

血液凝固阻止剤

生物由来製品、処方箋医薬品^(注)

日本標準商品分類番号

873334

貯法：室温保存
使用期限：外箱、ラベルに表示
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。

ローヘパ[®] 透析用500単位/mLバイアル10mL

LOWHEPA[®] 500
パルナパリンナトリウム注射液

承認番号	22100AMX00936
薬価収載	2009年9月
販売開始	1996年11月
効能追加	2001年12月
再審査結果	2007年10月

注)注意—医師等の処方箋により使用する

[禁忌](次の患者には投与しないこと)

- (1)パルナパリンナトリウムに対し過敏症状又は過敏症の既往歴のある患者
- (2)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
[使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の(1)参照]

[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)高度な出血症状を有する患者
[出血症状を助長するおそれがある。]
- (2)重篤な肝障害又はその既往歴のある患者
[肝障害を助長するおそれがある。]
- (3)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がより発現しやすいと考えられる。]([その他の注意]の項(3)参照)

[組成・性状]

1. 組成

本剤は健康なブタの腸粘膜由来のヘパリンナトリウムを化学的に分解し、分離・精製して得たパルナパリンナトリウムの製剤で、1瓶(10mL)中下記の成分を含有する。

成分	1瓶(10mL)中
パルナパリンナトリウム	5,000低分子量ヘパリン単位 (抗第Xa因子活性)
添加物	1瓶(10mL)中
塩化ナトリウム	90mg

2. 性状

本剤は無色澄明の液である。

pH	浸透圧比*
5.0~7.0	約1

*生理食塩液に対する比

剤形：水性注射剤

[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]

本剤を直接又は生理食塩液により希釈して投与する。

●出血性病変又は出血傾向を有しない患者の場合

- (1)通常、成人には体外循環開始時、パルナパリンナトリウムとして治療1時間あたり7~13単位/kgを体外循環路内血液に単回投与する。なお、体外循環路内の血液凝固状況に応じ適宜増減する。
- (2)通常、成人には体外循環開始時、パルナパリンナトリウムとして15~20単位/kgを体外循環路内血液に単回投与し、体外循環開始後は毎時6~8単位/kgを抗凝固薬注入ラインより持続注入する。なお、体外循環路内の血液凝固状況に応じ適宜増減する。

●出血性病変又は出血傾向を有する患者の場合

通常、成人には体外循環開始時、パルナパリンナトリウムとして10~15単位/kgを体外循環路内血液に単回投与し、体外循環開始後は毎時6~9単位/kgを抗凝固薬注入ラインより持続注入する。

[使用上の注意]

1. 重要な基本的注意

- (1)本剤の使用にあたっては、観察を十分に行い、出血の増悪がみられた場合には減量又は投与を中止すること。
- (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。

2. 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。抗凝固療法施行中に新たに他剤を併用若しくは休薬する場合には、凝固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。
サリチル酸誘導体 アスピリン等		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。
血小板凝集抑制剤 チクロピジン塩酸塩 ジピリダモール等		
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。
非ステロイド性消炎剤		
糖質副腎皮質ホルモン剤		
デキストラン		
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	本剤の作用が減弱することがある。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
※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。

3. 副作用

効能追加時までの臨床試験における副作用は499例中5例(1.0%)7件に認められている。報告された副作用は、胸部圧迫感2件(0.4%)、点状出血1件(0.2%)、両頬のつっぱり感1件(0.2%)、内シャント閉塞1件(0.2%)、頭痛1件(0.2%)、動悸1件(0.2%)である。¹⁻¹³⁾
使用成績調査における副作用は3120例中22症例(0.7%)24件に認められている。報告された主な副作用は、貧血6件(0.2%)である。(再審査終了時)

(1) 重大な副作用

1) 血小板減少(頻度不明)

本剤投与後にヘパリン起因性血小板減少症(HIT)等の著明な血小板減少があらわれることがある。また、類薬でHITに伴う血栓症の発現が報告されている。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。

※2) ショック、アナフィラキシー(頻度不明)

ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、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) その他の副作用

	頻度不明	0.1~5%未満
血液	鼻出血	点状出血、貧血
過敏症 ^{注1)}	そう痒感、発疹	
皮膚	脱毛*、白斑*、出血性壊死*	
肝臓		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P上昇、LDH上昇
長期投与	骨粗鬆症*、低アルドステロン症*	
その他		胸部圧迫感、両頬のつっぱり感、頭痛、動悸

※ 類薬(ヘパリンナトリウム等)で報告されているが、頻度は不明である。
注1)このような場合には、投与を中止すること。
なお、自発報告によるため、頻度は不明である。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

