

# 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(1998年9月)に準拠して作成

生物由来製品

処方せん医薬品

血液凝固阻止剤

**リザルミン<sup>®</sup> 静注5000単位/5mL**

**RESOLMIN<sup>®</sup> i.v. Inj. 5000 unit / 5mL**

ダルテパリンナトリウム注射液

剤形	水性注射液
規格・含量	1瓶(5mL)中 ダルテパリンナトリウム5,000 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(JAN) 洋名: Dalteparin Sodium (JAN, INN)
製造販売・輸入承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日: 2007年 9月27日 薬価基準収載年月日: 2007年12月21日 発売年月日: 2004年 9月27日
開発・製造販売・輸入・ 発売・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
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	

本I Fは2011年4月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

## 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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、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、IFと略す）として位置付けを明確化し、その記録様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとIF記載要領が策定された。

### 2. IFとは

IFは「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

### 3. IFの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別ごとに作成する。IFは日病薬が策定した「IF記載要領」に従って記載するが、本IF記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはIFが改訂・発行される。

### 4. IFの利用にあたって

IF策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてIFの内容を充実させ、IFの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考データとして、表紙の下段にIF作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

# 目 次

I. 概要に関する項目	1	IV-13 力価	6
I-1 開発の経緯	1	IV-14 容器の材質	6
I-2 製品の特徴及び有用性	1	IV-15 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	8
(3) 名称の由来	2	(1) 臨床効果	8
II-2 一般名	2	(2) 臨床薬理試験: 忍容性試験	8
(1) 和名(命名法)	2	(3) 探索的試験: 用量反応探索試験	8
(2) 洋名(命名法)	2	(4) 検証的試験	8
II-3 構造式又は示性式	2	1) 無作為化平行用量反応試験	8
II-4 分子式及び分子量	2	2) 比較試験	8
II-5 化学名(命名法)	2	3) 安全性試験	8
II-6 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	2	4) 患者・病態別試験	8
II-7 CAS登録番号	2	(5) 治療的使用	8
III. 有効成分に関する項目	3	1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験	8
III-1 有効成分の規制区分	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
III-2 物理化学的性質	3	VI. 薬効薬理に関する項目	9
(1) 外観・性状	3	VI-1 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	9
(2) 溶解性	3	VI-2 薬理作用	9
(3) 吸湿性	3	(1) 作用部位・作用機序	9
(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	9
(5) 酸塩基解離定数	3	VII. 薬物動態に関する項目	10
(6) 分配係数	3	VII-1 血中濃度の推移・測定法	10
(7) その他の主な示性値	3	(1) 治療上有効な血中濃度	10
III-3 有効成分の安定性	3	(2) 最高血中濃度到達時間	10
III-4 有効成分の確認試験法	3	(3) 通常用量での血中濃度	10
III-5 有効成分の定量法	4	(4) 中毒症状を発現する血中濃度	10
IV. 製剤に関する項目(注射剤)	5	VII-2 薬物速度論的パラメータ	10
IV-1 剤形	5	(1) 吸収速度定数	10
(1) 剤形の区別, 規格及び性状	5	(2) バイオアベイラビリティ	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	5	(3) 消失速度定数	10
(3) 酸価, ヨウ素価等	5	(4) クリアランス	10
(4) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類	5	(5) 分布容積	10
IV-2 製剤の組成	5	(6) 血漿蛋白結合率	10
(1) 有効成分(活性成分)の含量	5	VII-3 吸収	10
(2) 添加物	5	VII-4 分布	10
(3) 添付溶解液の組成及び容量	5	(1) 血液-脳関門通過性	10
IV-3 注射剤の調製法	5	(2) 胎児への移行性	10
IV-4 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意	5	(3) 乳汁中への移行性	10
IV-5 製剤の各種条件下における安定性	5	(4) 髄液への移行性	10
IV-6 溶解後の安定性	5	(5) その他の組織への移行性	10
IV-7 他剤との配合変化(物理化学的变化)	6	VII-5 代謝	11
IV-8 電解質の濃度	6	(1) 代謝部位及び代謝経路	11
IV-9 混入する可能性のある夾雑物	6	(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種	11
IV-10 生物学的試験法	6	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	11
IV-11 製剤中の有効成分確認試験法	6	(4) 代謝物の活性の有無及び比率	11
IV-12 製剤中の有効成分定量法	6	(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	11
		VII-6 排泄	11

