

事務連絡
平成20年5月2日

日本消化器外科学会 御中

厚生労働省医薬食品局安全対策課
監視指導・麻薬対策課

ヘパリンナトリウム製剤の自主回収（クラスⅠ）について

ヘパリンナトリウム製剤の自主回収（クラスⅠ）にあたって、5月2日付けで別添のとおり公表しましたのでお知らせします。

なお、当該自主回収にあたり、同日付けで扶桑薬品工業株式会社に対して、自主回収に伴う医療関係者への情報提供等にあたって、下記1及び2に留意して適切な情報提供を行うよう指示するとともに、下記3のとおり、副作用の発現状況について、速やかに報告するよう指示していることを申し添えます。

記

- 1 今回の自主回収（クラスⅠ）の対象ロットの範囲、自主回収の理由等について、正確な情報提供を行うこと。
- 2 医療関係者に対し、代替品のヘパリンナトリウム製剤等の使用に当たっては、4月28日付け事務連絡の記に示すとおり（*）、引き続きショック等の副作用に十分注意すること等の情報提供を行うこと。
- 3 今回の自主回収（クラスⅠ）の対象となったヘパリンナトリウム製剤を使用した患者について、軽微なものも含めた血圧低下や意識低下などのアナフィラキシー様症状等の副作用の発現状況を、関係医療機関に聞き取り調査を行い、発現の件数及び発現傾向を含め、その結果を速やかに報告すること。

* 4月28日付け事務連絡（抜粋）

1. ヘパリンナトリウム製剤等の添付文書の重大な副作用に記載されているショック等の副作用に十分注意の上使用することとし、使用中及び使用直後は、血圧低下や意識低下などのアナフィラキシー様症状の徴候が見られないか患者を慎重に観察すること。
2. 米国の副作用報告の大部分は、高用量（5,000～50,000単位）のボラス投与（迅速な作用を期待して静脈内に高用量の薬物を短い時間で投与する方法）によるものとされていることから、ヘパリンナトリウム製剤等を使用する際は、投与量、投与速度について留意すること。

(参考配布)

別添

平成20年5月2日

厚生労働省担当者 殿

(照会先)

厚生労働省医薬食品局

監視指導・麻薬対策課

山本、風間 (内線2760、2765)

(03)3595-2436 (ダイヤルイン)

安全対策課

倉持、鬼山 (内線2755、2753)

(03)3595-2435 (ダイヤルイン)

医薬品 (ヘパリンナトリウム) の自主回収について

(クラス I)

本日午後4時頃、大阪府より、別添のとおり扶桑薬品工業株式会社が医薬品の自主回収に着手し、大阪化学工業記者クラブ及び道修町薬業記者クラブにおいて投げ込み発表を行った旨の連絡がありましたのでお知らせいたします。

事 務 連 絡
平成20年5月2日

厚生労働省医薬食品局
監視指導・麻薬対策課品質指導係長 様

大阪府健康福祉部薬務課長

自主回収に係る報道発表について

今般、下記の製造販売業者が、大阪化学工業記者クラブ及び道修町薬業記者クラブを通じて報道発表を行いましたので、情報提供いたします。

記

1 製造販売業者

所在地：大阪府大阪市城東区森之宮2-3-11
名称：扶桑薬品工業株式会社
業種：第1種医薬品製造販売業
業許可番号：27A1X00039

2 添付書類

報道発表資料の写し

担当者

大阪府健康福祉部薬務課
医薬品生産グループ
寺本・岩本

TEL 06-6941-0351(内線 4554)

FAX 06-6944-6701

平成20年5月2日

報道機関 各位



扶桑薬品工業株式会社

大阪府城東区森之宮二丁目3番11号

血液凝固阻止剤「ヘパリンナトリウム製剤」の自主回収（クラスI）のお知らせ

この度、扶桑薬品工業株式会社で製造販売する血液凝固阻止剤「ヘパリンナトリウム製剤」の下記製品につきまして自主回収を開始させていただくことになりました。

当該回収対象ロットの出荷にあたっては、下記製品の製造に使用した原薬のヘパリンナトリウム（精製ヘパリン）について、米国FDAが公表した試験検査法により、¹H-NMR（核磁気共鳴スペクトル測定法）及びCE（キャピラリー電気泳動法）を実施し、不純物の存在を示すピークが認められないと判断していました。その後、4月22日の平成20年度第1回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会の結果及び4月28日付け厚生労働省医薬食品局安全対策課監視指導・麻薬対策課事務連絡を踏まえ、改めて¹H-NMR検査結果について詳細に評価を行ったところ、原薬に不純物（高度に硫酸化されたコンドロイチン硫酸）が微量（約0.2%）混入していることが確認されたため、回収することに致しました。

