―――― 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。――――

使用上の注意改訂のお知らせ

生物由来製品，指定医薬品，処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）

血液凝固阻止剤

日本薬局方　**ヘパリンナトリウム注射液**

透析用ヘパリンNa注250単位/mL

このたび血液凝固阻止剤　日本薬局方**ヘパリンナトリウム注射液**、**透析用ヘパリンNa注250単位/mL**につきまして、平成18年３月24日付厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知（薬食安発第0324004号）及び自主改訂に基づき、**使用上の注意**を下記のとおり改訂致しましたので、お知らせ申し上げます。

平成１８年４月

扶桑薬品工業株式会社
大阪市城東区森之宮二丁目３番11号

記

日本薬局方**ヘパリンナトリウム注射液**　（ヘパリンナトリウム）
透析用ヘパリンNa注250単位/mL　（ヘパリンナトリウム）

１．改訂箇所

下記の下線部のとおり、［原則禁忌］、［重要な基本的注意］、［重大な副作用］及び［その他の注意］の項を改訂しました。

２．改訂内容（薬食安指示・自主改訂）

改　訂　後（下線部分：改訂箇所）	改　訂　前
【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）】 (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が発現しやすいと考えられる。］（「重要な基本的注意」の項（5），「その他の注意」の項（3）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）】 記載なし

改　訂　後（下線部分：改訂箇所）	改　訂　前
1.重要な基本的注意 (5)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。（「重大な副作用」の項3)参照）	**1.重要な基本的注意** (5)本剤投与後に著明な血小板減少とそれに伴う動脈血栓の発現が報告されているので，投与後は血小板数を測定し，血小板数の著明な減少が認められた場合には投与を中止すること。
3.副作用 (1)**重大な副作用** 1）**ショック，アナフィラキシー様症状**：ショック，アナフィラキシー様症状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）**出血**：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，硫酸プロタミンを投与する。 3）**血小板減少，HIT等に伴う血小板減少・血栓症**：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.副作用** (1)**重大な副作用** 1）**ショック**：ショックがあられた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。 2）**出血**：消化管出血等の出血があらわれることがある。また，t-PA製剤等の血栓溶解剤との併用時に脳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する。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場合には，硫酸プロタミンを投与する。 3）**血小板減少**：本剤投与後に著明な血小板減少とそれに伴う動脈血栓の発現が報告されているので，投与後は，血小板数を測定し，血小板数の著明な減少がみられた場合には，投与を中止する。
7.その他の注意 (2)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。 (3)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（7），「重要な基本的注意」の項（5）参照）	**7.その他の注意** 記載なし 記載なし

３．改訂理由

〇薬食安指示に基づく改訂

厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知（薬食安発第0324004号・平成18年3月24日付）に基づき改訂し、注意喚起することにしました。

ヘパリン起因性血小板減少症（ＨＩＴ:heparin-induced thrombocytopenia）

従来、「**重要な基本的注意**」の項、「**重大な副作用：血小板減少**」の項に、本剤投与後の『著明な血小板減少とそれに伴う動脈血栓の発現』について記載しておりましたが、最近、文献学会報告において『ヘパリン起因性血小板減少症（ＨＩＴ）』という副作用名による報告が集積されたため、「**重要な基本的注意**」の項、「**重大な副作用：血小板減少、ＨＩＴ等に伴う血小板減少・血栓症**」の項に、『ヘパリン起因性血小板減少症（ＨＩＴ）』の病態及びそれに伴う血小板減少や血栓症に関する記載を追記しました。

一方、「ＨＩＴの既往歴のある患者」は原則禁忌とし、「**原則禁忌**」の項に追記し、「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。」の記載を、「**その他の注意**」の項に追記しました。（　注：ＨＩＴ抗体とは、ヘパリン－血小板第４因子複合体に対する自己抗体のこと。）

なお、ヘパリン起因性血小板減少症（ＨＩＴ）症例については、【症例の概要紹介】をご参照ください。

「**重大な副作用：ショック**」の項では、「**ショック、アナフィラキシー様症状**」に変更し、「アナフィラキシー様症状」やこれらの随伴症状の「血圧低下、意識低下、呼吸困難、チアノーゼ、蕁麻疹等」を追記し記載整備しました。

