

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 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

選択的 direct 作用型第 Xa 因子阻害剤

リバーロキサバン口腔内崩壊錠

リバーロキサバン OD 錠 10mg 「TCK」

リバーロキサバン OD 錠 15mg 「TCK」

RIVAROXABAN OD Tablets 「TCK」

剤 形	素錠（口腔内崩壊錠）
製 剤 の 規 制 区 分	処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）
規 格 ・ 含 量	OD 錠 10mg：1 錠中にリバーロキサバンを 10mg 含有する。 OD 錠 15mg：1 錠中にリバーロキサバンを 15mg 含有する。
一 般 名	和名：リバーロキサバン（JAN） 洋名：Rivaroxaban（JAN）
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日：2024 年 8 月 15 日
薬 価 基 準 収 載 ・ 販 売 開 始 年 月 日	薬価基準収載年月日：2024 年 12 月 6 日 販売開始年月日：2024 年 12 月 6 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元 辰巳化学株式会社 販売元 株式会社フェルゼンファーマ
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	
問 い 合 わ せ 窓 口	辰巳化学株式会社 薬事・学術課 TEL:076-247-2132 FAX:076-247-5740 医療関係者向け情報 https://www.tatsumi-kagaku.com/public/info_medical/list.php

本 IF は 2024 年 11 月改訂（第 2 版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

(2020 年 4 月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I F と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が I F の位置付け、I F 記載様式、I F 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が I F 記載要領の改訂を行ってきた。I F 記載要領 2008 以降、I F は P D F 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した I F が速やかに提供されることとなった。最新版の I F は、医薬品医療機器総合機構（以下、P M D A）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の I F の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の I F が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、I F 記載要領 2018 が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I F とは

I F は「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

I F に記載する項目配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・

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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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 の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I F の利用にあたって

電子媒体の I F は、PMD A の医療用医薬品情報検索の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 I F を作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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 の使用にあたっては、最新の添付文書を PMD A の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。I F は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが I F の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I F を活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	8. トランスポーターに関する情報	33
1. 開発の経緯	1	9. 透析等による除去率	33
2. 製品の治療学的特性	1	10. 特定の背景を有する患者	33
3. 製品の製剤学的特性	1	11. その他	33
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	34
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	1. 警告内容とその理由	34
6. RMP の概要	1	2. 禁忌内容とその理由	34
II. 名称に関する項目	2	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	34
1. 販売名	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	34
2. 一般名	2	5. 重要な基本的注意とその理由	35
3. 構造式又は示性式	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	36
4. 分子式及び分子量	2	7. 相互作用	37
5. 化学名（命名法）又は本質	2	8. 副作用	41
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	43
III. 有効成分に関する項目	3	10. 過量投与	43
1. 物理化学的性質	3	11. 適用上の注意	44
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	12. その他の注意	44
3. 有効成分の確認試験法、定量法	3	IX. 非臨床試験に関する項目	45
IV. 製剤に関する項目	4	1. 薬理試験	45
1. 剤形	4	2. 毒性試験	45
2. 製剤の組成	4	X. 管理的事項に関する項目	46
3. 添付溶解液の組成及び容量	5	1. 規制区分	46
4. 力価	5	2. 有効期間	46
5. 混入する可能性のある夾雑物	5	3. 包装状態での貯法	46
6. 製剤の各種条件下における安定性	5	4. 取扱い上の注意	46
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	5. 患者向け資材	46
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9	6. 同一成分・同効薬	46
9. 溶出性	10	7. 国際誕生年月日	46
10. 容器・包装	19	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	47
11. 別途提供される資材類	19	9. 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	47
12. その他	19	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	47
V. 治療に関する項目	20	11. 再審査期間	47
1. 効能又は効果	20	12. 投薬期間制限に関する情報	47
2. 効能又は効果に関連する注意	20	13. 各種コード	47
3. 用法及び用量	20	14. 保険給付上の注意	47
4. 用法及び用量に関連する注意	20	XI. 文献	48
5. 臨床成績	20	1. 引用文献	48
VI. 薬効薬理に関する項目	25	2. その他の参考文献	49
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	25	XII. 参考資料	50
2. 薬理作用	25	1. 主な外国での発売状況	50
VII. 薬物動態に関する項目	26	2. 海外における臨床支援情報	50
1. 血中濃度の推移	26	XIII. 備考	51
2. 薬物速度論的パラメータ	31	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	51
3. 母集団（ポピュレーション）解析	32	2. その他の関連資料	54
4. 吸収	32		
5. 分布	32		
6. 代謝	32		
7. 排泄	33		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

リバーロキサバン OD 錠 10mg「TCK」／OD 錠 15mg「TCK」は、辰巳化学株式会社が後発医薬品として開発を企画し、薬食発 1121 第 2 号（2014 年 11 月 21 日）に基づき、承認申請し、2024 年 8 月に承認を得て、2024 年 12 月発売に至った。

2. 製品の治療学的特性

本剤は、リバーロキサバンを有効成分とする選択的直接作用型第 Xa 因子阻害剤である。
主な副作用として歯肉出血、鼻出血、血尿、斑状出血がある。重大な副作用として、出血、肝機能障害・黄疸、間質性肺疾患、血小板減少、急性腎障害があらわれることがある。（「VIII. 8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

特になし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

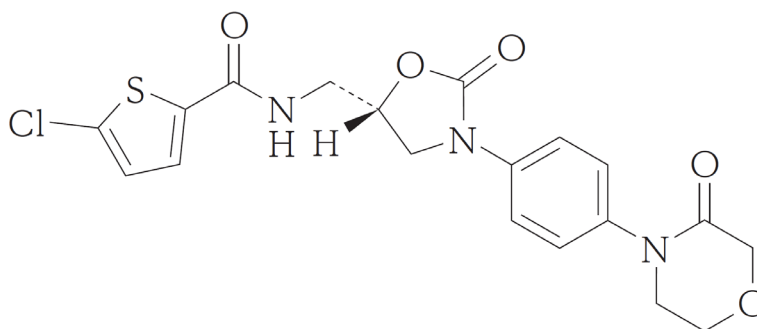
- (1) 和名：リバーロキサバン OD 錠 10mg 「TCK」
リバーロキサバン OD 錠 15mg 「TCK」
- (2) 洋名：RIVAROXABAN OD Tablets 10mg 「TCK」
RIVAROXABAN OD Tablets 15mg 「TCK」
- (3) 名称の由来
有効成分に係る一般的名称＋剤形＋含量＋屋号

2. 一般名

- (1) 和名：リバーロキサバン (JAN)
- (2) 洋名：Rivaroxaban (JAN)
rivaroxaban (INN)
- (3) ステム：血液凝固第 Xa 因子阻害剤、抗血栓剤：-xaban

3. 構造式又は示性式

構造式：



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₉H₁₈ClN₃O₅S
分子量：435.88

5. 化学名（命名法）又は本質

5-Chloro-N-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)thiophene-2-carboxamide (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

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～微黄色の粉末である。

(2) 溶解性

ジメチルスルホキシドに溶けやすく、*N,N*-ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、アセトニトリルに溶けにくく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(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

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

- ・赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）
- ・液体クロマトグラフィー

定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤（素錠・口腔内崩壊錠）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	外形			色調 剤形
	直径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)	
リバーロキサバン OD 錠 10mg 「TCK」	 7.0	 3.1	 120	白色 口腔内崩壊錠 (素錠)
リバーロキサバン OD 錠 15mg 「TCK」	 8.6	 3.3	 180	白色 口腔内崩壊錠 (素錠)

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	有効成分（1錠中）	添加剤
リバーロキサバン OD 錠 10mg 「TCK」	リバーロキサバン 10mg	D-マンニトール、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、結晶セルロース、クロスポビドン、軽質無水ケイ酸、フマル酸ステアリルナトリウム
リバーロキサバン OD 錠 15mg 「TCK」	リバーロキサバン 15mg	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験項目及び規格

試験項目	規 格
性状	白色円形の口腔内崩壊錠（素錠）
確認試験	液体クロマトグラフィー 規格：試料溶液及び標準溶液の主ピークの保持時間は等しい。また、それらのピークの吸収スペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める
純度試験 （類縁物質）	試料溶液のリバーロキサバン以外のピークの面積は、標準溶液のリバーロキサバンのピーク面積の 1/10 より大きくない。また、試料溶液のリバーロキサバン以外のピークの合計面積は、標準溶液のリバーロキサバンのピーク面積の 1/2 より大きくない
製剤均一性 （含量均一性）	判定値は 15.0%を超えない
崩壊性	1 分以内に崩壊する
溶出性	OD 錠 10mg：120 分間の溶出率は 75～95%の範囲内 （パドル法、水（0.01%ポリソルベート 80 添加）、50rpm） OD 錠 15mg：90 分間の溶出率は 75～95%の範囲内 （パドル法、水（0.5%ポリソルベート 80 添加）、50rpm）
定量	表示量の 95.0～105.0%を含む

<加速試験>

●リバーロキサバン OD 錠 10mg 「TCK」¹⁾

保管条件：40℃、75%RH

包装形態：PTP 包装（PTP＋アルミ袋）

試験結果：

	開始時	1 カ月後	3 カ月後	6 カ月後
性状	白色円形の 口腔内崩壊錠 (素錠)	変化なし	変化なし	変化なし
確認試験	適合			適合
純度試験	適合	適合	適合	適合
製剤均一性	適合			適合
崩壊性	適合	適合	適合	適合
溶出性	適合	適合	適合	適合
定量 (%)	99.7	98.5	99.2	99.6
	99.1	98.7	99.2	99.1
	99.5	98.7	99.2	99.2

1 ロット n=3 3 ロット

●リバーロキサバン OD 錠 15mg 「TCK」²⁾

保管条件：40℃、75%RH

包装形態：PTP 包装（PTP＋アルミ袋）

試験結果：

	開始時	1 カ月後	3 カ月後	6 カ月後
性状	白色円形の 口腔内崩壊錠 (素錠)	変化なし	変化なし	変化なし
確認試験	適合			適合
純度試験	適合	適合	適合	適合
製剤均一性	適合			適合
崩壊性	適合	適合	適合	適合
溶出性	適合	適合	適合	適合
定量 (%)	99.3	99.2	99.2	99.0
	99.8	99.5	98.9	99.1
	99.9	99.9	99.3	99.3

1 ロット n=3 3 ロット

<無包装下の安定性>

平成 11 年 8 月 20 日付「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について（答申）」
（日本病院薬剤師会）を参考に、無包装状態の試験を行った。

