

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2008に準拠して作成

血液凝固阻止剤	
生物由来製品 処方箋医薬品 <sup>注)</sup>	<b>クリバリン<sup>®</sup></b> 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  <b>Clivarine<sup>®</sup></b>
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること	

剤形	注射剤（バイアル）
製剤の規格区分	生物由来製品 処方箋医薬品
規格・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）
一般名	和名：レビパリンナトリウム（JAN） 洋名：reviparin sodium（JAN） reviparin sodium（INN）
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：2008年11月27日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2009年3月24日（販売名変更による） 発売年月日：1999年12月17日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：マイランEPD合同会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	マイランEPD合同会社 くすり相談室 フリーダイヤル 0120-938-837 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.mylan.co.jp">http://www.mylan.co.jp</a>

本IFは2017年2月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新情報の添付文書情報は、医薬品医療機器総合機構ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

## I F 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、I F と略す）の位置付け並びに I F 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 I F 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、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新たな I F 記載要領が策定された。

### 2. I F とは

I F 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 I F 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 I F 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。

#### [ I F の様式 ]

- ①規格は A 4 判、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 I F 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「I F 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。

#### [ I F の作成 ]

- ① I F 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 I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの I F 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 2008」（以下、「I F 記載要領 2008」と略す）により作成された I F 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。

## [ I F の発行 ]

- ①「 I F 記載要領 2008」は、平成 21 年 4 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、「 I F 記載要領 2008」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 I F が改訂される。

### 3. I F の利用にあたって

「 I F 記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、 P D F 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、医療機関での I T 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の I F については、医薬品医療機器総合機構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、 I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 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、 I F 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、 I F 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、 I F の利用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器総合機構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

I F 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。 I F 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、 I F があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後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。

(2008 年 9 月)

# 目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名（命名法）	2
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	3
7. CAS 登録番号	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法	5
4. 有効成分の定量法	5
IV. 製剤に関する項目	6
1. 剤形	6
2. 製剤の組成	6
3. 注射剤の調製法	6
4. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	6
5. 製剤の各種条件下における安定性	7
6. 溶解後の安定性	7
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7
8. 生物学的試験法	7
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7
10. 製剤中の有効成分の定量法	7
11. 力価	7
12. 混入する可能性のある夾雑物	8
13. 治療上，注意が必要な容器に関する情報	8
14. その他	8

<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>9</b>
1. 効能又は効果 .....	9
2. 用法及び用量 .....	9
3. 臨床成績 .....	9
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>12</b>
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 .....	12
2. 薬理作用 .....	12
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>15</b>
1. 血中濃度の推移・測定法 .....	15
2. 薬物速度論的パラメータ .....	17
3. 吸収 .....	18
4. 分布 .....	18
5. 代謝 .....	21
6. 排泄 .....	22
7. 透析等による除去率 .....	23
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	<b>24</b>
1. 警告内容とその理由 .....	24
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） .....	24
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 .....	25
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 .....	25
5. 慎重投与内容とその理由 .....	25
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 .....	25
7. 相互作用 .....	25
8. 副作用 .....	26
9. 高齢者への投与 .....	32
10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 .....	33
11. 小児等への投与 .....	33
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	33
13. 過量投与 .....	33
14. 適用上の注意 .....	33
15. その他の注意 .....	33
16. その他 .....	34
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>35</b>
1. 薬理試験 .....	35
2. 毒性試験 .....	36

<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>38</b>
1. 規制区分 .....	38
2. 有効期間又は使用期限 .....	38
3. 貯法・保存条件 .....	38
4. 薬剤取扱い上の注意点 .....	38
5. 承認条件 .....	38
6. 包装 .....	38
7. 容器の材質 .....	38
8. 同一成分・同効薬 .....	38
9. 国際誕生年月日 .....	38
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 .....	39
11. 薬価基準収載年月日 .....	39
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	39
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容 .....	39
14. 再審査期間 .....	39
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 .....	39
16. 各種コード .....	39
17. 保険給付上の注意 .....	40
<b>XI. 文献</b> .....	<b>41</b>
1. 引用文献 .....	41
2. その他の参考文献 .....	41
<b>XII. 参考資料</b> .....	<b>41</b>
1. 主な外国での発売状況 .....	41
2. 海外における臨床支援情報 .....	41
<b>XIII. 備考</b> .....	<b>42</b>

[添付資料 1] クリバリン®透析用 1000 単位/mL バイアル 5mL の他剤との 配合変化試験 .....	43
--	----

本 IF 中, 抗第 Xa 因子活性に基づくレビパリンナトリウム, クリバリンの表示単位は, 「国際単位」で表記した。従って, 実際の試験において, 「IU Ph. Eur.」 「IU」 「U」を用いて実施したものについては下記の変換係数を用いた。

1 IU Ph. Eur. = 1 国際単位  
1 IU = 0.818 国際単位  
1U = 0.692 IU = 0.566 国際単位

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

レビパリンナトリウムは、Abbott GmbH & Co. KG（ドイツ）により独自に開発された低分子ヘパリンで、未分画ヘパリンを亜硝酸にて化学的に分解し精製することにより得られる。本剤は、他の低分子ヘパリンに比べ、重量平均分子量が約4,000と小さく、抗第Xa因子活性/抗第IIa因子活性が3.8～6.4と高いことを特徴とした血液凝固阻止剤である。海外においては、1992年にアイルランドで承認され、現在ドイツなどで販売されている。レビパリンナトリウムを含有する「クリバリリン」の日本での臨床試験は、1993年に開始され、1999年に「血液体外循環時の灌流血液の凝固防止(血液透析)」の効能・効果で承認を取得し発売に至った。

なお、医療事故防止対策に基づき、2008年11月に販売名を「クリバリリン注1000」から「クリバリリン透析用1000単位/mLバイアル5mL」に変更した。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 1 レビパリンナトリウムの重量平均分子量は、約4,000で、抗第Xa因子活性/抗第IIa因子活性は、3.8～6.4である。
- 2 未分画ヘパリンに比べ、APTT延長作用は軽度であった（イヌ）。（14頁参照）
- 3 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、未分画ヘパリンに比べ、血液透析中の血漿中抗第Xa因子活性を高いレベルに維持したが、透析終了時のカルシウム再加時間、APTTは、未分画ヘパリン投与時より低い数値であった。
- 4 副作用の発現率は2.95%（19例/643例）で、そう痒感7件（1.09%）、出血性の副作用7件（1.09%）、発疹2件（0.31%）、頭痛2件（0.31%）等がみられた。重大な副作用として、**出血**、**血栓症（シャント閉塞を含む）**、**血小板減少**、**ショック**、**アナフィラキシー**が報告されている。また、外国における類薬の副作用として、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。（27頁参照）

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

クリバリン透析用 1000 単位/mL バイアル 5mL

#### (2) 洋名

Clivarine for Dialysis 1000 units/mL Vial 5mL

#### (3) 名称の由来

末尾の-rine は、原薬の reviparin (レビパリン) と韻を踏んでいる。

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

レビパリンナトリウム (JAN)

#### (2) 洋名 (命名法)

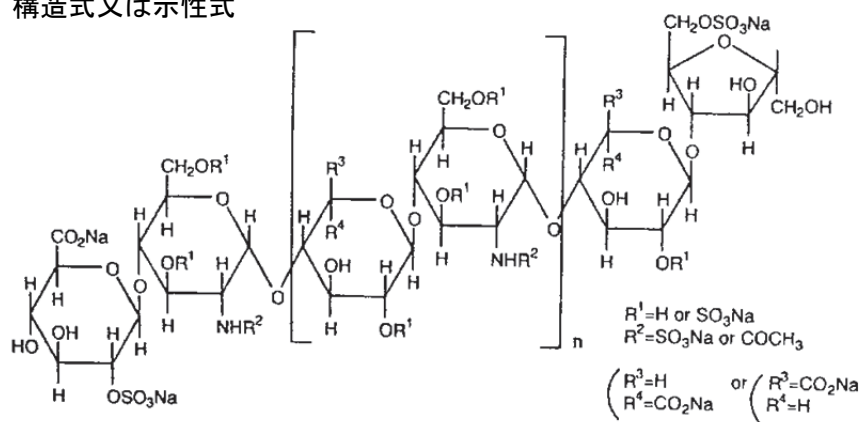
reviparin sodium (JAN)

reviparin sodium (INN)

#### (3) ステム

低分子量ヘパリンを含むヘパリン誘導体：-parin

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

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)

### 5. 化学名 (命名法)

本剤は架橋構造を有し、化学名を記載できないため、本質として記載した。

本質 (和名) : 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- $\alpha$ -L-イドピラヌロン酸構造を有し、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。



本質 (英名) : Sodium salt of a low molecular mass heparin that is obtained by nitrous acid depolymerization of heparin from porcine intestinal mucosa ; the majority of the components have a 2-*O*-sulfo- $\alpha$ -L-idopyranosuronic acid structure at the non-reducing end and a 6-*O*-sulfo-2,5-anhydro-D-mannitol structure at the reducing end of their chain ; the degree of sulfatation is about 2.1 per disaccharidic unit.

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

治験番号 : KM-311

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

白色の粉末である。

##### (2) 溶解性

各種溶媒に対する溶解度 (15~25℃)

溶 媒	溶解度 (W/V%)
水	> 50
メタノール	< 0.01
エタノール(95)	< 0.01
ジエチルエーテル	< 0.01
ヘキサン	< 0.01
0.1 mol/L 塩酸	> 50
0.1 mol/L 水酸化ナトリウム	> 50

##### (3) 吸湿性

吸湿性である。

吸湿率

相対湿度 (%)	吸湿率 (%) *
22.5	10.89
44	15.63
66	21.16
88	41.83

\* : 21℃保存7日間の吸湿率

##### (4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

融点 : 明確な融点を示さず, 220~230℃で白色から褐色に変化し, 約 250℃で完全に分解した。

##### (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

pH : 6.0 (1 W/V%水溶液)

比旋光度 :  $[\alpha]_D^{20}$  = 約+44.5° (4W/V%水溶液)

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験名	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
苛酷試験	温度	60℃	ガラス容器 (開栓, 暗所)	6 ヶ月	乾燥減量値の低下以外, 他の試験項目に変化なし.
	湿度	21℃, 90%RH	ガラス容器 (開栓, 暗所)	3 ヶ月	わずかに黄色味を帯び, 粘濁性の塊を経て固形状となった. 乾燥減量の増加及び旋光度の値の減少を認めた以外, 他の試験項目に変化なし.
	光	蛍光灯 9 万ルクス(21℃)	ガラス容器 (気密)	3 日	変化なし.
長期保存試験	25℃, 60%RH	アルミニウム容器 (気密, 暗所)	36 ヶ月	乾燥減量値の増加傾向を認めたが, 他の試験項目に変化なし.	
加速試験	40℃, 75%RH	アルミニウム容器 (気密, 暗所)	6 ヶ月	乾燥減量値の増加傾向を認めたが, 他の試験項目に変化なし.	