当該回収対象ロットについては、出荷後、これまでのところ、納入先の医療機関において副作用報告の増加等は認められておらず、健康被害等の報告も受けておりません。また、米国で副作用報告の急増が認められた製剤の原薬においては、5～20%の不純物の混入が認められたとされていることと比べ、不純物の混入は微量（約0.2%）です。

記

対象品：

ヘパリンナトリウム注「フソー」(日本薬局方ヘパリンナトリウム注射液)

ヘパリンNa透析用 200 単位/mL シリンジ 20mL 「フソー」

ヘパリンNa透析用 250 単位/mL シリンジ 20mL 「フソー」

自主回収の対象製品及び製造番号						
品名	ヘパリンナトリウム注「フソー」(日本薬局方ヘパリンナトリウム注射液)					
規格	10,000単位(10mL)		50,000単位(50mL)		100,000単位(100mL)	
製造番号	08C13C		08C21N		08C14N	
	08C25C		08C25N		08C24N	
					08C26N	
自主回収の対象製品及び製造番号						
品名	ヘパリンNa透析用200単位/mLシリンジ20mL「フソー」			ヘパリンNa透析用250単位/mLシリンジ20mL「フソー」		
規格	200単位/mL(4,000単位/20mL)			250単位/mL(5,000単位/20mL)		
製造番号	80307A	80316A		80305A	80314A	
	80308A	80403A		80306A	80401A	
	80311A	80404A		80309A	80402A	
	80312A	80407A		80310A	80405A	
	80315A			80313A	80406A	

資料作成日	平成20年5月1日
	医薬品
クラス分類	クラス I
一般名	ヘパリンナトリウム
製造販売業者等名称	扶桑薬品工業株式会社
回収理由	上記の通り
危惧される具体的な健康被害	<p>米国では、アレルギー反応等の副作用報告の急増が認められたヘパリンナトリウム製剤においては、原料に用いられた精製ヘパリンに不純物(高度に硫酸化されたコンドロイチン硫酸)の混入が認められたことが報告されておりますが、当該回収対象ロットについては、出荷後、これまでのところ、納入先の医療機関において副作用報告の増加等は認められておらず、健康被害等の報告も受けておりません。なお、ショック、アナフィラキシー様症状等は、ヘパリンナトリウム製剤の副作用として、添付文書の使用上の注意に記載されています。</p> <p>米国における副作用は、主としてボラス投与を受けた患者において報告されています。(注2:ボラス投与:迅速な作用を期待して、静脈内に高用量の薬物を短い時間で投与する方法。5,000~50,000単位のヘパリンを数分で投与する。)また、不純物(高度に硫酸化されたコンドロイチン硫酸)と副作用との関係は現在米国において基礎試験等により確認中です。</p> <p>また、米国で副作用報告の急増が認められた製剤の原薬においては、5~20%の不純物の混入が認められたとされていることと比べ、不純物の混入は微量です。</p>
回収開始年月日	平成20年5月2日
主な効能効果	血液体外循環時の血液凝固防止
連絡先	電話番号 06-6969-1136 FAX 06-6969-3139
担当者	信頼性保証本部 品質保証責任者 松浦 伸雄 安全管理責任者 原 伸哉

[3月8日より実施している自主回収対象品について]

当社では、3月8日より、米国内において重篤なアレルギー反応等の副作用報告の急増が報告された海外他社製品と、使用する原薬の製造所が同一のヘパリンナトリウム製剤について、副作用報告の増加等は確認されていないものの、米国における副作用報告急増の原因等は明らかでない状況を踏まえ、予防的安全確保措置として、当社製品の自主回収(クラスII)を行っていたところです。

しかし、3月8日より実施してきた自主回収対象品(クラスII)については、4月22日の平成20年度第1回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会の結果及び4月28日付け厚生労働省医薬食品局安全対策課監視指導・麻薬対策課事務連絡を踏まえ、

- ・使用する原薬について、再度、詳細に評価した検査結果においても、不純物の混入が確認されなかったこと。
- ・現在に至るまで、アレルギー等の副作用報告の増加は認められないこと。
- ・原材料の品質管理を含め、適切な品質管理及び製造管理の下で製造業務が行われていること。