●リバーロキサバン OD 錠 10mg 「TCK」

保存条件		試験項目	規格	結果				
				開始時	2 週間	1 箇月	2 箇月	3 箇月
温度	40±2℃ 遮光 気密容器	性状	白色円形の 口腔内崩壊錠 (素錠)	白色円形の 口腔内崩壊錠 (素錠)	変化 なし	変化 なし	変化 なし	変化 なし
		硬度* ¹ (N)	20N 以上 (参考)	78	84	83	90	86
		純度試験 (類縁物質) (%)	個々の類縁物質 (＜0.1%)	0.01	0.01	0.02	0.01	0.02
			合計の類縁物質 (＜0.5%)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
		崩壊性* ² (秒)	1 分以内 (最小値～最大値)	35～40	36～40	34～37	31～36	27～40
		溶出性* ² (%)	120 分間、75～95% (最小値～最大値)	86～87	85	87	86	85～86
		定量 (%)	95.0%～105.0%	99.8	101.2	100.4	100.0	100.6
湿度	25±2℃ 75±5%RH 遮光 開放	性状	白色円形の 口腔内崩壊錠 (素錠)	白色円形の 口腔内崩壊錠 (素錠)	変化 なし	変化 なし	変化 なし	変化 なし
		硬度* ¹ (N)	20N 以上 (参考)	78	50	49	52	49
		純度試験 (類縁物質) (%)	個々の類縁物質 (＜0.1%)	0.01	0.01	0.03	0.01	0.02
			合計の類縁物質 (＜0.5%)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
		崩壊性* ² (秒)	1 分以内 (最小値～最大値)	35～40	33～38	23～28	21～27	25～36
		溶出性* ² (%)	120 分間、75～95% (最小値～最大値)	86～87	85～86	86～87	87～88	85～86
		定量 (%)	95.0%～105.0%	99.8	102.9	101.1	101.2	100.7

保存条件		試験項目	規格	結果		
				開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
光	25±2℃ 60±5%RH 4000lx/hr 開放	性状	白色円形の 口腔内崩壊錠 (素錠)	白色円形の 口腔内崩壊錠 (素錠)	変化なし	変化なし
		硬度* ¹ (N)	20N 以上 (参考)	78	76	74
		純度試験 (類縁物質) (%)	個々の類縁物質 (＜0.1%)	0.01	0.01	0.02
			合計の類縁物質 (＜0.5%)	0.00	0.00	0.00
		崩壊性* ² (秒)	1 分以内 (最小値～最大値)	35～40	36～39	37～40
		溶出性* ² (%)	120 分間、75～95% (最小値～最大値)	86～87	83～84	83
		定量 (%)	95.0%～105.0%	99.8	101.3	101.5

*1 n=10 の平均値

*2 n=6

●リバーロキサバン OD 錠 15mg 「TCK」

保存条件		試験項目	規格	結果				
				開始時	2 週間	1 箇月	2 箇月	3 箇月
温度	40±2℃ 遮光 気密容器	性状	白色円形の 口腔内崩壊錠 (素錠)	白色円形の 口腔内崩壊錠 (素錠)	変化 なし	変化 なし	変化 なし	変化 なし
		硬度* ¹ (N)	20N 以上 (参考)	84	84	92	93	93
		純度試験 (類縁物質) (%)	個々の類縁物質 (＜0.1%)	0.01	0.01	0.02	0.01	0.02
			合計の類縁物質 (＜0.5%)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
		崩壊性* ² (秒)	1 分以内 (最小値～最大値)	38～40	32～47	42～53	39～50	39～46
		溶出性* ² (%)	90 分間、75～95% (最小値～最大値)	85～86	84～85	85～86	84～85	84
		定量 (%)	95.0%～105.0%	99.7	100.2	99.8	99.9	100.4

保存条件		試験項目	規格	結果				
				開始時	2 週間	1 箇月	2 箇月	3 箇月
湿度	25±2℃ 75±5%RH 遮光 開放	性状	白色円形の 口腔内崩壊錠 (素錠)	白色円形の 口腔内崩壊錠 (素錠)	変化 なし	変化 なし	変化 なし	変化 なし
		硬度*1 (N)	20N 以上 (参考)	84	55	53	57	53
		純度試験 (類縁物質) (%)	個々の類縁物質 (＜0.1%)	0.01	0.01	0.02	0.01	0.02
			合計の類縁物質 (＜0.5%)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
		崩壊性*2 (秒)	1 分以内 (最小値～最大値)	38～40	33～38	28～32	28～39	28～42
		溶出性*2 (%)	90 分間、75～95% (最小値～最大値)	85～86	85	85～86	85～86	84～85
		定量 (%)	95.0%～105.0%	99.7	101.2	100.7	100.8	100.7

保存条件		試験項目	規格	結果		
				開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
光	25±2℃ 60±5%RH 4000lx/hr 開放	性状	白色円形の 口腔内崩壊錠 (素錠)	白色円形の 口腔内崩壊錠 (素錠)	変化なし	変化なし
		硬度*1 (N)	20N 以上 (参考)	84	80	80
		純度試験 (類縁物質) (%)	個々の類縁物質 (＜0.1%)	0.01	0.02	0.01
			合計の類縁物質 (＜0.5%)	0.00	0.00	0.00
		崩壊性*2 (秒)	1 分以内 (最小値～最大値)	38～40	34～41	38～41
		溶出性*2 (%)	90 分間、75～95% (最小値～最大値)	85～86	83～84	83～84
		定量 (%)	95.0%～105.0%	99.7	99.5	99.8

*1 n=10 の平均値

*2 n=6

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

<溶出挙動における類似性>

●リバーロキサバン OD 錠 10mg 「TCK」³⁾

ヒト生物学的同等性試験で使用した標準製剤のロット番号が水なし投与試験・水あり投与試験で異なる為、それぞれの試験結果を示す。

・水なし投与

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（薬生薬審発 0319 第 1 号、2020 年 3 月 19 日）に従いリバーロキサバン OD 錠 10mg 「TCK」（試験製剤）とイグザレト錠 10mg（標準製剤）との溶出挙動の比較を行った結果、一部の溶出試験条件を除き同等性試験ガイドラインの溶出挙動の類似性の判定基準に適合した。

結果

○pH 1.2（毎分 50 回転）、pH 1.2（毎分 50 回転、0.01%ポリソルベート 80 添加）

標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点（15 分）、及び規定された試験時間（120 分）において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm$ 12%の範囲になく、非類似であった。

○pH 4.0（毎分 50 回転）、pH 6.8（毎分 50 回転）

標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点（15 分）、及び規定された試験時間（360 分）において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm$ 12%の範囲にあった。

○水（毎分 50 回転）、pH 6.8（毎分 100 回転、0.01%ポリソルベート 80 添加）

標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近となる適当な 2 時点（15 分及び 180 分）において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm$ 15%の範囲にあった。

○pH 4.0（毎分 50 回転、0.01%ポリソルベート 80 添加）、pH 6.8（毎分 50 回転、0.01%ポリソルベート 80 添加）

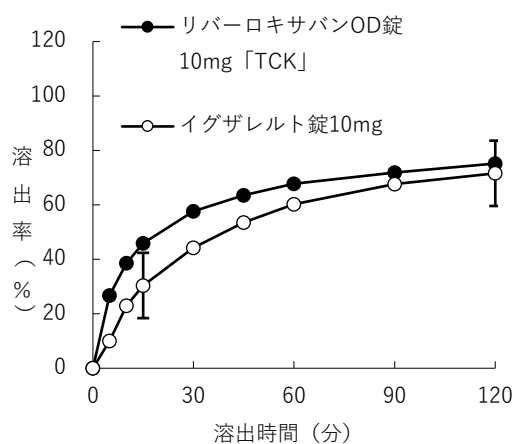
標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近となる適当な 2 時点（15 分及び 240 分）において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm$ 15%の範囲にあった。

溶出試験条件		判定時間 (分)	平均溶出率 (%)		平均溶出率の 差 (%)
			イグザレルト錠 10mg	リバーロキサバン OD錠 10mg「TCK」	
pH 1.2	50 回転/分	15	30.4	45.9	+15.5
		120	71.6	75.2	+3.6
pH 4.0	50 回転/分	15	39.6	46.4	+6.8
		360	81.1	80.8	-0.3
pH 6.8	50 回転/分	15	41.9	49.3	+7.4
		360	82.4	81.9	-0.5
水	50 回転/分	15	58.1	63.5	+5.4
		180	84.6	82.5	-2.1
pH 1.2*	50 回転/分	15	40.6	58.4	+17.8
		120	81.7	84.2	+2.5
pH 4.0*	50 回転/分	15	49.2	57.6	+8.4
		240	85.5	86.1	+0.6
pH 6.8*	50 回転/分	15	49.3	57.6	+8.3
		240	85.3	85.2	-0.1
pH 6.8*	100 回転/分	15	65.0	64.6	-0.4
		180	85.1	85.7	+0.6

(n=12)

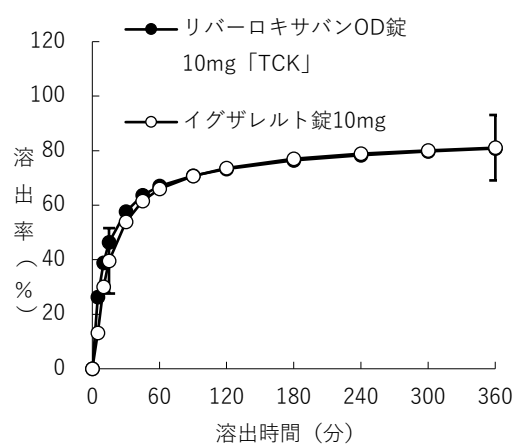
* : 0.01%ポリソルベート 80 添加

pH 1.2 (毎分 50 回転)



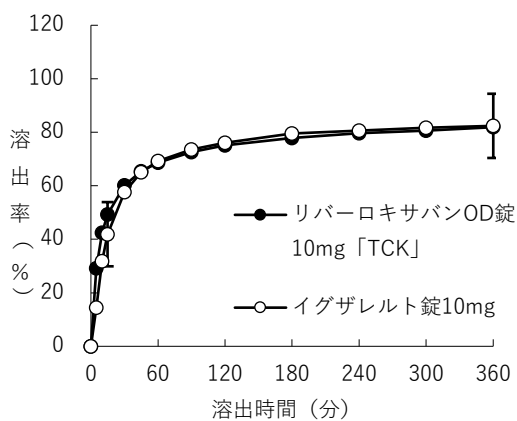
(n=12)

pH 4.0 (毎分 50 回転)



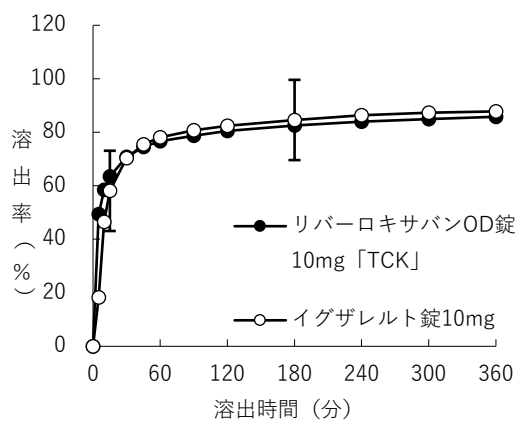
(n=12)

pH 6.8 (毎分 50 回転)



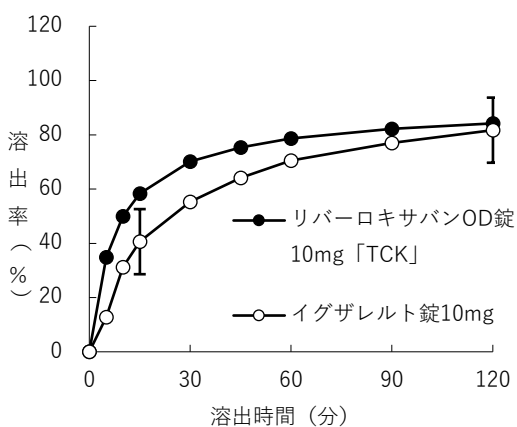
(n=12)