測定項目: 性状, 確認試験(抗第Ⅱa 因子活性に対する抗第Ⅹa 因子活性の比, 分子量分布), pH, 溶状(澄明性・色調・400nm での吸光度), 旋光度, 乾燥減量, 定量(抗第Ⅹa 因子活性, 抗第Ⅱa 因子活性)

## 3. 有効成分の確認試験法

- (1) 抗第Ⅹa 因子活性と抗第Ⅱa 因子活性の比
- (2) 重量平均分子量及び分子量分布
- (3) ナトリウムの定性反応

## 4. 有効成分の定量法

吸光度測定法(抗第Ⅹa 因子活性及び抗第Ⅱa 因子活性)

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別, 規格及び性状

注射剤の区別	含 量	容 器	性 状
溶液	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)	無色透明のガラス瓶	無色澄明な注射液

#### (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 : 5.5~6.8

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 (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) 含有.  
注) 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.

#### (2) 添加物

塩化ナトリウム, 水酸化ナトリウム

#### (3) 電解質の濃度

1バイアル (5mL) 中に塩化ナトリウム 0.877% (Na:150mEq/L) を含有する.

#### (4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

#### (5) その他

該当しない

### 3. 注射剤の調製法

〈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.

### 4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

## 5. 製剤の各種条件下における安定性

加速試験の結果より、アンプルとバイアルの安定性が同等であることから、バイアルの長期保存においても安定であることが推定される。

安定性試験		保存条件	保存期間	結果	
バイアル	苛酷試験	温度	-10℃, 暗所	3 ヶ月	変化なし。
		温度	60℃, 暗所	3 ヶ月	褐色を帯びた黄色の液となり, pH が低下した。抗第 Xa 因子活性及び抗第 II a 因子活性が各々低下した。
		光	蛍光灯積算照度 120 万ルクス(21℃)	積算照度で 120 万ルクス・時間	変化なし。
	加速試験	40℃, 暗所	6 ヶ月	pH がわずかに低下したが, 規格内であった。他の試験項目に経時的変化なし。	
アンプル	加速試験	40℃, 暗所	6 ヶ月	pH がわずかに低下したが, 規格内であった。他の試験項目に経時的変化なし。	
	長期保存試験	25℃, 暗所	36 ヶ月	pH がわずかに低下したが, 規格内であった。他の試験項目に経時的変化なし。	

測定項目: 性状, 確認試験 (抗第 II a 因子活性に対する抗第 Xa 因子活性の比, 分子量分布), pH, 浸透圧, 無菌試験, 不溶物異物試験, 定量 (抗第 Xa 因子活性, 抗第 II a 因子活性)

## 6. 溶解後の安定性

該当しない

## 7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

巻末 [添付資料 1 (p. 43)] に記載する。

## 8. 生物学的試験法

該当しない

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 抗第 Xa 因子活性と抗第 II a 因子活性の比
- (2) 重量平均分子量及び分子量分布

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

吸光度測定法 (抗第 Xa 因子活性及び抗第 II a 因子活性)

## 11. 力価

本剤 5mL は抗第 Xa 因子活性 5,000 国際単位 (力価) を含有する。

## 12. 混入する可能性のある夾雑物

苛酷試験（60℃， 3 ヶ月）により，重量平均分子量及び分子量 2,000～6,000 の範囲に含まれる割合が低下し，低分子量化体の増加が示唆された。

## 13. 治療上，注意が必要な容器に関する情報

〈参考〉

バイアル：無色透明のガラス

キャップ：塩素化ブチルゴム製ゴム栓，アルミ口金

## 14. その他

該当しない

## 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）

### 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<sup>2)</sup>

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<sup>3)</sup>

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。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ（2009年4月以降承認品目）

該当しない

## (2) 臨床効果

治験におけるそれぞれの有効率は以下の通りである。

対象	疾患名	投与方法	投与期間	評価方法	有効例/ 症例数	有効率
出血性病変 又は出血傾向を 有しない患者	第Ⅱ相	開始用量を開始時 16.4 国際単位/kg, 持続時 8.2 国際単位/kg とし, 残血・凝血スコアを指標とした判定基準に基づき投与量を増減し, 至適投与量を求めた.	3 週間 (9 回透析)を限度とする	次の 2 段階で判定 有効・無効	58/61	95.1%
	第Ⅲ相	開始用量を開始時 16 国際単位/kg, 持続時 8 国際単位/kg とし, 2 回目以降は残血・凝血スコア, 穿刺部の止血状況より適宜増減した.	2 週間 (6 回)	残血・凝血スコア, 透析効率のスコア合計より次の 4 段階で判定 著効・有効・やや有効・無効	139/ 141	98.6%
	長期投与	開始用量を開始時 16 国際単位/kg, 持続時 8 国際単位/kg とし, 2 回目以降は残血・凝血スコア, 穿刺部の止血状況より適宜増減した.	6 カ月間  12 カ月間	残血・凝血状況, 透析効率より次の 3 段階で判定 著効・有効・無効	279/ 281  90/90	99.3%  100%
出血性病変 又は出血傾向を 有する患者	第Ⅱ相	開始用量を開始時 13.1 国際単位/kg, 持続時 6.5 国際単位/kg とし, 残血・凝血スコアを指標とした判定基準に基づき投与量を増減し, 至適投与量を求めた.	4 回透析を限度とする	次の 3 段階で判定 著効・有効・無効	58/63	92.1%
	第Ⅲ相	開始用量を開始時 13~16 国際単位/kg, 持続時 7~8 国際単位/kg とし, 2 回目以降は残血・凝血スコア, 出血の変化, 穿刺部の止血状況より適宜増減した.	3 回透析	残血・凝血スコア, 透析効率のスコア合計より次の 4 段階で判定 著効・有効・やや有効・無効	71/74	95.9%

残血・凝血スコア：透析器内残血スコア及びエアトラップチャンバー内凝血スコア

### (3) 臨床薬理試験：忍容性試験<sup>1)</sup>

健常成人(18 例)に本剤 8.2~40.9 国際単位/kg を単回投与した結果, 8.2 国際単位/kg の 1 例に軽度~中等度の頭痛, 40.9 国際単位/kg の 2 例に軽度の頭重感及び頭痛が認められたが, 臨床的に特に問題はないと考えられた。また, 健常成人(6 例)に 24.5 国際単位/kg を 1 日 1 回 5 日間反復投与した結果, 1 例に下痢と中等度の腹痛, 1 例に軽度~中等度の頭痛, 1 例に下痢が認められたが, 臨床的に特に問題はないと考えられた。

注) 本剤の承認された初回透析時の用量は, 開始時 13~16 国際単位/kg で, 持続時は毎時 7~8 国際単位/kg である。

### (4) 探索的試験：用量反応探索試験

#### 1) 一般血液透析患者 (出血性病変又は出血傾向を有しない患者)<sup>2)</sup>

成人患者(62 例)を対象に, 本剤の初回透析開始用量を体外循環開始時 16.4 国際単位/kg, 持続時 8.2 国際単位/kg/hr とし, 透析器内残血スコア及びエアトラップチャンバー内凝血スコア (以下, 残血・凝血スコア) を指標とした判定基準に基づき投与量を増減した結果, 有効率 95.1%, 安全率 93.5%, 有用率 95.1%であり, 設定した開始用量が至適投与量であることが確認された。

#### 2) 出血性血液透析患者 (出血性病変又は出血傾向を有する患者)<sup>3)</sup>

成人患者(64 例)を対象に, 本剤の初回透析開始用量を体外循環開始時 13.1 国際単位/kg,



持続時 6.5 国際単位/kg/hr とし、残血・凝血スコアを指標とした判定基準に基づき投与量を増減した結果、有効率 92.1%、安全率 92.1%、有用率 90.5%であり、至適投与量は開始時 13.1～16.4 国際単位/kg、持続時 6.5～8.2 国際単位/kg/hr が適切であると判断された。

(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

1. 一般血液透析患者（出血性病変又は出血傾向を有しない患者）<sup>4)</sup>

成人患者(149 例)を対象に、本剤の初回透析開始用量を体外循環開始時 16 国際単位/kg、持続時 8 国際単位/kg/hr 及びヘパリンカルシウム（対照薬）の承認された用量を開始用量とし、残血・凝血スコア及び穿刺部の止血状況より適宜増減した。投与回数を各 6 回として二重盲検交差比較試験を実施し、本剤の有用性が認められた。

2. 出血性病変又は出血傾向を有する血液透析患者<sup>5)</sup>

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) 安全性試験<sup>6)</sup>

一般血液透析患者（出血性病変又は出血傾向を有しない患者：312 例）を対象に、本剤の初回透析開始用量を体外循環開始時 16 国際単位/kg、持続時 8 国際単位/kg/hr とし、6 ヶ月間投与（6 ヶ月投与群）または 12 ヶ月間投与（12 ヶ月投与群）した。副作用発現率、安全率は以下の通りであった。

長期投与試験における副作用発現率

	副作用発現例数/ 投与症例数(発現率)	件数	安全率
6 ヶ月間投与	9/295*(3.1%)	12	93.6%
12 ヶ月間投与	4/ 97 (4.1%)	5	94.8%