(1) 排泄部位	11	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	17
(2) 排泄率	11	IX-1 一般薬理	17
(3) 排泄速度	11	IX-2 毒性	17
<b>VII-7 透析等による除去率</b>	11	(1) 単回投与毒性試験	17
(1) 腹膜透析	11	(2) 反復投与毒性試験	17
(2) 血液透析	11	(3) 生殖発生毒性試験	17
(3) 直接血液灌流	11	(4) その他の特殊毒性	17
<b>VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目</b>	12	<b>X. 取扱い上の注意, 包装, 承認等に関する項目</b>	18
VIII-1 警告内容とその理由	12	X-1 有効期間又は使用期限	18
VIII-2 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	12	X-2 貯法・保存条件	18
VIII-3 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	12	X-3 薬剤取扱い上の注意点	18
VIII-4 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	12	X-4 承認条件	18
VIII-5 慎重投与内容とその理由	12	X-5 包装	18
VIII-6 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	13	X-6 同一成分・同効薬	18
VIII-7 相互作用	13	X-7 国際誕生年月日	18
(1) 併用禁忌とその理由	13	X-8 製造・輸入承認年月日及び承認番号	18
(2) 併用注意とその理由	13	X-9 薬価基準収載年月日	18
VIII-8 副作用	14	X-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	19
(1) 副作用の概要	14	X-11 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	19
1) 重大な副作用と初期症状	14	X-12 再審査期間	19
2) その他の副作用	14	X-13 長期投与の可否	19
(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	14	X-14 薬価基準収載の医薬品コード	19
(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	15	X-15 保険給付上の注意	19
(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	15	<b>XI. 文献</b>	20
VIII-9 高齢者への投与	15	XI-1 引用文献	20
VIII-10 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	15	XI-2 その他の参考文献	20
VIII-11 小児等への投与	15	XI-3 文献請求先	20
VIII-12 臨床検査結果に及ぼす影響	15	<b>XII. 参考資料</b>	21
VIII-13 過量投与	15	<b>XIII. 備考</b>	22
VIII-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)	15		
VIII-15 その他の注意	16		
VIII-16 その他	16		

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

未分画ヘパリンはグルコサミンとウロン酸（グルクロン酸又はイズロン酸）が2糖単位で交互に結合した分子量5,000～20,000（低分子領域から高分子領域まで広い分布幅を有する）の多分散硫酸化ムコ多糖である。血液中においてはアンチトロンビンⅢ（ATⅢ）と複合体を形成して活性型血液凝固第X因子（第Xa因子）及びトロンビン（第Ⅱa因子）活性を間接的に阻害することにより血液凝固阻止作用を発現する。

臨床において、未分画ヘパリンは主に血液透析・人工心肺等の体外循環装置使用時に用いる血液凝固防止剤として広く普及しているが、未分画ヘパリン中の高分子領域のヘパリン分子鎖が第Ⅱa因子を強く阻害するため出血助長等の副作用の問題が生じる。

従って臨床においては処置後の出血時間を短縮できるように出血作用を低減した血液凝固阻止作用を有する医薬品の開発が望まれており、これらを背景として未分画ヘパリンを分離・精製あるいは化学・酵素的に低分子化して高分子領域のヘパリンを低減・除去することにより副作用を低減した低分子ヘパリン製剤「リザルミン注1000」を後発医薬品として開発を行い、医薬発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16年2月25日に承認を取得し、平成16年9月に上市した。

本剤の有効成分であるダルテパリンナトリウムは未分画ヘパリンを化学処理して得られる低分子ヘパリンで、ATⅢを介して第Xa因子及び第Ⅱa因子阻害作用を発現するが、未分画ヘパリンと比較して第Ⅱa因子阻害作用は弱いため（第Xa因子をより選択的に阻害）、出血等の副作用を低減しつつ血液凝固阻止作用を発現する。

これより、平成16年2月に血液体外循環時の還流血液の凝固防止（血液透析）、平成17年3月に汎発性血管内血液凝固症（DIC）の効能・効果を取得した。

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27日付で販売名を「リザルミン静注5000単位/5mL」へ変更し、現在に至る。