水 (毎分 50 回転)



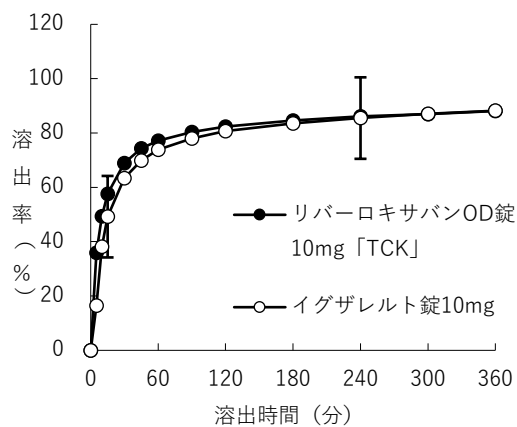
(n=12)

pH 1.2 (毎分 50 回転、
0.01%ポリソルベート 80 添加)



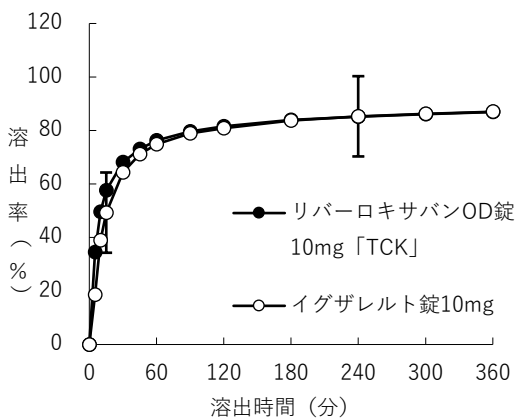
(n=12)

pH 4.0 (毎分 50 回転、
0.01%ポリソルベート 80 添加)



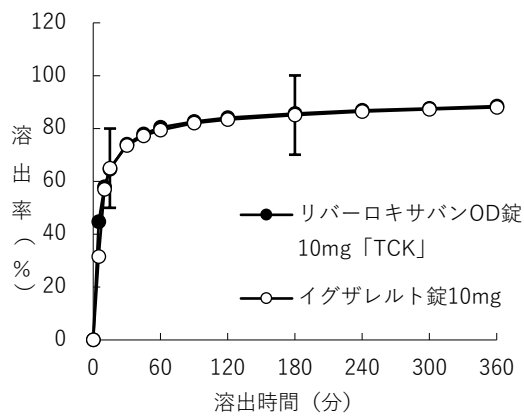
(n=12)

pH 6.8 (毎分 50 回転、
0.01%ポリソルベート 80 添加)



(n=12)

pH 6.8 (毎分 100 回転、
0.01%ポリソルベート 80 添加)



(n=12)

・水あり投与

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（薬生薬審発 0319 第 1 号、2020 年 3 月 19 日）に従いリバーロキサバン OD 錠 10mg「TCK」（試験製剤）とイグザレト錠 10mg（標準製剤）との溶出挙動の比較を行った結果、一部の溶出試験条件を除き同等性試験ガイドラインの溶出挙動の類似性の判定基準に適合した。

結果

○pH 1.2（毎分 50 回転）、pH 1.2（毎分 50 回転、0.01%ポリソルベート 80 添加）

標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点（15 分）、及び規定された試験時間（120 分）において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm$ 12%の範囲になく、非類似であった。

○pH 4.0（毎分 50 回転）、pH 6.8（毎分 50 回転）

標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点（15 分）、及び規定された試験時間（360 分）において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm$ 12%の範囲にあった。

○水（毎分 50 回転）、pH 4.0（毎分 50 回転、0.01%ポリソルベート 80 添加）

標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近となる適当な 2 時点（15 分及び 180 分）において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm$ 15%の範囲にあった。

○pH 6.8（毎分 50 回転、0.01%ポリソルベート 80 添加）

標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近となる適当な 2 時点（15 分及び 240 分）において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm$ 15%の範囲にあった。

○pH 6.8（毎分 100 回転、0.01%ポリソルベート 80 添加）

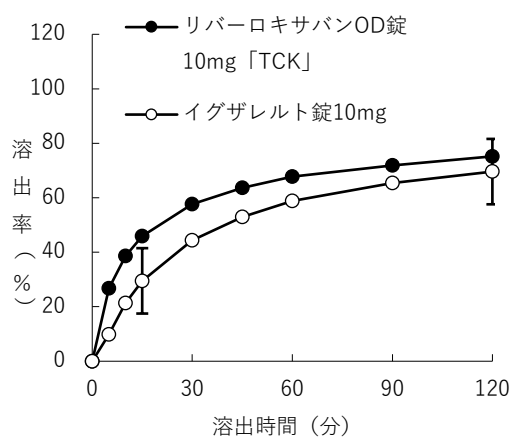
標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近となる適当な 2 時点（15 分及び 120 分）において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm$ 15%の範囲にあった。

溶出試験条件		判定時間 (分)	平均溶出率 (%)		平均溶出率の 差 (%)
			イグザレルト錠 10mg	リバーロキサバン OD錠 10mg 「TCK」	
pH 1.2	50 回転/分	15	29.5	45.9	+16.4
		120	69.6	75.2	+5.6
pH 4.0	50 回転/分	15	44.1	46.4	+2.3
		360	83.8	80.8	-3.0
pH 6.8	50 回転/分	15	46.0	49.3	+3.3
		360	84.3	81.9	-2.4
水	50 回転/分	15	56.2	63.5	+7.3
		180	85.2	82.5	-2.7
pH 1.2*	50 回転/分	15	40.3	58.4	+18.1
		120	80.6	84.2	+3.6
pH 4.0*	50 回転/分	15	48.9	57.6	+8.7
		180	84.9	84.6	-0.3
pH 6.8*	50 回転/分	15	47.1	57.6	+10.5
		240	85.8	85.2	-0.6
pH 6.8*	100 回転/分	15	65.4	64.6	-0.8
		120	84.3	84.1	-0.2

(n=12)

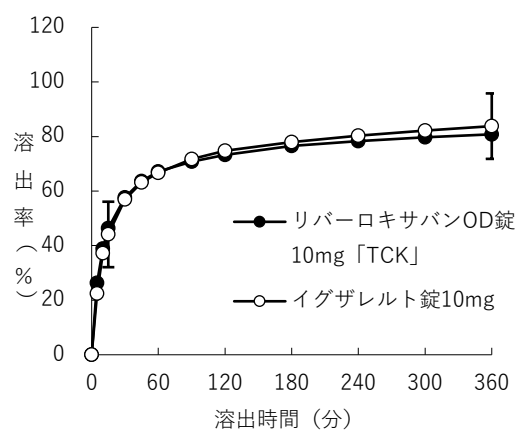
* : 0.01%ポリソルベート 80 添加

pH 1.2 (毎分 50 回転)



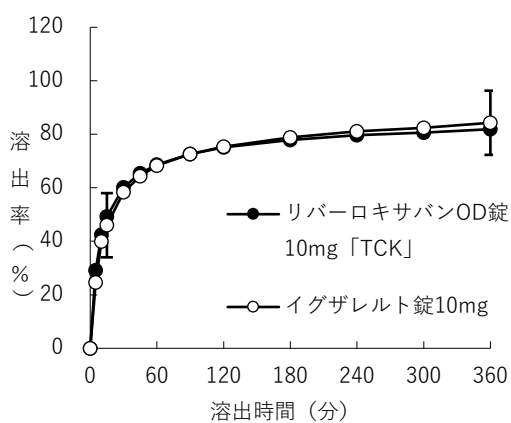
(n=12)

pH 4.0 (毎分 50 回転)



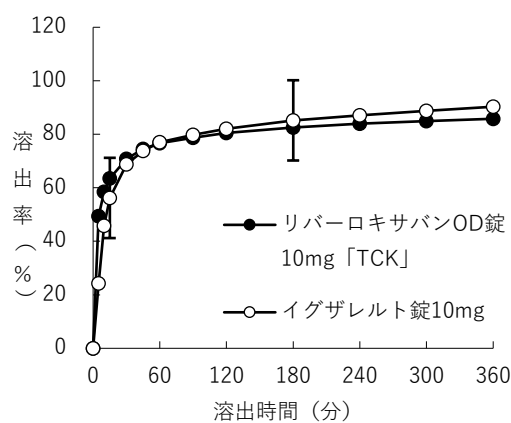
(n=12)

pH 6.8 (毎分 50 回転)



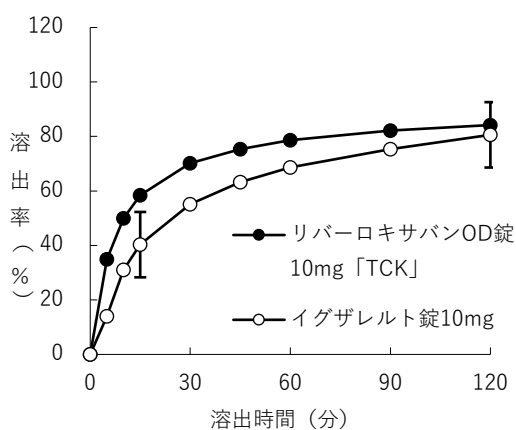
(n=12)

水 (毎分 50 回転)



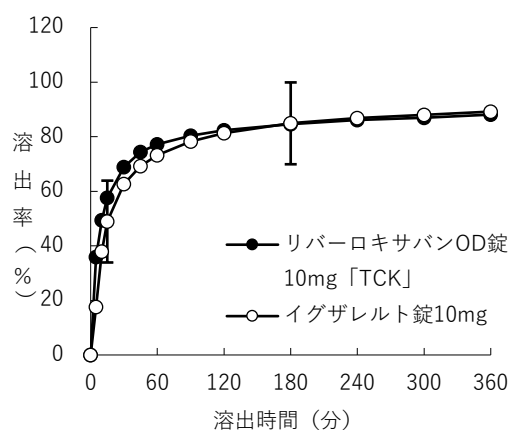
(n=12)

pH 1.2 (毎分 50 回転、
0.01%ポリソルベート 80 添加)



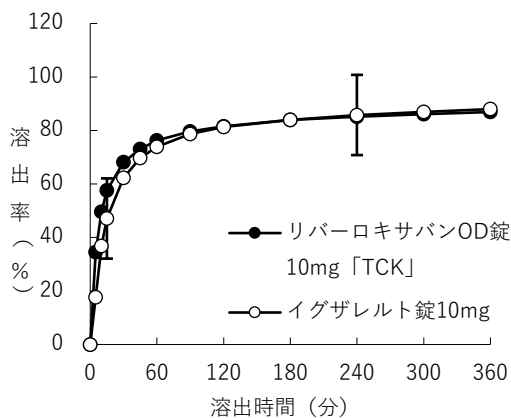
(n=12)

pH 4.0 (毎分 50 回転、
0.01%ポリソルベート 80 添加)



