

貯法：室温保存
有効期間：3年

血液凝固阻止剤

パルナパリンナトリウム注射液

ローヘパ®透析用100単位/mLシリンジ20mL

ローヘパ®透析用150単位/mLシリンジ20mL

ローヘパ®透析用200単位/mLシリンジ20mL

生物由来製品
処方箋医薬品^注

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

LOWHEPA® for Dialysis SYRINGES

	100単位/mL	150単位/mL	200単位/mL
承認番号	22100AMX00616	22100AMX00615	22100AMX00617
販売開始	2006年 9月	2006年 9月	2006年 9月

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 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
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ローヘパ®透析用 100単位/mL シリンジ20mL	ローヘパ®透析用 150単位/mL シリンジ20mL	ローヘパ®透析用 200単位/mL シリンジ20mL
有効成分	日局 パルナパリンナトリウム(ブタの腸粘膜由来)		
	1シリンジ (20mL)中 2,000低分子量 ヘパリン単位 (抗第Xa因子活性)	1シリンジ (20mL)中 3,000低分子量 ヘパリン単位 (抗第Xa因子活性)	1シリンジ (20mL)中 4,000低分子量 ヘパリン単位 (抗第Xa因子活性)
添加剤	塩化ナトリウム 180mg 塩酸(pH調節剤) 適量 水酸化ナトリウム(pH調節剤) 適量		

3.2 製剤の性状

販売名	ローヘパ®透析用 100単位/mL シリンジ20mL	ローヘパ®透析用 150単位/mL シリンジ20mL	ローヘパ®透析用 200単位/mL シリンジ20mL
性状	無色澄明の液(水性注射剤)		
pH	5.0~7.0		
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)		

4. 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)

6. 用法・用量

〈出血性病変又は出血傾向を有しない患者の場合〉

- 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。
- 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。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。
- 8.2 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ので、本剤投与後は血小板数を測定すること。[9.1.2、11.1.2、15.1.2 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 高度な出血症状を有する患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。出血症状を助長するおそれがある。

9.1.2 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

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。HITが発現しやすいと考えられる。[8.2、11.1.2、15.1.2 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害又はその既往歴のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。肝障害を助長するおそれがある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験(ラット、ウサギ)で本剤を妊娠前から妊娠後期に高用量(360mg/kg)投与した群で、雌雄の繁殖能力への影響、生存児の骨化遅延、骨格変異や形態観察の異常等、母体及び胎児の死亡が認められた¹⁻⁴⁾。[2.2 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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⁵⁾。

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 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。
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。
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 ジピリダモール チクロピジン塩酸塩等		
非ステロイド性消炎剤		本剤の抗凝固作用と血小板機能阻害作用により、出血の危険性が増大する。
糖質副腎皮質ホルモン剤		副腎皮質ホルモン剤の消化器系の副作用により、出血の危険性が増大する可能性がある。
デキストラン		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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。	機序は不明である。
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。

11. 副作用

次の副作用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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)

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。

11.1.2 血小板減少(頻度不明)

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。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。[8.2、9.1.2、15.1.2 参照]

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	頻度不明
血液	点状出血、貧血	鼻出血
過敏症		そう痒感、発疹
皮膚		脱毛、白斑、出血性壊死
肝臓	AST上昇、ALT上昇、ALP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、両頬のつばり感、頭痛、動悸	

13. 過量投与

13.1 症状

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。

13.2 処置

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。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。)

14. 適用上の注意

14.1 一般的な注意

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、強い衝撃を避けること。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緩みが生じ、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。
- ・押子を引かないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 使用に際しては、ブリストア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。

14.2.2 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。

14.2.3 シリンジ先端のキャップをゆっくり回転させながら外し、シリンジ内の空気を除去した後、血液回路等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。

14.2.4 シリンジポンプを用いて投与する場合は、以下の点に注意すること。

- ・シリンジポンプに確実にセットすること。本品の押子とガスケットはネジ式構造により接続されているため、正しくセットされていない場合、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。
- ・血液ポンプの上流に本剤注入ラインを設置する等極端な陰圧がかかる状態にしないこと。ガスケットが押子から外れたり、シリンジポンプから押子が外れた場合、本剤が急速注入されるおそれがある。