について、確認しております。つきましては、今回の不純物が検出されたロットの自主回収(クラスI)に伴い、希望される医療機関等には、3月8日より実施して

いる自主回収対象品（クラスⅡ）を代替品として供給させていただきます。

なお、3月8日より実施している自主回収（クラスⅡ）については、別途、自主回収（クラスⅡ）を中止する手続きを行い、今後、通常の供給を再開することを予定しております。

また、代替品のヘパリンナトリウム製剤等の使用に当たっては、医療機関等に対して、以下の点にご注意いただけますよう情報提供をいたします。

- ア. ヘパリンナトリウム製剤等の添付文書の重大な副作用に記載されているショック等の副作用に十分注意の上使用することとし、使用中及び使用直後は、血圧低下や意識低下などのアナフィラキシー様症状の徴候が見られないか患者を慎重に観察すること。
- イ. 米国の副作用報告の大部分は、高用量（5,000～50,000単位）のボラス投与（迅速な作用を期待して静脈内に高用量の薬物を短い時間で投与する方法）によるものとされていることから、ヘパリンナトリウム製剤等を使用する際は、投与量、投与速度について留意すること。

以上

貯 法：室温・遮光保存
使用期限：容器、外箱に表示の使用
期限内に使用すること
注 意：「取扱い上の注意」の項参照
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

日本薬局方

	10mL	50mL	100mL
承認番号	(61AM)2259		
薬価収載	1971年8月	1971年8月	1971年8月
販売開始	2002年7月	1976年11月	1977年7月
再評価結果	1980年8月		

ヘパリンナトリウム注射液

Heparin Sodium Injection

【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、咯血、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中健康な食用獣(ブタ)の腸粘膜から得たヘパリンナトリウム1,000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。添加物としてベンジルアルコール10mg/mL、塩化ナトリウム、pH調節剤を含有する。

2. 製剤の性状

本剤はバイアル入りの無色～淡黄色澄明の水溶性注射液である。
pH: 5.5～8.0
浸透圧比: 1.3～1.6

【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、心筋硬塞症、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
- ◇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
- ◇血管カテーテル挿入時の血液凝固の防止
- ◇輸血及び血液検査の際の血液凝固の防止

【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。
静脈内点滴注射法
10,000～30,000単位を5%ブドウ糖注射液、生理食塩液、リ

ンゲル液1,000mLで希釈し、最初1分間30滴前後の速度で、続いて全血凝固時間又はWBAPTTが投与前の2～3倍になれば1分間20滴前後の速度で、静脈内に点滴注射する。

静脈内間歇注射法

1回5,000～10,000単位を4～8時間毎に静脈内注射する。注射開始3時間後から、2～4時間毎に全血凝固時間又はWBAPTTを測定し、投与前の2～3倍になるようにコントロールする。

皮下注射・筋肉内注射法

1回5,000単位を4時間毎に皮下注射又は筋肉内注射する。なお、筋肉内注射にあたっては、組織・神経などへの影響をさけるため、下記の点に配慮すること。

- 1)神経走行部位をさけるよう注意すること。
- 2)繰返し注射する場合には、注射部位をかえ、たとえば左右交互に注射するなど行うこと。
- ・なお、乳・幼・小児には連用しないことが望ましい。
- 3)注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

体外循環時(血液透析・人工心肺)における使用法

- (1)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時間当たり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時間当たり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。
 - (2)術式・方法によって多少異なるが、人工心肺灌流時には、150～300単位/kgを投与し、更に体外循環時間の延長とともに必要に応じて適宜追加する。体外循環後は、術後出血を防止し、ヘパリンの作用を中和するためにプロタミン硫酸塩を用いる。
- 輸血及び血液検査の際の血液凝固防止法
輸血の際の血液凝固の防止には、通常血液100mLに対して400～500単位を用いる。
血液検査の際の血液凝固の防止にもほぼ同様に、血液20～30mLに対して100単位を用いる。

【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	本剤の作用が减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

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。

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)^{4,5)}、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)^{4,6)}であるが、いずれの作用にもheparin cofactorが必要とされている^{5,6)}。

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】

ゴム栓への針刺は、ゴム栓面に垂直に、ゆっくりと行うこと。斜めに刺すと、ゴム片 (コア) が薬液中に混入するおそれがある

【包装】

10,000単位	10mL	10瓶
50,000単位	50mL	10瓶
100,000単位	100mL	10瓶

【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)
- ※[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

