

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のI F記載要領 2013 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

ミニヘパ[®] 透析用 500単位/mL バイアル 10mL
MINIHEPA[®] 500Units/mL VIAL10mL for Dialysis
 パルナパリンナトリウム注射液

剤 形	水性注射剤
製 剤 の 規 制 区 分	生物由来製品 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規 格 ・ 含 量	1バイアル（10mL）中 パルナパリンナトリウム 5,000 低分子量ヘパリン単位（抗第Xa 因子活性）
一 般 名	和名：パルナパリンナトリウム 洋名：Parnapar in Sodium
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2009年 6月29日（新販売名） 薬価基準収載年月日：2009年 9月25日（新販売名） 発 売 年 月 日：2002年 7月 5日
開 発 ・ 製 造 販 売 （ 輸 入 ） ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	販売元：扶桑薬品工業株式会社 製造販売元：I L S株式会社
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	
問 い 合 わ せ 窓 口	扶桑薬品工業株式会社 研究開発センター 学術部門 TEL 06-6964-2763 FAX 06-6964-2706 (9:00～17:30/土日祝日を除く) I L S株式会社 文献担当窓口 TEL 0297-45-9897 FAX 0297-45-6353

本I Fは2016年3月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器総合機構ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

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。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（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、IFと略す）の位置付け並びにIF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IF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、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IF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。最新版のe-IFは、(独) 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を保管する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改定を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IF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、薬学的な患者ケア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IF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IF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。

[IFの様式]

- ① 規格はA4版、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 IF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「IF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。

[IFの作成]

- ① IF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 IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとのIF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2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIF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。

[IFの発行]

- ① 「IF記載要領2013」は、平成25年10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、「IF記載要領2013」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IFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、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ある。

電子媒体のIF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、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF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、IF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、IF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等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF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留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF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。IF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、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、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。

(2013年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	IV-12 混入する可能性のある夾雑物	6
I-1 開発の経緯	1	IV-13 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	6
I-2 製品の治療学的・製剤学的特性	1	IV-14 その他	6
II. 名称に関する項目	2	V. 治療に関する項目	7
II-1 販売名	2	V-1 効能又は効果	7
(1) 和名	2	V-2 用法及び用量	7
(2) 洋名	2	V-3 臨床成績	7
(3) 名称の由来	2	(1) 臨床データパッケージ	7
II-2 一般名	2	(2) 臨床効果	7
(1) 和名(命名法)	2	(3) 臨床薬理試験	7
(2) 洋名(命名法)	2	(4) 探索的試験	7
(3) ステム	2	(5) 検証的試験	7
II-3 構造式又は示性式	2	1) 無作為化並行用量反応試験	7
II-4 分子式及び分子量	2	2) 比較試験	7
II-5 化学名(命名法)	2	3) 安全性試験	7
II-6 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	2	4) 患者・病態別試験	7
II-7 CAS登録番号	2	(6) 治療の使用	8
III. 有効成分に関する項目	3	1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)	8
III-1 物理化学的性質	3	2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要	8
(1) 外観・性状	3	VI. 薬効薬理に関する項目	9
(2) 溶解性	3	VI-1 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	9
(3) 吸湿性	3	VI-2 薬理作用	9
(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点	3	(1) 作用部位・作用機序	9
(5) 酸塩基解離定数	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	9
(6) 分配係数	3	(3) 作用発現時間・持続時間	9
(7) その他の主な示性値	3	VII. 薬物動態に関する項目	10
III-2 有効成分の各種条件下における安定性	3	VII-1 血中濃度の推移・測定法	10
III-3 有効成分の確認試験法	3	(1) 治療上有効な血中濃度	10
III-4 有効成分の定量法	3	(2) 最高血中濃度到達時間	10
IV. 製剤に関する項目(注射剤)	4	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	10
IV-1 剤形	4	(4) 中毒域	10
(1) 剤形の区別, 外観及び性状	4	(5) 食事・併用薬の影響	10
(2) 溶液及び溶解時のpH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定なpH域等	4	(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因	10
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類	4	VII-2 薬物速度論的パラメータ	10
IV-2 製剤の組成	4	(1) 解析方法	10
(1) 有効成分(活性成分)の含量	4	(2) 吸収速度定数	10
(2) 添加物	4	(3) バイオアベイラビリティ	10
(3) 電解質の濃度	4	(4) 消失速度定数	10
(4) 添付溶解液の組成及び容量	4	(5) クリアランス	10
(5) その他	4	(6) 分布容積	10
IV-3 注射剤の調製法	4	(7) 血漿蛋白結合率	10
IV-4 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意	4	VII-3 吸収	10
IV-5 製剤の各種条件下における安定性	5	VII-4 分布	10
IV-6 溶解後の安定性	5	(1) 血液-脳関門通過性	10
IV-7 他剤との配合変化(物理化学的変化)	5	(2) 血液-胎盤関門通過性	10
IV-8 生物学的試験法	5	(3) 乳汁への移行性	10
IV-9 製剤中の有効成分の確認試験法	6	(4) 髄液への移行性	11
IV-10 製剤中の有効成分の定量法	6		
IV-11 力価	6		