## 2. 製品の特徴及び有用性

下記より、血液体外循環時の灌流血液の凝固防止（血液透析）または汎発性血管内血液凝固症（DIC）に有用である。

- (1) 未分画ヘパリンと比較して、抗第Xa因子活性／抗第Ⅱa因子活性の比が高い。
- (2) トロンビン活性（第Ⅱa因子活性）と比較して、第Xa因子活性を選択的に阻害する。
- (3) 未分画ヘパリンと比較して、血漿カルシウム再加時間・活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）の延長は軽度である。
- (4) 透析終了時の凝固時間の延長は軽度であり、穿刺部止血時間が短縮できる。
- (5) 実験的DICモデルにおいて、未分画ヘパリンと同等の抗血栓作用を示す。
- (6) DICの臓器障害および出血傾向の改善が認められる。

## II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

リザルミン® 静注 5000 単位/5mL

(2) 洋名

RESOLMIN® i. v. Inj. 5000 unit/5mL

(3) 名称の由来

リザルミン静注 5000 単位/5mL はヘパリンを化学的に分解、分離・精製して低分子化したものであり、分解・分離、分割を意味する英語の「resolution」に由来してリザルミン (RESOLMIN) と名称した。

2. 一般名

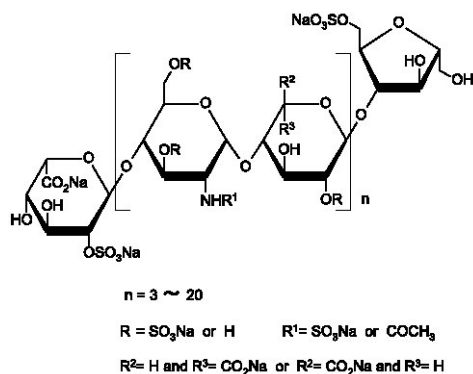
(1) 和名 (命名法)

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



4. 分子式及び分子量

分子量：平均相対分子量約 5,000

5. 化学名 (命名法)

本質：ブタ小腸粘膜由来のヘパリンを亜硝酸により分解した後、還元処理した解重合ヘパリンのナトリウム塩；平均相対分子量は約 5,000 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

開発番号：IHE-106

7. CAS登録番号

なし

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分	該当しない
2. 物理化学的性質	
(1) 外観・性状	白色～帯灰褐色の粉末又は塊で、においはない。
(2) 溶解性	水に溶けやすく、エタノール(99.5)及びジエチルエーテル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	0.01g を水 1mL に溶かした液の pH は 6.0～7.5 である。
3. 有効成分の安定性	該当資料なし
4. 有効成分の確認試験法	(1) 本品の水溶液(1→20) 0.1mL を、トルイジンブルーO溶液(1→100000) 10mL 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) 本品の水溶液(1→20) を日局の一般試験法(ナトリウム塩の定性反応)に従って試験するとき、適合する。

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 5. 有効成分の定量法

##### 原薬の定量法

##### (1) 試料溶液及び標準溶液の調製方法

試料溶液：本品約0.01 gを精密に量り、生理食塩液に溶かし、50mLとする。この液を検量線の範囲内で測定できるように適切に希釈した後、0.15mLをプラスチック製試験管にとり、pH8.4トリス緩衝液0.75mL、アンチトロンビンⅢ溶液0.05mL及びヒト正常血漿0.05mL加えて混和する。

標準溶液：低分子量ヘパリン標準品を表示量に従い、生理食塩液で希釈し、0.2低分子ヘパリン国際単位(抗第Xa因子活性)/mLとなるように調製する。この液を適量プラスチック製試験管にとり、pH8.4トリス緩衝液適量を加えた後、アンチトロンビンⅢ溶液0.05mL及びヒト正常血漿0.05mL加えて混和し、1mL中に0、0.01、0.03、0.05及び0.07低分子ヘパリン国際単位(抗第Xa因子活性)/mLを含むように調製する。