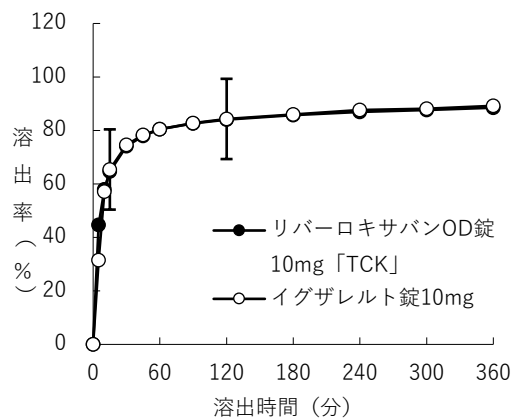
(n=12)

pH 6.8 (毎分 50 回転、
0.01%ポリソルベート 80 添加)



(n=12)

pH 6.8 (毎分 100 回転、
0.01%ポリソルベート 80 添加)



(n=12)

判定基準の
適合範囲

●リバーロキサバン OD 錠 15mg 「TCK」⁴⁾

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（薬生薬審発 0319 第 1 号、2020 年 3 月 19 日）に従いリバーロキサバン OD 錠 15mg 「TCK」（試験製剤）とイグザレルト錠 15mg（標準製剤）との溶出挙動の比較を行った結果、一部の溶出試験条件を除き同等性試験ガイドラインの溶出挙動の類似性の判定基準に適合した。

結果

○pH 1.2（毎分 50 回転）、pH 1.2（毎分 50 回転、0.5%ポリソルベート 80 添加）

標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点（15 分）、及び規定された試験時間（120 分）において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm$ 12%の範囲になく、非類似であった。

○pH 4.0（毎分 50 回転）、pH 6.8（毎分 50 回転）、水（毎分 50 回転）

標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点（15 分）、及び規定された試験時間（360 分）において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm$ 12%の範囲にあった。

○pH 4.0（毎分 50 回転、0.5%ポリソルベート 80 添加）、pH 6.8（毎分 50 回転、0.5%ポリソルベート 80 添加）

標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近となる適当な 2 時点（15 分及び 180 分）において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm$ 15%の範囲にあった。

○pH 6.8（毎分 100 回転、0.5%ポリソルベート 80 添加）

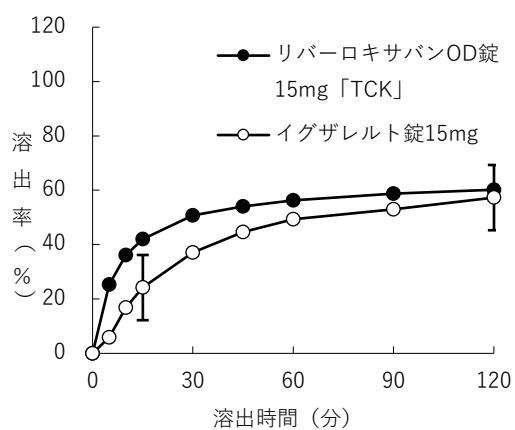
標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近となる適当な 2 時点（15 分及び 120 分）において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm$ 15%の範囲にあった。

溶出試験条件		判定時間 (分)	平均溶出率 (%)		平均溶出率の 差 (%)
			イグザレルト錠 15mg	リバーロキサバン OD 錠 15mg 「TCK」	
pH 1.2	50 回転/分	15	24.2	42.0	+17.8
		120	57.3	60.2	+2.9
pH 4.0	50 回転/分	15	35.4	41.5	+6.1
		360	61.8	62.4	+0.6
pH 6.8	50 回転/分	15	36.1	43.9	+7.8
		360	61.8	62.0	+0.2
水	50 回転/分	15	47.0	53.8	+6.8
		360	64.7	65.2	+0.5
pH 1.2*	50 回転/分	15	45.1	61.0	+15.9
		120	82.3	84.8	+2.5
pH 4.0*	50 回転/分	15	49.9	61.1	+11.2
		180	86.2	86.4	+0.2
pH 6.8*	50 回転/分	15	48.5	60.9	+12.4
		180	85.6	85.7	+0.1
pH 6.8*	100 回転/分	15	63.7	66.8	+3.1
		120	85.2	84.0	-1.2

(n=12)

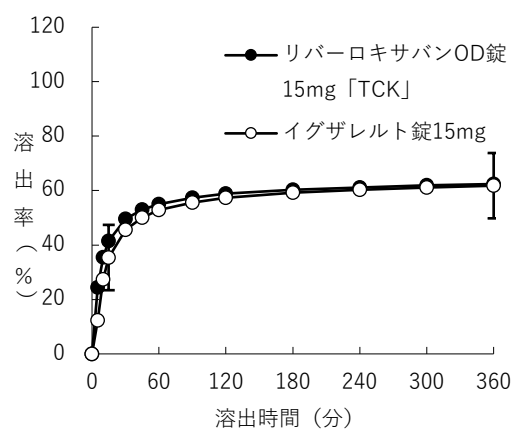
* : 0.5%ポリソルベート 80 添加

pH 1.2 (毎分 50 回転)



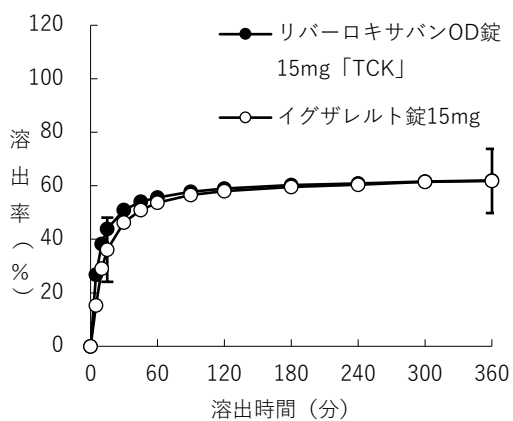
(n=12)

pH 4.0 (毎分 50 回転)



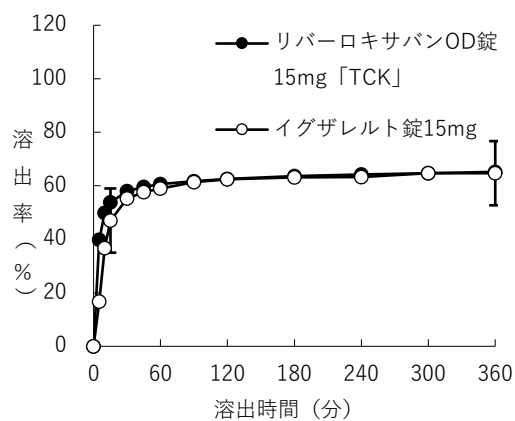
(n=12)

pH 6.8 (毎分 50 回転)



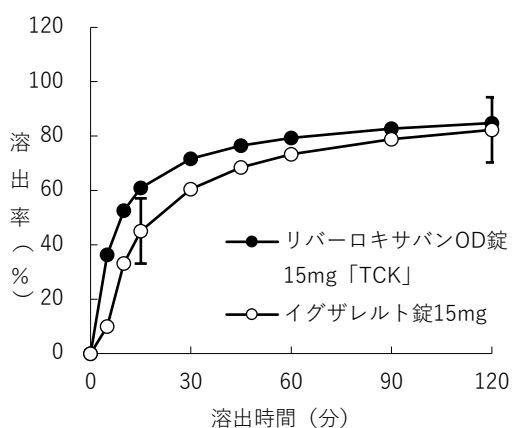
(n=12)

水 (毎分 50 回転)



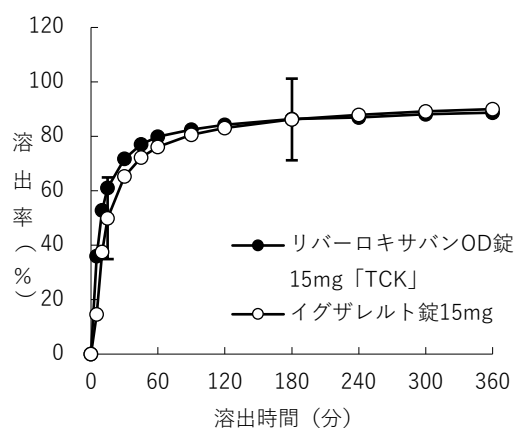
(n=12)

pH 1.2 (毎分 50 回転、
0.5%ポリソルベート 80 添加)



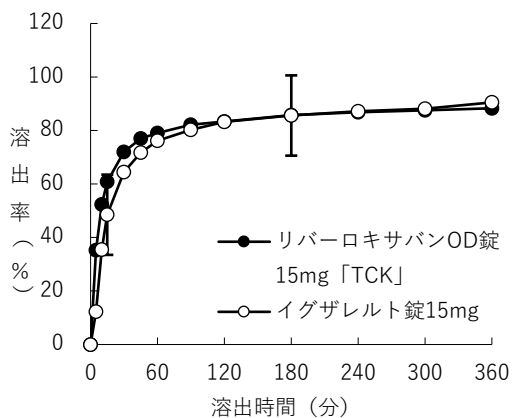
(n=12)

pH 4.0 (毎分 50 回転、
0.5%ポリソルベート 80 添加)



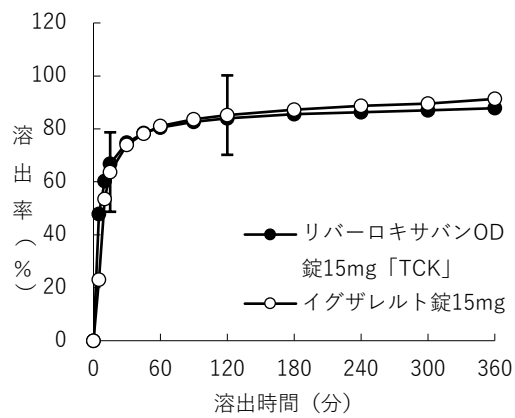
(n=12)

pH 6.8 (毎分 50 回転、
0.5%ポリソルベート 80 添加)



(n=12)

pH 6.8 (毎分 100 回転、
0.5%ポリソルベート 80 添加)



(n=12)

判定基準の
適合範囲

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

(2) 包装

<リバーロキサバン OD 錠 10mg 「TCK」 >

100 錠 (10 錠 (PTP) × 10)

<リバーロキサバン OD 錠 15mg 「TCK」 >

100 錠 (10 錠 (PTP) × 10)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

包装形態	材質
PTP 包装	ポリプロピレン・環状ポリオレフィンラミネートフィルム アルミニウム箔 アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

11. 別途提供される資材類

無し

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはリバーロキサバンとして 15mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。なお、腎障害のある患者に対しては、腎機能の程度に応じて 10mg 1 日 1 回に減量する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 クレアチニンクリアランス 30～49mL/min の患者には、10mg を 1 日 1 回投与する。

[9.2.3、16.6.1、17.1.1 参照]

7.2 クレアチニンクリアランス 15～29mL/min の患者には、本剤投与の適否を慎重に検討した上で、投与する場合は、10mg を 1 日 1 回投与する。[9.2.2、16.6.1 参照]

