

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領(1998年9月)に準拠して作成

生物由来製品

処方箋医薬品\*

血液凝固阻止剤・静注用注射液(バイアル)

**ダルテパリン Na 静注 5000単位/5mL 「日本臓器」**

**Dalteparin Na I.V. 5000 unit / 5mL “Nippon-zoki”**

剤形	注射液(バイアル)	
規格・含量	1 mL 中	1 バイアル 5 mL 中
	1000 低分子ヘパリン国際単位 (抗第Xa 因子活性)	5000 低分子ヘパリン国際単位 (抗第Xa 因子活性)
一般名	和名：ダルテパリンナトリウム 洋名：Dalteparin sodium	
製造販売承認年月日 薬価基準収載 発売年月日	承認年月日：2009年6月26日(販売名変更による) 薬価収載年月日：2009年9月25日(販売名変更による) 発売年月日：2007年5月	
開発・製造販売・輸入・ 発売・提携・販売会社名	製造販売元：日本臓器製薬株式会社	
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX 番号		

本IFは2014年11月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

\*：注意—医師等の処方箋により使用すること

# IF 利用の手引きの概要

## －日本病院薬剤師会－

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

昭和 63 年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、I F と略す）の位置付け並びに I F 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において I F 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな I F 記載要領が策定された。

### 2. IF とは

I F は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は I F の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された I F は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

#### 【I F の様式】

- ①規格は A 4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② I F 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「I F 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### 【I F の作成】

- ① I F は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの I F の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「I F 記載要領 2008」と略す）により作成された I F は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### 【I F の発行】

- ①「I F 記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「I F 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果、又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には I F が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「I F 記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の I F については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、I F の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I F が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービスにより薬剤師等自らが整備するとともに、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分注意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

I F を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。I F は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、I F があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008 年 9 月)

## 目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	11
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	11
2. 製品の特徴及び有用性	1	2. 禁忌内容とその理由	11
II. 名称に関する項目	2	3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	11
1. 販売名	2	4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	11
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	11
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	11
4. 分子式及び分子量	2	7. 相互作用	12
5. 化学名（命名法）	2	8. 副作用	12
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	9. 高齢者への投与	13
7. CAS登録番号	2	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	13
III. 有効成分に関する項目	3	11. 小児等への投与	14
1. 有効成分の規制区分	3	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	14
2. 物理化学的性質	3	13. 過量投与	14
3. 有効成分の各種条件下における安定性	3	14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	14
4. 有効成分の確認試験法	3	15. その他の注意	14
5. 有効成分の定量法	4	IX. 非臨床試験に関する項目	15
IV. 製剤に関する項目	5	1. 一般薬理	15
1. 剤形	5	2. 毒性	15
2. 製剤の組成	5	X. 取扱い上の注意等に関する項目	16
3. 注射剤の調製法	5	1. 有効期間又は使用期限	16
4. 製剤の各種条件下における安定性 <sup>1), 2)</sup>	5	2. 貯法・保存条件	16
5. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6	3. 薬剤取扱い上の注意点	16
6. 混入する可能性のある夾雑物	6	4. 承認条件	16
7. 製剤中の有効成分の確認試験法	6	5. 包装	16
8. 製剤中の有効成分の定量法	6	6. 同一成分・同効薬	16
9. 容器の材質	6	7. 国際誕生年月日	16
V. 治療に関する項目	7	8. 製造販売承認年月日及び承認番号	16
1. 効能又は効果	7	9. 薬価基準収載年月日	17
2. 用法及び用量	7	10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	17
3. 臨床成績	7	11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	17
VI. 薬効薬理に関する項目	9	12. 再審査期間	17
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	9	13. 長期投与の可否	17
2. 薬理作用	9	14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	17
VII. 薬物動態に関する項目	10	15. 保険給付上の注意	17
1. 血中濃度の推移・測定法	10	XI. 文献	18
2. 薬物速度論的パラメータ	10	1. 引用文献	18
3. 吸収	10		
4. 分布	10		
5. 代謝	10		
6. 排泄	10		
7. 透析等による除去率	10		

