名：HEPARIN SODIUM CATHETER LOCK FOR DIALYSIS SYRINGES
- (3) 名称の由来：本剤は、透析用カテーテル内の血液凝固防止を目的とし、抗血液凝固薬であるヘパリン Na で静脈内留置ルート内を充填し、血液凝固を防止する方法（ヘパリンロック）に由来する。

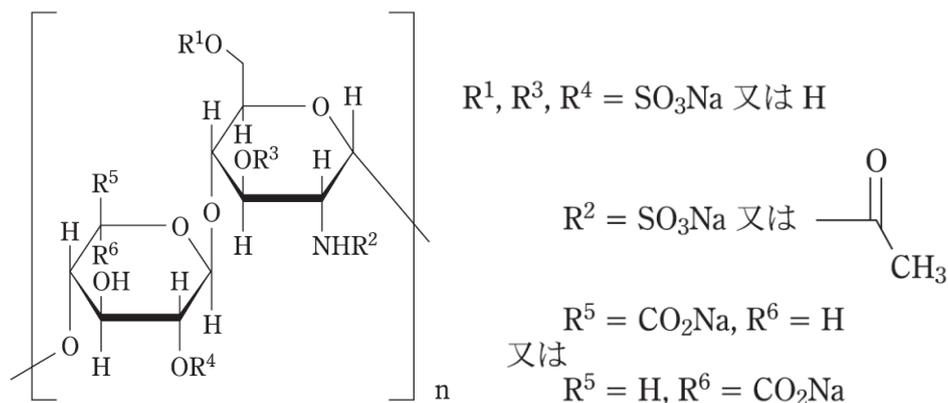
2. 一般名

- (1) 和名（命名法）：ヘパリンナトリウム（JAN）
- (2) 洋名（命名法）：Heparin Sodium（INN）
- (3) ステム：低分子ヘパリンを含むヘパリン誘導体：-parin

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。分子量は 5,000～20,000 くらいの広い分布を示す。このような不均一性のために構造については確定的ではないが、現在までに得られている知識を要約すると次のようになる a,b)。

- (1) ウロン酸とグルコサミンが交互に 1,4 結合している。
- (2) ウロン酸の 70～90% はイズロン酸で、残りがグルクロン酸である。
- (3) グルコサミンのアミノ基の大部分は硫酸化され、一部がアセチル化されている^{c)}。ごく一部が置換されていない。
- (4) 多分すべてのグルクロン酸は β 結合しており、グルコサミンとイズロン酸は α 結合している。
- (5) グルコサミンの C6 位は硫酸エステルとなっている。
- (6) イズロン酸の C2 位が硫酸エステルとなっており、グルクロン酸には硫酸エステルがない。



4. 分子式及び分子量

分子式：該当しない

分子量：ムコ多糖類の硫酸エステルで、分子量は 5,000～20,000 である。

5. 化学名（命名法）

該当しない

6. 慣用名，別名，略号，記号番号

該当しない

7. CAS 登録番号

ヘパリンナトリウム : 9041-08-1

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

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

ヘパリンナトリウム 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

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験* ¹	25℃ 60%RH	ポリプロピレン製シリンジ +ブリスター包装+紙箱	6ヶ月 (実施中)	変化なし
加速試験* ²	40℃ 75%RH	ポリプロピレン製シリンジ +ブリスター包装+紙箱	6ヶ月	変化なし

