

**2017年2月改訂(第6版)
*2015年11月改訂
貯法: 室温保存
使用期限: 製造後3年(外箱に表示)

生物由来製品
処方箋医薬品^{注)}

血液凝固阻止剤

クレバリン[®]透析用1000単位/mLバイアル5mL

〈レビパリンナトリウム注射液〉

日本標準商品分類番号
873334

承認番号
22000AMX02421000
薬価収載
2009年3月
販売開始
1999年12月
再審査結果
2010年6月
国際誕生
1992年1月

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

登録商標

Clivarine[®]

■禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1) 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
- (2) 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〔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〔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〔HITが発現しやすいと考えられる(「その他の注意」の項参照)。〕

■組成・性状

有効成分の名称・含量	1バイアル(5mL)中 レビパリンナトリウム5,000国際単位(抗第Xa因子活性)
添加物	塩化ナトリウム、水酸化ナトリウム
pH	5.5~6.8
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)
色調・性状	無色澄明な注射液

有効成分のレビパリンナトリウムはブタの小腸粘膜に由来する。

■効能・効果

血液体外循環時の灌流血液の凝固防止(血液透析)

■用法・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、レビパリンナトリウムとして16国際単位/kgを体外循環路内に単回投与し、体外循環開始後は毎時8国際単位/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など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²⁾
通常、成人には体外循環開始時、レビパリンナトリウムとして13~16国際単位/kgを体外循環路内に単回投与し、体外循環開始後は毎時7~8国際単位/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などに応じ適宜増減する。

■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) 本剤の抗凝血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82国際単位の効果を抑制する。

2. 相互作用

他の薬剤との相互作用は、可能な全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若しくは休薬する場合には、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
血液凝固阻止作用を有する薬剤 (ヘパリン、ワルファリンカリウム等)	出血傾向が増強することが考えられる。	両剤の抗凝血作用が相加的に増強される。
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 (チクロピジン塩酸塩、ジピリダモール等) サリチル酸誘導体 (アスピリン等) 非ステロイド系抗炎症剤 (ジクロフェナクナトリウム等)	出血時間の延長が認められることがある。	血小板凝集抑制作用により、本剤の作用が増強される可能性がある。
血栓溶解剤 (ウロキナーゼ、t-PA製剤等)		血栓溶解作用により本剤の作用が増強されることがある。
ペニシリン系抗生物質 セファロスポリン系抗生物質 (ラタモキシセフトリウム等)		血小板減少の可能性はある。
強心配糖体 (ジギタリス製剤) ニトログリセリン	本剤の作用が減弱する可能性がある。	機序不明
プロプラノロール塩酸塩	プロプラノロールの作用を増強することがある。	本剤がプロプラノロールの血漿蛋白結合を阻害する。

3. 副作用

承認時: 総症例643例中19例(2.95%)23件の副作用が認められた。その内訳は、そう痒感7件(1.09%)、出血性の副作用7件(1.09%)、頭痛2件(0.31%)、発疹2件(0.31%)、悪心1件(0.16%)、嘔吐1件(0.16%)、倦怠感1件(0.16%)、目のかすみ1件(0.16%)、血清Caの低下1件(0.16%)であった。また、臨床検査値異常変動は28例(4.35%)48件であった。

再審査終了時: 製造販売後の使用成績調査における総症例3,320例中、副作用(臨床検査値異常を含む)は140例(4.22%)225件に認められた。その内訳は、出血性の副作用32例(0.96%)35件、貧血(赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少)20例(0.60%)45件、血小板減少19件(0.57%)、Al-P上昇17件(0.51%)等であった。

(1) 重大な副作用

- 1) 出血(0.96%): 消化管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、異常が認められた場合には本剤を減量又は中止するなど、適切な処置を行うこと。

- 2) 血栓症（シャント閉塞を含む）(0.10%)：ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）等，血小板減少を伴う血栓症があらわれることがあるので，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。
- 3) 血小板減少（0.53%）：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，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。
- 4) 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，呼吸困難，蕁麻疹，嘔吐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) 重大な副作用（類薬）