(2)動物実験(ラット)で、母乳中へ移行することが確認されているので、投与中は授乳を避けさせること。

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない)

7. 過量投与

本剤を過量投与した場合、出血性の合併症を引き起こすことがある。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。プロタミン硫酸塩1.2mgは本剤の100単位の効果を抑制する。(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)

8. 適用上の注意

(1) 調製時

抗ヒスタミン剤は、本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) 投与時

本剤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。

(3) 透析器

本剤は、ヘモファン膜へ吸着することにより、抗凝固活性が低下するおそれがある。〔薬物動態〕の項参照)

9. その他の注意

(1) 類薬との互換性

本剤は未分画ヘパリンや他の低分子量ヘパリンと製造工程、分子量の分布が異なり、同一単位(抗第Xa因子活性)でも他のヘパリン類とは必ずしも互換性がないため、投与量の設定の際には本剤の用法・用量に従うこと。

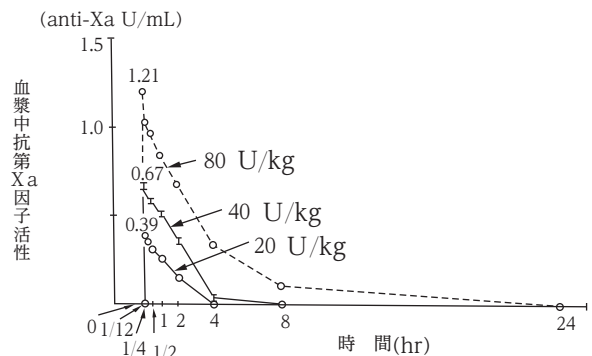
(2)外来透析患者では、穿刺部の止血を確認してから帰宅させること。

(3)ヘパリン起因性血小板減少症(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、重篤な血栓症(脳梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症等)を伴うことがある。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。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。〔原則禁忌〕の項3.参照)

〔薬物動態〕

1. 血中濃度

健康成人男子(17例)に単回静脈内投与して得られた血漿中抗第Xa因子活性は図のとおりであり、用量相関性が認められる。¹⁴⁾



投与量	20U/kg(5例)	40U/kg(6例)	80U/kg(6例)
Cmax(anti-Xa U/mL)	0.39±0.03	0.67±0.07	1.21±0.17
T _{1/2} (min)	84.30±6.00	114.94±18.70	146.42±7.88
AUC(anti-Xa U・min/mL)	49.00±3.10	116.18±18.97	241.92±31.36
CL(mL/min/kg)	0.41±0.02	0.35±0.06	0.34±0.04

(平均値±標準偏差)

U: 単位

血液透析施行中の安定期慢性腎不全患者15例に本剤40~50単位/kg(1時間あたり平均9.95単位/kg、平均4.5時間透析)を単回静脈内投与したとき、血漿中抗第Xa因子活性は投与後1相性に低下した。また、本剤は主に尿中に排泄されるが、腎機能の低下している患者では尿中に排泄されないため抗第Xa因子活性の血漿中からの消失が遅延し、平均44.7単位/kgを投与したときの消失の半減期は健康人(40単位/kgを投与したとき114.94分)に比し約2倍長い246.53±76.97分であった。¹⁾

2. 透析膜への吸着性

ヘパリンを対照とした灌流試験により、本剤の吸着性について抗Xa活性を指標に検討した結果、本剤の抗Xa活性は経時的に低下し、ヘモファン膜に吸着することが示された。

[臨床成績]^{1-9, 12, 13)}

- 出血性病変又は出血傾向を有しない血液透析患者 (単回投与)**
二重盲検比較対照試験を含む総症例328例についての成績概要は次のとおりである。
1回投与量、投与期間は大部分が透析1時間あたり7～13単位/kg、2～4週間(長期投与試験は1年間)である。
- 出血性病変又は出血傾向を有しない血液透析患者 (持続投与)**
44例についての成績概要は次のとおりである。
1回投与量、投与期間は大部分が血液透析開始時15～20単位/kg、透析中毎時6～8単位/kg、1～2週間である。
- 出血性病変又は出血傾向を有する血液透析患者 (持続投与)**
封筒法比較対照試験を含む総症例55例についての成績概要は次のとおりである。
1回投与量、投与期間は大部分が血液透析開始時10～15単位/kg、透析中毎時6～9単位/kg、1～2週間である。
- 出血性病変又は出血傾向を有しない血液透析ろ過、血液ろ過患者 (単回投与)**
18例についての成績概要は次のとおりである。
1回投与量は大部分が治療1時間あたり7～13単位/kg、投与期間は3週間である。
- 出血性病変又は出血傾向を有しない血液透析ろ過、血液ろ過患者 (持続投与)**
19例についての成績概要は次のとおりである。
1回投与量は大部分が治療開始時15～20単位/kg、治療中毎時6～8単位/kg、投与期間は3週間である。
- 出血性病変又は出血傾向を有する血液透析ろ過、血液ろ過患者 (持続投与)**
14例についての成績概要は次のとおりである。
1回投与量、投与期間は大部分が治療開始時10～15単位/kg、治療中毎時6～9単位/kg、1～2週間である。