※：12 ヶ月間投与症例も含まれる。

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定調査・市販後臨床試験

使用成績調査における有効率は、99.54%（3,229/3,244 例）であった。

有効性

解析対象	症 例 数		有効率 (%)
	有効	無効	
3244	3229	15	99.54

※有効性については、「有効」、「無効」の2段階及び「判定不能」で評価した。

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

該当しない

## 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

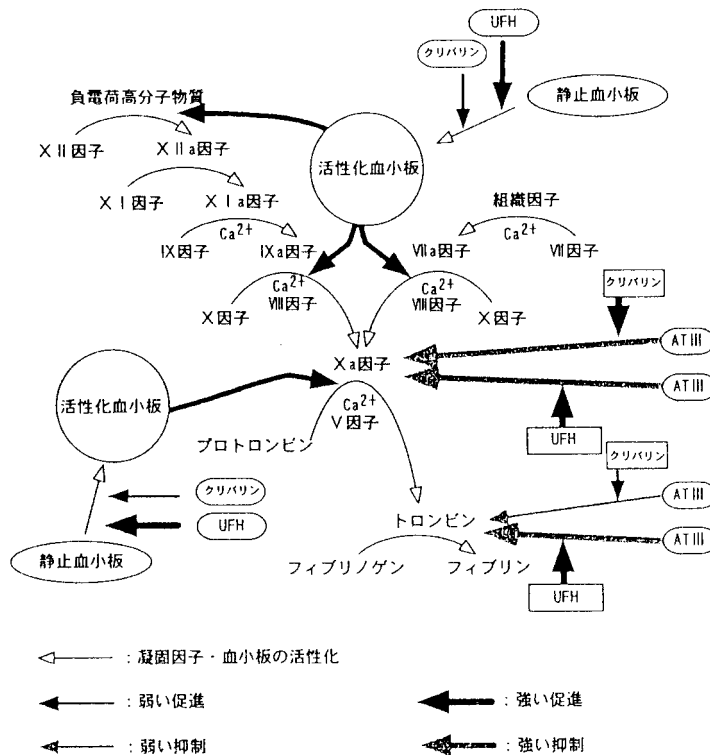
ヘパリン化合物

低分子ヘパリン化合物

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

本剤は、未分画ヘパリンと同様に、AT-Ⅲと結合し、AT-Ⅲの第Xa因子に対する抑制作用を強く促進することにより、抗凝固作用を発現すると考えられる。分子量約5,000を境に、それより小さいヘパリン鎖はAT-Ⅲの抗トロンビン（抗第Ⅱa因子）活性を促進しないことが知られている。本剤は重量平均分子量が約4,000と小さく、5,000を超える分子の含量が少ないために抗トロンビン活性が弱いと考えられる。従って、未分画ヘパリンと異なり、出血の助長に強く関与する抗トロンビン活性の促進は弱い。血小板の活性化は血液凝固系を活性化する作用につながるが、本剤による血小板凝集の増強作用は、未分画ヘパリンに比べて弱い。



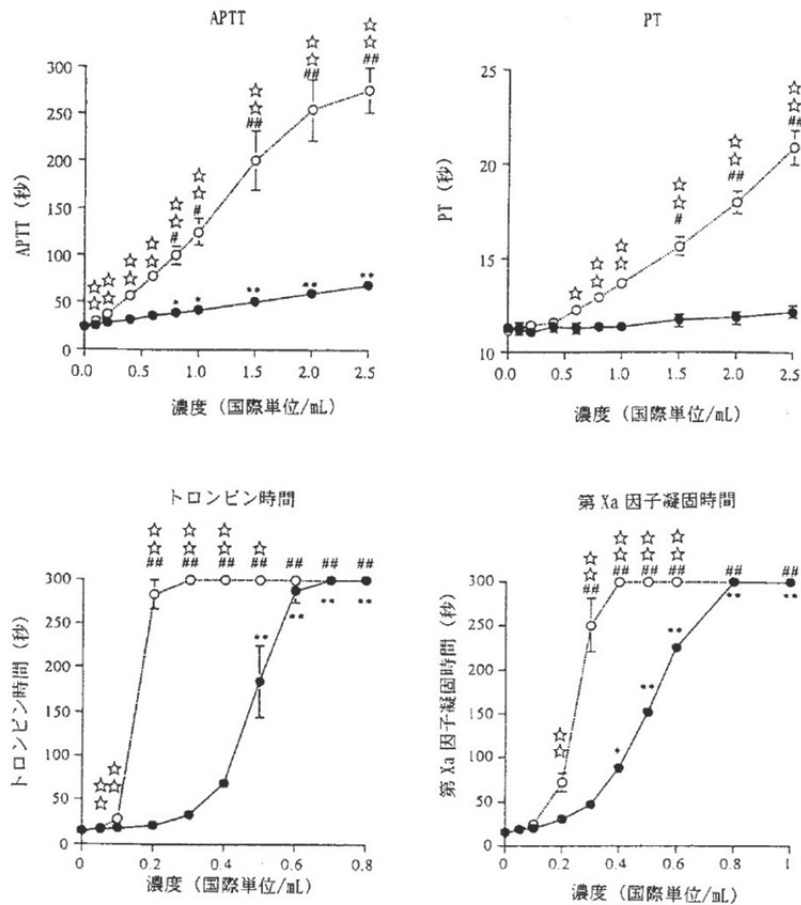
クリバリンの凝固系に対する作用機序（UFHとの比較）

UFH:未分画ヘパリン

## (2) 薬効を裏付ける試験成績

### 1) 抗凝血作用 (*in vitro*)

本剤 (0.05~2.5 国際単位/mL) あるいはそれと同等の抗第 Xa 因子活性の未分画ヘパリンを健常男子の血漿に添加したとき、本剤はヒト血漿の APTT, トロンビン時間及び第 Xa 因子凝固時間を濃度依存的に延長させたが、これらの抗凝固活性は未分画ヘパリンに比べて有意に弱かった。PT においては未分画ヘパリンは濃度依存的な延長を示したのに対し、本剤は検討した濃度の範囲で有意な延長を示さなかった。



ヒト血漿におけるクリバリン(●)及び未分画ヘパリン(○)の APTT, PT, トロンビン時間及び第 Xa 因子凝固時間に対する作用

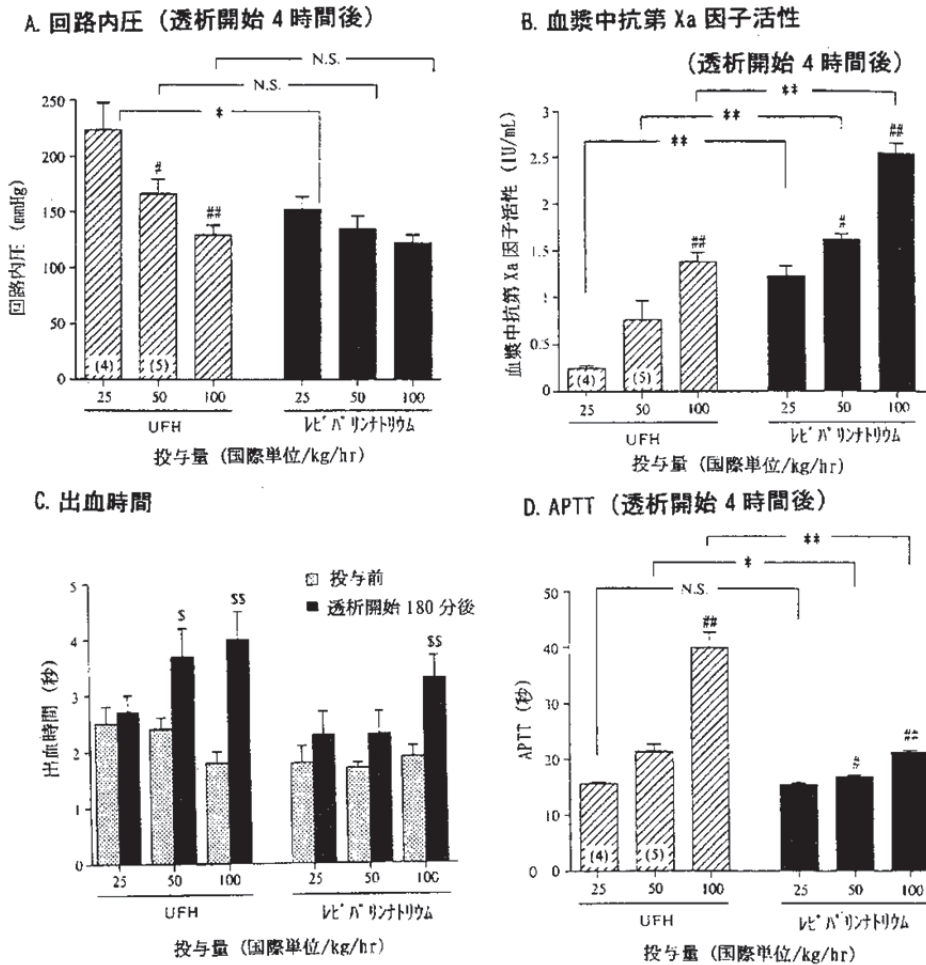
(mean ± S. E.) (n=5)

\*, #: p < 0.05, \*\*, ##: p < 0.01 (vs 薬剤非添加時, Dunnett 法)

☆: p < 0.05, ☆☆: p < 0.01 (vs クリバリン群, Mann-Whitney の U-test)

2) 実験的透析モデルにおける抗凝血作用<sup>7)</sup>

イヌ(ビーグル犬, 麻酔下)での実験的透析モデルにおいて, レビパリンナトリウムまたは未分画ヘパリン 50 国際単位/kg を静脈内投与し, その後それぞれ 25(低用量), 50(中用量), 100 国際単位/kg/hr(高用量)で持続投与した結果, レビパリンナトリウムは低用量でも回路内圧の上昇は軽度であった. また血漿中抗第 Xa 因子活性はレビパリンナトリウム中用量と未分画ヘパリン高用量において, ほぼ同程度であったが, このときのレビパリンナトリウムの APTT 及び出血時間の延長は未分画ヘパリンと比較して軽度であった.