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内第Ⅲ相試験

非弁膜症性心房細動患者を対象に、リバーロキサバン^{注 1)}と用量調節ワルファリンの有効性及び安全性を比較検討する多施設共同、無作為化、ダブルダミー法による、二重盲検、実薬対照、並行群間比較試験（J-ROCKET AF 試験）を実施した。

非弁膜症性心房細動患者 1278 例(安全性解析対象例数)に対してリバーロキサバン 15mg (CLcr: 30~49mL/min の患者には 10mg) 1 日 1 回 (QD) 又はワルファリンカリウム (目標 PT-INR: 70 歳未満は 2.0~3.0、70 歳以上は 1.6~2.6) が夕食後に投与された。平均投与期間はリバーロキサバン群 498.9 日、ワルファリン群 481.1 日であった。有効性主要評価項目はリバーロキサバン群 637 例中 11 例、ワルファリン群 637 例中 22 例に認められ、年間イベント発現率はそれぞれ 1.26 及び 2.61 (/100 患者年) であった (ハザード比 (HR): 0.49、95%信頼区間 (CI): 0.24~1.00、per protocol 解析対象集団、治験薬投与下)。

エンドポイント	リバーロキサバン (N=639) n (/100 患者年)	ワルファリン (N=639) n (/100 患者年)	ハザード比 (95%信頼区間)
有効性主要評価 項目※1	11 (1.26)	22 (2.60)	0.48 (0.23~1.00)
有効性副次的評価 項目 1※2	16 (1.83)	24 (2.84)	0.65 (0.34~1.22)
有効性副次的評価 項目 2※3	19 (2.17)	25 (2.96)	0.74 (0.41~1.34)
脳卒中	10 (1.14)	21 (2.48)	0.46 (0.22~0.98)
虚血性脳卒中	7 (0.80)	17 (2.01)	0.40 (0.17~0.96)
出血性脳卒中	3 (0.34)	4 (0.47)	0.73 (0.16~3.25)
非中枢神経系 塞栓症	1 (0.11)	1 (0.12)	0.99 (0.06~15.8)
心筋梗塞	3 (0.34)	1 (0.12)	2.92 (0.30~28.1)
心血管死	6 (0.68)	2 (0.24)	2.96 (0.60~14.7)

(安全性解析対象集団、治験薬投与下)

※1: 脳卒中又は非中枢神経系塞栓症の複合エンドポイント

※2: 脳卒中、非中枢神経系塞栓症又は心血管死の複合エンドポイント

※3: 脳卒中、非中枢神経系塞栓症、心筋梗塞又は心血管死の複合エンドポイント

安全性主要評価項目の年間イベント発現率はそれぞれ 18.04 及び 16.42 (/100 患者年) であり、リバーロキサバンのワルファリンに対する非劣性が検証された (HR:1.11、95%CI: 0.87~1.42、非劣性の許容限界値: HR2.0) ⁵⁾。

エンドポイント	リバーロキサバン (N=639) n (/100 患者年)	ワルファリン (N=639) n (/100 患者年)	ハザード比 (95%信頼区間)
安全性主要評価 項目 [*]	138 (18.04)	124 (16.42)	1.11 (0.87~1.42)
重大な出血	26 (3.00)	30 (3.59)	0.85 (0.50~1.43)
重大ではないが臨床的に問題となる 出血	119 (15.42)	99 (12.99)	1.20 (0.92~1.56)

(安全性解析対象集団、治験薬投与下)

※:「重大な出血」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血」の複合エンドポイント

副作用 (臨床検査値異常を含む) は 639 例中 326 例 (51.0%) に認められ、主な副作用は、鼻出血 88 例 (13.8%)、皮下出血 50 例 (7.8%)、歯肉出血 40 例 (6.3%)、血尿 24 例 (3.8%)、結膜出血 23 例 (3.6%)、尿中血陽性 18 例 (2.8%)、貧血 17 例 (2.7%)、創傷出血 15 例 (2.3%)、喀血 14 例 (2.2%)、口腔内出血 12 例 (1.9%)、痔出血 11 例 (1.7%)、便潜血陽性 9 例 (1.4%)、網膜出血 7 例 (1.1%)、メレナ 7 例 (1.1%)、便潜血 7 例 (1.1%)、出血 7 例 (1.1%) 等であった。

海外第Ⅲ相試験

非弁膜症性心房細動患者を対象に、リバーロキサバン^{注1)}と用量調節ワルファリンの有効性及び安全性を比較検討する多施設共同、無作為化、ダブルダミー法による、二重盲検、実薬対照、並行群間比較試験 (ROCKET AF 試験) を実施した。

非弁膜症性心房細動患者 14236 例 (安全性解析対象例数) に対してリバーロキサバン 20mg (CLcr: 30~49mL/min の患者には 15mg) QD ^{注2)} 又はワルファリンナトリウム (PT-INR: 2.0~3.0) が夕食後に投与された。平均投与期間はリバーロキサバン群 572.2 日、ワルファリン群 579.9 日であった。有効性主要評価項目はリバーロキサバン群 6958 例中 188 例、ワルファリン群 7004 例中 241 例に認められ、年間イベント発現率はそれぞれ 1.71 及び 2.16 (/100 患者年) であり、リバーロキサバンのワルファリンに対する非劣性が検証された (HR: 0.79、95%CI: 0.66~0.96、非劣性の許容限界値: HR1.46、per protocol 解析対象集団、治験薬投与下)。

エンドポイント	リバーロキサバン (N=7061) n (/100 患者年)	ワルファリン (N=7082) n (/100 患者年)	ハザード比 (95%信頼区間)
有効性主要評価 項目※1	189 (1.70)	243 (2.15)	0.79 (0.65～0.95)
有効性副次的評価 項目 1※2	346 (3.11)	410 (3.63)	0.86 (0.74～0.99)
有効性副次的評価 項目 2※3	433 (3.91)	519 (4.62)	0.85 (0.74～0.96)
脳卒中	184 (1.65)	221 (1.96)	0.85 (0.70～1.03)
虚血性脳卒中	149 (1.34)	161 (1.42)	0.94 (0.75～1.17)
出血性脳卒中	29 (0.26)	50 (0.44)	0.59 (0.37～0.93)
非中枢神経系 塞栓症	5 (0.04)	22 (0.19)	0.23 (0.09～0.61)
心筋梗塞	101 (0.91)	126 (1.12)	0.81 (0.63～1.06)
心血管死	170 (1.53)	193 (1.71)	0.89 (0.73～1.10)

(安全性解析対象集団、治験薬投与下、1施設分の症例を集計から除外)

※1：脳卒中又は非中枢神経系塞栓症の複合エンドポイント

※2：脳卒中、非中枢神経系塞栓症又は心血管死の複合エンドポイント

※3：脳卒中、非中枢神経系塞栓症、心筋梗塞又は心血管死の複合エンドポイント

安全性に関しては、以下の成績が得られた⁶⁾。

エンドポイント	リバーロキサバン (N=7111) n (/100 患者年)	ワルファリン (N=7125) n (/100 患者年)	ハザード比 (95%信頼区間)
安全性主要評価 項目 [※]	1475 (14.91)	1449 (14.52)	1.03 (0.96～1.11)
重大な出血	395 (3.60)	386 (3.45)	1.04 (0.90～1.20)
重大ではないが臨床的に問題となる出血	1185 (11.80)	1151 (11.37)	1.04 (0.96～1.13)

(安全性解析対象集団、治験薬投与下)

※:「重大な出血」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血」の複合エンドポイント

副作用(臨床検査値異常を含む)は7111例中2096例(29.5%)に認められ、主な副作用は、鼻出血537例(7.6%)、歯肉出血196例(2.8%)、血尿195例(2.7%)、血腫124例(1.7%)、斑状出血117例(1.6%)、挫傷94例(1.3%)、貧血92例(1.3%)、直腸出血89例(1.3%)、胃腸出血81例(1.1%)、結膜出血77例(1.1%)等であった。

注1) リバーロキサバン錠

注2) 本剤の承認用法・用量は、15mg 1日1回投与である。なお、腎機能の程度に応じて減量する場合は、10mg 1日1回投与である。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 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(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後ベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

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

エノキサパリンナトリウム、フォンダパリヌクスナトリウム、ワルファリンカリウム、ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩、アピキサバン、エドキサバントシル酸塩水和物

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

リバーロキサバンは、選択的かつ直接的第Xa因子阻害剤であり、経口投与で効果を示す。内因系及び外因系血液凝固カスケード中の第Xa因子をリバーロキサバンが阻害することで、トロンビン産生及び血栓形成が抑制される。リバーロキサバンはトロンビンを阻害せず、また血小板に対する直接作用を有さない⁷⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

抗血栓効果

リバーロキサバンは、マウス、ラット又はウサギの静脈及び動脈血栓症モデルにおいて、用量依存的に血栓形成を抑制した。また、ウサギ静脈血栓症モデルにおいて、血栓形成後の血栓の増大を抑制した^{7)~9)}。

(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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

日本人若年健康成人男子 32 例にリバーロキサバン 5、10、20 又は 40mg^{注)} を空腹時に単回経口投与した際、血漿中未変化体濃度は投与後 0.5～4 時間に最高血漿中濃度(C_{max})に達した。リバーロキサバンの 1 回用量の範囲において、投与量に応じた曝露量の増加が認められた¹⁰⁾。[13.2 参照]

投与量	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{h/L}$)	C _{max} ($\mu\text{g/L}$)	t _{max} [※] (h)	t _{1/2} (h)
5mg	815.5 (13.2)	141.3 (14.5)	1.4 (0.5～2.5)	5.7 (19.8)
10mg	1564 (24.5)	226.9 (18.7)	1.4 (0.5～4.0)	7.1 (35.3)
20mg	2777 (26.9)	341.7 (29.6)	3.3 (0.5～4.0)	8.9 (50.9)
40mg	3051 (21.3)	329.4 (26.1)	1.4 (0.5～2.0)	12.6 (40.0)

※：中央値（範囲） 幾何平均値（幾何 CV (%)）、n=8

2) 反復投与

日本人高齢男女 36 例に、リバーロキサバン 10、15 又は 20mg^{注)} を 1 日 1 回 7 日間食後に反復経口投与した際、初回投与時と比較し薬物動態特性に大きな変動はなく、蓄積性も認められなかった¹¹⁾。[13.2 参照]

投与量	測定日	AUC (0-24) ($\mu\text{g} \cdot \text{h/L}$)	C _{max} ($\mu\text{g/L}$)	t _{max} [※] (h)	t _{1/2} (h)
10mg	1 日目	1443 (21.0)	232.6 (18.7)	3.0 (1.0～4.0)	5.7 (18.2)
	7 日目	1533 (14.9)	246.9 (10.6)	3.0 (1.5～4.0)	7.7 (41.2)
15mg	1 日目	2080 (26.7)	347.6 (23.0)	4.0 (1.0～4.0)	6.3 (35.1)
	7 日目	2243 (21.1)	330.6 (20.8)	3.5 (0.5～4.0)	8.7 (26.9)
20mg	1 日目	2419 (24.6)	391.2 (21.2)	2.5 (2.0～4.0)	6.1 (20.8)
	7 日目	2839 (20.9)	398.5 (24.8)	3.0 (1.5～4.0)	7.7 (23.6)

