

医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。

平成 19 年 7 月

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

血液凝固阻止剤

ダルテパン静注 5000

製造販売元 日医工株式会社
富山市総曲輪 1 丁目 6 番 21

ダルテパリンナトリウム注射液

この度上記製品につきまして「使用上の注意」の一部を改訂（下線部分）いたしましたので、お知らせ申し上げます。

なお、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには若干の日数が必要ですので、今後のご使用に際しましては下記内容をご高覧くださいますようお願い申し上げます。

< 改訂内容 > (_____ : 自主改訂)

改 訂 後			現 行		
2. 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。 併用注意（併用に注意すること）			2. 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。 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	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝固剤 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。	抗凝固剤 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。	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。
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	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

改 訂 後	現 行																		
<p>3. 副作用 (2) その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">頻 度 不 明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過 敏 症^{注)}</td> <td>癢痒感, 発熱, 発疹</td> </tr> <tr> <td>肝 臓</td> <td>ALT (GPT), AST (GOT), Al - P の上昇</td> </tr> <tr> <td>消 化 器</td> <td>嘔気, 食欲不振</td> </tr> <tr> <td>皮 膚</td> <td>脱毛</td> </tr> </tbody> </table> <p>注: 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。</p>		頻 度 不 明	過 敏 症 ^{注)}	癢痒感, 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	<p>3. 副作用 (2) その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">頻 度 不 明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過 敏 症^{注)}</td> <td>癢痒感, 発熱, 発疹</td> </tr> <tr> <td>肝 臓</td> <td>ALT (GPT), AST (GOT), Al - P の上昇</td> </tr> <tr> <td>消 化 器</td> <td>嘔気, 食欲不振</td> </tr> </tbody> </table> <p>注: 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。</p>		頻 度 不 明	過 敏 症 ^{注)}	癢痒感, 発熱, 発疹	肝 臓	ALT (GPT), AST (GOT), Al - P の上昇	消 化 器	嘔気, 食欲不振
	頻 度 不 明																		
過 敏 症 ^{注)}	癢痒感, 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																		
	頻 度 不 明																		
過 敏 症 ^{注)}	癢痒感, 発熱, 発疹																		
肝 臓	ALT (GPT), AST (GOT), Al - P の上昇																		
消 化 器	嘔気, 食欲不振																		
<p>8. その他の注意</p> <p>(1) 動物実験での反復投与と試験(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。(<u>「原則禁忌」の項参照</u>) 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。</p> <p>(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。</p>	<p>8. その他の注意</p> <p>(1) 動物実験での反復投与と試験(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。(<u>「原則禁忌」の項参照</u>)</p>																		

* 改訂内容につきましては, DSU No.161 に掲載の予定です。

< 改訂理由 >

- 他の低分子ヘパリン製剤(レビパリンナトリウム, パルナパリンナトリウム, ダナパロイドナトリウム)と血栓溶解剤に関する相互作用が報告されていることから, 本剤においても「血栓溶解剤」を「併用注意」といたしました。
- 本剤との因果関係が否定できない副作用症例の集積により, 「その他の副作用」の項に「脱毛」を追記いたしました。
- 2006年12月, FDA(米国食品医薬局)は, 米国においてヘパリン製剤の使用上の注意に「投与中止後, 遅延して発症するヘパリン起因性血小板減少症(HIT)」に関する追加記載が行われたことを公表致しました。投与中止後においても HIT が発症することがあり, さらに HIT を疑わずにヘパリンが再投与され, 状態が悪化した報告もあることから, 国内においても注意喚起することと致しました。
- 他のヘパリン製剤と本剤の製造工程及び分子量の分布が異なり, 同一単位を使用しているも他のヘパリン製剤と互換性がないこと, また, 他の低分子ヘパリン製剤(パルナパリンナトリウム)の添付文書に同様の記載があることから, 「その他の注意」の項に, 投与量の設定の際には本剤の用法・用量を確認することを記載し, 注意喚起いたしました。

<改訂後の使用上の注意全文>

【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」の項参照）
3. 本剤に過敏症状又は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。]

【使用上の注意】

1. 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の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する。

2. 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。

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 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。	相加的に抗凝固作用が増強される。
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，抗凝固作用が増強される。
血栓溶解剤 ウロキナーゼ t-PA製剤等		血栓溶解作用と，本剤の抗凝固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

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（頻度不明）

1) ショック・アナフィラキシー様症状

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

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，抗凝固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

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

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

	頻度不明
過敏症 ^{注)}	痒痒感，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

注：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。

4. 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。

5. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

- (1) 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) 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。]

6. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）

7. 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ため，混注は避けること。

(2) 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。

8. 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。（「原則禁忌」の項参照）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。

..... : 自主改訂