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

ダルテパリン Na 静注 5000 単位/5mL「日本臓器」(以下、本剤)は平均分子量 4400～5600 の低分子ヘパリン製剤である。

本剤は、第Xa 因子活性を選択的に阻害することにより、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)の延長が軽度であり出血の副作用を起こす危険性を少なくすることを目的として開発された。2006 年 3 月に製造販売承認され、同年 7 月に薬価収載、2007 年 5 月に発売開始された。

また、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」(平成 12 年 9 月 19 日医薬発第 935 号)により、2009 年 6 月 26 日に販売名の代替新規承認を受けた。

### 2. 製品の特徴及び有用性

- 本剤は、平均分子量 4400～5600 (67.0～74.0%が分子量 3000～8000 の範囲に分布)の低分子ヘパリンである。
- 本剤は、主としてアンチトロンビンⅢ (ATⅢ)によるXa 因子の阻害作用により抗凝固作用をあらわし、ATⅢによるトロンビン阻害作用は弱い。
- 本剤は、ヘパリン製剤に比べ、抗Xa 因子作用がより強く、抗トロンビン活性に対する抗第Xa 因子活性の比は「2.0～3.4」である。
- 本剤の容器ラベルには、医療事故防止のため、液量 (mL)書き込みスペースを設けた「薬剤名及び投与量確認シール」を貼付した。
- 横積み保存で、安定性を向上した (当社比)。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ダルテパリン Na 静注 5000 単位/ 5mL 「日本臓器」

#### (2) 洋名

Dalteparin Na I.V. 5000 unit / 5mL “Nippon-zoki”

#### (3) 名称の由来

特になし

### 2. 一般名

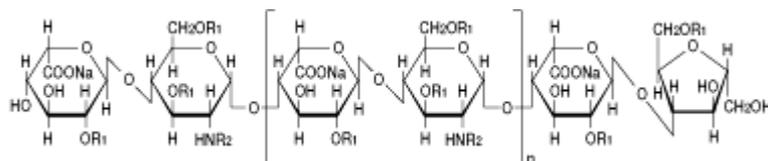
#### (1) 和名 (命名法)

ダルテパリンナトリウム (JAN)

#### (2) 洋名 (命名法)

Dalteparin sodium (JAN, INN)

### 3. 構造式又は示性式



$R_1 = \text{H or SO}_3\text{Na}$

$R_2 = \text{COCH}_3 \text{ or SO}_3\text{Na}$

$n = 2 \sim 19$

### 4. 分子式及び分子量

分子量：平均分子量 4400～5600 (67.0～74.0 %が分子量 3000～8000 の範囲に分布)

### 5. 化学名 (命名法)

本質：ブタの小腸粘膜由来のヘパリンを亜硝酸分解して得た解重合ヘパリンのナトリウム塩；平均相対分子量は約 5000 で、硫酸エステル化の度合は二糖当たり 2～2.5 である。

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

なし

### 7. CAS 登録番号

9041 - 08 - 1

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 有効成分の規制区分

生物由来製品

#### 2. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

本品は白色～帯灰褐色の粉末又は塊で、においはない。

##### (2) 溶解性

溶媒	溶解性
エタノール (99.5)	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	ほとんど溶けない
水	溶けやすい

##### (3) 吸湿性

本品は吸湿性である。

##### (4) 融点 (分解点)・沸点・凝固点

該当資料なし

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他主な示性値等

該当資料なし

#### 3. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

#### 4. 有効成分の確認試験法

##### (1) ムコ多糖

本品の水溶液 (1→20) 0.1 mL をトルイジンブルー溶液 (1→100000) 10 mL に加えて振り混ぜるとき、液の色は青色から、直ちに紫色に変わる。