##### (2) 操作法：

プラスチック製試験管に、試料溶液及び標準溶液を別々に0.20mLずつ入れ、 $37\pm 1^{\circ}\text{C}$ で5分間保つ。それぞれの試験管に、第Xa因子溶液0.10mLずつを加えて混和し、 $37\pm 1^{\circ}\text{C}$ で正確に30秒間保った後、直ちに発色性合成基質溶液0.20mLずつを加えて混和し、更に $37\pm 1^{\circ}\text{C}$ で正確に3分間放置した後、それぞれの試験管に薄めた酢酸(100) (1→2) 0.30mLずつを加えて反応を停止させる。別にプラスチック製試験管に0低分子ヘパリン国際単位(抗第Xa因子活性)/mL標準溶液0.20mLをとり、水0.30mL及び薄めた酢酸(100) (1→2) 0.30mLを加えて混和する。この液を対照として、紫外可視吸光度測定法により、波長405nmにおける各溶液の吸光度を測定する。それぞれの標準溶液から得られた吸光度と濃度から検量線を作成し、本品1mg中の低分子ヘパリン国際単位(抗第Xa因子活性)数を求める。



## IV. 製剤に関する項目（注射剤）

### 1. 剤形

(1) 剤形の区別, 規格及び性状

剤形の区別: 水性注射液

規 格: 1 瓶(5mL) 中ダルテパリンナトリウム 5,000 低分子  
ヘパリン国際単位 (抗第 Xa 因子活性) を含有す  
る。

性 状: 無色澄明の水性注射液

(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: 5.0~7.5

浸透圧比: 0.9~1.1 (生理食塩液に対する比)

(3) 酸価, ヨウ素価等

該当しない (油脂性製剤でない)

(4) 注射剤の容器中の特殊な気体  
の有無及び種類

特になし

### 2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

1 瓶(5mL) 中ダルテパリンナトリウム 5,000 低分子ヘパリン国  
際単位 (抗第 Xa 因子活性) を含有する。

(2) 添加物

1 瓶(5mL) 中、等張化剤として塩化ナトリウム 45mg、pH 調整剤  
として水酸化ナトリウムと塩酸を適量含有する。

(3) 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)

### 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)

5. 製剤の各種条件下における安定  
性<sup>3)</sup>

(抗第 Xa 因子活性)

加速・長期保存および光安定性試験

試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
加速試験	4 0℃ 7 5%RH	6 ヶ月	密封容器 (無色 透明ガラス瓶)	変化なし
長期保存 試験	2 5℃ 6 0%RH	3 9 ヶ月	密封容器 (無色 透明ガラス瓶)	変化なし
光安定性 試験	昼光色蛍光ラ ンプ (D65)	1 2 0 万 lx・ hr 相当	密封容器 (無色 透明ガラス瓶)	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)

## IV. 製剤に関する項目（注射剤）

### 7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

<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→							
	1.5				7.4				12.7					

<経時変化>

経時変化試験では、弱酸性、弱アルカリ性及び強アルカリ性では活性値は比較的安定であった。強酸性では若干の活性値の低下が確認された。

以上より、本品と強酸性の溶液との混合は、力価の低下を起こすおそれがある。

残存率	pH 1.5	pH 5.1	pH 9.8	pH 12.7
直後	100.9 %	99.9 %	100.5 %	100.8 %
24 時間後	82.6 %	100.5 %	100.3 %	98.2 %

### 8. 電解質の濃度

塩化ナトリウム 0.9w/v% を含有する。

### 9. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

### 10. 生物学的試験法

該当しない

### 11. 製剤中の有効成分の確認試験法

Ⅲ. 有効成分に関する項目 4. 有効成分の確認試験法を参照。

### 12. 製剤中の有効成分の定量法

Ⅲ. 有効成分に関する項目 5. 有効成分の定量法を参照。

### 13. 力価

抗第 Xa 因子活性を低分子ヘパリン国際単位で表示。

### 14. 容器の材質

無色透明のガラス製バイアル

容器の材質は平成 12 年 2 月 8 日医薬審第 39 号による。

### 15. その他

\_\_\_\_\_

## 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）
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。  
(1) 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。  
(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、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。
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。

## V. 治療に関する項目

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床効果

該当資料なし

#### (2) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

#### (3) 探索的試験：用量反応 探索試験

該当資料なし

#### (4) 検証的試験

該当資料なし

##### 1) 無作為化平行用量反応 試験

##### 2) 比較試験

##### 3) 安全性試験

##### 4) 患者・病態別試験

#### (5) 治療的使用

##### 1) 使用成績調査・特別調査・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

パルナパリンナトリウム、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

### 1. 血液凝固阻止作用

本剤は、ヒト血漿において第Xa因子凝固時間などを用量依存的に延長する。本剤の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製剤に比して軽度である。