* 1. 試験項目：性状、pH、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、定量法

* 2. 試験項目：性状、pH、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、定量法、水分損失

3. 有効成分の確認試験法

日本薬局方「ヘパリンナトリウム」の確認法に準ずる。

4. 有効成分の定量法

日本薬局方「ヘパリンナトリウム」の定量法に準ずる。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状

1) 区別: 水性注射剤

2) 含量: 1 シリンジ (5mL) 中、ヘパリンナトリウム (ブタの腸粘膜由来) を
5,000 ヘパリン単位含有

3) 外観及び性状: 無色澄明の液

(2) 溶液及び溶解時の pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等

pH: 6.0~7.5

浸透圧比 (生理食塩液に対する比): 約 1

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

1mL 中 日本薬局方 ヘパリンナトリウム 1,000 単位

(2) 添加物

1mL 中 塩化ナトリウム 9.0mg

クエン酸ナトリウム水和物 0.294mg

水酸化ナトリウム 適量

(3) 電解質の濃度

該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

ヘパリン Na 透析用カテーテルロック用 1,000 単位/mL シリンジ 5mL 「ニプロ」¹⁾

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験* ¹	25℃ 60%RH	ポリプロピレン製シリンジ +ブリスター包装+紙箱	6ヶ月 (実施中)	変化なし
加速試験* ²	40℃ 75%RH	ポリプロピレン製シリンジ +ブリスター包装+紙箱	6ヶ月	変化なし
光安定性試験* ³	D65 ランプ (1,000lx)	ポリプロピレン製シリンジ	120 万 lx ・ hr	変化なし
		ポリプロピレン製シリンジ +ブリスター包装		変化なし
		ポリプロピレン製シリンジ +ブリスター包装+紙箱		変化なし
苛酷試験* ³	60℃ 75%RH	ポリプロピレン製シリンジ +ブリスター包装+紙箱	21 日間	変化なし

* 1. 試験項目：性状、pH、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、定量法

* 2. 試験項目：性状、pH、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、定量法、水分損失

* 3. 試験項目：性状、pH、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、定量法

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日本薬局方「ヘパリンナトリウム」の確認法に準ずる。

10. 製剤中の有効成分の定量法

日本薬局方「ヘパリンナトリウム」の定量法に準ずる。

11. 力価

本剤の力価は、日局ヘパリンナトリウム標準品を基準としたヘパリン単位（日本薬局方単位）で表示される。

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

「Ⅹ. 管理的事項に関する項目」の「4. 薬剤取扱い上の注意点」の項参照

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

静脈内留置ルート内の血液凝固の防止

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

本剤は、透析用カテーテル内の血液凝固防止（ヘパリンロック）の目的以外に使用しないこと。（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）

2. 用法及び用量

静脈内留置ルート内を充填するのに十分な量を注入する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

本剤は、通常 48 時間までを標準とし最長 72 時間までの透析用カテーテル内の血液凝固防止（ヘパリンロック）に用いる。

3. 臨床成績

（1）臨床データパッケージ

該当資料なし

（2）臨床効果

10 単位/mL 製剤及び 100 単位/mL 製剤の臨床試験

中心静脈又は末梢静脈に血管カテーテルを留置している患者を対象に実施した臨床試験における有効率（非閉塞率）は、10 単位/mL 製剤（6 時間までのヘパリンロック）で 96.5%（55 例/57 例）、100 単位/mL 製剤（24 時間までのヘパリンロック）で 93.4%（57 例/61 例）、全体で 94.9%（112 例/118 例）であった²⁾。

1,000 単位/mL 製剤の臨床試験

該当資料なし

（3）臨床薬理試験

該当資料なし

（4）探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

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試験の概要

該当しない

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、ダルテパリンナトリウム、パルナパリンナトリウム、アンチトロンビンⅢ、ダナパロイドナトリウム、アルガトロバン、ガベキサートメシル酸塩、ナファモスタットメシル酸塩

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

血液凝固阻止作用

ヘパリンは血漿蛋白の補助因子（アンチトロンビンⅢ）と協力してプロトロンビンの抗トロンビン活性への転化を阻害する抗プロトロンビン作用³⁾、並びにフィブリノーゲンのフィブリンへの転化を阻害する抗トロンビン作用を有する⁴⁾。また、ヘパリンはアンチトロンビンⅢの活性第Ⅸ因子、活性第ⅩⅠ因子、活性第ⅩⅡ因子、プラスミンなどに対する阻害作用を促進させる⁵⁾。

(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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