##### (2) ナトリウム塩

本品の水溶液 (1→10)は、ナトリウム塩の定性反応 (1)を呈する。

## 5. 有効成分の定量法

### (1) 抗第Xa 因子活性

#### 1) 標準溶液及び試料溶液の調製方法

①標準溶液：低分子ヘパリン標準品に水を加え、その適量を正確に量り、トリス緩衝液で正確に薄め、その 1 mL 中に抗第Xa 因子活性 0.2 国際単位を含むように調製し標準溶液とする。

②試料溶液：本品約 0.1 g を精密に量り、水に溶かし、正確に 100 mL とする。この液をトリス緩衝液で正確に 750 倍に薄めて試料溶液とする。

#### 2) 測定方法

試料溶液及び標準溶液それぞれの液 200  $\mu$ L を正確にプラスチック試験管にとり、 $37\pm 1^{\circ}\text{C}$ で正確に 5 分間加温した後、あらかじめ  $37\pm 1^{\circ}\text{C}$ で加温した第Xa 因子溶液 100  $\mu$ L を正確に加えて混和し、 $37\pm 1^{\circ}\text{C}$ で正確に 30 秒間加温する。これにあらかじめ  $37\pm 1^{\circ}\text{C}$ で加温した S-2222 基質溶液 200  $\mu$ L を正確に加えて混和し、 $37\pm 1^{\circ}\text{C}$ で正確に 180 秒間加温した後、反応停止液 300  $\mu$ L ずつを正確に加えて混和する。

これらの液につき、トリス緩衝液 400  $\mu$ L、アンチトロンビンⅢ溶液 50  $\mu$ L、ヒト正常血漿 50  $\mu$ L、水 750  $\mu$ L 及び反応停止液 750  $\mu$ L をそれぞれ正確にとって混和した液を対照とし、紫外可視吸光度測定法により試験を行う。

試料溶液及び標準溶液から得たそれぞれの液の波長 405 nm における吸光度を測定する。標準溶液から得た液につき、横軸に単位数、縦軸に吸光度をとり、検量線を作成し、本品の抗第Xa 因子活性を求める。

### (2) 抗トロンビン活性に対する抗第Xa 因子活性の比

抗トロンビン活性を測定し、(1)で求めた抗第Xa 因子活性の値を除いて求める。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、規格及び性状

区別：溶液（水性注射剤）

規格：1 バイアル（5 mL）中にダルテパリンナトリウム（ブタ腸粘膜由来）を 5000 低分子ヘパリン国際単位（抗第 Xa 因子活性）含有する。

ガラスバイアル

性状：無色澄明の水性注射液

#### (2) 溶液の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH：5.0～7.5

浸透圧比：約 1（日局生理食塩液に対する比）

#### (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

なし

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

1 バイアル（5 mL）中にダルテパリンナトリウム（ブタ腸粘膜由来）を 5000 低分子ヘパリン国際単位（抗第 Xa 因子活性）含有する。

#### (2) 添加物

等張化剤（塩化ナトリウム 42.5 mg）、pH 調整剤

### 3. 注射剤の調製法

本剤を直接又は生理食塩液により希釈して投与する。

#### 適用上の注意

調製時：本剤は、抗ヒスタミン剤と混合すると反応し沈殿を生じるおそれがあるので、混注は避けること。

使用后：保存剤を添加していないので、残液を保存使用しないこと。

### 4. 製剤の各種条件下における安定性<sup>1), 2)</sup>

#### (1) 加速試験<sup>1)</sup>

最終包装品を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 箇月）の結果、本剤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察された。

保存条件	保存形態	保存期間	結果
40℃、75%RH	最終包装品	6 箇月	6 箇月経過時に、pH 及び平均分子量が軽度に低下（規格内）。 バイアルの直立・倒立位の両状態とも安定性に差はみられなかった。

## (2) 輸送試験<sup>2)</sup>

最終包装品を用いた輸送試験〔小野緑園工場（兵庫小野市）～札幌間を医薬専用便で2往復〕の結果、本剤は市場流通下において目視による不溶性異物検査に問題はみられなかった。

