



血液凝固阻止剤
ヘパリンロック液

生物由来製品、処方箋医薬品^{注1)}

※日本薬局方 ロック用ヘパリンナトリウム液

ヘパリンNa透析用カテーテルロック用1,000単位/mLシリンジ5mL「ニプロ」

HEPARIN SODIUM CATHETER LOCK FOR DIALYSIS SYRINGES

貯 法：室温保存
使用期限：容器等に記載
注 意：「取扱い上の注意」参照

| | |
|------|---------------|
| 承認番号 | 30200AMX00226 |
| 薬価収載 | 2020年6月 |
| 販売開始 | 2020年6月 |

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。〕（「1. 重要な基本的注意 4」）、「8. 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。

1. 組成

| | |
|------------|--|
| 販売名 | ヘパリンNa透析用カテーテルロック用1,000単位/mLシリンジ5mL「ニプロ」 |
| 容量 | 5mL |
| 有効成分（1mL中） | 日本薬局方 ヘパリンナトリウム 1000単位 |
| 添加物（1mL中） | 塩化ナトリウム 9.0mg |
| | クエン酸ナトリウム水和物 0.294mg |
| | 水酸化ナトリウム 適量 |

2. 製剤の性状

| | |
|------------------|------------------------|
| ※ 性状 | 無色～淡黄色澄明の液 |
| ※ pH | 5.5～8.0 |
| 浸透圧比（生理食塩液に対する比） | 約1 |
| 備考 | ヘパリンナトリウムは、ブタの腸粘膜に由来する |

【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）

本剤は、透析用カテーテル内の血液凝固防止（ヘパリンロック）の目的以外に使用しないこと。（「1. 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）

本剤は、通常48時間までを標準とし最長72時間までの透析用カテーテル内の血液凝固防止（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、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・人工心臓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。（「3. 副作用 1）重大な副作用（2）」の項参照）

注1) 注意－医師等の処方箋により使用すること

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。

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ため、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

10単位/mL製剤及び100単位/mL製剤の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（いずれも頻度不明）

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) 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1000単位/mLのヘパリンナトリウム注射液を投与した場合には、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) 10単位/mL製剤及び100単位/mL製剤の場合

以下のような副作用が知られているので、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1000単位/mLのヘパリンナトリウム注射液を投与した場合には、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2)} | そう痒感、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2) 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ため、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. 臨床検査結果に及ぼす影響

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。

8. 適用上の注意

1) 全般的な注意

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ため、シリンジを鉗子等で叩くなど、強い衝撃を与えないこと。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。
- ・押し（プランジャー）が外れたり、ガasketが変形し薬液が漏出したりするおそれがあるため押しのみを持たないこと。
- ・押しを反時計回りに回転させると接続にゆるみが生じ、ガasketから押しが外れるおそれがあるため、押しを反時計回りに回転させないこと。

2) 薬剤投与時の注意

- (1) 使用に際しては、プリスター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。
- (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、押しを時計回りに回転させ締め直すこと。
- (3) 筒先のキャップをゆっくり回転させながら外して、静脈内留置ルート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。

(4)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) 薬剤投与後の注意

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。

9. 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 7.)」、「1.重要な基本的注意 4)」の項参照)

【臨床成績】

10単位/mL製剤及び100単位/mL製剤の臨床試験では、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⁾

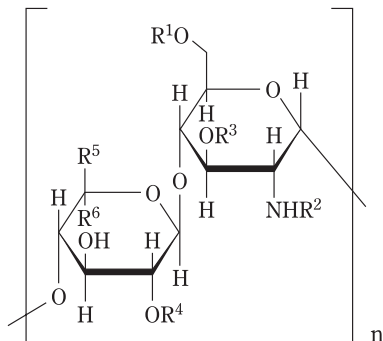
【薬効薬理】

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。²⁾

【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)

構造式：



$R^1, R^3, R^4 = SO_3Na$ 又は H

$R^2 = SO_3Na$ 又は $\begin{array}{c} O \\ || \\ -CH_3 \end{array}$

$R^5 = CO_2Na, R^6 = H$

又は

$R^5 = H, R^6 = CO_2Na$

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. 外箱開封後は遮光して保存すること。
2. プリスター包装内は滅菌しているので、使用時まで開封しないこと。
3. 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
 - ・キャップが外れている場合

4. 安定性試験

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度75%、6カ月)の結果、ヘパリンNa透析用カテーテルロック用1,000単位/mLシリンジ5mL「ニプロ」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。³⁾

【包装】

ヘパリンNa透析用カテーテルロック用1,000単位/mLシリンジ5mL「ニプロ」:

| | |
|-------------|------------|
| 中口(スリップ)タイプ | 5mL×10シリンジ |
| ロックタイプ | 5mL×10シリンジ |

【主要文献】

- 1) 片山寛次ほか：輸液・栄養ジャーナル 24 (7), 381 (2002)
- 2) 第十七改正日本薬局方解説書
- 3) ニプロ(株)：社内資料(安定性試験)

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献欄に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ニプロ株式会社 透析・血液浄化商品開発・技術営業部

〒531-8510 大阪府北区本庄西3丁目9番3号

TEL 06-6373-0092

FAX 06-6373-1581



製造販売 ニプロ株式会社
大阪市北区本庄西3丁目9番3号