<参考>

ヘパリンナトリウム注射液を静脈内投与した場合、投与直後に最高血中濃度に到達する^{b)}。

(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

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

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

該当しない（注射剤のため）

(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

<参考>外国人のデータ

ヒトにおける消失半減期は 1.46 時間である^{a)}。

(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

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^{b)}。

3. 吸収

該当しない（注射剤のため）

4. 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>外国人のデータ

妊婦 7 名にヘパリン 15～50mg を陣痛終盤に静脈内投与し、投与前後の母親及び出生児の臍帯血から採取した血液について、種々の凝固作用を検討した。その結果、母親の血液ではヘパリン投与後に凝血時間が延長したが、出生児の臍帯血ではヘパリン非投与群（n=8）と凝血時間に差は認められなかった。以上の結果から、ヘパリンは胎盤を通過しないと考えられた^{a)}。

（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^{b)}。

（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

5. 代謝

（1）代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考>

ヘパリナーゼ（肝酵素）でヘパリン部分分解型のウロヘパリンに代謝され、尿中に排泄される^{a)}。

（2）代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

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>

尿中代謝物のウロヘパリンは弱い抗トロンビン活性を示す^{a)}。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 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

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

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褥婦、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：heparininduced thrombocytopenia）の既往歴のある患者〔HITがより発現しやすいと考えられる。〕（「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 4）」、「15. その他の注意」の項参照）

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目 1. 効能又は効果」の項参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」の項参照

5. 慎重投与内容とその理由

該当しない

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- 1) 本剤は、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・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並びに輸血及び血液検査の際の血液凝固の防止の目的で投与しないこと。
- 2) 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。
- 3) ヘパリンによる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など適切な処置を行うこと。
- 4) 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はヘパリンー血小板第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。（「8. 副作用（2）重大な副作用と初期症状」の項参照）

7. 相互作用

他の薬剤との相互作用は、可能なすべての組合せについて検討されているわけではない。

（1）併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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ことがある。	機序不明
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 4 mg/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

(1) 副作用の概要

10 単位/mL 製剤及び 100 単位/mL 製剤の治験対象例で安全性が評価された 122 例中臨床検査値異常変動を除く副作用（自他覚症状）は血管痛が 1 例（1%）報告されている。また、122 例中臨床検査値異常変動（発現例数/測定例数）は、プロトロンビン（PT）低下・延長 2%（2/117）、総ビリルビン上昇 1%（1/117）、活性化部分トロンボプラスチン（APTT）延長 1%（1/117）、フィブリンノーゲン上昇 1%（1/117）、ALT（GPT）上昇 1%（1/119）であった。（承認時）

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

(1) ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

ショック、アナフィラキシー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) 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）

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。

(3) 出血（頻度不明）

抗血液凝固療法で 1000 単位/mL のヘパリンナトリウム注射液を投与した場合は、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) その他の副作用

(1) 10 単位/mL 製剤及び 100 単位/mL 製剤の場合

以下のような副作用が知られているので、観察を十分に行い、発現した場合には、適切な処置を行うこと。

種類 \ 頻度	0.1～5%未満
注 射 部 位	血管痛
肝 臓	ALT (GPT) 上昇、総ビリルビン上昇
そ の 他	PT 低下・延長、APTT 延長、フィブリノーゲン上昇

(2) 抗血液凝固療法で 1000 単位/mL のヘパリンナトリウム注射液を投与した場合は、以下のような副作用が知られている。

種類 \ 頻度	頻度不明
過 敏 症 ^{注)}	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 (GOT)、ALT (GPT) の上昇等
長 期 投 与	骨粗鬆症、低アルドステロン症

注) このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患，合併症，重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

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）

6. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

重大な副作用

(1) ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

ショック、アナフィラキシー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。

その他の副作用

(2) 抗血液凝固療法で1000単位/mLのヘパリンナトリウム注射液を投与した場合には、以下のような副作用が知られている。

種類 \ 頻度	頻度不明
過敏症 ^{注)}	そう痒感、蕁麻疹、悪寒、発熱、鼻炎、気管支喘息、流涙等

注) このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9. 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。

10. 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（使用経験がない）。

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児では安全性が確立していない（使用経験が少ない）。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

ヘパリンは血液検査結果に影響を及ぼす可能性があるため、留置している同一ルート又は近傍からの採血を避けること。

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

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ゆるみが生じ、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。