(5) その他の組織への移行性	11	X. 管理的事項に関する項目	18
VII-5 代謝	11	X-1 規制区分	18
(1) 代謝部位及び代謝経路	11	X-2 有効期間又は使用期限	18
(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種	11	X-3 貯法・保存条件	18
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	11	X-4 薬剤取扱い上の注意点	18
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	11	(1) 薬局での取り扱い上の留意点について	18
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	11	(2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)	18
VII-6 排泄	11	(3) 調剤時の留意点について	18
(1) 排泄部位及び経路	11	X-5 承認条件等	18
(2) 排泄率	11	X-6 包装	18
(3) 排泄速度	11	X-7 容器の材質	18
VII-7 トランスポーターに関する情報	11	X-8 同一成分・同効薬	18
VII-8 透析等による除去率	11	X-9 国際誕生年月日	19
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	12	X-10 製造販売承認年月日及び承認番号	19
VIII-1 警告内容とその理由	12	X-11 薬価基準記載年月日	19
VIII-2 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	12	X-12 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	19
VIII-3 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	12	X-13 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	19
VIII-4 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	12	X-14 再審査期間	19
VIII-5 慎重投与内容とその理由	12	X-15 投薬期間制限医薬品に関する情報	20
VIII-6 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	13	X-16 各種コード	20
VIII-7 相互作用	13	X-17 保険給付上の注意	20
(1) 併用禁忌とその理由	13	XI. 文献	21
(2) 併用注意とその理由	13	XI-1 引用文献	21
VIII-8 副作用	14	XI-2 その他の参考文献	21
(1) 副作用の概要	14	XII. 参考資料	22
(2) 重大な副作用と初期症状	14	XII-1 主な外国での発売状況	22
(3) その他の副作用	14	XII-2 海外における臨床支援情報	22
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	14	XIII. 備考	23
(5) 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	14	XIII-1 その他の関連資料	23
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	14		
VIII-9 高齢者への投与	15		
VIII-10 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	15		
VIII-11 小児等への投与	15		
VIII-12 臨床検査結果に及ぼす影響	15		
VIII-13 過量投与	15		
VIII-14 適用上の注意	15		
VIII-15 その他の注意	15		
VIII-16 その他	16		
IX. 非臨床試験に関する項目	17		
IX-1 薬理試験	17		
(1) 薬効薬理試験(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)	17		
(2) 副次的薬理試験	17		
(3) 安全性薬理試験	17		
(4) その他の薬理試験	17		
IX-2 毒性試験	17		
(1) 単回投与毒性試験	17		
(2) 反復投与毒性試験	17		
(3) 生殖発生毒性試験	17		
(4) その他の特殊毒性	17		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