※：中央値（範囲） 幾何平均値（幾何 CV (%)）、n=12

3) 生物学的同等性試験

●リバーロキサバン OD 錠 10mg 「TCK」

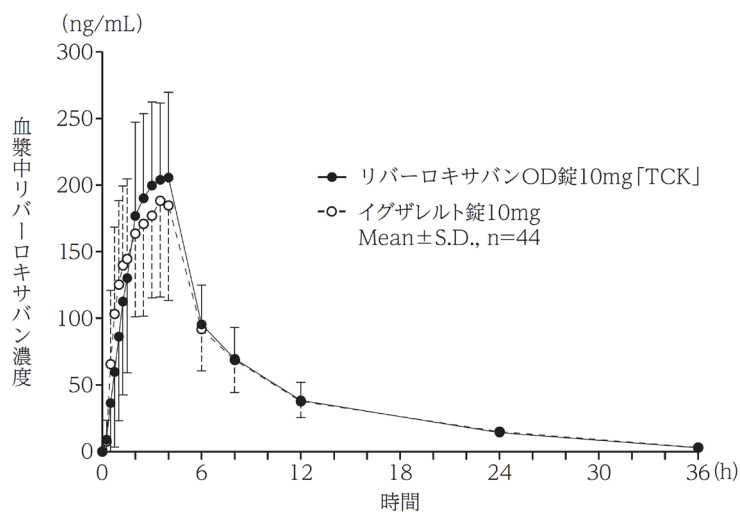
生物学的同等性試験ガイドライン（薬生薬審発 0319 第 1 号 2020 年 3 月 19 日）

リバーロキサバン OD 錠 10mg 「TCK」とイグザレルト錠 10mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（リバーロキサバン 10mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について 90% 信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された¹²⁾。

(1) 水なし投与（標準製剤は水あり投与）

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0-36h} (ng・h/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (h)	t _{1/2} (h)
リバーロキサバン OD 錠 10mg 「TCK」	1661.49±383.45	234.45±60.32	2.69±1.01	6.92±1.68
イグザレルト錠 10mg	1633.94±395.18	226.55±62.85	2.45±1.32	6.86±1.66

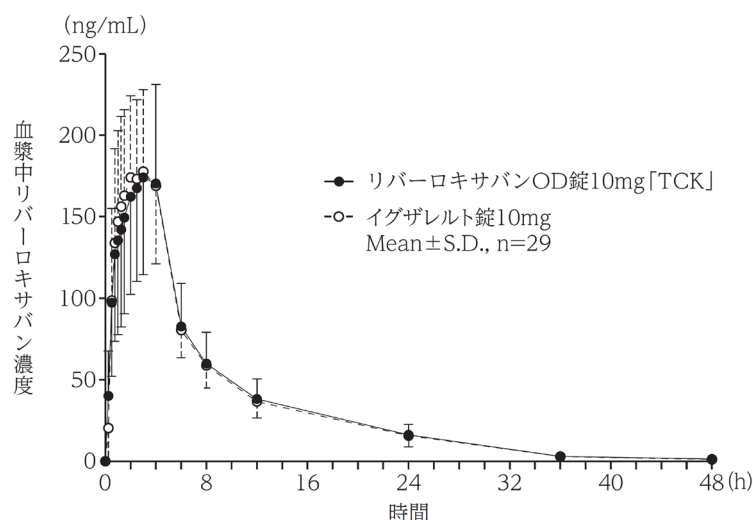
(Mean±S.D., n=44)



(2) 水あり投与

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0-48h} (ng・h/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (h)	t _{1/2} (h)
リバーロキサ バン OD 錠 10mg「TCK」	1629.69±412.93	199.67±59.93	2.19±1.19	8.07±2.52
イグザレルト 錠 10mg	1618.69±295.25	207.98±45.86	2.03±1.00	7.44±1.75

(Mean±S.D., n=29)



● リバーロキサバン OD 錠 15mg「TCK」

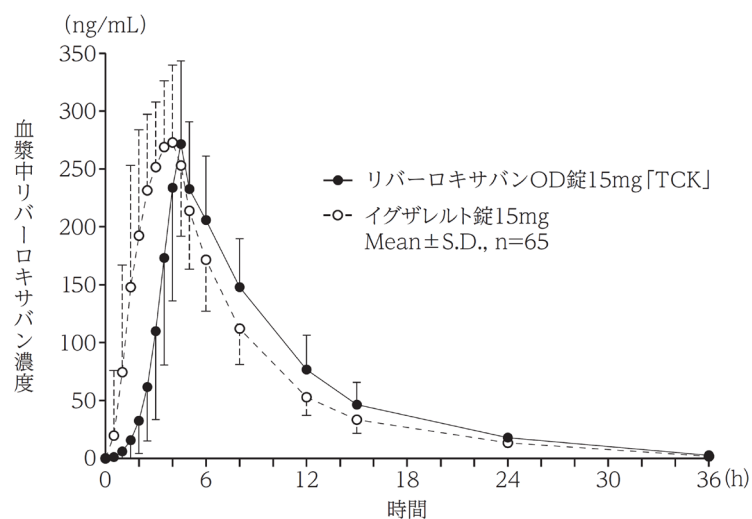
生物学的同等性試験ガイドライン（薬生薬審発 0319 第 1 号 2020 年 3 月 19 日）

リバーロキサバン OD 錠 15mg「TCK」とイグザレルト錠 15mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（リバーロキサバン 15mg）健康成人男子に食後単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について 90% 信頼区間法にて統計解析を行った結果、log（0.80）～log（1.25）の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された¹³⁾。

(1) 水なし投与（標準製剤は水あり投与）

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0-36h} (ng・h/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (h)	t _{1/2} (h)
リバーロキサ バン OD 錠 15mg「TCK」	2129.84±429.35	294.79±76.46	4.72±1.28	5.53±1.12
イグザレルト 錠 15mg	2146.11±408.29	305.65±52.76	3.18±1.16	5.57±1.30

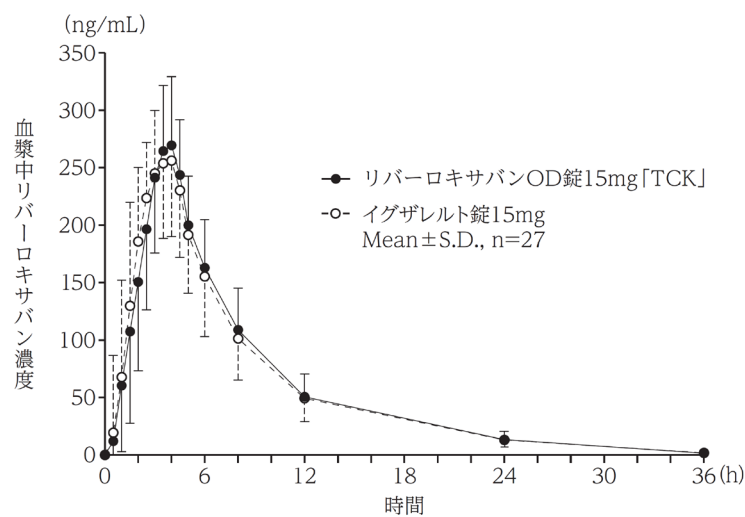
(Mean±S.D., n=65)



(2) 水あり投与

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0-36h} (ng · h/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (h)	t _{1/2} (h)
リバーロキサバン OD 錠 15mg 「TCK」	2068.48±516.87	278.15±56.81	3.74±0.49	5.15±0.81
イグザレルト 錠 15mg	2047.87±520.71	283.36±59.69	3.07±1.06	5.46±1.31

(Mean ± S.D., n=27)



血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

(1) リバーロキサバン 20mg^{注)} を食後に投与した際、AUC は空腹時投与した際と比較し 39%増加した¹⁴⁾ (外国人データ)。

(2) 日本人若年健康成人男子 11 例に、リバーロキサバン 15mg を空腹時及び食後に単回経口投与した際、食後投与時には tmax の遅延が認められたが、AUC、Cmax に影響は認められなかった¹⁵⁾。

2) 併用薬の影響

リトナビル

健康成人男子 12 例にリトナビル 600mg とリバーロキサバン 10mg を併用投与した際、リバーロキサバンの AUC は 2.5 倍、Cmax は 1.6 倍上昇し抗凝固作用が増強された¹⁶⁾ (外国人データ)。[2.6、10.1 参照]

ケトコナゾール・フルコナゾール

健康成人男子 20 例にケトコナゾール 400mg とリバーロキサバン 10mg を併用投与した際、リバーロキサバンの AUC は 2.6 倍、Cmax は 1.7 倍上昇し抗凝固作用が増強された¹⁶⁾ (外国人データ)。[2.8、10.1 参照]

健康成人男子 13 例にフルコナゾール 400mg とリバーロキサバン 20mg^{注)} を併用投与した際、リバーロキサバンの AUC は 1.4 倍、Cmax は 1.3 倍上昇した¹⁶⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

クラリスロマイシン・エリスロマイシン

健康成人男子 15 例にクラリスロマイシン 500mg とリバーロキサバン 10mg を併用投与した際、リバーロキサバンの AUC は 1.5 倍、Cmax は 1.4 倍上昇した¹⁶⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

健康成人男子 15 例にエリスロマイシン 500mg とリバーロキサバン 10mg を併用投与した際、リバーロキサバンの AUC 及び Cmax とともに 1.3 倍上昇した¹⁶⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

リファンピシン

健康成人男子 18 例にリファンピシン (開始用量 150mg より 600mg まで漸増) とリバーロキサバン 20mg^{注)} を併用投与した際、リバーロキサバンの AUC が約 50%低下し、それに伴い抗凝固作用も減弱した¹⁶⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

エノキサパリン

健康成人男子 10 例にエノキサパリン 4000IU とリバーロキサバン 10mg を併用投与した際、リバーロキサバンの薬物動態に影響はなかった。抗第 Xa 因子活性は相加的に増加したが、PT 及び aPTT には影響は認められなかった^{16), 17)} (外国人データ)。[10.2 参照]

アスピリン

健康成人男子 13 例にアスピリン 500mg を投与した翌日にアスピリン 100mg とリバーロキサバン 15mg を併用投与した際、リバーロキサバンの薬物動態及び抗凝固作用に影響は認められなかった¹⁶⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

クロピドグレル

健康成人男子 11 例にクロピドグレル 300mg を投与した翌日にクロピドグレル 75mg とリバーロキサバン 15mg を併用投与した際、リバーロキサバンの薬物動態に影響は認められなかった。別の試験において一部の被験者に出血時間の延長が認められたとの報告がある¹⁶⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

ナプロキセン

健康成人男子 11 例にナプロキセン 500mg 1 日 1 回反復投与時にリバーロキサバン 15mg を併用投与した際、出血時間の延長は認められなかったが、一部の被験者において抗凝固作用の増強が認められた¹⁶⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