○自主改訂に基づく改訂

先発企業の自主改訂に基づき改訂し、注意喚起することにしました。

「**重大な副作用：出血**」の項では、出血の具体的な副作用名として、「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」重篤な出血を追記し記載整備しました。

コレステロール結晶塞栓症（ＣＣＥ）

ＣＣＥの発症、その主な原因は血管内カテーテル操作とされているが、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、旨の記載を、「**その他の注意**」の項に追記しました。

＜参考＞溝口　協子，他 ： 皮膚病診療　2005;27(5)：537-540
高橋　貴志，他 ： 皮膚臨床　2004;46(13)：1981-1983
藤井　秀孝，他 ： medicina　2003;40(6)：1008-1010

４．症例の概要紹介

次頁以降にヘパリン起因性血小板減少症（ＨＩＴ）の２症例を掲載しました。

なお、症例２は、持田製薬(株)より提供していただきました。

５．本情報はＤＳＵ（医薬品安全対策情報）No.148（平成 18 年４月中旬発送予定）に掲載されます。

☆改訂後の【使用上の注意】の全文を６頁に収載しました。

添付文書情報は「医薬品医療機器情報提供ホームページ（URL: http://www.info.pmda.go.jp）」においてもご確認いただけます。（掲載まで最大３週間かかる場合があります。）

【症例概要の紹介】

症例１：

<table>
<tr><th colspan="2">患者</th><th rowspan="2">１日投与量
投与期間</th><th>副作用</th></tr>
<tr><th>性・
年齢</th><th>使用理由
（合併症）</th><th>経過及び処置</th></tr>
<tr><td>女・
50 代</td><td>血液透析の
抗凝固
慢性腎不全
（合併症なし）</td><td>1回目
3000 単位/日
（週3回）
↓
（投与中止）
↓
2回目
3000 単位/日
（週3回）
↓
（再投与中止）</td><td>ヘパリン起因性血小板減少症、静脈血栓症
投与4日前　入院。（腹部に腹水、下腿浮腫）
投与3日前　メシル酸ナファモスタット使用により血液透析開始。
投与開始日　抗凝固剤をメシル酸ナファモスタットより本剤に変更。
血液透析回路内凝固。アクセストラブルあり。
投与3日目　血液透析回路内凝固。アクセストラブルあり。
投与5日目　血液透析回路内凝固。アクセストラブルあり。
投与7日目　血液透析回路内凝固。アクセストラブルあり。
投与9日目　（発現日）右下腿腫脹（下肢静脈血栓症）がみられた。
下腿腫脹は以後持続。
投与 10 日目　本剤投与中止。
中止後2日目　メシル酸ナファモスタット使用。
中止後4日目　メシル酸ナファモスタット使用。
再投与開始日　本剤使用。
（中止後7日目）

再投与5日目　抗凝固剤をアルガトロバンに変更し、回路内凝固、アクセストラブルなし。
抗ヘパリン－血小板第4因子複合体抗体は陽性。

中止後約9ヶ月　下腿腫脹は次第に軽減したが、残っている。

臨床検査値
<table><tr><th>検査日</th><th>血小板数（×10⁴/μL）</th><th>抗凝固剤</th></tr><tr><td>投与4日前</td><td>20.8</td><td>－</td></tr><tr><td>投与2日前</td><td>24.9</td><td>メシル酸ナファモスタット</td></tr><tr><td>投与4日目</td><td>20.9</td><td rowspan="2">本剤</td></tr><tr><td>投与11日目</td><td>11.0</td></tr><tr><td>投与中止後2日目</td><td>14.9</td><td rowspan="2">メシル酸ナファモスタット</td></tr><tr><td>投与中止後4日目</td><td>22.5</td></tr><tr><td>再投与開始日</td><td>24.1</td><td rowspan="3">本剤</td></tr><tr><td>再投与3日目</td><td>10.4</td></tr><tr><td>再投与5日目</td><td>7.3</td></tr><tr><td>再投与中止後3日目</td><td>21.9</td><td rowspan="2">アルガトロバン</td></tr><tr><td>再投与中止後7日目</td><td>37.5</td></tr></table></td></tr>
<tr><td colspan="4">併用薬：人工腎臓透析用粉末製剤、セフメタゾールナトリウム、スルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウム</td></tr>
</table>