血液透析における回路内圧(A), 血漿中抗第 Xa 因子活性(B), 出血時間(C), APTT(D) に対するレビパリンナトリウムの作用(未分画ヘパリン(UFH)との比較)

(mean±S. E.) (n=6)

\$:p<0.05, \$\$:p<0.01 (vs 透析前値, paired t-test)

#:p<0.05, ##:p<0.01 (vs 25 国際単位/kg/hr, one-way ANOVA and Dunnett test)

\*:p<0.05, \*\*:p<0.01 (vs UFH, Student t-test or Aspin-Welch's test after F-test)

(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<sup>1)</sup>

健常成人男子を対象とした単回及び反復投与試験から、本剤 8.2~40.9 国際単位/kg を投与したときの抗第 Xa 因子活性の最高血中濃度到達時間は、いずれの投与量でも投与後 5 分であった。

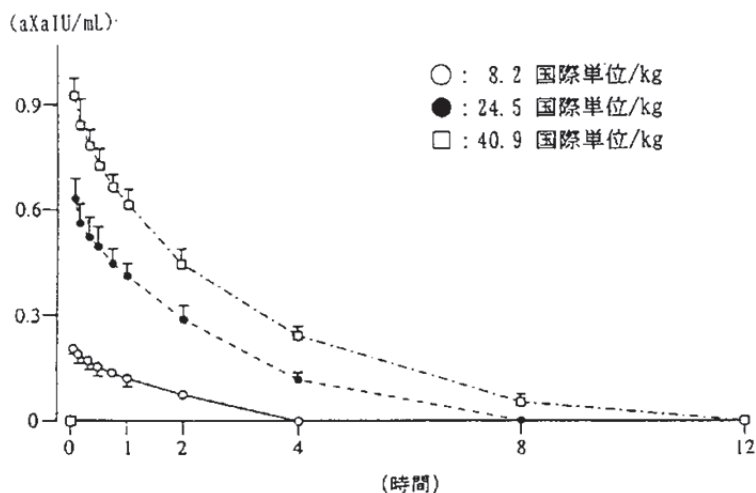
注) 本剤の承認された初回透析時の用量は、開始時 13~16 国際単位/kg で、持続時は毎時 7~8 国際単位/kg である。

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与<sup>1)</sup>

健常成人男子 (n=6 例) に本剤 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。

注) 本剤の承認された初回透析時の用量は、開始時 13~16 国際単位/kg で、持続時は毎時 7~8 国際単位/kg である。



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

(mean±S. D.) (n=6 例)

単回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

投与量	n	C <sub>5min</sub> * (aXaIU/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-24hr</sub> (aXaIU・h/mL)
8.2 国際単位/kg	6 例	0.21±0.02	1.27±0.17	0.25±0.03
24.5 国際単位/kg	6 例	0.61±0.06	1.69±0.08	1.20±0.13
40.9 国際単位/kg	6 例	0.89±0.06	1.95±0.08	2.28±0.29

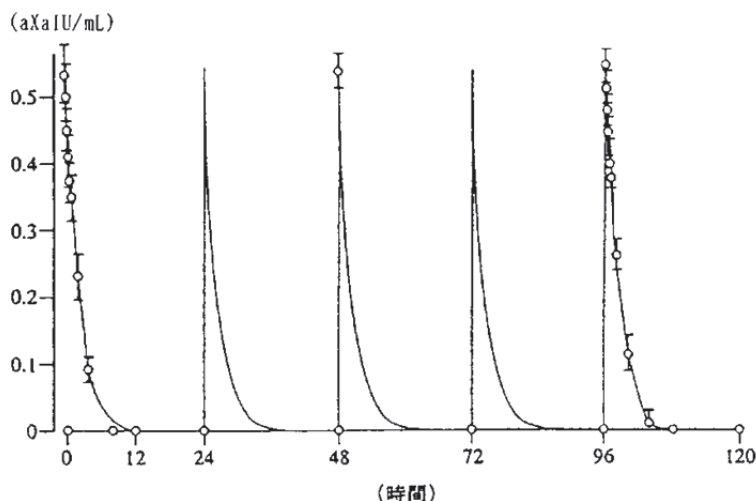
(mean±S. D.)

\*: 投与後 5 分における血漿中抗第 Xa 因子活性

2) 反復投与<sup>1)</sup>

健常成人男子 (n=6 例) に本剤 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 5 日目の血漿中抗第 Xa 因子活性の推移は, 初回投与時と同様, 投与後 5 分に最高値を示し, その後速やかに消失した. また AUC<sub>0-24hr</sub> と T<sub>1/2</sub> は 1 日目と 5 日目でほとんど差は認められなかった.

注) 本剤の承認された初回透析時の用量は, 開始時 13~16 国際単位/kg で, 持続時は毎時 7~8 国際単位/kg である.



5 日間反復静脈内投与したときの血漿中抗第 Xa 因子活性の推移

(mean ± S. D.) (n=6 例)

反復静脈内投与時の抗第 Xa 因子活性の薬物動態パラメータ

投与量	n	投与日	血漿中抗第 Xa 因子活性 (aXaIU/mL)			T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-24hr</sub> (aXaIU・h/mL)
			投与 5 分後	投与 2 時間後	投与 4 時間後		
24.5 国際単位/kg	6 例	1 日目	0.54 ± 0.05	0.23 ± 0.03	0.09 ± 0.03	1.56 ± 0.15	1.19 ± 0.16
		5 日目	0.55 ± 0.03	0.26 ± 0.02	0.11 ± 0.03	1.80 ± 0.28	1.40 ± 0.18

(mean ± S. D.)

(4) 中毒域

〈参考〉

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 1 mg は本剤の 82 国際単位の効果を抑制する.

(5) 食事・併用薬の影響

〈参考〉適用上の注意

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 (塩酸プロメタジン等), テトラサイクリン系抗生物質 (塩酸テトラサイクリン等), フェノチアジン誘導体 (塩酸クロルプロマジン等) 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.

(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) コンパートメントモデル<sup>1)</sup>

薬物動態学的パラメータは、血漿中及び尿中の抗第 Xa ならびに抗第 II a 因子活性より、(株)アスメディカ製のパッケージソフト「PAG-CP®」を用いて算出した。

### (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<sup>1)</sup>

投与量		$K_{el}$ (/hr)
単回投与	8.2 国際単位/kg	0.55 ± 0.07
	24.5 国際単位/kg	0.41 ± 0.02
	40.9 国際単位/kg	0.36 ± 0.01
反復投与	投与 1 日目	0.45 ± 0.04
	投与 5 日目	0.39 ± 0.06

(mean ± S. D.)

注) 本剤の承認された初回透析時の用量は、開始時 13~16 国際単位/kg で、持続時は毎時 7~8 国際単位/kg である。

### (5) クリアランス<sup>1)</sup>

投与量		$CL_{tot}/F$ (mL/(kg·hr))
単回投与	8.2 国際単位/kg	27070 ± 4301
	24.5 国際単位/kg	20380 ± 2444
	40.9 国際単位/kg	20101 ± 1603
反復投与	投与 1 日目	25669 ± 3636
	投与 5 日目	21663 ± 2585

(mean ± S. D.)

注) 本剤の承認された初回透析時の用量は、開始時 13~16 国際単位/kg で、持続時は毎時 7~8 国際単位/kg である。

### (6) 分布容積<sup>1)</sup>

投与量		$Vd_{ss}/F$ (mL/kg)
単回投与	8.2 国際単位/kg	48794 ± 4560
	24.5 国際単位/kg	49370 ± 4928
	40.9 国際単位/kg	56373 ± 4038
反復投与	投与 1 日目	56093 ± 5586
	投与 5 日目	54529 ± 2752

(mean ± S. D.)

注) 本剤の承認された初回透析時の用量は、開始時 13~16 国際単位/kg で、持続時は毎時 7~8 国際単位/kg である。

### (7) 血漿蛋白結合率

ヒト血清での蛋白結合率は 76~78%であった (*in vitro*) .

### 3. 吸収

〈参考〉

ラット及びイヌに  $^3\text{H}$ -レビパリンナトリウムを単回静脈内投与したときの血漿中放射能濃度は2相性に消失した。AUC 及び半減期 ( $T_{1/2\alpha}$  及び  $T_{1/2\beta}$ ) に雌雄差は認められなかった。胆汁中への排泄が極微量であったことから、腸肝循環はほとんど生じないものと推定された。

### 4. 分布

#### (1) 血液—脳関門通過性

VII 4(5)参照

#### (2) 血液—胎盤関間通過性

〈参考〉

妊娠 18 日目の雌性ラットに  $^3\text{H}$ -レビパリンナトリウム 1mg/kg (110 国際単位/kg) を単回静脈内投与したとき、投与後 1 時間における生殖器官の放射能濃度は子宮では血漿中濃度の約 1.5 倍であり、卵巣、胎盤及び羊水の放射能濃度は血漿中よりも低かった。胎児の各臓器における放射能はいずれも投与後 4 時間で最高濃度に達したが、その濃度はいずれも母獣血漿中放射能濃度の約半分であった。

$^3\text{H}$ -レビパリンナトリウムを妊娠 18 日目の雌性ラットに単回静脈内投与したときの器官・組織内放射能濃度

組織	放射能濃度 ( $\mu\text{g eq. /g or mL}$ )					
	5 分	1 時間	4 時間	8 時間	24 時間	72 時間
<b>【母獣】</b>						
血液	4.252±0.235	0.398±0.062	0.077±0.004	0.046±0.005	0.010±0.001	0.006±0.001
血漿	6.956±0.563	0.622±0.101	0.092±0.001	0.049±0.002	0.007±0.001	0.002±0.001
血球	0.902±0.047	0.104±0.038	0.054±0.003	0.038±0.003	0.010±0.002	0.008±0.001
大脳	0.053±0.009	0.016±0.002	0.042±0.003	0.028±0.002	0.005±0.001	0.004±0.001
小脳	0.062±0.004	0.015±0.003	0.039±0.008	0.032±0.005	0.005±0.001	0.004±0.002
下垂体	1.311±0.060	0.344±0.046	0.244±0.075	0.117±0.019	0.086±0.019	0.042±0.007
甲状腺	2.322±0.076	1.399±0.192	0.699±0.152	0.409±0.127	0.168±0.008	0.148±0.010
心臓	1.008±0.089	0.284±0.033	0.253±0.015	0.129±0.008	0.049±0.010	0.036±0.003
肺	2.366±0.200	0.506±0.067	0.246±0.011	0.127±0.006	0.059±0.008	0.042±0.007
肝臓	0.840±0.056	0.778±0.181	1.060±0.076	0.759±0.106	0.205±0.019	0.155±0.026
腎臓	14.654±1.682	4.337±0.471	3.871±0.406	3.288±0.127	2.611±0.483	1.082±0.090
副腎	1.085±0.204	0.311±0.027	0.298±0.024	0.161±0.047	0.057±0.011	0.035±0.009
脾臓	0.830±0.063	0.315±0.044	0.425±0.052	0.288±0.038	0.150±0.030	0.071±0.017
膀胱	21.590±8.350	4.502±1.652	3.127±0.625	1.720±0.534	0.219±0.058	0.075±0.025
子宮	1.935±0.324	1.078±0.168	0.846±0.133	0.405±0.025	0.209±0.031	0.117±0.027
卵巣	1.779±0.311	0.555±0.032	0.451±0.075	0.268±0.011	0.131±0.022	0.087±0.013
胎盤	1.019±0.192	0.535±0.058	0.292±0.079	0.147±0.003	0.073±0.020	0.038±0.009
乳腺	0.496±0.037	0.465±0.040	0.393±0.058	0.212±0.011	0.064±0.010	0.025±0.005
羊水	0.001±0.001	0.002±0.000	0.025±0.003	0.030±0.012	0.009±0.002	0.004±0.001
骨髄	1.059±0.211	0.725±0.056	0.657±0.054	0.415±0.032	0.179±0.032	0.091±0.010
<b>【胎児】</b>						
血液	0.013±0.004	0.012±0.003	0.044±0.004	0.035±0.006	0.009±0.003	0.004±0.001
脳	0.006±0.001	0.009±0.001	0.042±0.004	0.041±0.003	0.007±0.001	0.003±0.001
心臓	0.015±0.004	0.011±0.003	0.049±0.004	0.029±0.003	0.009±0.002	0.004±0.001
肺	0.008±0.001	0.009±0.001	0.043±0.003	0.033±0.002	0.009±0.001	0.005±0.001
肝臓	0.010±0.003	0.013±0.002	0.055±0.004	0.037±0.002	0.010±0.001	0.005±0.001
腎臓	0.010±0.002	0.010±0.003	0.043±0.006	0.035±0.004	0.012±0.001	0.005±0.001
全身	0.011±0.003	0.015±0.002	0.046±0.005	0.042±0.004	0.011±0.002	0.004±0.001