ワルファリン

日本人健康成人男子 12 例 (*VKORC1* 遺伝子 1639 位の A アレルがホモ接合体を有している被験者) にワルファリンを反復投与し、PT-INR が 2.0~3.0 に到達した後に、リバーロキサバン 15mg を 1 日 1 回反復投与に切り替えた際、aPTT、第 Xa 因子活性阻害及び内在性トロンビン産生能 (ETP) への影響は相加的であったが、PT 及び PT-INR のピーク値はリバーロキサバン単独投与時と比較しそれぞれ 2.3 倍及び 2.9 倍になった。リバーロキサバン投与開始後 3 日目には、ワルファリンの影響は消失した。なお、薬物動態に相互作用は認められなかった^{16), 18)}。[8.6、10.2 参照]

その他の薬剤

ミダゾラム、ジゴキシン及びアトルバスタチンとリバーロキサバンの併用による薬物相互作用試験を実施したが、薬物動態学的相互作用は認められず、制酸剤 (水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム配合剤)、ラニチジン及びオメプラゾールは、リバーロキサバンの薬物動態に影響を及ぼさなかった¹⁶⁾ (外国人データ)。

注) 本剤の承認用法・用量は、15mg 1 日 1 回投与である。なお、腎機能の程度に応じて減量する場合は、10mg 1 日 1 回投与である。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

「Ⅶ. 7. 排泄」の項を参照すること。

(5) 分布容積

リバーロキサバンを静脈内投与した際、分布容積 (V_{ss}) は約 50L であった¹⁹⁾ (外国人データ)。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

バイオアベイラビリティ

リバーロキサバン 5mg 及び 20mg^{注)} を空腹時に経口投与した際、絶対的バイオアベイラビリティはそれぞれ 112% 及び 66% であった²⁰⁾（外国人データ）。

注) 本剤の承認用法・用量は、15mg 1 日 1 回投与である。なお、腎機能の程度に応じて減量する場合は、10mg 1 日 1 回投与である。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(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

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

In vitro 試験において、リバーロキサバンは血漿タンパクと高い結合能を示し、ヒト血漿タンパク結合率は約 92～95% であった。主にアルブミンに結合する²¹⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

リバーロキサバンは主に CYP3A4 及び CYP2J2 による代謝経路により代謝され、主要な代謝物はモルホリノン環の酸化分解体及びアミド結合の加水分解体である。*In vitro* 試験において、リバーロキサバンが輸送タンパクである P-糖タンパク（P-gp）及び乳癌耐性タンパク（BCRP）の基質であることが示されている²²⁾。[10. 参照]

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

本剤は主としてチトクローム P450 3A4 及び 2J2（CYP3A4 及び CYP2J2）により代謝される。また、本剤は P-糖タンパク及び乳癌耐性タンパク（BCRP）の基質である。[16.4 参照]

(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活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

リバーロキサバンを静脈内投与した際、全身クリアランスは約 10L/h であり、投与量の 42% が未変化体のまま腎排泄された¹⁹⁾。健康成人男子 4 例に [¹⁴C] リバーロキサバン 10mg を単回経口投与した際、投与量の約 2/3 は不活性代謝物として尿中及び糞中に排泄され、残りの約 1/3 が未変化体のまま腎排泄された^{23), 24)}（外国人データ）。

8. トランスポーターに関する情報

「VII. 6. 代謝（1）代謝部位及び代謝経路」の項を参照すること。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

腎障害患者

軽度（クレアチニンクリアランス（CLcr）：50～79mL/min）、中等度（CLcr：30～49mL/min）及び重度（CLcr：15～29mL/min）の腎障害のある患者各 8 例にリバーロキサバン 10mg を空腹時単回経口投与した場合、健康被験者と比較し AUC はそれぞれ 1.4、1.5 及び 1.6 倍に上昇した。第 Xa 因子活性阻害率は 1.5、1.9 及び 2.0 倍に増加し、プロトロンビン時間（PT（秒））も 1.3、2.2 及び 2.4 倍延長した。CLcr が 15mL/min 未満の患者における検討は実施していない²⁵⁾（外国人データ）。[2.11、7.1、7.2、9.2.1-9.2.3 参照]

肝障害患者

軽度の肝障害のある肝硬変患者（Child-Pugh 分類 A8 例）では、リバーロキサバン 10mg を投与した際の薬物動態は健康被験者と比較してほぼ同様であり（AUC は 1.2 倍上昇）、薬力学的効果に差は認められなかった。中等度の肝障害のある肝硬変患者（Child-Pugh 分類 B8 例）では健康被験者と比較して AUC が 2.3 倍上昇した。なお、非結合型の AUC は 2.6 倍上昇した。第 Xa 因子活性阻害率は 2.6 倍増加し、PT（秒）も 2.1 倍延長した²⁶⁾。Child-Pugh 分類 C の患者における検討は実施していない（外国人データ）。[2.4、9.3.2 参照]

11. その他

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

1. 警告

本剤の投与により出血が発現し、重篤な出血の場合には、死亡に至るおそれがある。本剤の使用にあたっては、出血の危険性を考慮し、本剤投与の適否を慎重に判断すること。本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されていないため、本剤投与中は、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。これらの徴候が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。[2.2、8.1-8.3、8.5、9.1.1、11.1.1 参照]

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 出血している患者（頭蓋内出血、消化管出血等の臨床的に重大な出血）[出血を助長するおそれがある。] [1.、11.1.1 参照]
- 2.3 凝固障害を伴う肝疾患の患者 [9.3.1 参照]
- 2.4 中等度以上の肝障害（Child-Pugh 分類 B 又は C に相当）のある患者 [9.3.2、16.6.2 参照]
- 2.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]
- 2.6 リトナビルを含有する製剤、アタザナビル、ダルナビル、ホスアンプレナビルを投与中の患者 [10.1、16.7.1 参照]
- 2.7 コビシスタットを含有する製剤を投与中の患者 [10.1 参照]
- 2.8 イトラコナゾール、ポサコナゾール、ボリコナゾール、ミコナゾール、ケトコナゾールの経口又は注射剤を投与中の患者 [10.1、16.7.2 参照]
- 2.9 エンシトレルビルを投与中の患者 [10.1 参照]
- 2.10 急性細菌性心内膜炎の患者 [血栓はく離に伴う血栓塞栓様症状を呈するおそれがある。]
- 2.11 腎不全（クレアチニンクリアランス 15mL/min 未満）の患者 [9.2.1、16.6.1 参照]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 プロトロンビン時間国際標準比 (PT-INR) は本剤の抗凝固作用について標準化された指標でなく、活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) 等の凝固能検査は、本剤の抗凝固作用をモニタリングする指標として推奨されない。[1.、11.1.1 参照]
- 8.2 出血等の副作用が生じることがあるので、必要に応じて血算（ヘモグロビン値）、便潜血等の検査を実施し、急激なヘモグロビン値や血圧の低下等の出血の徴候が認められた場合には、適切な処置を行うこと。[1.、11.1.1 参照]
- 8.3 患者には、鼻出血、皮下出血、歯肉出血、血尿、咯血、吐血及び血便等、異常な出血の徴候が認められた場合には、医師に連絡するよう指導すること。[1.、11.1.1 参照]
- 8.4 抗血小板剤 2 剤との併用時には、出血リスクが特に増大するおそれがあるため、本剤との併用についてはさらに慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、これらの薬剤と併用すること。[1.、10.2、11.1.1 参照]
- 8.5 本剤の投与中に手術や侵襲的処置を行う場合、臨床的に可能であれば本剤の投与後 24 時間以上経過した後に行うことが望ましい。手術や侵襲的処置の開始を遅らせることができない場合は、緊急性と出血リスクを評価すること。本剤の投与は、手術や侵襲的処置後、患者の臨床状態に問題がなく出血がないことを確認してから、可及的速やかに再開すること。[1.、11.1.1 参照]
- 8.6 本剤と他の抗凝固剤との切り替えにおいては、以下の点に留意すること。
- ・ワルファリンから本剤に切り替える必要がある場合は、ワルファリンの投与を中止した後、PT-INR 等、血液凝固能検査を実施し、治療域の下限以下になったことを確認した後、可及的速やかに本剤の投与を開始すること。[16.7.9 参照]
 - ・注射剤の抗凝固剤（ヘパリン等）から本剤に切り替える場合、次回の静脈内又は皮下投与が予定された時間の 0～2 時間前又は持続静注中止後より、本剤の投与を開始すること。
 - ・本剤からワルファリンへの切り替え時において抗凝固作用が不十分になる可能性が示唆されているので、抗凝固作用が維持されるよう注意し、PT-INR 等、血液凝固能検査の値が治療域の下限を超えるまでは、ワルファリンと本剤を併用すること。なお、本剤の投与終了後 24 時間経過するまでは、PT-INR はワルファリンの抗凝固作用を正確に反映しない。
 - ・本剤から注射剤の抗凝固剤に切り替える場合、本剤の投与を中止し、次回の本剤投与が予定された時間に抗凝固剤の静脈内投与又は皮下投与を開始すること。
- 8.7 間質性肺疾患があらわれることがあるので、咳嗽、血痰、呼吸困難、発熱等の症状があらわれた場合には、速やかに主治医に連絡するよう患者に指導すること。[11.1.3 参照]
- 8.8 服用を忘れた場合は直ちに本剤を服用し、翌日から毎日 1 回の服用を行うよう患者に指導すること。服用を忘れた場合でも、一度に 2 回分を服用せず、次の服用まで 12 時間以上空けるよう、患者に指導すること。

8.9 本剤投与中の患者で生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時に本剤の抗凝固作用の中和を必要とする場合には、中和剤であるアンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）の電子添文を必ず参照し、禁忌、用法及び用量に関連する注意、重要な基本的注意、特定の背景を有する患者に関する注意、副作用等の使用上の注意の記載を確認すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 出血リスクが高い患者

以下のような患者では、出血の危険性が増大する。[1.、11.1.1 参照]

- ・止血障害のある患者（血小板減少症等）
- ・凝固障害のある患者
- ・先天性又は後天性の出血性疾患のある患者
- ・コントロールできない重症の高血圧症の患者
- ・血管性網膜症の患者
- ・活動性悪性腫瘍の患者
- ・活動性の潰瘍性消化管障害の患者
- ・消化管潰瘍発症後日の浅い患者
- ・頭蓋内出血発症後日の浅い患者
- ・脊髄内又は脳内に血管異常のある患者
- ・脳脊髄や眼の手術後日の浅い患者
- ・気管支拡張症又は肺出血の既往のある患者

9.1.2 低体重の患者

出血の危険性が増大することがある。

9.1.3 潰瘍性消化管障害のおそれのある患者

潰瘍性消化管障害に対する適切な予防に配慮すること。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎不全の患者

投与しないこと。国内外第Ⅲ相試験において、クレアチニンクリアランス 15mL/min 未満の患者は除外されている。[2.11、16.6.1 参照]

9.2.2 重度の腎障害患者

本剤投与の適否を慎重に検討すること。本剤の血中濃度が上昇することが示唆されている。国内外第Ⅲ相試験において、クレアチニンクリアランス 15～29mL/min の患者は除外されている。[7.2、16.6.1 参照]

9.2.3 中等度の腎障害のある患者

本剤投与の適否を慎重に検討すること。クレアチニークリアランス 30～49mL/min の患者で本剤の血中濃度が上昇することが示唆されており、出血の危険性が增大することがある。[7.1、16.6.1 参照]