輸送条件 温度	輸送形態	輸送距離	結果
30℃以下	最終包装品	兵庫～札幌 2往復	不溶性異物を認めず、輸送による影響はなかった。

## 5. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし。

## 6. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし。

## 7. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1) ムコ多糖〔「有効成分の確認試験」の項（3頁）参照〕

(2) ナトリウム塩〔「有効成分の確認試験」の項（3頁）参照〕

## 8. 製剤中の有効成分の定量法

(1) 抗第Xa因子活性〔「有効成分の定量法」の項（4頁）参照〕

(2) 抗トロンビン活性に対する抗第Xa因子活性の比〔「有効成分の定量法」の項（4頁）参照〕

## 9. 容器の材質

バイアル：無色透明のガラス

ゴム栓：ブチルゴム、シリコンコート（天面部のみ）

ゴム栓キャップ：アルミニウム・プラスチック製

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### 1. 血液体外循環時の灌流血液の凝固防止（血液透析）

はんぼつ

#### 2. 汎発性血管内血液凝固症（DIC）

### 2. 用法及び用量

#### 1. 血液体外循環時の灌流血液の凝固防止（血液透析）

本剤を直接又は生理食塩液により希釈して投与する。

##### ・ 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、ダルテパリンナトリウムとして 15～20 国際単位/kg を回路内に単回投与し、体外循環開始後は毎時 7.5～10 国際単位/kg を抗凝固薬注入ラインより持続注入する。

##### ・ 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、ダルテパリンナトリウムとして 10～15 国際単位/kg を回路内に単回投与し、体外循環開始後は毎時 7.5 国際単位/kg を抗凝固薬注入ラインより持続注入する。

はんぼつ

#### 2. 汎発性血管内血液凝固症（DIC）

通常、成人にはダルテパリンナトリウムとして 1 日量 75 国際単位/kg を 24 時間かけて静脈内に持続投与する。なお、症状に応じ適宜増減する。

「<参考> 体重別投与量換算表」（8 頁）を参照。

### 3. 臨床成績

該当資料なし

#### (1) 臨床効果

#### (2) 臨床薬理試験：忍容性試験

#### (3) 探索的試験：用量反応探索試験

#### (4) 検証的試験

#### (5) 治療的使用

<参考> 体重別投与量換算表

1-1) 血液体外循環時の灌流血液の凝固防止  
(血液透析)

出血性病変又は出血傾向を有しない患者の場合

体重	開始時 投与量 (mL)	体外循環開始後の投与量 (mL)			
		毎時	透析時間		
			4 時間	4.5 時間	5 時間
30 kg	0.5~0.6	0.23~0.30	0.9~1.2	1.0~1.4	1.1~1.5
35 kg	0.5~0.7	0.26~0.35	1.1~1.4	1.2~1.6	1.3~1.8
40 kg	0.6~0.8	0.30~0.40	1.2~1.6	1.4~1.8	1.5~2.0
45 kg	0.7~0.9	0.34~0.45	1.4~1.8	1.5~2.0	1.7~2.3
50 kg	0.8~1.0	0.38~0.50	1.5~2.0	1.7~2.3	1.9~2.5
55 kg	0.8~1.1	0.41~0.55	1.7~2.2	1.9~2.5	2.1~2.8
60 kg	0.9~1.2	0.45~0.60	1.8~2.4	2.0~2.7	2.3~3.0
65 kg	1.0~1.3	0.49~0.65	2.0~2.6	2.2~2.9	2.4~3.3
70 kg	1.1~1.4	0.53~0.70	2.1~2.8	2.4~3.2	2.6~3.5
75 kg	1.1~1.5	0.56~0.75	2.3~3.0	2.5~3.4	2.8~3.8
80 kg	1.2~1.6	0.60~0.80	2.4~3.2	2.7~3.6	3.0~4.0
85 kg	1.3~1.7	0.64~0.85	2.6~3.4	2.9~3.8	3.2~4.3
90 kg	1.4~1.8	0.68~0.90	2.7~3.6	3.0~4.1	3.4~4.5
95 kg	1.4~1.9	0.71~0.95	2.9~3.8	3.2~4.3	3.6~4.8
100 kg	1.5~2.0	0.75~1.00	3.0~4.0	3.4~4.5	3.8~5.0