DK-912-912A



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

キット製剤

注意: 「取扱い上の注意」の項参照
生物由来製品
指定医薬品
処方せん医薬品

血液凝固阻止剤

(注意-医師等の処方せん
により使用すること)

- ※ヘパリンNa透析用150単位/mLシリンジ20mL「フソー」
- ヘパリンNa透析用200単位/mLシリンジ20mL「フソー」
- ヘパリンNa透析用250単位/mLシリンジ20mL「フソー」

	150単位/mL	200単位/mL	250単位/mL
承認番号	21900AMX00531	21800AMZ10232	21800AMZ10231
薬価収載	2007年7月	2006年7月	2006年7月
販売開始	2007年7月	2006年7月	2006年7月

Heparin Sodium 150 Units/mL, 200 Units/mL & 250 Units/mL Syringe 20mL "Fuso" for Dialysis

【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が発現しやすいと考えられる。] (「重要な基本的注意」の項(6), 「その他の注意」の項(3)参照)

【組成・性状】※

1. 組成

ヘパリンNa透析用150単位/mLシリンジ20mL「フソー」は1シリンジ(20mL)中健康な食用獣(ブタ)の腸粘膜から得たヘパリンナトリウム3,000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。

ヘパリンNa透析用200単位/mLシリンジ20mL「フソー」は1シリンジ(20mL)中健康な食用獣(ブタ)の腸粘膜から得たヘパリンナトリウム4,000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。

ヘパリンNa透析用250単位/mLシリンジ20mL「フソー」は1シリンジ(20mL)中健康な食用獣(ブタ)の腸粘膜から得たヘパリンナトリウム5,000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

ヘパリンNa透析用150単位/mLシリンジ20mL「フソー」, ヘパリンNa透析用200単位/mLシリンジ20mL「フソー」及びヘパリンNa透析用250単位/mLシリンジ20mL「フソー」はシリンジ(ポリプロピレン製注射筒)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】

血液透析の体外循環装置使用時の血液凝固の防止

【用法・用量】

本剤は通常下記の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。

体外循環時(血液透析)における使用法

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時間当たり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, 1時間当たり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)本剤は血液透析の体外循環装置使用時の血液凝固防止の目的に使用する製剤であり, 汎発性血管内血液凝固症候群(DIC)の治療, 血栓塞栓症の治療及び予防, 血液透析以外の体外循環装置使用時の血液凝固の防止, 血管カテーテル挿入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に行いつつ使用すること。
- (3)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。



(4)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。

(5)本剤の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こと。(特に血液透析、人工心臓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。)

※(6)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。抗凝固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。
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。
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。

- 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 ²⁾	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 ²⁾
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. 小児等への投与

小児等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)プリスター包装開封後は速やかに使用し、残液は決して使用しないこと。
- (2)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、本剤使用前の抗ヒスタミン剤の投与は避けること。
- (3)投与前：投与に際しては、感染に対する配慮をすること(必要に応じてエタノール綿等で清拭すること)。

(4)投与方法：

シリンジポンプを用いて投与する場合は、下記の点に注意すること。

- 1)シリンジポンプをセットする際、本剤が使用可能な設定であることを必ず確認するとともにシリンジポンプ等の取扱説明書に従って投与すること。

※2)本シリンジをシリンジポンプに装着する際は、ガasketとプランジャーに緩み・ガタつきがないことを確認すること。[使用中にプランジャーが外れた場合にサイフォニング(自然落下による急速注入)や逆流が起こるおそれがある。]

- 3)シリンジポンプの送り機構(スライダー)のフックに確実にセットすること。[正しくセットされていない場合にサイフォニングや逆流が起こるおそれがある。]

- 4)本シリンジは、抗凝固薬注入ラインが血液ポンプの下流に設置された血液回路に用いること。[血液回路の閉塞などにより極端な陰圧が発生した場合、ガasketがプランジャーから外れたりシリンジポンプの送り機構(スライダー)のフックからプランジャーが外れ、本剤が急速注入されるおそれがある。]

8. 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(6)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³⁾。

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)^{4,5)}、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)^{4,6)}であるが、いずれの作用にもheparin cofactorが必要とされている^{5,6)}。

