

血液凝固阻止剤

生物由来製品・処方箋医薬品※

日本標準商品分類番号

873334

ヘパリンCa皮下注1万単位/0.4mL「サワイ」

HEPARIN Ca

ヘパリンカルシウム注射液

貯法：遮光室温保存
使用期限：外箱等に表示
注意：「取扱い上の注意」の項参照

承認番号	22700AMX00731000
薬価収載	2015年12月
販売開始	2016年1月

※注意—医師等の処方箋により使用すること

【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おそれがある。]
- 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2)参照)

【組成・性状】

品名	ヘパリンCa皮下注1万単位/0.4mL「サワイ」
有効成分・含量	1バイアル(0.4mL)中 日局ヘパリンカルシウム10,000ヘパリン単位 備考：ブタの腸粘膜由来
添加物	pH調節剤(水酸化カルシウム、塩酸) 適量
剤形・性状	無色～淡黄色澄明な注射液
pH	6.0～7.5
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約0.2

本剤には防腐剤は一切使用していない。

【効能・効果】

汎発性血管内血液凝固症候群の治療

血栓塞栓症(静脈血栓症、心筋梗塞症、肺塞栓症、脳塞栓症、四肢動脈血栓塞栓症、手術中・術後の血栓塞栓症等)の治療及び予防

【用法・用量】

本剤は通常下記の各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。

初回に15,000～20,000単位、続いて維持量として1回10,000～15,000単位を1日2回、12時間間隔で皮下注射する。

手術後又は心筋梗塞等に続発する静脈血栓症の予防には、5,000単位を12時間ごとに7～10日間皮下注射する。

【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こと。
- 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。「その他の注意」の項2)参照)
- 6) 在宅自己注射を行う場合は、患者に投与方法及び安全な廃棄方法の指導を行うこと。
 - (1)自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な場合には、直ちに自己投与を中止させるなど適切な処置を行うこと。「副作用」の項参照)
 - (2)使用済みの注射針あるいは注射器を再使用しないように患者に注意を促すこと。
 - (3)全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。同時に、使用済みの針及び注射器を廃棄する容器を提供することが望ましい。
 - (4)在宅自己注射を行う前に、本剤の「在宅自己注射説明書」を必ず読むよう指導すること。

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 ジピリダモール 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。
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。

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(頻度不明)

- (1) **ショック、アナフィラキシー**：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) **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

下記の副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	頻度不明
過敏症 ^(注)	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 ²⁾	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇
長期投与	骨粗鬆症、低アルドステロン症
投与部位	発赤、紅斑、腫脹、硬結、痒痒感、局所の疼痛性血腫等

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

- 1) 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)ので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。
- 2) ヘパリン自己注射を行った血栓性素因を持つ妊婦317例を対象とした後ろ向き調査において、AST(GOT)・ALT(GPT)上昇13.2%、注射部位痒痒感10.1%、注射部位腫脹3.8%、刺入部位以外の出血1.3%、刺入部位出血0.3%、骨量減少0.3%が認められたことが報告されている。³⁾自己注射を行う場合は適切な指導のもと慎重に投与すること。〔「重要な基本的注意」の項6)参照〕

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(使用経験が少ない)。

7. 適用上の注意

- 1) **投与経路**：静脈内及び筋肉内に注射しないこと。
- 2) **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⁴⁾ので、混注は避けること。

8. その他の注意

- 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。
- 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。

【薬物動態】

健康成人にヘパリンCa皮下注「サワイ」を250単位/kg腹部に皮下注射した場合、血漿中ヘパリン濃度は4時間後に最高に達し、12時間後にも認められ、24時間後には前値に復した。⁵⁾

【薬効薬理】

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。⁶⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ヘパリンカルシウム (Heparin Calcium)

性状：ヘパリンカルシウムは白色～帯灰褐色の粉末又は粒である。水に溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。吸湿性である。

【取扱い上の注意】

- ・取扱い上の注意
バイアル開封後の使用は1回限りとし、使用後の残液は廃棄すること。
- ・安定性試験
バイアルに充てんしたものをを用いた長期保存試験(25℃60%RH、2年間)の結果、通常の市場流通下において2年間安定であることが確認された。⁷⁾

【包 装】

10バイアル

【主要文献及び文献請求先】

- ・主要文献
 - 1) Thomas, D. et al., Chest **102**, 1578(1992).
 - 2) 街稔他, 日本腎臓学会誌 **29**, 1491(1987).
 - 3) 齋藤滋他, 日本産婦人科・新生児血液学会誌 **21**(1), 9(2011).
 - 4) Nelson, R. M. et al., Surg. Forum **9**, 146(1959).
 - 5) 沢井製薬(株)社内資料[薬物動態に関する資料]
 - 6) 第十六改正日本薬局方解説書, 廣川書店, 2011, C-4472.
 - 7) 沢井製薬(株)社内資料[安定性試験]
- ・文献請求先 [主要文献(社内資料を含む)は下記にご請求下さい]
沢井製薬株式会社 医薬品情報センター
〒532-0003 大阪市淀川区宮原5丁目2-30
TEL : 0120-381-999 FAX : 06-6394-7355

製造販売元
沢井製薬株式会社
大阪市淀川区宮原5丁目2-30

D02 A151202

A