開始時 (mL) = [15~20 IU/kg]×[体重]÷1000

開始後 (mL) = [7.5~10 IU/kg]×[体重]×[透析時間]÷1000

1-2) 血液体外循環時の灌流血液の凝固防止  
(血液透析)

出血性病変又は出血傾向を有する患者の場合

体重	開始時 投与量 (mL)	体外循環開始後の投与量 (mL)			
		毎時	透析時間		
			4 時間	4.5 時間	5 時間
30 kg	0.3~0.5	0.23	0.9	1.0	1.1
35 kg	0.4~0.5	0.26	1.1	1.2	1.3
40 kg	0.4~0.6	0.30	1.2	1.4	1.5
45 kg	0.5~0.7	0.34	1.4	1.5	1.7
50 kg	0.5~0.8	0.38	1.5	1.7	1.9
55 kg	0.6~0.8	0.41	1.7	1.9	2.1
60 kg	0.6~0.9	0.45	1.8	2.0	2.3
65 kg	0.7~1.0	0.49	2.0	2.2	2.4
70 kg	0.7~1.1	0.53	2.1	2.4	2.6
75 kg	0.8~1.1	0.56	2.3	2.5	2.8
80 kg	0.8~1.2	0.60	2.4	2.7	3.0
85 kg	0.9~1.3	0.64	2.6	2.9	3.2
90 kg	0.9~1.4	0.68	2.7	3.0	3.4
95 kg	1.0~1.4	0.71	2.9	3.2	3.6
100 kg	1.0~1.5	0.75	3.0	3.4	3.8

開始時 (mL) = [10~15 IU/kg]×[体重]÷1000

開始後 (mL) = [7.5 IU/kg]×[体重]×[透析時間]÷1000

2. 汎発性血管内血液凝固症  
(DIC)

1 日量 75 国際単位/kg

体重	1 日投与量 (mL)	体重	1 日投与量 (mL)
30 kg	2.3	70 kg	5.3
35 kg	2.6	75 kg	5.6
40 kg	3.0	80 kg	6.0
45 kg	3.4	85 kg	6.4
50 kg	3.8	90 kg	6.8
55 kg	4.1	95 kg	7.1
60 kg	4.5	100 kg	7.5
65 kg	4.9		

1 日投与量 (mL) = [75 IU/kg]×[体重]÷1000

1 mL 中 : 1000 低分子ヘパリン国際単位  
1 バイアル 5 mL 中 : 5000 低分子ヘパリン国際単位  
(抗第Xa 因子活性)

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ヘパリン

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

単糖ユニットからなるヘパリン分子 (分子量 5400 以下)は、アンチトロンビンⅢによるトロンビン阻害を触媒しない。低分子量ヘパリン製剤は、主としてアンチトロンビンⅢによるXa因子の阻害により抗凝固作用をあらわす<sup>3)</sup>。未分画ヘパリン製剤に比べ、抗Xa因子作用がより強く、抗トロンビン作用は比較的弱いとされている<sup>4)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし。

## VII. 薬物動態に関する項目

該当資料なし

1. 血中濃度の推移・測定法
  - (1) 治療上有効な血中濃度
  - (2) 最高血中濃度到達時間
  - (3) 通常用量での血中濃度
  - (4) 中毒症状を発現する血中濃度
  
2. 薬物速度論的パラメータ
  - (1) 吸収速度定数
  - (2) バイオアベイラビリティ
  - (3) 消失速度定数
  - (4) クリアランス
  - (5) 分布容積
  - (6) 血漿蛋白結合率
  