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³⁾。

【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】

- (1) 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。
- ※(2) プリスター包装は使用時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、パレル部分を持って取り出すこと。プランジャーを持って取り出すとガスケットとプランジャーに緩み・ガタつき・外れが生じたり又は薬液が漏出するおそれがある。
- (3) プリスター包装及びシリンジに破損等の異常が認められた場合は使用しないこと。
- (4) 薬液の漏出又は混濁などが認められた場合は使用しないこと。
- (5) シリンジ先端のキャップを外す際、パレル部分をしっかりと持ち、キャップを外すこと。その際ルーア先端部に触れないこと。
- ※(6) シリンジキャップを外す操作やエア抜き操作などの際、プランジャーを回転させないこと (反時計回りに回転させると接続に緩みが生じ、ガスケットからプランジャーが外れるおそれがある。)
- (7) 注射針等を接続する場合は誤刺に注意し、しっかりと固定すること。
- (8) 薬液注入前後ともプランジャーを引かないこと。
- (9) 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。
- (10) シリンジの再滅菌・再使用はしないこと。

※◇安定性試験

150単位/mL製剤の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⁹⁾。

200単位/mL製剤及び250単位/mL製剤の直接容器包装を用いた長期保存試験 (25℃, 相対湿度60%, 37ヵ月) の結果、試験項目はいずれも規格範囲内であった^{7,8)}。

【包装】※

150単位/mL (3,000単位/20mL) 20mL 10シリンジ(筒) 30シリンジ(筒)
200単位/mL (4,000単位/20mL) 20mL 10シリンジ(筒) 30シリンジ(筒)
250単位/mL (5,000単位/20mL) 20mL 10シリンジ(筒) 30シリンジ(筒)

【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
- 8) 扶桑薬品工業株式会社 社内資料
- ※9) 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

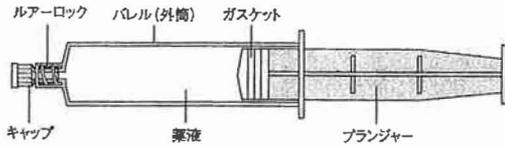
大阪市城東区森之宮二丁目3番11号

DK-912-912B

シリンジの形態 (各部の名称) 及び使用方法等のイラストは4頁に記載していますのでご参照下さい。

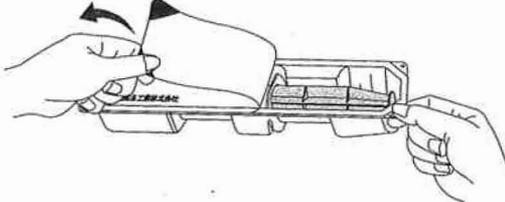


◇シリンジの形態（各部の名称）

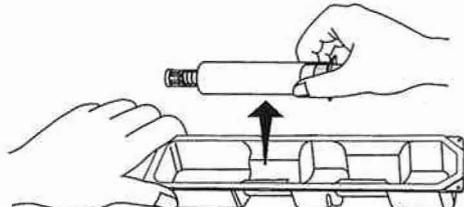


◇使用方法

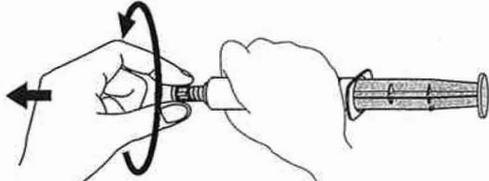
①開封口からゆっくと剥がし、開封して下さい。



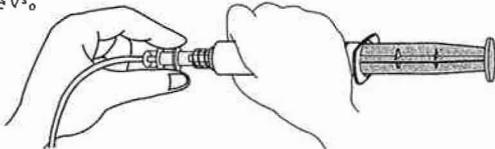
②バレル部分を持って取り出して下さい。プランジャーを持って取り出すとガasketとプランジャーに緩み・ガタつき・外れが生じたり又は薬液が漏出するおそれがあります。



③バレル部分をしっかりと持ち、キャップを外して下さい。その際ルアー先端部に触れないで下さい。



④シリンジ内のエアを除去し、血液回路等に接続し、薬液を注入して下さい。その際必要に応じてエタノール綿等で清拭して下さい。



◇ご注意

本シリンジのプランジャーとガasketはネジ式構造により接続されているため、プランジャーを反時計回りに回転させると接続に緩みが生じ、ガasketからプランジャーが外れるおそれがあります。

シリンジキャップを外す操作やエア抜きの操作などの際、プランジャーを回転させないで下さい。もし緩んでいる場合は、プランジャーを時計回りに回転させて締めて下さい。