2) 薬剤投与時の注意

- (1) 使用に際しては、ブ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。
- (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。
- (3) 筒先のキャップをゆっくり回転させながら外して、静脈内留置ルート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。
- (4) 治療薬剤とヘパリンが配合不適の場合があるので、静脈内留置ルート内を生理食塩液で十分フラッシングした後、本剤を注入しロックすること。

3) 薬剤投与後の注意

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。

15. その他の注意

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。
（「2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） 原則禁忌 7.」、「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 4）」の項参照）

16. その他

該当しない

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」参照)

該当資料なし

- (2) 副次的薬理試験

該当資料なし

- (3) 安全性薬理試験

該当資料なし

- (4) 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

- (2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

- (3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

- (4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

規制区分 : 生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}
(注意－医師等の処方箋により使用すること)

2. 有効期間又は使用期限

使用期限 : 製造後 3 年 (安定性試験結果に基づく)
(「IV. 製剤に関する項目」の「5. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

取扱い上の注意

1. 外箱開封後は遮光して保存すること。
2. ブリスター包装内は滅菌しているので、使用時まで開封しないこと。
3. 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

(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)

「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目」の「14. 適用上の注意」、「15. その他の注意」の項参照

(3) 調剤時の留意点について

「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目」の「14. 適用上の注意」、「15. その他の注意」の項参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ヘパリン Na 透析用カテーテルロック用 1,000 単位/mL シリンジ 5mL 「ニプロ」 :
中口 (スリップ) タイプ 5mL×10 シリンジ
ロックタイプ 5mL×10 シリンジ

7. 容器の材質

シリンジ : 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

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬 : ヘパリン Na 注 5 千単位/5mL「モチダ」 (持田製薬)
ヘパリン Na 注 1 万単位/10mL「モチダ」 (持田製薬)
ヘパリンナトリウム注 N5 千単位/5mL「AY」 (エイワイファーマ)
ヘパリンナトリウム注 N1 万単位/10mL「AY」 (エイワイファーマ)
ヘパリンナトリウム注 1 万単位/10mL「ニプロ」 (ニプロ)
同効薬 : ヘパリンカルシウム製剤
ダルテパリンナトリウム製剤
パルナパリンナトリウム製剤
ナファモスタットメシル酸塩製剤

9. 国際誕生年月日

該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日 : 2020 年 2 月 17 日
承認番号 : 30200AMX00226

11. 薬価基準収載年月日

2020 年 6 月

12. 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

13. 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

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード (YJコード)	レセプト 電算コード
ヘパリン Na 透析用カテーテ ルロック用 1,000 単位/mL シリンジ 5mL 「ニプロ」 : 中口 (スリップ) タイプ	128111801	3334402P6023	622811101
ヘパリン Na 透析用カテーテ ルロック用 1,000 単位/mL シリンジ 5mL 「ニプロ」 : ロックタイプ	128111801	3334402P6023	622811101

17. 保険給付上の注意

本剤は、診療報酬上の後発医薬品に該当しない。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) ニプロ(株)：安定性試験に関する資料（社内資料）
- 2) 片山寛次ほか：輸液・栄養ジャーナル 24(7), 381(2002)
- 3) Rosenberg, R. D. : Thromb. Diath. Haemorrh. 1975 ; 33 (1) : 51-62
- 4) Rosenberg, R. D. et al. : J. Biol. Chem. 1973 ; 248 (18) : 6490-6505
- 5) Rosenberg, R. D. : Semi. Hematol. 1977 ; 14 (4) : 427-440

2. その他の参考文献

- a) 第十五改正日本薬局方解説書，廣川書店 2006 ; C-3970-C-3976
- b) 日本薬剤師研修センター編：「日本薬局方医薬品情報 JPDI2001」，じほう 2001 ; 1601-1605
- c) Flessa, H. C. et al. : Amer. J. Obstet. Gynecol. 1965 ; 93 (4) : 570-573

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

その他の関連資料

該当資料なし

ニフ.ロ株式会社

大阪市北区本庄西3丁目9番3号