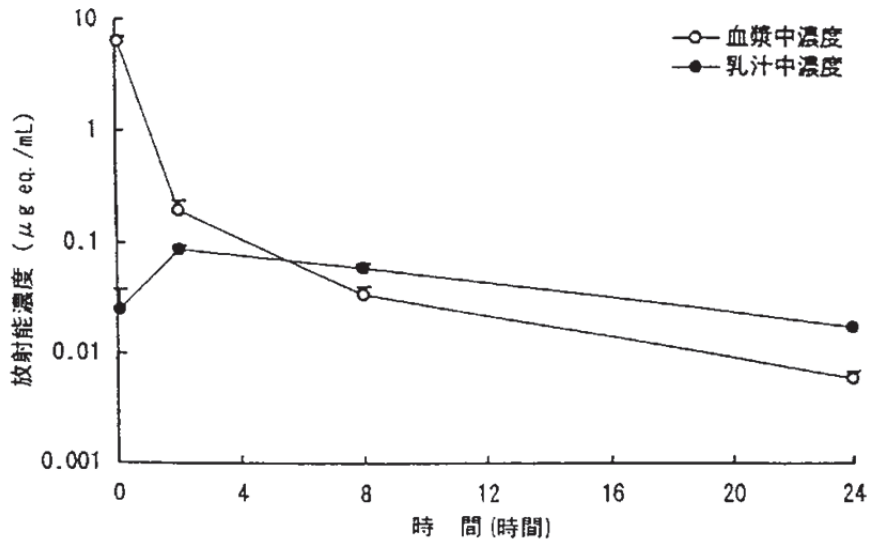
(mean±S. D.) (n=3)



### (3) 乳汁への移行性

〈参考〉

分娩後 10 日目の雌性ラットに  $^3\text{H}$ -レビパリンナトリウム 1mg/kg (110 国際単位/kg) を単回静脈内投与したとき、乳汁中放射能濃度は投与後 2 時間までは血漿中濃度よりも低かったものの、8 時間で約 2 倍、24 時間では約 3 倍高い値を示した。しかし、最高濃度を呈した投与後 2 時間でも  $0.09 \mu\text{g eq. / mL}$  とかなり低い濃度であった。



$^3\text{H}$ -レビパリンナトリウムを分娩後 10 日目の雌性ラットに単回静脈内投与したときの乳汁への移行  
(mean  $\pm$  S. D.) (n=3)

### (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<sup>8)</sup>

〈参考〉

雄性ラットに<sup>3</sup>H-レビパリンナトリウム 1mg/kg (111 国際単位/kg) を単回静脈内投与したとき、肝臓及び消化管を除くすべての臓器で投与 5 分後に最高濃度に達した。この時点で血漿よりも高い濃度を示したのは膀胱及び腎臓のみであった。肝臓は投与 4 時間後に、消化管への放射能の分布率は投与 8 時間後でそれぞれ最高となった。投与 24 時間後では大脳及び小脳を除くすべての臓器において血漿より高い放射能濃度を示した。

<sup>3</sup>H-レビパリンナトリウムを雄性ラットに単回静脈内投与したときの器官・組織内放射能濃度

組織	放射能濃度 (μg eq./g or mL)					
	5分	1時間	4時間	8時間	24時間	72時間
血液	3.516±0.225	0.232±0.026	0.066±0.002	0.036±0.004	0.008±0.001	0.004±0.001
血漿	5.907±0.395	0.505±0.155	0.085±0.011	0.042±0.003	0.008±0.001	0.003±0.000
血球	0.733±0.137	0.079±0.029	0.045±0.006	0.028±0.009	0.009±0.001	0.006±0.001
大脳	0.052±0.003	0.017±0.006	0.043±0.009	0.021±0.002	0.005±0.001	0.004±0.002
小脳	0.059±0.007	0.017±0.003	0.041±0.011	0.021±0.007	0.005±0.001	0.004±0.002
下垂体	1.042±0.061	0.250±0.043	0.205±0.068	0.122±0.027	0.082±0.013	0.046±0.012
眼球	0.459±0.149	0.164±0.038	0.127±0.027	0.065±0.013	0.021±0.003	0.016±0.006
ハーダー氏腺	0.807±0.084	0.517±0.040	0.299±0.028	0.186±0.028	0.087±0.012	0.073±0.016
顎下腺	1.403±0.275	0.743±0.096	0.621±0.086	0.379±0.046	0.125±0.010	0.072±0.012
甲状腺	1.821±0.104	1.090±0.232	0.690±0.114	0.403±0.039	0.178±0.009	0.129±0.042
胸腺	0.453±0.026	0.181±0.033	0.101±0.013	0.076±0.008	0.032±0.002	0.017±0.002
心臓	0.854±0.071	0.236±0.042	0.187±0.026	0.117±0.015	0.033±0.005	0.023±0.003
肺	2.248±0.589	0.380±0.091	0.190±0.013	0.114±0.009	0.053±0.006	0.032±0.004
肝臓	0.605±0.033	0.718±0.136	0.742±0.049	0.508±0.055	0.163±0.026	0.117±0.010
腎臓	10.179±1.257	3.095±0.074	2.767±0.241	2.676±0.346	1.848±0.295	0.714±0.139
副腎	0.956±0.117	0.230±0.048	0.246±0.015	0.150±0.011	0.052±0.012	0.037±0.003
脾臓	0.631±0.164	0.247±0.041	0.349±0.043	0.292±0.030	0.140±0.029	0.074±0.019
膵臓	0.943±0.052	0.537±0.070	0.581±0.106	0.392±0.044	0.117±0.031	0.056±0.012
白色脂肪	0.152±0.021	0.099±0.025	0.099±0.039	0.050±0.008	0.023±0.009	0.012±0.003
膀胱	16.277±5.649	3.867±1.305	3.076±0.411	1.869±0.772	0.199±0.035	0.053±0.006
筋肉	0.405±0.049	0.168±0.010	0.148±0.024	0.083±0.012	0.021±0.004	0.021±0.006
皮膚	1.051±0.281	0.537±0.085	0.248±0.066	0.130±0.020	0.072±0.028	0.047±0.007
骨髄	0.752±0.184	0.541±0.022	0.579±0.063	0.381±0.047	0.153±0.012	0.073±0.010
精巣	0.179±0.017	0.157±0.055	0.218±0.050	0.170±0.021	0.065±0.022	0.032±0.003
精嚢	0.404±0.091	0.230±0.074	0.251±0.057	0.257±0.083	0.073±0.026	0.041±0.008
前立腺	0.563±0.097	0.290±0.089	0.266±0.020	0.227±0.110	0.089±0.016	0.062±0.015
胃*	0.26±0.02	0.50±0.30	0.95±0.24	1.84±0.53	0.07±0.03	0.04±0.01
小腸*	1.90±0.52	0.92±0.65	5.08±2.05	5.70±0.64	0.35±0.02	0.15±0.02
大腸*	0.48±0.13	0.23±0.05	0.37±0.13	1.23±0.68	1.01±0.64	0.19±0.09
盲腸*	0.27±0.01	0.24±0.03	1.43±0.12	9.57±4.88	1.23±0.13	0.13±0.07

(mean±S. D.) (n=3)

\*: 消化管は内容物を含めた状態で測定したため、投与量に対する%で示した。

## 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

〈参考〉

雄性ラットに<sup>3</sup>H-レビパリンナトリウム 1mg/kg（111 国際単位/kg）を単回静脈内投与して得られた血漿、尿及び腎臓中の代謝物組成を高速液体クロマトグラフ法により検討した。いずれの試料においても、未変化体画分の経時的な減少とともに低分子量化した代謝物画分の増加が認められた。

<sup>3</sup>H-レビパリンナトリウムをラットに静脈内投与したときの血漿中、尿中及び腎臓中未変化体及び代謝物画分の配分率

排泄部位	投与後時間	未変化体画分配分率 (%)	代謝物画分配分率 (%)
血漿中	5 分	92.8	7.2
	1 時間	88.9	11.1
	4 時間	16.3	83.7
尿中	0-4 時間	87.4	12.6
	4-8 時間	17.7	82.3
	8-24 時間	2.5	97.5
腎臓中	5 分	81.1	18.9
	1 時間	79.4	20.6
	4 時間	57.3	42.7
	24 時間	53.8	46.2

### (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

主排泄経路は尿中である。

### (2) 排泄率

#### 1) 単回投与

健常成人男子を対象とした単回投与試験から、本剤 8.2～40.9 国際単位/kg を投与したときの抗第 Xa 因子活性の尿中排泄率は約 7～19%であった。

注) 本剤の承認された初回透析時の用量は、開始時 13～16 国際単位/kg で、持続時は毎時 7～8 国際単位/kg である。

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

投与量	n	累積排泄率(投与量に対する%)		
		0～6 時間	0～12 時間	0～24 時間
8.2 国際単位/kg	6 例	7.44±3.91	7.44±3.91	7.44±3.91
24.5 国際単位/kg	6 例	16.53±2.17	16.53±2.17	16.53±2.17
40.9 国際単位/kg	6 例	18.84±1.17	19.35±1.23	19.35±1.23

(mean±S. D.)