外国において，類薬投与前後に中枢神経系の手術，腰椎の穿刺，硬膜外麻酔を含む脊椎麻酔等を施行した場合に，出血あるいは血腫又はそれに伴う神経症状等の重篤な有害事象が発現することが報告されている。

(3) その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満
血液	出血あるいは出血悪化，貧血（赤血球減少，ヘモグロビン減少，ヘマトクリット減少）	
皮膚	そう痒感	発疹
肝臓	AST(GOT), ALT(GPT), ALP上昇	
消化器		悪心，嘔吐
その他	頭痛	倦怠感，血清Caの低下，目のかすみ

このような症状があらわれることがあるので，投与中及び投与後は観察を十分に行うこと。

発現頻度は承認時までの臨床試験及び製造販売後における使用成績調査の結果を合わせて算出した。

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。

6. 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。

7. 適用上の注意

- (1) 調製時：本剤は保存剤を含有していないので，開封後は速やかに使用し，分割使用は避けること。
- (2) 調製法：ヘパリン及び低分子ヘパリン類は抗ヒスタミン剤（プロメタジン塩酸塩等），テトラサイクリン系抗生物質（テトラサイクリン塩酸塩等），フェノチアジン誘導体（クロルプロマジン塩酸塩等）と試験管内で混合すると反応し沈殿を生じると報告されているので，本剤との混注は避けること。

8. 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) 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。

■薬物動態

1. 血中濃度³⁾

健康成人男子に本剤の8.2～40.9国際単位/kgを単回静脈内投与したときの投与5分後の血漿中抗第Xa因子活性及びAUCは，投与量にほぼ比例して増加し，用量相関性を示した。また，生物学的半減期は1.27～1.95時間であった。一方，本剤の24.5国際単位/kgを1日1回5日間反復投与したところ，投与1日目と5日目の血漿中抗第Xa因子活性の推移にほとんど差はみられず，反復投与による体内動態の変化はないと考えられた。

図 単回静脈内投与したときの血漿中抗第Xa因子活性の推移（健康成人男子，mean±S.D.）

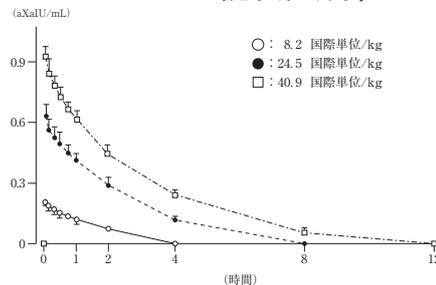


表 単回及び反復静脈内投与時の血漿中抗第Xa因子活性の薬物動態パラメータ（健康成人男子）

	投与量 (国際単位/kg)	n	C _{5min}	T _{1/2}	AUC _(0-24hr)
			(aXa IU/mL)	(hr)	(aXa IU·hr/mL)
単回投与	8.2	6例	0.21 ± 0.02	1.27 ± 0.17	0.25 ± 0.03
	24.5	6例	0.61 ± 0.06	1.69 ± 0.08	1.20 ± 0.13
	40.9	6例	0.89 ± 0.06	1.95 ± 0.08	2.28 ± 0.29
反復投与 1日1回	1日目	6例	0.54 ± 0.05	1.56 ± 0.15	1.19 ± 0.16
	5日目		0.55 ± 0.03	1.80 ± 0.28	1.40 ± 0.18

mean±S.D.

2. 排泄³⁾

健康成人男子に本剤の8.2～40.9国際単位/kgを単回静脈内投与したときの抗第Xa因子活性の尿中排泄率は7～19%であった。また，本剤の24.5国際単位/kgを1日1回5日間反復静脈内投与したときの投与1日目と5日目の尿中累積排泄率はいずれも約16.5%であり，変化は認められなかった。

■臨床成績

1. 出血性病変又は出血傾向を有しない安定期血液透析患者⁴⁾

出血性病変又は出血傾向を有しない安定期血液透析患者141人における二重盲検試験において，残・凝血及び透析効率を指標とした有効率（有効以上）は98.6%（139/141）であった。