McLean (1916年)は、血液凝固阻止作用を持つ物質を初めて心臓や肝臓から抽出した。後に、この物質はヘパリンと命名され、血液中の凝固因子(第Xa因子、第IIa因子)に対する阻害作用を有することが明らかにされた。現在、ヘパリンは主に血液透析や人工心肺などの体外循環装置使用時の血液凝固防止に使用されているが、出血の助長、血小板減少などの副作用が指摘されている。出血の助長には第IIa因子活性が強く関係しており、APTT(活性化部分トロンボプラスチン時間)と高い相関性を有することが認められている。また、ヘパリンの分子量が大きいほど、副作用発現への影響が大きいことも認められている。

Anderssonらは、高分子ヘパリンが第Xa因子活性・第IIa因子活性のいずれも阻害するのに対し、低分子ヘパリンは高分子ヘパリンに比べて第Xa因子活性をより選択的に阻害することを明らかにした。そこで副作用の低減を目的とした低分子ヘパリン製剤「ミニヘパ注500」を後発医薬品として開発を企画し、医薬発第481号(平成11年4月8日)に基づき、規格及び試験方法を設定し加速試験を行い、平成14年3月12日付で承認を取得、平成14年7月に上市した。その後、平成16年2月26日付で、血液体外循環時の灌流血液の凝固防止に「血液透析ろ過・血液ろ過」の効能が追加承認された。

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、平成19年9月14日付で販売名を「ミニヘパ注5000単位/10mL」と変更し、さらに「医療用配合剤及びヘパリン製剤(注射剤)の販売名命名並びに注射剤に添付されている溶解液の表示の取扱いについて」(平成20年9月22日薬食審査発第0922001号、薬食安発第0922001号)に基づき、平成21年6月29日付で販売名を「ミニヘパ透析用500単位/mLバイアル10mL」と変更し、現在に至っている。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 第IIa因子活性に比較して第Xa因子活性を選択的に阻害する。
- (2) 出血性病変又は出血傾向を有しない血液透析患者に対しては、透析開始時の単回投与が可能である。
- (3) 出血性病変又は出血傾向を有する血液透析患者に対しては、持続投与が可能である。
- (4) 従来のヘパリンと比較して、ACT(全血凝固時間)およびAPTT(活性化部分トロンボプラスチン時間)の延長は軽度である。

以上より、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)に有用である。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ミニヘパ®透析用 500 単位/mL バイアル 10mL

(2) 洋名

MINIHEPA® 500 Units/mL VIAL 10mL for Dialysis

(3) 名称の由来

ミニヘパは化学処理により低分子化したヘパリンであることから小さな (MINI) 分子のヘパリン (HEPA) という位置づけにより、この名称とした。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

パルナパリンナトリウム

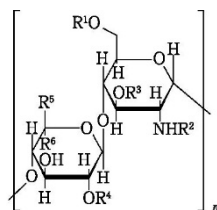
(2) 洋名 (命名法)

parnaparin sodium

(3) ステム

ヘパリン類及び低分子ヘパリン：-parin

3. 構造式又は示性式



$R^1, R^3, R^4 = \text{SO}_3\text{Na}$ 又は H
 $R^2 = \text{SO}_3\text{Na}$ 又は $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$
 $R^5 = \text{CO}_2\text{Na}, R^6 = \text{H}$
 又は
 $R^5 = \text{H}, R^6 = \text{CO}_2\text{Na}$
 $n = 4 \sim 21$

4. 分子式及び分子量

質量平均分子量：4,500～6,500

5. 化学名 (命名法)

該当しない

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

開発番号：IHE-105

7. CAS登録番号

該当しない

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄色の粉末である。

(2) 溶解性

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。

(3) 吸湿性

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) その他の主な示性値

0.1g を水 10mL に溶かした液の pH は 6.0～8.0 である。

<参考>

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、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。