### 2. 作用機序<sup>1~2)</sup>

低分子ヘパリンに分類される本剤の血液凝固因子に対する阻害作用は、ヘパリンナトリウムと同様にアンチトロンビンⅢ(ATⅢ)と結合することにより生じる。これらの阻害作用はその分子量により変動することが確認されており、分子量の低下に伴い第Ⅱa因子の阻害作用が低くなる傾向を示す。ヘパリンナトリウム(平均分子量 約 15,000)がATⅢを介して活性型血液凝固因子である第Xa因子、及び第Ⅱa因子の凝固作用を阻害するのに対し、本剤(ダルテパリンナトリウム)は第Xa因子の阻害作用はヘパリンナトリウムと同等である。

(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

### 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

該当資料なし

### 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

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
- (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

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 5. 代謝

該当資料なし

(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

該当資料なし

(1) 排泄部位

(2) 排泄率

(3) 排泄速度

### 7. 透析等による除去率

該当資料なし

(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)

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(汎発性血管内血液凝固症(DIC)を除く)

(解説) 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

(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) 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

(解説) 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

該当しない(添付文書に記載なし)

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

## 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。

#### 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、プロタミン硫酸塩を投与すること。

##### 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 <sup>注1)</sup>	痒痒感、発熱、発疹
肝 臓	ALT (GPT) の上昇、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 <sup>注2)</sup>

注1：このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

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

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(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	Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)、Ⅷ-8. (1) 副作用の概要 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、2) その他の副作用「過敏症」の欄参照
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。 (解説) 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。 (解説) 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、幼児又は小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	該当しない(添付文書に記載なし)
13. 過量投与	該当しない(添付文書に記載なし) 「Ⅷ-6. (3)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)	(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。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 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、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。（VIII-2. 禁忌内容とその理由「原則禁忌」の項(2)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。

### 16. その他

\_\_\_\_\_

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

該当資料なし

2. 毒性

該当資料なし

(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, 包装, 承認等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	3年（最終有効年月を容器、外箱に表示）
2. 貯法・保存条件	室温
3. 薬剤取扱い上の注意点	<p>生物由来製品、処方せん医薬品</p> <p>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。</p>
4. 承認条件	特になし
5. 包装	5,000 低分子ヘパリン国際単位    5mL    10 瓶
6. 同一成分・同効薬	<p>同一成分薬：フラグミン静注 5000 単位/5mL（ファイザー＝キッセイ）</p> <p>同 効 薬：ミニヘパ透析用 500 単位/mL バイアル 10mL（I L S＝扶桑）、ローヘパ透析用 500 単位/mL バイアル 10mL（味の素製薬）、ヘパリンナトリウム（各社）、ヘパリンカルシウム（各社）、レビパリンナトリウム（各社）、ナファモスタットメシル酸塩（各社）など</p>
7. 国際誕生年月日	不明
8. 製造販売・輸入承認年月日及び承認番号	<p>製造販売承認年月日：2007年9月27日</p> <p>承認番号：21900AMX01600000</p>
9. 薬価基準収載年月日	<p>リザルミン静注 5000 単位/5mL：2007年 12月 21日</p> <p>リザルミン注 1000(旧販売名)：2004年 7月 9日</p>

## X. 取扱い上の注意, 包装, 承認等に関する項目

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	<p>効能・効果、用法・用量追加年月日：2005年3月18日</p> <p>効能・効果追加内容：汎発性血管内血液凝固症(DIC)</p> <p>用法・用量追加内容：  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。</p>
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	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。
14. 薬価基準収載医薬品コード	3334403A2119
15. 保険給付上の注意	_____

## XI. 文 献

### 1. 引用文献

- 1) Andersson, L.-O. et al. : Thromb. Res., **9**, 575 (1976)
- 2) Thomas, D.P. and Merton, R.E. : Thromb. Res., **28**, 343 (1982)
- 3) I L S 株式会社社内資料 (安定性試験)

### 2. その他の参考文献

### 3. 文献請求先

I L S 株式会社 文献担当窓口  
〒302-0104 茨城県守谷市久保ヶ丘一丁目2番地1  
Tel : 0297-45-9897  
Fax : 0297-45-6353



## XII. 参考資料

—

### XIII. 備考