3. 吸収
  
4. 分布
  - (1) 血液-脳関門通過性
  - (2) 胎児への移行性
  - (3) 乳汁中への移行性
  - (4) 髄液への移行性
  - (5) その他の組織への移行性
  
5. 代謝
  - (1) 代謝部位及び代謝経路
  - (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等)の分子種
  - (3) 初回通過効果の有無及びその割合
  - (4) 代謝物の活性の有無及び比率
  - (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ
  
6. 排泄
  - (1) 排泄部位
  - (2) 排泄率
  - (3) 排泄速度
  
7. 透析等による除去率
  - (1) 腹膜透析
  - (2) 血液透析
  - (3) 直接血液灌流

## VIII. 安全性 (使用上の注意等)に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

該当項目なし

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項 (13 頁)参照〕

#### 【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. 高度な出血症状を有する患者 (汎発性血管内血液凝固症 (DIC)を除く)  
〔症状が悪化するおそれがある。〕
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  
〔HIT がより発現しやすいと考えられる。(「その他の注意」の(3)項 (14 頁)参照)〕
3. 本剤の成分又はヘパリン、他の低分子量ヘパリンに対し過敏症の既往歴のある患者
4. 重篤な肝障害又はその既往歴のある患者  
〔血中濃度が上昇するおそれがある。〕

### 3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当項目なし

### 4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

該当項目なし

### 5. 慎重投与内容とその理由

該当項目なし

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

#### 重要な基本的注意

- (1) 本剤の使用にあたっては、観察を十分に行い、**出血の悪化**がみられた場合には減量又は投与を中止すること。
- (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) 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を投与する。プロタミン 1mg は本剤の 100 国際単位の効果を抑制する。

## 7. 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。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。

### (1) 併用禁忌とその理由

該当項目なし

### (2) 併用注意とその理由

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 ヘパリンナトリウム ワルファリン等	出血傾向が増強するおそれがある。	相加的に抗凝血作用が増強される。
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン ジピリダモール等		血小板凝集抑制作用を有するため、抗凝血作用が増強される。
非ステロイド性消炎鎮痛薬 イブプロフェン等		血小板凝集抑制作用を有するため、抗凝血作用が増強される。(特に腎不全のある患者)
血栓溶解剤 ウロキナーゼ t-PA 製剤等		血栓溶解作用と、本剤の抗凝血作用の相加的作用による。
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	本剤の作用が減弱するおそれがある。	機序不明。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

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) 重大な副作用と初期症状

##### ① ショック・アナフィラキシー様症状（頻度不明）

ショックが起こることがある。呼吸困難、浮腫等のアナフィラキシー様症状を伴うことがあるので、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し、血圧の維持、体液の補充管理、気道の確保等の適切な処置を行うこと。

##### ② 出血（頻度不明）

頭蓋内出血、消化管出血、後腹膜出血等の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、出血又は出血の悪化等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。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場合は、硫酸プロタミンを投与すること。

##### ③ 血小板減少（頻度不明）

血小板減少があらわれることがあるので血小板数を測定し、著明な減少が認められた場合には投与を中止すること。

#### ④血栓症（頻度不明）

著明な血小板減少とそれに伴う血栓症の発現が報告されている。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、回路内閉塞を伴う。本剤投与後は血小板数を測定し、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

次のような症状があらわれた場合には、必要に応じ、減量・投与中止等の適切な処置を行うこと。

	頻度不明
過敏症 (注1)	掻痒感、発熱、発疹
肝臓	ALT (GPT)、AST (GOT)、Al-P の上昇
消化器	嘔気、食欲不振
皮膚	脱毛
その他	骨粗鬆症（注2）

(注1) 過敏症が発現した場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(注2) 類薬（ヘパリン等）の長期投与で報告がある。