2. 有効成分の各種条件下に
おける安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

日局「パルナパリンナトリウム」の確認試験法による。

4. 有効成分の定量法

日局「パルナパリンナトリウム」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目（注射剤）

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状

剤形の区別：水性注射剤
外観及び性状：無色澄明の液

(2) 溶液及び溶解時の pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等

pH：5.0～7.0
浸透圧比：約 1（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

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

1 バイアル(10mL) 中パルナパリンナトリウム 5,000 低分子量ヘパリン単位（抗第 Xa 因子活性）を含有する。

(2) 添加物

1 バイアル(10mL) 中、等張化剤として塩化ナトリウム 90mg、pH 調整剤として水酸化ナトリウム、塩酸を適量含有する。

(3) 電解質の濃度

塩化ナトリウム 0.9w/v% を含有する。

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない（添付溶解液はない）

(5) その他

特になし

3. 注射剤の調製法

該当しない（用時溶解しない）

4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない（懸濁剤、乳剤でない）

IV. 製剤に関する項目（注射剤）

5. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾
(抗第 Xa 因子活性)

	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存	25℃ 60%RH	ガラスバイアル	36ヶ月	変化なし
加速試験	40℃ 75%RH	ガラスバイアル	6ヶ月	変化なし
光	白色蛍光灯下	ガラスバイアル	120万 Lux・hr	変化なし

6. 溶解後の安定性

該当しない（水性注射液である）

7. 他剤との配合変化
(物理化学的变化)

<pH変動スケール>

本品 10mL に 0.1mol/L NaOH 及び 0.1mol/L HCl を累積添加し、外観の観察、pH の測定を行ったところ、pH はそれぞれアルカリ性側及び酸性側に移行し、pH の変動による外観変化は認められなかった。

pH	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
	←10.0mL (0.1mol/L HCl)					10.0mL→ (0.1mol/L NaOH)									
	1.44					6.30 (試料 pH)					12.68				

<経時変化>

経時変化試験では、弱酸性及び弱アルカリ性では安定であるが、強酸性及び強アルカリ性では若干の活性値の低下が確認された。

以上より、本品と強酸性又は強アルカリ性の溶液との混合は、力価の低下を起すおそれがある。

残存率	pH 6.3 (対照)	pH 1.4	pH 4.9	pH 10.7	pH 12.7
直後	100.0%	101.8%	100.3%	101.4%	96.2%
24時間後	100.9%	84.7%	98.2%	99.7%	95.2%

8. 生物学的試験法

該当しない

IV. 製剤に関する項目（注射剤）

9. 製剤中の有効成分の確認試験法	日局「パルナパリンナトリウム」の確認試験法に準じて行う。
10. 製剤中の有効成分の定量法	日局「パルナパリンナトリウム」の定量法に準じて行う。
11. 力価	抗第Xa 因子活性を低分子量ヘパリン単位で表示。
12. 混入する可能性のある夾雑物	該当資料なし
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	該当しない
14. その他	特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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）

2. 用法及び用量

本剤を直接又は生理食塩液により希釈して投与する。

1. 出血性病変又は出血傾向を有しない患者の場合

- (1) 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。
- (2) 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。

2. 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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用
成績調査(特別調査)・製
造販売後臨床試験(市販
後臨床試験)

該当しない(使用成績調査等を実施していない)