#### 〈参考〉

雄性ラットに<sup>3</sup>H-レビパリンナトリウム 1mg/kg (110 国際単位/kg) を単回静脈内投与したとき、投与後 168 時間までに尿中に 84.2%、糞中に 7.3%、呼気中へ 0.2% が排泄された。また、雄性イヌに<sup>3</sup>H-レビパリンナトリウムを 1mg/kg (111 国際単位/kg) 単回静脈内投与したとき、投与後 168 時間までに尿中に 89.6%、糞中に 2.8% が排泄された。

#### 2) 反復投与

健常成人男子を対象に、本剤 24.5 国際単位/kg を 1 日 1 回 5 日間反復投与したときの、投与 1 日目と 5 日目の抗第 Xa 因子活性の尿中排泄率に変化はみられなかった。

注) 本剤の承認された初回透析時の用量は、開始時 13～16 国際単位/kg で、持続時は毎時 7～8 国際単位/kg である。

反復静脈内投与したときの抗第 Xa 因子活性の尿中排泄

投与量	n	累積排泄率(投与量に対する%)			
		投与日	0～6 時間	0～12 時間	0～24 時間
24.5 国際単位/kg	6 例	1 日目	16.14±2.65	16.30±2.89	16.30±2.89
		5 日目	16.42±2.46	16.55±2.45	16.55±2.45

(mean±S. D.)

#### 〈参考〉

雄性ラットにレビパリンナトリウム 1mg/kg (110 国際単位/kg) を 1 日 1 回 21 日間反復静脈内投与したとき、最終投与後 168 時間までの総投与量に対する累積排泄率は、尿中に 85.7%、糞中に 6.9%であった。単回静脈内投与時と反復静脈内投与時で排泄率及び排泄経路に変化は認められなかった。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析<sup>8)</sup>

血液透析患者におけるレビパリンナトリウムの除去率（透析器を1回通過するごとに血漿中抗第Xa因子活性が除去される割合）は5%を下回り、透析では非常に除去されにくいことが確認されている。

(3) 直接血液灌流

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

### 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) 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]

(解説)

- (1) ヘパリン製剤又は他の低分子量ヘパリン製剤でアナフィラキシーショックを発現し、その後本剤を使用して、同様にアナフィラキシーショックを発現した症例が報告されたことから、「禁忌」の過敏症の項に、ヘパリン及び他の低分子量ヘパリンを追記した。
- (2) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。

#### ■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).]

(解説)

- (1) 本剤の抗凝血作用が、出血症状を助長するおそれがある。
- (2) 殆どの血液凝固因子やアンチトロンビンⅢは肝で産生されるため、肝障害がある場合、両者とも産生が低下することがある。また、本剤の臨床試験においてAST (GOT)、ALT (GPT) 等の上昇が認められており、肝機能に影響を及ぼすことが考えられる。
- (3) 未分画ヘパリン製剤及び低分子量ヘパリン製剤共通の項目である。  
ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) は自己抗体 (HIT抗体) による免疫学的機序を介した病態であり、HIT抗体陽性の状態でヘパリン類が投与され病状が悪化したという事例が報告されている。HIT既往歴のある患者にヘパリン類を投与するとHIT既往歴のない患者よりHITは発現しやすいと一般に考えられることから、「原則禁忌」となった。本項目の設定に関連して、「その他の注意」にHITの病態の説明及びHIT抗体の消失について検討した文献情報を追記している。

### 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

### 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

### 5. 慎重投与内容とその理由

該当しない

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

#### 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。

(解説)

- (1) 本剤の投与量の不足は、体外循環での透析器内残血もしくはエアトラップチャンバー内の凝血を引き起こす可能性がある。一方、本剤の投与量が至適投与量を超え過剰に投与された場合は、残血・凝血がみられないものの出血助長の可能性を伴うことが考えられる。よって、本剤を投与する際は、残血・凝血の状態及び抜針後の止血時間を十分観察し、用量を調整することが必要である。
- (2) 本剤使用中に出血が起きた場合、緊急に体外循環を中止する場合など、本剤の抗凝固作用を急速に中和する必要があるときは、ヘパリンの中和剤として使用されているプロタミンを用いる。プロタミン1mgは本剤の82国際単位の効果を抑えることが明らかにされている。臨床試験においても本剤投与後にプロタミンを投与することにより、出血との関連のある抗トロンビン活性ないしAPTT活性を中和することが確認されている。

### 7. 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。

#### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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ことがある.
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 (ラタモキシセフナトリウム 等)		血小板減少の可能性がある.
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.

8. 副作用

(1) 副作用の概要

<p><b>承認時</b>：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。</p> <p><b>再審査終了時</b>：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%)，A1-P 上昇 17 件 (0.51%) 等であった。</p>
---



## (2) 重大な副作用と初期症状

### (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 (シヤント閉塞を含む)** (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), Al-P 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) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	承認時までの調査	使用成績調査	合計 (承認時+使用成績調査)	特別調査
				長期
調査施設数	58	310	351	108
調査症例数	643	3320	3963	720
副作用等の発現症例数	19	140	159	11
副作用等の発現件数	23	225	248	16
副作用等の発現症例率	2.95%	4.22%	4.01%	1.53%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)			
<b>血液およびリンパ系障害</b>	<b>0</b>	<b>9 (0.27)</b>	<b>9 (0.23)</b>	<b>1 (0.14)</b>
貧血	0	6 (0.18)	6 (0.15)	1 (0.14)
播種性血管内凝固	0	1 (0.03)	1 (0.03)	0
白血球減少症	0	1 (0.03)	1 (0.03)	0
血小板減少症	0	1 (0.03)	1 (0.03)	0
<b>心臓障害</b>	<b>0</b>	<b>1 (0.03)</b>	<b>1 (0.03)</b>	<b>1 (0.14)</b>
除脈	0	1 (0.03)	1 (0.03)	0
心室細動	0	0	0	1 (0.14)
<b>眼障害</b>	<b>2 (0.31)</b>	<b>8 (0.24)</b>	<b>10 (0.25)</b>	<b>0</b>
眼脂	0	2 (0.06)	2 (0.05)	0
眼痛	0	1 (0.03)	1 (0.03)	0
網膜出血	1 (0.16)	4 (0.12)	5 (0.13)	0
霧視	1 (1.16)	0	1 (0.03)	0
硝子体出血	0	3 (0.09)	3 (0.08)	0
眼の異物感	0	1 (0.03)	1 (0.03)	0
<b>胃腸障害</b>	<b>3 (0.47)</b>	<b>11 (0.33)</b>	<b>14 (0.35)</b>	<b>2 (0.28)</b>
腹痛	0	1 (0.03)	1 (0.03)	0
便秘	0	1 (0.03)	1 (0.03)	0
胃潰瘍	0	1 (0.03)	1 (0.03)	0
胃腸出血	0	2 (0.06)	2 (0.05)	3 (0.42)
メレナ	1 (0.16)	1 (0.03)	2 (0.05)	0
口腔内出血	0	1 (0.03)	1 (0.03)	0
悪心	1 (0.16)	1 (0.03)	2 (0.05)	0
嘔吐	1 (0.16)	0	1 (0.03)	0
大腸出血	0	2 (0.06)	2 (0.05)	0
痔出血	0	1 (0.03)	1 (0.03)	0
<b>全身障害および投与局所様態</b>	<b>1 (0.16)</b>	<b>7 (0.21)</b>	<b>8 (0.20)</b>	<b>2 (0.28)</b>
注射部位出血	0	1 (0.03)	1 (0.03)	0
倦怠感	1 (0.16)	2 (0.06)	3 (0.08)	0
末梢性浮腫	0	1 (0.03)	1 (0.03)	0
発熱	0	2 (0.06)	2 (0.05)	0

	承認時までの調査	使用成績調査	合計 (承認時+使用成績調査)	特別調査
				長期
穿刺部位出血	0	1 (0.03)	1 (0.03)	0
カテーテル合併症	0	1 (0.03)	1 (0.03)	0
血管穿刺部位出血	0	0	0	1 (0.14)
ヘパリン誘発性血小板減少症	0	0	0	1 (0.14)
<b>肝胆道系障害</b>	<b>0</b>	<b>2 (0.06)</b>	<b>2 (0.05)</b>	<b>0</b>
肝不全	0	1 (0.03)	1 (0.03)	0
肝機能異常	0	1 (0.03)	1 (0.03)	0
<b>感染症および寄生虫症</b>	<b>0</b>	<b>1 (0.03)</b>	<b>1 (0.03)</b>	<b>0</b>
気管支炎	0	1 (0.03)	1 (0.03)	0
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>	<b>0</b>	<b>3 (0.09)</b>	<b>3 (0.08)</b>	<b>1 (0.14)</b>
シヤント閉塞	0	3 (0.09)	3 (0.08)	1 (0.14)
<b>臨床検査</b>	<b>0</b>	<b>97 (2.92)</b>	<b>97 (2.45)</b>	<b>3 (0.42)</b>
アフェニ・アミトランスフェラーゼ 減少	0	1 (0.03)	1 (0.03)	0
アフェニ・アミトランスフェラーゼ 増加	0	5 (0.15)	5 (0.13)	0
アスパラギン酸アミトランスフェラーゼ 減少	0	1 (0.03)	1 (0.03)	0
アスパラギン酸アミトランスフェラーゼ 増加	0	3 (0.09)	3 (0.08)	0
好塩基球増加	0	1 (0.03)	1 (0.03)	0
出血時間延長	0	9 (0.27)	9 (0.23)	0
血中アルブミン減少	0	1 (0.03)	1 (0.03)	0
血中カルシウム減少	0	1 (0.03)	1 (0.03)	0
血中クロール増加	0	1 (0.03)	1 (0.03)	0
血中乳酸脱水素酵素減少	0	2 (0.06)	2 (0.05)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	9 (0.27)	9 (0.23)	0
血中カリウム増加	0	1 (0.03)	1 (0.03)	0
血圧低下	0	1 (0.03)	1 (0.03)	1 (0.14)
血圧上昇	0	1 (0.03)	1 (0.03)	0
血中ナトリウム異常	0	1 (0.03)	1 (0.03)	0
好酸素数増加	0	12 (0.36)	12 (0.30)	0
γ-グロブリンミトランスフェラーゼ 増加	0	3 (0.09)	3 (0.08)	0
ヘマトクリット減少	0	13 (0.39)	13 (0.33)	0
ヘモグロビン減少	0	13 (0.39)	13 (0.33)	0
リンパ球数減少	0	4 (0.12)	4 (0.10)	0
単球数増加	0	5 (0.15)	5 (0.13)	0
好中球数増加	0	1 (0.03)	1 (0.03)	0
血小板数減少	0	18 (0.54)	18 (0.45)	2 (0.28)
総蛋白減少	0	3 (0.09)	3 (0.08)	0
赤血球数減少	0	13 (0.39)	13 (0.33)	0
白血球数減少	0	3 (0.09)	3 (0.08)	0

