

貯法：室温保存
有効期間：3年

生物由来製品
処方箋医薬品^注

血液凝固阻止剤
ヘパリンカルシウム

日本標準商品分類番号	
873334	
承認番号	22100AMX00492000
販売開始	2010年2月

ヘパリンカルシウム皮下注5千単位/0.2mLシリンジ「モチダ」

Heparin Calcium Subcutaneous Injection 5,000 units/0.2mL Syringe MOCHIDA

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分	日局 ヘパリンカルシウム (ブタ腸粘膜由来)	1シリンジ中 5,000単位
添加剤	グルコン酸カルシウム水和物	2mg
	トロメタモール	1.2mg
	塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量

3.2 製剤の性状

性状	無色～淡黄色澄明の液（水性注射剤）
pH	6.0～7.5
浸透圧比	約0.7（生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

○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

6. 用法及び用量

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。

8. 重要な基本的注意

8.1 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。[11.1.2 参照]

8.2 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。

8.3 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。

8.4 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。[11.1.2 参照]

8.5 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。[9.1.5、11.1.3、15.1.2 参照]

8.6 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。[9.5.2 参照]

(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。

- (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。

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 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褥婦、頭蓋内出血の疑いのある患者等には、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。[11.1.2 参照]

9.1.2 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には、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。血管や内臓の障害箇所に出血が起こるおそれがある。[11.1.2 参照]

9.1.3 中枢神経系の手術又は外傷後日の浅い患者

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。[11.1.2 参照]

9.1.4 本剤の成分に対し過敏症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。

9.1.5 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。[8.5、11.1.3、15.1.2 参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

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。排泄が障害され、本剤の作用が持続するおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

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。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。

9.5 妊婦

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

9.5.2 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。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・ALT上昇13.2%、注射部位そう痒感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¹⁾。[8.6 参照]

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

出血の危険性が高まるおそれがある。

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。
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（頻度不明）、アナフィラキシー（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 出血（頻度不明）

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。[8.1、8.4、9.1.1-9.1.3 参照]

11.1.3 血小板減少（頻度不明）、HIT等に伴う血小板減少・血栓症（頻度不明）

著明な血小板減少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、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。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。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。[8.5、9.1.5、15.1.2 参照]

11.2 その他の副作用

	頻度不明
過敏症	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上昇、ALT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、腫脹、硬結、そう痒感、局所の疼痛性血腫等

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 静脈内及び筋肉内に注射しないこと。

14.1.2 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ること。

14.1.3 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。

14.1.4 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。（薬液漏出防止）

14.1.5 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場合は、使用しないこと。

14.1.6 シリンジに破損等の異常が認められる場合は、使用しないこと。

14.1.7 キャップを外した後、シリンジ先端に触れないこと。

14.1.8 開封後の使用は1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。

14.1.9 シリンジの再滅菌・再使用はしないこと。

14.1.10 注射針との接続の際、誤刺に注意し、しっかりと固定すること。

14.1.11 注入前後ともに、もとのガスケット位置よりプランジャーを引かないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

15.1.2 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。[8.5、9.1.5、11.1.3 参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 生物学的同等性試験

ヘパリンカルシウム皮下注5千単位/0.2mLシリンジ「モチダ」とヘパリンCa皮下注2万単位/0.8mL「サワイ」を、クロスオーバー法によりそれぞれ0.2mL（ヘパリンカルシウムとして5,000単位）健康成人男性に単回皮下投与して血漿中抗Xa活性を測定し、得られた薬物動態パラメータ（ A_{max} 、 $AUAC_{24hr}$ ）について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された²⁾。

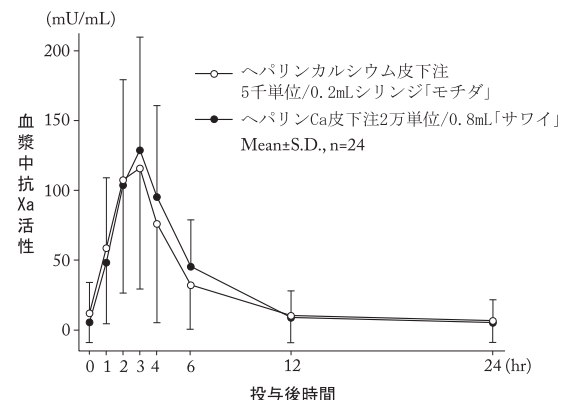
	投与量	A_{max} (mU/mL)	$AUAC_{24hr}$ (mU・hr/mL)	t_{max} (hr)
ヘパリンカルシウム皮下注 5千単位/0.2mL シリンジ「モチダ」	5,000単位/ 0.2mL	121.2±84.1 (n=24)	671.50±606.67 (n=24)	2.7±0.5 (n=21)
ヘパリンCa皮下注 2万単位/0.8mL「サワイ」	5,000単位/ 0.2mL	131.1±81.4 (n=24)	728.54±504.47 (n=24)	2.9±0.5 (n=22)

(Mean±S.D.)

A_{max} ：最高血漿中抗Xa活性

$AUAC_{24hr}$ ：投与開始から24時間後までの血漿中抗Xa活性時間曲線下面積

t_{max} ：最高血漿中抗Xa活性到達時間



血漿中抗Xa活性並びに A_{max} 、 $AUAC_{24hr}$ 等のパラメータは、被験者の選択、血液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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、トロンピンをはじめ第Ⅸa～ⅩⅢa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³⁾。

18.2 抗血栓作用

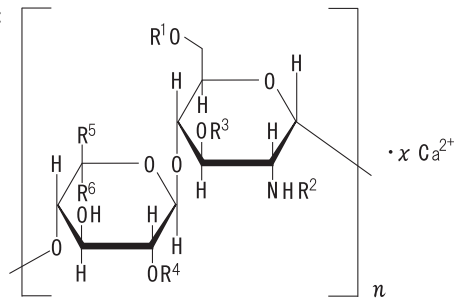
正常状態及びellagic acidによる実験的な過凝固状態のラットにヘパリンを投与した後、下大静脈にプラチナ線を挿入し、実験的血栓を作成して、その血栓量を測定した。両状態において、ヘパリン投与群は非投与群と比較して生成された血栓量は有意に少なかった⁴⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ヘパリンカルシウム (Heparin Calcium)

性状：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。

化学構造式：



$R^1, R^3, R^4 = \text{SO}_3^-$ 又は H

$R^2 = \text{SO}_3^-$ 又は —C(=O)CH_3

$R^5 = \text{CO}_2^-$, $R^6 = \text{H}$

又は

$R^5 = \text{H}$, $R^6 = \text{CO}_2^-$

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

22. 包装

シリンジ：0.2mL×10本

23. 主要文献

- 1) 齋藤 滋 他：日本産婦人科・新生児血液学会誌. 2011；21 (1)：9-13
- 2) 持田製薬社内資料：生物学的同等性試験
- 3) 第十七改正日本薬局方解説書. 廣川書店；2016. C-5001-5014
- 4) Lavelle, S. M. et al.：Ir. J. Med. Sci. 1980；149 (1)：266-269

24. 文献請求先及び問い合わせ先

持田製薬株式会社 くすり相談窓口
東京都新宿区四谷1丁目7番地 〒160-8515
TEL 03-5229-3906 0120-189-522
FAX 03-5229-3955

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



MOCHIDA

持田製薬株式会社

東京都新宿区四谷1丁目7番地