【症例概要の紹介】

症例２：持田製薬(株)より提供していただきました。

患者		１日投与量 投与期間	副作用
性・ 年齢	使用理由 （併存症）		経過及び処置
女・ 60 代	大動脈弁狭窄症による上行大動脈置換術、大動脈弁置換術 (高血圧)	10000 単位/日×１日 ↓ （3日休薬） ↓ 3000 単位/日×4日 ↓ 10000 単位/日×１日	**ヘパリン起因性血小板減少症（ＨＩＴ）** 本剤投与（１日のみ）　軽い胸痛があり、本剤 10000 単位を投与。 再投与1日目　上記投与4日後、大動脈弁狭窄症について大動脈の石灰化が強く、上行大動脈置換術、大動脈弁置換術を施行。本剤の投与を開始した。 術中の心筋梗塞に対し冠動脈バイパスも追加した。 人工心肺中に人工肺に血栓が付着し、回路内圧が上昇するエピソードがあった。 人工心肺時間長く、止血にも難渋しMAP（人赤血球濃厚液）26 単位、FFP（新鮮凍結血漿）40 単位、PC（濃縮血小板血漿）30 単位投与し、ICUに入室した。 ICU入室後より、血小板数 1.3 万と低く、0.8 万まで低下したため PC10 単位を投与し、11万まで回復した。 再投与2日目　血小板数 1.1 万と低下したため PC20 単位を投与。 再投与3日目　血行動態安定したため鎮静剤を中止したところ、右半身不随麻痺を認めた。 再投与4日目　人工弁術後のため本剤 10000 単位を投与するも、血小板減少が継続しているため低分子ヘパリンへ変更。 本剤中止翌日　薬剤性血小板減少症を除外すべく、セファゾリンナトリウム、ファモチジン中止。 2日後　頭部CTにて多発性脳梗塞を認め、血小板数3.1 万であることから**ＨＩＴを疑い**アルガトロバンへ変更。 3日後　血小板数 5.9 万。 4日後　血小板数 10.4 万と軽快した。

臨床検査値

	初回投与前	再投与中			投与中止		
	(2 日前)	1日目	2日目	4日目	2日後	3日後	4日後
血小板数(×10^4)	16.4	1.3→0.8→11.0	1.1	6.4	3.1	5.9	10.4

本剤投与歴:なし

併用薬:塩酸ドパミン、塩酸ドブタミン、ミルリノン、塩酸ニカルジピン、インスリン、ファモチジン、
セファゾリンナトリウム

日本薬局方**ヘパリンナトリウム注射液及び透析用ヘパリンNa注250単位/mLの**

「原則禁忌」及び「使用上の注意」（改訂後）

【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が発現しやすいと考えられる。］（「重要な基本的注意」の項（5），「その他の注意」の項（3）参照）

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

(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。

(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)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。

(4)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硫酸プロタミンを投与すること。（特に血液透析，人工心肺によ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。）

(5)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。（「重大な副作用」の項3)参照）

2. 相互作用

他の薬剤との相互作用は，可能な全ての組み合わせについて検討されているわけではない。抗凝血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，凝血能の変動に注意すること。

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	本剤の作用が出血傾向を増強するおそれがある。	本剤の抗凝血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		本剤の抗凝血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 塩酸チクロピジン等		本剤の抗凝血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おそれがある。	機序不明

3. 副作用

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**

1) **ショック，アナフィラキシー様症状**：ショック，アナフィラキシー様症状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) **出血**：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，硫酸プロタミンを投与する。

3) **血小板減少，HIT等に伴う血小板減少・血栓症**：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。

(2)**その他の副作用**

	頻度不明
過敏症注)	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	長期投与により，骨粗鬆症，低アルドステロン症
投与部位	皮下又は筋肉内注射により，局所の疼痛性血腫

注）このような場合には投与を中止すること。

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ので，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（使用経験が少ない）。

＜日本薬局方ヘパリンナトリウム注射液＞

6. 適用上の注意

調製時：本剤は，抗ヒスタミン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。

＜透析用ヘパリンNa注250単位/mL＞

6. 適用上の注意

(1)**調製時：**本剤は，抗ヒスタミン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)**投与前：**

1)投与に際しては，感染に対する配慮をすること（患者の皮膚や器具消毒）。

2)開封後直ちに使用し，残液は決して使用しないこと。

7. その他の注意

(1)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。

(2)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。

(3)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（7），「重要な基本的注意」の項（5）参照）

2006年3月改訂（アンダーラインは追加・変更箇所）