	承認時までの調査	使用成績調査	合計 (承認時+使用成績調査)	特別調査
				長期
白血球数増加	0	9 (0.27)	9 (0.23)	0
血中リン増加	0	2 (0.06)	2 (0.05)	0
血中アルカリホスファターゼ <sup>セ</sup> 減少	0	1 (0.03)	1 (0.03)	0
血中アルカリホスファターゼ <sup>セ</sup> 増加	0	17 (0.51)	17 (0.43)	0
<b>代謝および栄養障害</b>	<b>1 (0.16)</b>	<b>1 (0.03)</b>	<b>2 (0.05)</b>	<b>0</b>
食欲不振	0	1 (0.03)	1 (0.03)	0
低カルシウム血症	1 (0.16)	0	1 (0.03)	0
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>0</b>	<b>2 (0.06)</b>	<b>2 (0.05)</b>	<b>0</b>
筋肉内出血	0	1 (0.03)	1 (0.03)	0
四肢痛	0	1 (0.03)	1 (0.03)	0
<b>神経系障害</b>	<b>2 (0.31)</b>	<b>5 (0.15)</b>	<b>7 (0.18)</b>	<b>3 (0.42)</b>
脳出血	0	2 (0.06)	2 (0.05)	2 (0.28)
脳梗塞	0	0	0	1 (0.14)
頭痛	2 (0.31)	3 (0.09)	5 (0.13)	0
<b>腎および尿路障害</b>	<b>1 (0.16)</b>	<b>4 (0.12)</b>	<b>5 (0.13)</b>	<b>2 (0.28)</b>
尿管結石	0	0	0	1 (0.14)
排尿困難	0	1 (0.03)	1 (0.03)	0
血尿	1 (0.16)	1 (0.03)	2 (0.05)	1 (0.14)
腎出血	0	2 (0.06)	2 (0.05)	0
<b>生殖系および乳房障害</b>	<b>0</b>	<b>1 (0.03)</b>	<b>1 (0.03)</b>	<b>0</b>
性器出血	0	1 (0.03)	1 (0.03)	0
<b>呼吸器, 胸郭および縦隔傷害</b>	<b>0</b>	<b>4 (0.12)</b>	<b>4 (0.10)</b>	<b>0</b>
鼻出血	0	1 (0.03)	1 (0.03)	0
咽頭不快感	0	1 (0.03)	1 (0.03)	0
肺好酸球増多症	0	1 (0.03)	1 (0.03)	0
上気道の炎症	0	1 (0.03)	1 (0.03)	0
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>10 (1.56)</b>	<b>5 (0.15)</b>	<b>15 (0.38)</b>	<b>0</b>
皮下出血	3 (0.47)	3 (0.09)	6 (0.15)	0
そう痒症	5 (0.78)	0	5 (0.13)	0
発疹	2 (0.31)	0	2 (0.05)	0
そう痒性皮疹	0	1 (0.03)	1 (0.03)	0
全身性蕁麻疹	0	1 (0.03)	1 (0.03)	0
全身性そう痒症	2 (0.31)	0	2 (0.05)	0
<b>血管障害</b>	<b>1 (0.16)</b>	<b>2 (0.06)</b>	<b>3 (0.08)</b>	<b>0</b>
血栓症	0	1 (0.03)	1 (0.03)	0
出血	1 (0.16)	0	1 (0.03)	0
血管障害	0	1 (0.03)	1 (0.03)	0

## (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

## 1) 承認時までの調査

背景因子	要因	総例数	症状発現		
			例数	率(%)	件数
性別	男	320	4	1.25	6
	女	323	15	4.64	17
年齢	～39	62	1	1.61	1
	40～49	132	5	3.79	7
	50～59	164	8	4.88	9
	60～69	173	2	1.16	2
	70～	112	3	2.68	4
	65歳未満	461	15	3.25	18
	65歳以上	182	3	1.65	5
入院・外来	外来	520	14	2.69	17
	入院	99	5	5.05	6
	外来⇔入院	24	0	0.00	0
急性・慢性腎不全	急性	1	0	0.00	0
	慢性	642	19	2.96	23
原疾患	慢性糸球体腎炎	426	16	3.76	19
	糖尿病性腎症	90	0	0.00	0
	その他	127	3	2.36	4
出血性合併疾患	その他の出血	44	1	2.27	1
	手術後	44	2	4.55	2
	ブラッドアクセス手術後	40	0	0.00	0
	穿刺部の止血困難	12	0	0.00	0
体重(kg)	40未満	77	4	5.19	5
	40～50未満	236	8	3.39	10
	50～60未満	222	5	2.25	6
	60～70未満	85	2	2.35	2
	70以上	23	0	0.00	0
合併症	有	550	16	2.91	19
	無	93	3	3.23	4
既往歴	有	237	8	3.38	10
	無	395	11	2.78	13
透析歴(年)	5年未満	301	11	3.65	12
	5年以上	341	8	2.35	11
透析膜	再生繊維	184	0	0.00	0
	半合成繊維	177	12	6.78	15
	合成繊維	281	7	2.49	8
	その他	1	0	0.00	0
ブラッドアクセス	内シャント	596	17	2.85	20
	グラフト	15	2	13.33	3
	その他	32	0	0.00	0
透析時間	4時間未満	45	1	2.22	1
	4～4.5時間未満	485	15	3.09	18
	4.5～5時間未満	66	3	4.55	4
	5時間以上	47	0	0.00	0
併用薬剤	有	632	19	3.01	23
	無	11	0	0.00	0

## 2) 使用成績調査及び特別調査（長期使用に関する調査）

使用成績調査及び特別調査における安全性解析対象症例について、副作用発現に影響を与える可能性があると考えられる要因について、以下の項目について層別集計及び統計解析を実施した。検定は $\chi^2$ 検定を行い、有意水準は5%とした。

《層別集計及び統計解析を実施した要因》

性別、年齢、高齢者・非高齢者、小児・非小児、入院・外来区分、体重（ドライウェイト）、使用目的、出血性病変・出血傾向、合併症（高血圧症、糖尿病、心疾患、肝疾患、その他合併症）、併用薬、アレルギー歴、透析歴、透析回数、透析膜素材、ブラッドアクセス、前回の抗凝血薬、実投与日数、総投与量、1回平均投与量、使用（観察）期間。

その結果、下表に示す項目において有意差が認められたが、いずれも臨床的に問題のない結果と考えられた。

患者背景別要因解析において有意差が認められた項目

調査名	項目名	p 値	層別副作用発現症例率 (%)
使用成績調査	性別	0.0066	男性 (3.43) , 女性 (5.35)
	体重 (ドライウェイト)	0.0009	40 kg未満 (7.67) , 40~60 kg未満 (3.84) , 60 kg以上 (3.11)
	その他合併症	0.0202	なし (3.13) , あり (4.82)
特別調査 (長期使用)	高齢者・非高齢者	0.0229	非高齢者 (2.43) , 高齢者 (0.32)

## (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

### ■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

	0.1~5%未満	0.1%未満
皮膚	そう痒感	発疹

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。

## 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。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

## 13. 過量投与

〈参考〉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 1 mgは本剤の 82 国際単位の効果を抑制する。

## 14. 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。

## 15. 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。

〈解説：ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）の病態の説明を記載した理由〉

- (1) ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）の説明を記載

低分子ヘパリン製剤共通の内容。また，未分画ヘパリン製剤の「重要な基本的注意」に記載されている内容。

ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）については一般的にその病態があまり知られていないことからHITの病態の説明を記載。

- (2) HIT抗体の消失に関する情報を追記

未分画ヘパリン製剤及び低分子ヘパリン製剤共通の内容。

ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）を発症した患者243例を調査した結果，HIT抗体が100日程度で消失又は低下したという報告があり，抗体の消失に関する情報を記載。

なお，HITの既往歴のある患者は原則禁忌となっているので，注意すること。

〈参考文献〉

Warkentin, T. E., et al . : N. Engl. J. Med., 344, 1286-1292 (2001)

16. その他

該当しない



## 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

#### (2) 副次的薬理試験

該当資料なし

#### (3) 安全性薬理試験

一般症状及び行動、中枢神経系、呼吸・循環器系、平滑筋・消化器系、泌尿器系に対する作用及び抗炎症作用を検討した結果、レビパリンナトリウムは、摘出回腸と電解質代謝以外には作用を示さず、またこれらの作用発現用量（濃度）も臨床用量（有効血中濃度）と比べて高いものであった。