対象	投与方法	有効例/症例数	有効率
出血性病変又は出血傾向を有しない血液透析患者	単回投与	308/328	94%
出血性病変又は出血傾向を有しない血液透析患者	持続投与	40/44	91%
出血性病変又は出血傾向を有する血液透析患者	持続投与	51/55	93%
出血性病変又は出血傾向を有しない血液透析ろ過、血液ろ過患者	単回投与	16/18	89%
出血性病変又は出血傾向を有しない血液透析ろ過、血液ろ過患者	持続投与	18/19	95%
出血性病変又は出血傾向を有する血液透析ろ過、血液ろ過患者	持続投与	13/14	93%

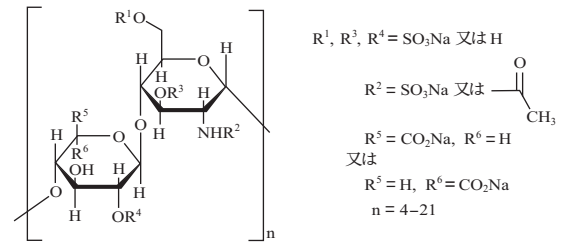
[薬効薬理]

- 血液凝固阻止作用¹⁵⁾**
イヌ血液透析モデルにおいて本剤を開始時に単回静脈内投与すると同一抗第Xa因子活性のヘパリンナトリウムよりも長時間、血液凝固阻止作用を示す。このとき、血漿中抗第Xa因子活性の半減期はヘパリンナトリウムの1.5倍であり、活性部分トロンボプラスチン時間(APTT)の延長はヘパリンナトリウムに比して軽度である。また、開始時に単回静脈内投与した後、透析施行中持続注入すると著明なAPTTの延長を伴わずにヘパリンナトリウムと同様の血液凝固阻止作用を発揮する。
- 作用機序¹⁶⁾**
本剤の抗凝固作用はヘパリンナトリウムと同様アンチトロンビンⅢ(ATⅢ)を介する間接作用である。本剤はATⅢの活性型血液凝固第X因子(Xa)、トロンビンの結合反応を促進するが、ヘパリンナトリウムに比して、よりXaへの選択性が高いことが示唆されている。

[有効成分に関する理化学的知見]

一般名：パルナパリンナトリウム(Parnaparin Sodium)

構造式：



本質：健康なブタの腸粘膜から得たヘパリンナトリウムを過酸化水素及び酢酸第二銅を用いて分解して得た低分子ヘパリンナトリウムで質量平均分子量は4,500～6,500である。硫酸エステル化の度合は、二糖類あたり2.0～2.4である。

性状：白色～微黄色の粉末である。
水に極めて溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。
吸湿性である。

[包装]

5,000低分子量ヘパリン単位 10mL×10瓶

[主要文献]

- 越川昭三 他：腎と透析, 29, 817, 1990
- 越川昭三 他：薬理と治療, 19, 2355, 1991
- 越川昭三 他：薬理と治療, 19, 3683, 1991
- 越川昭三 他：薬理と治療, 19, 3711, 1991
- 越川昭三 他：臨床評価, 19, 491, 1991
- 越川昭三 他：臨床評価, 19, 541, 1991
- 吉本 忍 他：臨床透析, 7, 1301, 1991
- 赤垣洋二 他：腎と透析, 32, 119, 1992
- 越川昭三 他：腎と透析, 32, 319, 1992
- 越川昭三 他：薬理と治療, 19, 4695, 1991
- 高須昭彦 他：薬理と治療, 19, 4259, 1991
- エイワイファーマ(株)：社内資料(一般臨床試験(非出血性))
- エイワイファーマ(株)：社内資料(一般臨床試験(出血性))
- 風間睦美 他：臨床評価, 18, 71, 1990
- 金森直明 他：薬理と治療, 18, 2187, 1990
- Sugiyama, T., et al.: IYAKUHIN KENKYU, 24, 1061, 1993

[文献請求先]

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

株式会社 陽進堂 お客様相談室
東京都中央区日本橋浜町二丁目31番1号
☎ 0120-647-734

製造販売元

エイワイファーマ株式会社
東京都中央区日本橋浜町二丁目31番1号

販売元

株式会社 陽進堂
富山県富山市婦中町萩島3697番地8号