14.2.5 本剤は保存剤を含有しないので、開封後は速やかに使用すること。

14.3 薬剤投与後の注意

14.3.1 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。

14.3.2 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。

14.4 透析器に関する注意

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。[16.8.1 参照]

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 薬類との互換性

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。

15.1.2 ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)

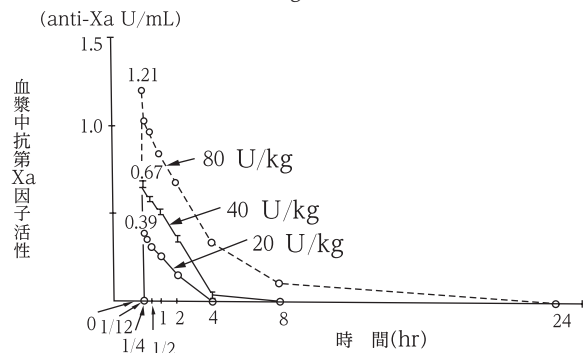
HITはヘパリン-血小板第4因子複合体に対する自己抗体(HIT抗体)の出現による免疫学的機序を介した病態であり、重篤な血栓症(脳梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症等)を伴うことがある。HIT発現時に出現するHIT抗体は100日程度で消失～低下するとの報告がある。また、投与終了数週間後に、HITが遅延して発現したとの報告もある。[8.2、9.1.2、11.1.2 参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人男子(17例)に本剤20単位/kg、40単位/kg、80単位/kg^(注)を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⁶⁾。

(注)承認最大用量は20単位/kgである。



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

16.3 分布

³⁵Sで標識した本剤を雄ラットに1mg/kgを静脈内投与したとき、投与後5分にはほとんどの組織で最高濃度となり、特に腎臓で高い放射能が認められた⁵⁾。

16.4 代謝

³⁵Sで標識した本剤を雌雄ラットに1mg/kg、雄イヌに1mg/kg静脈内投与したとき、ラットとイヌの血漿、尿中及び組織中の未変化体相当分画は経時的に減少し、それより低分子側の代謝物が増加した。その代謝物は、主として脾臓において分解を受けて生じた硫酸基であると考えられた⁵⁾。

16.5 排泄

³⁵Sで標識した本剤を雄ラットに1mg/kg、雄イヌに1mg/kg静脈内投与したとき、投与後168時間までに、ラットでは尿中へ76.7%、糞中へ8.5%が排泄され、イヌでは尿中に78.8%、糞中へ3.2%が排泄された。また、ラットにおける24時間までの胆汁中への排泄は、3.9%であった⁵⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 血液透析施行中の安定期慢性腎不全患者

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)²⁾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^{6, 7)}。

注)承認最大用量は20単位/kgである。

16.8 その他

16.8.1 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。[14.4 参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験(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

総症例328例(前期第Ⅱ相試験17例、後期第Ⅱ相試験58例、第Ⅲ相比較試験192例、一般臨床試験28例、長期投与試験33例)での1回投与量と投与期間は、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)であった。

副作用は、後期第Ⅱ相試験で3例(5.2%)4件(胸部圧迫感2例、点状出血1例、両頬のつばり1例)、第Ⅲ相比較試験で2例(1.0%)3件(内シャント閉塞1例、頭痛1例、動悸1例)報告され、その他の試験では報告されなかった。臨床検査値異常は、後期第Ⅱ相試験で1例(1.7%)1件(LDH上昇1例)、第Ⅲ相比較試験で5例(2.6%)8件(AST上昇3例、ALT上昇3例、高カリウム血症1例、ヘマトクリット低下1例)であった⁷⁻¹²⁾。

17.1.2 国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験(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

総症例44例(前期第Ⅱ相試験16例、一般臨床試験28例)での1回投与量と投与期間は、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週間であり、副作用は報告されなかった^{10, 11, 13)}。

17.1.3 国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験(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

総症例55例(後期第Ⅱ相試験27例、第Ⅲ相比較試験28例)での1回投与量と投与期間は、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週間であった。副作用は報告されなかった。有害事象は、第Ⅲ相比較試験で臨床検査値異常1例(3.6%)4件(AST上昇1例、ALT上昇1例、Al-P上昇1例、LDH上昇1例)であった^{14, 15)}。