試験項目		動物種 (n)	適用 経路	投与量 上段：mg/kg 下段：国際単位/kg	試験成績
一般症状 及び行動 ・ 中枢神経系	1. 一般症状及び行動に及ぼす影響 (Irwinの多次元観察法)	ラット (6)	i. v.	10, 21.5 [1, 050, 2, 494]	作用なし.
	2. 自発運動量に及ぼす影響 (Light barrier cage法)	マウス (8)	i. v.	4. 64, 10 [459, 990]	作用なし.
	3. 麻酔作用 (ヘキソバルビタル睡眠時間)	マウス (8)	i. v.	4. 64, 10 [459, 990]	作用なし.
	4. 痙攣作用 (ペンテタゾール痙攣)	マウス (8)	i. v.	4. 64, 10 [459, 990]	誘発された痙攣 に対し増強及び拮抗作用なし.
	5. 痛覚に及ぼす影響 (ハフナー法)	ラット (6)	i. v.	10, 21.5 [1, 050, 2, 494]	作用なし.
	6. 体温に及ぼす影響 (直腸温)	ラット (6)	i. v.	10, 21.5 [1, 050, 2, 494]	作用なし.
呼吸 ・ 循環器系	7. 呼吸・循環器系に及ぼす影響 (呼吸, 血圧, 心拍数, 心電図, 心筋収縮性, 心拍出量, 大腿動脈血流量)	麻酔豚 (5)	i. v.	46. 4 [4, 222]	作用なし.
平滑筋 ・ 消化器系	8. 摘出回腸に及ぼす影響 (Acetylcholine, Histamine, BaCl <sub>2</sub> による収縮)	モルモット (5)	<i>in vitro</i>	1×10 <sup>-5</sup> M [4. 1 国際単位/mL]	ACh 収縮 17%, Hist 収縮 18%, BaCl <sub>2</sub> 収縮 5. 9% 抑制. 平滑筋に 対し直接作用なし.
	9. 消化器系に及ぼす影響 (9. 1 胃腸管内輸送能に対する作用：炭末輸送) (9. 2 胃粘膜表面 pH に及ぼす影響：胃酸分泌)	ラット (5)	i. v.	10 [990]	作用なし.
ラット (5)		i. v.	10 [1, 050]	作用なし.	
泌尿器系	10. 水及び電解質代謝に及ぼす影響 (尿量, 尿中 Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> 及び Cl <sup>-</sup> 排泄量測定)	ラット (15-36)	i. v.	2. 15-10 [226-1, 050]	尿量及び尿中 K <sup>+</sup> 排泄量は変化なし. 4. 64mg/kg 以上で Na <sup>+</sup> 排泄量, 10mg/kg で Cl <sup>-</sup> 排泄量が 50~60% 減少.
その他	11. 抗炎症作用 (カラゲニン浮腫)	ラット (8)	i. v.	1-10 [92-920]	作用なし.

#### (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

動物種 (系統, 週齢)	投与 経路	投与量 (mg/kg) [国際単位 /kg]	性	例数 /群	成績	
					LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg) [国際単位/kg]	主な所見
ラット (SD, Tif:RAI f, 6~7 週齢)	静脈内	147~3,160 [13,377~ 287,560]	雄	2	2,610 [237,510]	自発運動の低下, 運動失調, 筋弛緩, 呼吸困難, 散瞳, 強直性痙攣
			雌	2	2,150 [195,650]	
イヌ (ビーグル犬, 8 ヶ月齢)	静脈内	2,000 [210,000]	雄	2	>2,000 [>210,000]	口腔粘膜の淡桃 色化及び血尿

### (2) 反復投与毒性試験

ラットにレビパリンナトリウム 10mg, 35mg, 125mg/kg/日を 4 週間, イヌにレビパリンナトリウム 10mg, 20mg, 40mg/kg/日を 5 週間静脈内投与したところ, 本剤の薬理作用に基づくプロトロンビン時間及び部分トロンボプラスチン時間の延長並びに投与部位の出血傾向の亢進及び出血に関連した変化が認められた. ラットの 125mg/kg/日では広範囲の皮下出血による 1 例の死亡及び心, 肝, 腎, 脾臓の壊死が認められた. これらの変化は死亡を除き可逆的であった. 無毒性量は, ラット 10mg/kg/日 (1,060 国際単位/kg/日), イヌ 40mg/kg/日 (4,240 国際単位/kg/日) であった.

ラットにレビパリンナトリウム 5mg, 25mg, 125mg/kg/日, イヌにレビパリンナトリウム 10mg, 20mg, 40mg/kg/日を 26 週間静脈内投与したところ, 短期反復投与試験と同様な変化が認められた. 無毒性量はラット 5mg/kg/日 (390 国際単位/kg/日), イヌ 10mg/kg/日 (780 国際単位/kg/日) と推定された.

### (3) 生殖発生毒性試験

ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では投与部位の出血, 体重増加抑制がみられた 80mg/kg/日で胚・胎児死亡のわずかな増加がみられたが, 交尾, 受胎能に異常はなかった. ラット, ウサギの胚・胎児発生に関する試験ではラットの 50mg/kg/日以上, ウサギの 40mg/kg/日以上で胚・胎児死亡の増加がみられたが, 催奇形性は認められなかった. ラットの出生前及び出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験では本剤の過剰な薬理作用に基づく出血による母動物の死亡が認められた 80mg/kg/日で, 出生率の低下, 離乳率の低下, 発育分化遅延等が認められたが, 40mg/kg/日の用量では母動物の分娩・哺育行動, 出生児の生存・発育に異常はなかった.

#### (4) その他の特殊毒性

##### 1) 依存性

該当資料なし

##### 2) 抗原性

モルモットにおける全身性アナフィラキシー反応及び同種 PCA 反応， マウスを用いた異種 PCA 反応試験の結果， いずれも陰性であり， レビパリンナトリウムに抗原性は認められなかった。

##### 3) 変異原性

*Salmonella typhimurium* 及び *Escherichia coli* を用いた復帰突然変異試験， ヒトリンパ球における *in vitro* 染色体異常試験並びにチャイニーズハムスター骨髄細胞を用いた *in vivo* 染色体異常試験によって検討した結果， いずれも陰性であり， レビパリンナトリウムに変異原性は認められなかった。

##### 4) がん原性

該当資料なし

##### 5) 局所刺激性

イヌに， レビパリンナトリウム製剤 0.5mL/site (3,000 国際単位/site) を静脈内， 動脈内， 筋肉内， 皮下及び傍静脈に単回投与した試験において， 臨床適用経路である静脈内投与では何ら障害性は認められなかった。 筋肉内， 皮下及び傍静脈への投与ではレビパリンナトリウムの主薬理作用に関連した出血が対照よりもやや強く認められた。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：クリパリン透析用 1000 単位/mL バイアル 5mL；生物由来製品， 処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：レビパリンナトリウム；生物由来製品

### 2. 有効期間又は使用期限

有効期間：製造後 3 年（外箱に表示， 安定性試験結果に基づく）

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

廃棄の際には医療廃棄物として処理することが望ましい。

(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「14. 適用上の注意」参照。

### 5. 承認条件

該当しない

### 6. 包装

クリパリン透析用 1000 単位/mL バイアル 5mL：5mL×10 バイアル

### 7. 容器の材質

ガラス製バイアル

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：ダルテパリンナトリウム， パルナパリンナトリウム

### 9. 国際誕生年月日

1992 年 1 月 15 日（アイルランド）

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：2008年11月27日

承認番号：22000AMX02421000

<参考：旧販売名品（クリバリン注1000）の製造販売承認年月日及び承認番号>

製造販売承認年月日：1999年9月22日

承認番号：21100AMY00238000

11. 薬価基準収載年月日

2009年3月24日

<参考：旧販売名品（クリバリン注1000）の薬価基準収載年月日>

1999年12月17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

該当しない

13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果：2010年6月29日（薬食発第0629号第1号 厚生労働省医薬食品局通知「新医薬品等の再審査結果 平成22年度（その1）について」，本剤は薬事法第11条第3号（承認拒否事項）のいずれにも該当しなかった。

14. 再審査期間

1999年9月22日～2005年9月21日（終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は投与期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
クリバリン透析用1000単位/mL バイアル5mL	114923402	3334405A2045	620009151

<参考：旧販売名品（クリバリン注1000）のコード>

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
クリバリン注1000	114923402	3334405A2037	640463052

17. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 中川 雅夫・他：新薬と臨床, 46 (7), 774 (1997)
- 2) 太田 和夫・他：臨床医薬, 13 (8), 1941 (1997)
- 3) 太田 和夫・他：臨床医薬, 13 (8), 1961 (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)
- 8) A. Baumelou, et al. : Nephron, 68, 202 (1994)

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

独国 (出典 : Rote Liste 2009)

販売名	会社名	適応症
CLIVARIN® 1.750	Abbott GmbH & Co. KG	軽度から中等度の血栓塞栓症リスクを有する患者における術中／術後血栓予防
Clivarin® 5726 I. E. anti-Xa/ml Injektionslösung in Durchstechflaschen	Abbott GmbH & Co. KG	中等度の血栓塞栓症リスクを有する患者における外傷後／寝たきり時の血栓予防

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

### XIII. 備 考

その他の関連資料

該当資料なし



[添付資料 1]

クリバリン®透析用 1000 単位/mL バイアル 5mL の他剤との配合変化試験 (1996 年実施)

配合方法：各輸液 (22 種) 6mL とクリバリン®透析用 1000 単位/mL バイアル 5mL 2mL を配合し、室温で静置。

試験方法：1) 外観変化：日局の方法に準じ、配合直後、3 時間後、6 時間後及び 24 時間後に観察。  
2) pH：日局 pH 測定法に準じ、配合直後、3 時間後、6 時間後及び 24 時間後に測定。  
3) 抗第 Xa 因子活性：配合直後、24 時間後に測定。

試験結果：クリバリン透析用 1000 単位/mL バイアル 5mL と下記の糖類剤、血液代用剤及びアミノ酸輸液を配合した結果、抗第 Xa 因子活性、外観及び pH ともに変化を認めなかった。

2 剤配合：配合変化なし

分類	配合薬：商品名	販売メーカー
糖 類 剤	大塚糖液 5%	大塚製薬
	キリット注 5%	大塚製薬
	マルトスー10	大塚製薬
	5%フルクトン注	大塚製薬
血 液 代 用 剤	ソリターT1 号	陽進堂
	ソリターT3 号	陽進堂
	フィジオゾール・3 号	大塚製薬
	リプラス・3 号	扶桑薬品
	リングル液「オーツカ」	大塚製薬
	大塚生食注	大塚製薬
	低分子デキストランL 注	大塚製薬
	EL-3 号	陽進堂
	ポタコールR	大塚製薬
ア ミ ノ 酸 輸 液	プロテアミン 12 注	テルモ
	プラスアミノ	大塚製薬
	アミパレン	大塚製薬
	モリプロンF	森下ルセル

注) 「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目」 の 「14. 適用上の注意」 も合わせて参照のこと。

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

日本病院薬剤師会の IF 様式に基づいて作成。