#### (2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

#### (3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

#### (4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

原則禁忌の項に「本剤に過敏症状又は過敏症の既往歴のある患者」の注意がある。

#### 9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので慎重に投与すること。

#### 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

##### (1) 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

##### (2) 授乳婦

投与中は授乳を避けさせること。

〔動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが確認されている。〕

## 11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（低出生体重児、新生児、乳児又は幼児に対しては使用経験がない。小児には使用経験が少ない）。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当項目なし

## 13. 過量投与

「V 治療に関する項目」の「<参考>体重別投与量換算表」（8 頁）を参照。

## 14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

### 適用上の注意

#### (1) 調製時

本剤は、抗ヒスタミン剤と混合すると反応し沈殿を生じるおそれがあるので、混注は避けること。

#### (2) 使用後

保存剤を添加していないので、残液を保存使用しないこと。

## 15. その他の注意

(1) 動物実験での反復投与試験（ラット）において高用量で対照薬（ヘパリン）に比べて軽度の骨多孔症がみられたとの報告がある。

(2) 外来透析患者では、<sup>せんし</sup>穿刺部の止血を確認してから帰宅させること。

(3) ヘパリン起因性血小板減少症（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【【原則禁忌】の項（11頁）参照】。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。

(4) 本剤は未分画ヘパリンや他の低分子量ヘパリン又は合成多糖類と製造工程、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。

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

該当資料なし

### 1. 一般薬理

### 2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

(2) 反復投与毒性試験

(3) 生殖発生毒性試験

(4) その他の特殊毒性

## X. 取扱い上の注意等に関する項目

### 1. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年。外箱・バイアルラベルに表示。

### 2. 貯法・保存条件

室温保存（1～30℃）。横積み保存。

### 3. 薬剤取扱い上の注意点

なし

### 4. 承認条件

なし

### 5. 包装

5 mL×10 バイアル

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：フラグミン静注 5000 単位/5mL など

同効薬：

血液透析時の凝固防止の適応を持つ薬剤

ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、パルナパリンナトリウム、  
レビパリンナトリウム、メシル酸ナファモスタット など

DIC の適応を持つ薬剤

ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ダナパロイドナトリウム、  
メシル酸ナファモスタット、メシル酸ガベキサート など

### 7. 国際誕生年月日

該当しない

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号

「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（平成 12 年 9 月 19 日医薬発第 935 号）により、2009 年 6 月 26 日に販売名の代替新規承認を受けた。

	販売名	承認年月日	承認番号
現	ダルテパリン Na 静注 5000 単位/ 5mL 「日本臓器」	2009 年 6 月 26 日	22100AMX01361000
旧	ダルテパリン Na 静注 1000 単位/ mL 「日本臓器」 5mL	2006 年 3 月 10 日	21800AMZ10196000

9. 薬価基準収載年月日

	販売名	薬価収載年月日	経過措置期間終了
現	ダルテパリン Na 静注 5000 単位/ 5mL 「日本臓器」	2009 年 9 月 25 日	—
旧	ダルテパリン Na 静注 1000 単位/ mL 「日本臓器」 5mL	2006 年 7 月 7 日	2010 年 6 月 30 日

10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

なし

11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

12. 再審査期間

該当しない

13. 長期投与の可否

該当しない。

14. 各種コード

	販売名	HOT 番号	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
現	ダルテパリン Na 静注 5000 単位/ 5mL 「日本臓器」	117574501	3334403A2151	621757401
旧	ダルテパリン Na 静注 1000 単位/ mL 「日本臓器」 5mL	117574501	3334403A2097	620004154

15. 保険給付上の注意

特になし

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) ダルテパリン Na 加速試験に関する資料: 社内資料, 2005,DLN-S-01
- 2) ダルテパリン Na の輸送試験に関する資料: 第 57 回日本薬学会近畿支部総会・大会抄録, p88, 2007
- 3) グッドマン・ギルマン薬理書—薬物治療の基礎と臨床—, 第 10 版, p1942, 廣川書店, 2003
- 4) 猪野裕英: 薬局 47 (4), 523, 1996