2. 出血性病変又は出血傾向を有する血液透析患者⁵⁾

出血性病変又は出血傾向を有する血液透析患者74人における二重盲検試験において，残・凝血及び透析効率を指標とした有効率は95.9%（71/74）であった。

3. 出血性病変又は出血傾向を有しない安定期血液透析患者に対する長期投与試験⁶⁾

承認時までに実施された国内延べ46施設，総計281例を対象とした一般臨床試験（長期投与試験）における残・凝血及び透析効率を指標とした有効率は6ヵ月投与群99.3%（279/281），12ヵ月投与群100%（90/90）であった。また，長期投与において遅発性の副作用は認められなかった。

対象	有効率(有効以上)	
出血性病変又は出血傾向を有しない安定期血液透析患者	98.6% (139/141)	
出血性病変又は出血傾向を有する血液透析患者	95.9% (71/74)	
出血性病変又は出血傾向を有しない安定期血液透析患者に対する長期投与試験	6ヵ月投与群	99.3% (279/281)
	12ヵ月投与群	100% (90/90)

■薬効薬理

1. 抗凝血作用

本剤は、ヒト血漿において活性化部分トロンボプラスチン時間、トロンビン時間及び第Xa因子凝固時間を用量依存的に延長した (*in vitro*)。

2. 実験的透析モデルにおける抗凝血作用⁷⁾

本剤は、イヌでの実験的透析モデルにおいて回路内圧の上昇を用量依存的に抑制した。このとき血漿中抗第Xa因子活性は未分画ヘパリンとほぼ同程度であったが、活性化部分トロンボプラスチン時間及び出血時間の延長は軽度であった。

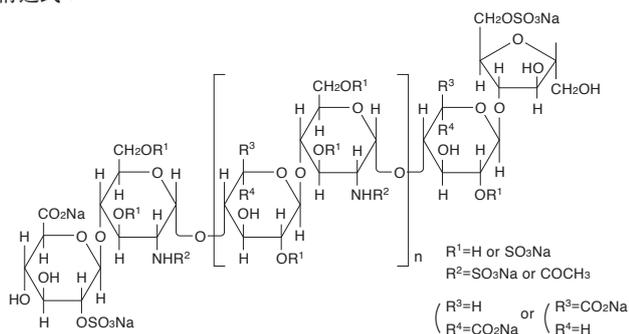
3. 作用機序

本剤は、アンチトロンビンⅢとの複合体を形成することにより、抗凝血作用を発現する。その作用は、未分画ヘパリンに比し、血液凝固第Ⅱa因子よりも血液凝固第Xa因子への選択性が高く、活性化部分トロンボプラスチン時間の延長が軽度である。

■有効成分に関する理化学的知見

一般名：レビパリンナトリウム reviparin sodium (JAN)

構造式：



本 質：ブタ小腸粘膜由来のヘパリンを亜硝酸分解にて解重合した低分子量ヘパリンのナトリウム塩；大部分の構成成分は、鎖の非還元末端において2-O-スルホ- α -L-イドピラスロン酸構造を有し、還元末端においては6-O-スルホ-2, 5-アンヒドロ-D-マンニトール構造を有する；硫酸エステル化の度合は二糖当たり約2.1である。

分子量：重量平均分子量は、約4,000 (2,000～6,000の割合は、52.5～87.5%に分布)

性 状：白色の粉末で、水に溶けやすく、吸湿性である。

■包装

5mL×10バイアル

■主要文献

- 1) 太田和夫 他：臨床医薬, 13(8), 1941(1997)
- 2) 太田和夫 他：臨床医薬, 13(8), 1961(1997)
- 3) 中川雅夫 他：新薬と臨床, 46(7), 774(1997)
- 4) 太田和夫 他：臨床医薬, 13(10), 2589(1997)
- 5) 太田和夫 他：臨床医薬, 13(10), 2619(1997)
- 6) 太田和夫 他：臨床医薬, 14(3), 533(1998)
- 7) 加藤正巳 他：応用薬理, 53(6), 435(1997)

■文献請求先 **,*

マイランEPD合同会社 くすり相談室
〒105-0001 東京都港区虎ノ門5丁目11番2号
フリーダイヤル 0120-938-837

製造販売元
,* **マイランEPD合同会社
東京都港区虎ノ門5丁目11番2号