2) 承認条件として実施予定
の内容又は実施した試験
の概要

特になし

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	ダルテパリンナトリウム、レビパリンナトリウム、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム
2. 薬理作用 (1) 作用部位・作用機序	<p>1. 血液凝固阻止作用^{2,3)} ヘパリンを化学的に分解して得られた本剤は平均分子量値から低分子ヘパリンとして分類され、ヘパリンナトリウムと同様に、血液中のアンチトロンビンⅢ（ATⅢ）を活性化させることにより血液凝固阻止作用を発現する。</p> <p>2. 作用機序^{4~6)} 低分子ヘパリンがATⅢに結合することにより、ATⅢと活性型血液凝固第Ⅹ因子（Xa）、トロンビン（Ⅱa）との結合が促進され、Xa、Ⅱaの活性を阻害することにより間接的に血液凝固阻止作用が発現する。このとき、低分子ヘパリンはヘパリンナトリウムに比してXaをより選択的に阻害するために、出血作用が低減されると考えられている。さらに、こうした凝固因子への阻害活性の差異のほか、ウサギを用いた実験で血管透過性亢進作用および微小血管系の出血増強作用の低減などの薬理特性も報告されている。</p>
(2) 薬効を裏付ける試験成績	該当資料なし
(3) 作用発現時間・持続時間	該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法	
(1) 治療上有効な血中濃度	該当資料なし
(2) 最高血中濃度到達時間	該当資料なし
(3) 臨床試験で確認された 血中濃度	該当資料なし
(4) 中毒域	該当資料なし
(5) 食事・併用薬の影響	VIII-7. 相互作用 の項参照
(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した 薬物体内動態変動要因	該当資料なし
2. 薬物速度論的パラメータ	
(1) 解析方法	該当資料なし
(2) 吸収速度定数	該当資料なし
(3) バイオアベイラビリティ	該当資料なし
(4) 消失速度定数	該当資料なし
(5) クリアランス	該当資料なし
(6) 分布容積	該当資料なし
(7) 血漿蛋白結合率	該当資料なし
3. 吸収	該当資料なし
4. 分布	
(1) 血液-脳関門通過性	該当資料なし
(2) 血液-胎盤関門通過性	該当資料なし
(3) 乳汁への移行性	該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(4) 髄液への移行性 該当資料なし

(5) その他の組織への移行性 該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路 該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素
(CYP450 等)の分子種 該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及
びその割合 該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及
び比率 該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的
パラメータ 該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路 該当資料なし

(2) 排泄率 該当資料なし

(3) 排泄速度 該当資料なし

7. トランスポーターに
関する情報 該当資料なし

8. 透析等による除去率 該当資料なし

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

該当しない(添付文書に記載なし)

2. 禁忌内容とその理由
(原則禁忌を含む)

禁忌(次の患者には投与しないこと)

(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) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

(解説) VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 の項参照

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

(解説) 出血症状を助長するおそれがある。

(2) 重篤な肝障害又はその既往歴のある患者

(解説) 肝障害を助長するおそれがある。

(3) 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

(解説) HIT がより発現しやすいと考えられる。

VIII-15. その他の注意 の項(3)参照

3. 効能又は効果に関連する
使用上の注意とその理由

該当しない(添付文書に記載なし)

4. 用法及び用量に関連する
使用上の注意とその理由

該当しない(添付文書に記載なし)

5. 慎重投与内容とその理由

該当しない(添付文書に記載なし)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 本剤の使用にあたっては、観察を十分に行い、出血の増悪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およ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。

7. 相互作用

他の薬剤との相互作用は、可能なすべ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もしくは休薬する場合には、凝固能の変動に注意すること。

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない(添付文書に記載なし)

(2) 併用注意とその理由

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。
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。
血小板凝集抑制剤 チクロピジン塩酸塩 ジピリダモール等		
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。
非ステロイド性消炎剤		
糖質副腎皮質ホルモン剤		
デキストラン		
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。	
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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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。

(2) 重大な副作用と初期症状

1) 血小板減少 (頻度不明)

本剤投与後に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。また、類薬で HIT に伴う血栓症の発現が報告されている。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。

2) ショック、アナフィラキシー (頻度不明)

ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、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。

(3) その他の副作用

	頻 度 不 明
血 液	鼻出血、点状出血、貧血
過敏症 ^{注1)}	瘙痒感、発疹
皮 膚	脱毛 [*] 、白斑 [*] 、出血性壊死 [*]
肝 臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、A1-P 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、両頬のつっぱり感、頭痛、動悸

※類薬 (ヘパリンナトリウム等) で報告されているが、頻度は不明である。

注1)このような場合には、投与を中止すること。

なお、自発報告によるため、頻度は不明である。

(4) 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

(5) 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

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

VIII-2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)、VIII-8. (2) 重大な副作用と初期症状
2) ショック、アナフィラキシー、 (3) その他の副作用「過敏症」の項参照

