

** 2009年10月改訂(第10版)D11
* 2007年10月改訂

血液凝固阻止剤
ヘパリンロック液



生物由来製品
処方せん医薬品^{注)}

- ** **ヘパリンNaロック用10**単位/mL シリンジ**5**mL「タナベ」
- ** **ヘパリンNaロック用10**単位/mL シリンジ**10**mL「タナベ」
- ** **ヘパリンNaロック用100**単位/mL シリンジ**5**mL「タナベ」
- ** **ヘパリンNaロック用100**単位/mL シリンジ**10**mL「タナベ」
- ** Heparin Na LOCK 10units/mL SYRINGE **5**mL, SYRINGE **10**mL
- ** Heparin Na LOCK 100units/mL SYRINGE **5**mL, SYRINGE **10**mL

ヘパリンナトリウム製剤

	10単位/mLシリンジ製剤		100単位/mLシリンジ製剤	
	5mL	10mL	5mL	10mL
** 承認番号	22100AMX01677	22100AMX01656	22100AMX01678	22100AMX01679
** 薬価収載	2009年9月	2009年9月	2009年9月	2009年9月
販売開始	2002年6月	2002年6月	2002年6月	2002年6月

貯 法：遮光保存，室温保存
使用期限：外箱及びラベルに表示の使用期限内に使用すること
注)注意—医師等の処方せん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がより発現しやすいと考えられる.](「重要な基本的注意」の項(4)，「その他の注意」の項参照)

【組成・性状】

本剤はヘパリンナトリウムの注射液をシリンジに充填したキット製剤で下記成分を含有する。

		10単位/mLシリンジ製剤		100単位/mLシリンジ製剤	
		5mL	10mL	5mL	10mL
有効成分(1mL中)	日局ヘパリンナトリウム	10ヘパリン単位		100ヘパリン単位	
添加物(1mL中)	塩化ナトリウム クエン酸ナトリウム 水酸化ナトリウム	9.0mg 0.294mg 適量		9.0mg 0.294mg 適量	
性状・剤形	無色澄明・液				
pH	6.0～7.5				
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)				
備考	ヘパリンナトリウムはブタの小腸粘膜に由来する。				

【効能・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＞

静脈内留置ルート内の血液凝固防止(ヘパリンロック)の目的以外に使用しないこと。(「重要な基本的注意」の項参照)

【用法・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＞

10単位/mL製剤は通常6時間までの，100単位/mL製剤は12時間までを標準とし最長24時間までの静脈内留置ルート内の血液凝固防止(ヘパリンロック)に用いる。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は静脈内留置ルート内の血液凝固防止(ヘパリンロック)の目的に使用する濃度の製剤であり，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—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」の項参照)

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。

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おそれがある。	機序不明

3. 副作用

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)、フィブリノーゲン上昇1%(1/117)、ALT(GPT)上昇1%(1/119)であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状(いずれも頻度不明)：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) 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1,000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。

(2) その他の副作用

- 1) 本剤の投与により、以下のような副作用があらわれることがあるので、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1,000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)}		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		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. 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。(使用経験がない。)

6. 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。)

7. 適用上の注意

- (1) 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、本剤使用前後の抗ヒスタミン剤の投与は避けること。
- (2) 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) 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。
- (4) 使用後の残液は、同一患者であっても決して使用しないこと。

8. 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。「(原則禁忌)の項(7)」、「重要な基本的注意」の項(4)参照

【臨床成績】

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¹⁾。

【薬効薬理】

ヒト及びウサギ全血を用い、ヘパリンナトリウムによる血液凝固阻止作用の動物種差について検討した結果、ウサギはヒトの約1/3であった(*in vitro*)²⁾。また、ウサギ中心静脈及び末梢静脈留置カテーテルにおいて、ヘパリンロック時のヘパリンナトリウム濃度と血液凝固阻止作用を検討した結果、ヘパリンナトリウム濃

度が30単位/mL(ヒトで10単位/mLに相当)では6時間後、300単位/mL(ヒトで100単位/mLに相当)では24時間後までは血栓の形成は軽度あるいは形成されず、血液凝固阻止作用が認められた³⁻⁷⁾。

〈作用機序〉

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トロンビンへの転化を阻害する抗プロトロンビン作用⁸⁾、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⁹⁾。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¹⁰⁾。

【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, Heparin Sodium (JAN)
分子量：ヘパリンナトリウムはムコ多糖類の硫酸エステルで、分子量は5,000～20,000である。
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】