17.1.4 国内第Ⅲ相試験(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

一般臨床試験18例の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週間であり、副作用は報告されなかった¹⁶⁾。

17.1.5 国内第Ⅲ相試験(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

一般臨床試験19例の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週間であり、副作用は報告されなかった¹⁶⁾。

17.1.6 国内第Ⅲ相試験(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

一般臨床試験15例(総括安全度解析対象15例、有効性解析対象14例)の1回投与量と投与期間は、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週間であり、副作用は報告されなかった¹⁷⁾。

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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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¹⁸⁾。

18.2 血液凝固阻止作用

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發揮する¹⁹⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

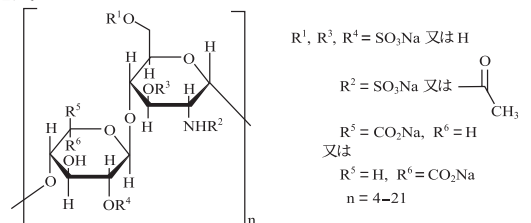
一般的名称：パルナパリンナトリウム(Parnaparin Sodium)

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。

化学構造式：



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、又は次亜塩素酸ナトリウム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。

20. 取扱い上の注意

- 20.1 プリスター包装は使用直前まで開封しないこと。
- 20.2 以下の場合には使用しないこと。
- ・プ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。
 - ・シリンジ先端のキャップが外れている場合。

22. 包装

〈ローヘパ®透析用100単位/mLシリンジ20mL〉
20mL×10シリンジ
〈ローヘパ®透析用150単位/mLシリンジ20mL〉
20mL×10シリンジ
〈ローヘパ®透析用200単位/mLシリンジ20mL〉
20mL×10シリンジ

23. 主要文献

- 1) 板橋正文, 他.: 薬理と治療.1992; 20(Suppl.): 281-294
- 2) 板橋正文, 他.: 薬理と治療.1992; 20(Suppl.): 295-328
- 3) 工藤 悟, 他.: 薬理と治療.1992; 20(Suppl.): 329-337
- 4) 板橋正文, 他.: 薬理と治療.1992; 20(Suppl.): 339-358
- 5) 杉山隆之, 他.: 医薬品研究.1992; 23(1): 9-32
- 6) 風間睦美, 他.: 臨床評価.1990; 18(1): 71-93
- 7) 越川昭三, 他.: 腎と透析.1990; 29(5): 817-835
- 8) 越川昭三, 他.: 薬理と治療.1991; 19(9): 3683-3710
- 9) 越川昭三, 他.: 臨床評価.1991; 19(9): 491-540
- 10) 吉本 忍, 他.: 臨床透析.1991; 7(9): 1301-1308
- 11) 赤垣洋二, 他.: 腎と透析.1992; 32(1): 119-128
- 12) 越川昭三, 他.: 腎と透析.1992; 32(2): 319-335
- 13) 越川昭三, 他.: 薬理と治療.1991; 19(6): 2355-2379
- 14) 越川昭三, 他.: 薬理と治療.1991; 19(9): 3711-3733
- 15) 越川昭三, 他.: 臨床評価.1991; 19(9): 541-571
- 16) 社内資料: 一般臨床試験(非出血性)(ローヘパ®透析用500単位/mLバイアル10mL: 2001年12月14日承認事項一部変更承認、資料概要)
- 17) 社内資料: 一般臨床試験(出血性)(ローヘパ®透析用500単位/mLバイアル10mL: 2001年12月14日承認事項一部変更承認、資料概要)
- 18) Sugiyama T, et al.: IYAKUHIN KENKYU. 1993; 24(10): 1061-1069
- 19) 金森直明, 他.: 薬理と治療.1990; 18(6): 2187-2197

24. 文献請求先及び問い合わせ先

株式会社陽進堂 お客様相談室
富山県富山市婦中町萩島3697番地8号
フリーダイヤル 0120-647-734

26. 製造販売業者等

26.1 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

26.2 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