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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減量するなど注意すること。
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	(1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、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。 (2) 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ので、投与中は授乳を避けさせること。
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。(使用経験がない。)
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	該当しない(添付文書に記載なし)
13. 過量投与	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。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。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	(1) 調製時 抗ヒスタミン剤は、本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。 (2) 投与時 本剤は保存剤を含有しないので、開封後は速やかに使用し、分割使用は避けること。 (3) 透析器 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。
15. その他の注意	(1) 類薬との互換性 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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(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。

(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。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。

(VIII-2. 禁忌内容とその理由「原則禁忌」の項(3)参照)

16. その他

特になし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	
(1) 薬効薬理試験(「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照)	該当資料なし
(2) 副次的薬理試験	該当資料なし
(3) 安全性薬理試験	該当資料なし
(4) その他の薬理試験	該当資料なし
2. 毒性試験	
(1) 単回投与毒性試験	該当資料なし
(2) 反復投与毒性試験	該当資料なし
(3) 生殖発生毒性試験	該当資料なし
(4) その他の特殊毒性	該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	生物由来製品 処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）
2. 有効期間又は使用期限	使用期限：3年（容器、外箱に表示）
3. 貯法・保存条件	室温
4. 薬剤取扱い上の注意点	本剤は保存剤を含有しないので、分割使用は避けること。開封後はなるべく速やかに使用すること。
(1) 薬局での取り扱い上の留意点について	
(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）	VIII-15. その他の注意 の項参照 くすりのしおり：有り
(3) 調剤時の留意点について	VIII-14. 適用上の注意、VIII-15. その他の注意 の項参照
5. 承認条件等	特になし
6. 包装	5,000 低分子量ヘパリン単位 10mL 10 瓶
7. 容器の材質	本体：ガラス（無色透明） 外キャップ：ポリプロピレン 内キャップ：アルミ ゴム栓：ブチルゴム
8. 同一成分・同効薬	同一成分薬：ミニヘパ透析用 100 単位/mL シリンジ 20mL、 ミニヘパ透析用 150 単位/mL シリンジ 20mL、 ミニヘパ透析用 200 単位/mL シリンジ 20mL （扶桑薬品工業） ローヘパ透析用 500 単位/mL バイアル 10mL、 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 （エイワイファーマ＝陽進堂）

X. 管理的事項に関する項目

同 効 薬：ダルテパリンナトリウム、レビパリンナトリウム、
ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ナファモスタット
メシル酸塩など

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及
び承認番号

製造販売承認年月日：2009年6月29日（新販売名）
承認番号：22100AMX01518000

11. 薬価基準収載年月日

ミニヘパ透析用 500 単位/mL バイアル 10mL：2009年9月25日
ミニヘパ注 5000 単位/10mL(旧販売名)：2007年12月21日
ミニヘパ注 500(旧販売名)：2002年7月5日

12. 効能又は効果追加、用法
及び用量変更追加等の
年月日及びその内容

変更年月日：2004年2月26日（旧販売名）
内容：血液体外循環時の灌流血液の凝固防止に「血液透析ろ過・血液ろ過」
の効能が追加された。

13. 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

14. 再審査期間

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は厚生労働省告示第 99 号による「投与期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

16. 各種コード

製品名	HOT(9桁)番号	薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード
ミニヘパ透析用 500 単位/mL バイアル 10mL	114809101	3334404A1052	621480901

17. 保険給付上の注意

本剤は、2016 年 4 月 1 日以降、診療報酬における加算等の算定対象となる後発医薬品から除外される。

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) I L S 株式会社社内資料(安定性試験)
- 2) Andersson, L.-O. et al. : Thromb. Res., **9**, 575 (1976)
- 3) Weitz, J. I. : N. Engl. J. Med., **337**, 688 (1997)
- 4) Thomas, D. P. and Merton, R. E. : Thromb. Res., **28**, 343 (1982)
- 5) I L S 株式会社社内資料(薬理作用)
- 6) Blajchman, M. A. et al. : Ann. N. Y. Acad. Sci., **556**, 245 (1989)

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外で発売されていない (2016年3月時点)

2. 海外における臨床支援
情報

該当資料なし

XII. 備考

1. その他の関連資料

特になし