- (1) プリスター包装は使用直前まで開封しないこと。使用に際しては、開封口からゆっくり開けること。
- (2) シリンジが破損するおそれがあるため、強い衝撃を避けること。
- (3) プリスター包装から取り出す際、プランジャーを持って無理に引き出さないこと。〔ガスケットが変形し、薬液が漏出するおそれがある。〕
- (4) 薬液が漏れている場合や、薬液に混濁や浮遊物等の異常が認められるときは使用しないこと。
- (5) シリンジに破損等の異常が認められるときは使用しないこと。
- (6) シリンジ先端のキャップを外した後、シリンジ先端部に触れないこと。
- (7) 開封後の使用は一回限りとし、使用後の残液は容器とともに速やかに廃棄すること。
- (8) シリンジの再滅菌・再使用はしないこと。

【包装】

ヘパリンNaロック用10単位/mL シリンジ 5 mL「タナベ」：10筒
ヘパリンNaロック用10単位/mL シリンジ10mL「タナベ」：10筒
ヘパリンNaロック用100単位/mL シリンジ 5 mL「タナベ」：10筒
ヘパリンNaロック用100単位/mL シリンジ10mL「タナベ」：10筒

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) 片山寛次 他：輸液・栄養ジャーナル 2002; 24(7): 381-390
- 2) 田辺三菱製薬㈱：ヘパリンナトリウムの薬効薬理に関する資料1(社内資料)
- 3) 田辺三菱製薬㈱：ヘパリンナトリウムの薬効薬理に関する資料2(社内資料)
- 4) 田辺三菱製薬㈱：ヘパリンナトリウムの薬効薬理に関する資料3(社内資料)

- 5) 田辺三菱製薬㈱：ヘパリンナトリウムの薬効薬理に関する資料4(社内資料)
- 6) 田辺三菱製薬㈱：ヘパリンナトリウムの薬効薬理に関する資料5(社内資料)
- 7) 田辺三菱製薬㈱：ヘパリンナトリウムの薬効薬理に関する資料6(社内資料)
- 8) Rosenberg, R. D. : Thromb. Diath. Haemorrh. 1975; 33(1): 51-62
- 9) Rosenberg, R. D. and Damus, P. S. : J. Biol. Chem. 1973; 248(18): 6490-6505
- 10) Rosenberg, R. D. : Semi. Hematol. 1977; 14(4): 427-440

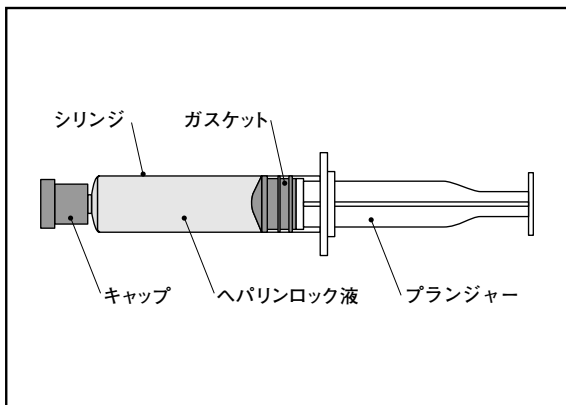
** 2. 文献請求先

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。

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区北浜2-6-18
電話 0120-753-280

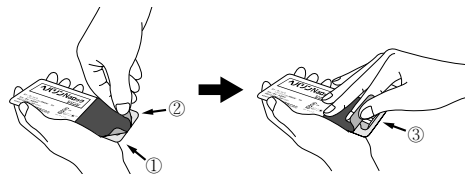


〈製品仕様 (構成と各部の名称)〉

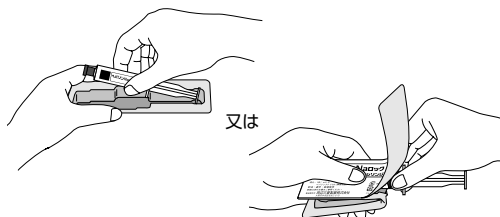


〈操作方法〉

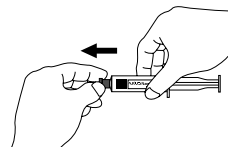
1. プリスター包装を開封する。
2つの“開封口” (下図①, ②)から側面全体(下図③)を開封し、シールをゆっくり剥がしながら開封する。
注意：プリスター包装は使用直前まで開封しないこと。



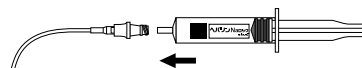
2. シリンジを取り出す。
注意：プランジャーを持って無理に引き出さないこと。
(ガスケットが変形して薬液が漏出するおそれがある。)



3. シリンジ先端のゴムキャップを外す。
注意：キャップを外した後、シリンジ先端部に触れないこと。



4. シリンジ内の空気を除去後*, カテーテル又はエクステンションチューブに接続し、薬液を注入する。
注意：
・接続部は、必要に応じてアルコール綿で清拭消毒すること。
・プランジャーは回さないこと。(外れるおそれがある。)



- ※輸液ルート内のエア抜きをする場合
シリンジ内の空気を抜かず接続し、ルート内のエア抜きをした後、シリンジ内の空気をプランジャー側に寄せて、薬液を注入する方法もある。