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 凝固障害を伴う肝疾患の患者

投与しないこと。出血の危険性が增大するおそれがある。[2.3 参照]

9.3.2 中等度以上の肝障害のある患者（Child-Pugh 分類 B 又は C に相当）

投与しないこと。本剤の血中濃度が上昇し、出血の危険性が增大するおそれがある。[2.4、16.6.2 参照]

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験で胎盤通過性（ラット）²⁷⁾、子宮内出血、母動物に毒性があらわれる用量で総奇形発生率の増加（ウサギ）²⁸⁾、死産の増加等の胚・胎児毒性、出生児の生存率低下及び一般状態の悪化（ラット）²⁹⁾ が報告されている。[2.5 参照]

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット、経口投与）で乳汁中に移行することが報告されている³⁰⁾。ヒトの母乳中に移行することが報告されている。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

一般に腎機能などの生理機能が低下している。なお、国内第Ⅲ相試験において 75 歳以上の患者では 75 歳未満の患者と比較し、重大な出血及び重大ではないが臨床的に問題となる出血の発現率が高かった。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は主としてチトクローム P450 3A4 及び 2J2（CYP3A4 及び CYP2J2）により代謝される。また、本剤は P-糖タンパク及び乳癌耐性タンパク（BCRP）の基質である。
[16.4 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リトナビルを含有する製剤（ノービア、カレトラ、パキロビット） アタザナビル（レイアタツ） ダルナビル（プリジスタ、プリジスタナイーブ） ホスアンプレナビル（レクシヴァ） [2.6、16.7.1 参照]	本剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されることにより、出血の危険性が増大するおそれがある。	CYP3A4 の強力な阻害及び P-糖タンパクの阻害によりクリアランスが減少する。
コビシスタットを含有する製剤（ゲンボイヤ、プレジコビックス、シムツーザ） [2.7 参照]	本剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されることにより、出血の危険性が増大するおそれがある。	CYP3A4 の強力な阻害によりクリアランスが減少する。
以下の経口又は注射剤 イトラコナゾール（イトリゾール） ポサコナゾール（ノクサフィル） ボリコナゾール（ブイフェンド） ミコナゾール（フロリード） ケトコナゾール（国内未発売） [2.8、16.7.2 参照]	本剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されることにより、出血の危険性が増大するおそれがある。	CYP3A4 の強力な阻害及び P-糖タンパクの阻害によりクリアランスが減少する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エンシトレルビル (ゾコーバ) [2.9 参照]	本剤の血中濃度が上昇し、 抗凝固作用が増強される ことにより、出血の危険性 が増大するおそれがある。	CYP3A4 の強力な阻害及び P-糖 タンパクの阻害によりクリアランス が減少する。

(2) 併用注意とその理由

10.2 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 ヘパリン製剤、低 分子量ヘパリン 製剤(エノキサパ リンナトリウム 等)、フォンダパ リヌクスナトリ ウム、ワルファリ ンカリウム等 [16.7.5、16.7.9 参 照]	出血の危険性が増大する おそれがあるので、観察を 十分に行い、注意するこ と。	両剤の抗凝固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 抗血小板剤 アスピリン、ク ロピドグレル 硫酸塩、チクロ ピジン塩酸塩 等 非ステロイド性 解熱鎮痛消炎剤 ナプロキセン、 ジクロフェナ クナトリウム 等 [8.4、16.7.6-16.7.8 参照]	出血の危険性が増大する おそれがあるので、これら の薬剤と本剤の併用につ いては、治療上の有益性と 危険性を考慮して慎重に 判断すること。投与中は観 察を十分に行い、注意する こと。	本剤の抗凝固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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
選択的セロトニン再取り込み阻害剤 セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤	出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。	本剤の抗凝固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。
血栓溶解剤 ウロキナーゼ、t-PA 製剤（アルテプラゼ等）	出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。	本剤の抗凝固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。
フルコナゾール ホスフルコナゾール [16.7.2 参照]	本剤の血中濃度が上昇したとの報告があるので、本剤 10mg 1 日 1 回投与を考慮する、あるいは治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ併用すること。	フルコナゾールが CYP3A4 を阻害することにより本剤のクリアランスが減少するおそれがある。
クラリスロマイシン エリスロマイシン [16.7.3 参照]	本剤の血中濃度が上昇したとの報告があるので、本剤 10mg 1 日 1 回投与を考慮する、あるいは治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ併用すること。	これらの薬剤が CYP3A4 及び P-糖タンパクを阻害することにより本剤のクリアランスが減少する。
リファンピシン [16.7.4 参照]	本剤の血中濃度が低下し、抗凝固作用が減弱したとの報告がある。	リファンピシンが CYP3A4 を強力に誘導し、P-糖タンパクを誘導することにより本剤のクリアランスが増加する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。	これらの薬剤等がCYP3A4を強力に誘導することにより本剤のクリアランスが増加する。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 出血

頭蓋内出血（0.09%）、脳出血（0.06%）、出血性卒中（0.06%）、眼出血（0.23%）、網膜出血（0.08%）、直腸出血（1.25%）、胃腸出血（0.74%）、メレナ（0.53%）、上部消化管出血（0.36%）、下部消化管出血（0.21%）、出血性胃潰瘍（0.14%）、関節内出血（0.16%）、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血（0.01%）等の重篤な出血があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。重篤な出血等の異常が認められた場合は投与を中止すること。

なお、出血に伴う合併症として、ショック、腎不全、呼吸困難、浮腫、頭痛、浮動性めまい、蒼白、脱力感があらわれることがある。また、一部の例では貧血の結果として胸痛又は狭心症様の心虚血症状があらわれている。[1、2.2、8.1-8.5、9.1.1 参照]

11.1.2 肝機能障害・黄疸

ALT 上昇、AST 上昇を伴う肝機能障害（0.1～1%未満）、黄疸（頻度不明）があらわれることがある。

11.1.3 間質性肺疾患（頻度不明）

血痰、肺胞出血を伴う場合もあるので、咳嗽、血痰、息切れ、呼吸困難、発熱、肺音の異常等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等を行うこと。[8.7 参照]

11.1.4 血小板減少（頻度不明）

11.1.5 急性腎障害（頻度不明）

経口抗凝固薬の投与後に急性腎障害があらわれることがある。経口抗凝固薬投与後の急性腎障害の中には、血尿を認めるもの、腎生検により尿細管内に赤血球円柱を多数認めるものが報告されている^{31), 32)}。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1～10%未満	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
精 神 神 経 系		頭痛、浮動性めまい、不眠	失神	
感 覚 器	結膜出血		耳出血	
消 化 器	歯肉出血	肛門出血、下痢、悪心、口腔内出血、血便、腹痛、便潜血、上腹部痛、消化不良、便秘、嘔吐、吐血、口内乾燥、胃食道逆流性疾患、胃炎	痔核、アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇	
循 環 器	血腫		頻脈、低血圧	血管偽動脈瘤形成
呼 吸 器	鼻出血、喀血	呼吸困難		
血 液	貧血	INR 増加、ヘモグロビン減少、鉄欠乏性貧血	血小板増加症（血小板数増加等）	
肝 臓		ALT 上昇、AST 上昇、血中ビリルビン上昇、Al-P 上昇	γ-GTP 上昇、直接ビリルビン上昇	LDH 上昇

	1～10%未満	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
腎 臓	血尿	尿中血陽性	尿路出血、腎 ク レ ア チ ニ ン・クリアラ ンス減少、血 中クレアチニ ン上昇、腎機 能障害、BUN 上昇	
生 殖 器	月経過多	性器出血		
筋 ・ 骨 格 系		四肢痛、関節 痛	筋肉内出血	
皮 膚	斑状出血	皮下出血、皮 下血腫、脱毛、 皮膚裂傷	擦過傷	
過 敏 症		発疹、そう痒、 アレルギー性 皮膚炎	じん麻疹（全 身性そう痒症 等）、アレルギー 反応、血管 浮腫	
そ の 他	挫傷	創傷出血、処 置後出血、無 力症、末梢性 浮腫、食欲減 退、疲労	限局性浮腫、 倦怠感、創部 分泌、発熱、硬 膜下血腫	

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

出血性合併症が生じるおそれがある。

13.2 処置

吸収を抑えるために活性炭投与を考慮すること。出血が認められる場合は、以下の処置を行うこと。

- ・適宜、次の投与を延期するか中止すること。消失半減期は 5～13 時間である。
[16.1.1、16.1.2 参照]
 - ・症例ごとの出血の重症度及び部位に応じた出血に対する処置を講じること。
 - ・機械的圧迫（高度の鼻出血等）、出血管理のための外科的止血、補液及び血行動態の管理、血液製剤（合併する貧血又は凝固障害に応じて濃厚赤血球輸血、新鮮凍結血漿輸注を行う）又は血小板輸血等の適切な対症療法の開始を考慮すること。
- タンパク結合率が高いので、血液透析は本剤の除去には有用でないと考えられる。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.2 本剤は舌の上にのせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

14.1.3 本剤は寝たまゝの状態では、水なしで服用させないこと。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外において実施された 3 抗体（ループスアンチコアグラント、抗カルジオリピン抗体、抗 β 2 グリコプロテイン I 抗体）のいずれもが陽性で、血栓症の既往がある抗リン脂質抗体症候群患者を対象とした本剤とワルファリンの非盲検無作為化試験において、血栓塞栓性イベントの再発が、ワルファリン群 61 例では認められなかったのに対し、本剤群では 59 例中 7 例に認められた³³⁾。

15.1.2 適応外であるが、海外において実施された経カテーテル的大動脈弁置換術後 1～7 日後の患者を対象に本剤または抗血小板薬による治療を比較した試験において、抗血小板薬群に比較して本剤群で死亡及び血栓塞栓事象が多く認められたとの報告がある。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) 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

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：リバーロキサバン OD 錠 10mg 「TCK」

リバーロキサバン OD 錠 15mg 「TCK」

処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：リバーロキサバン 該当しない

2. 有効期間

有効期間：3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

その他の患者用資料：リバーロキサバン OD 錠 10mg 「TCK」 リバーロキサバン OD 錠
15mg 「TCK」 を服用される患者さんへ

（辰巳化学株式会社ホームページ 医療関係者向け情報

https://www.tatsumi-kagaku.com/public/info_medical/information.php 参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：イグザレルト OD 錠 10mg／OD 錠 15mg／錠 10mg／錠 15mg／錠 2.5mg／細粒
分包 10mg／細粒分包 15mg／ドライシロップ小児用 51.7mg／ドライシロップ
小児用 103.4mg

同 効 薬：アピキサバン、エドキサバントシル酸塩水和物、ダビガトランエテキシラー
トメタンスルホン酸塩

7. 国際誕生年月日

該当資料なし

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
リバーロキサバン OD 錠 10mg 「TCK」	2024 年 8 月 15 日	30600AMX00179000	2024 年 12 月 6 日	2024 年 12 月 6 日
リバーロキサバン OD 錠 15mg 「TCK」	2024 年 8 月 15 日	30600AMX00180000	2024 年 12 月 6 日	2024 年 12 月 6 日

9. 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

10. 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

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
リバーロキサバン OD 錠 10mg 「TCK」	3339003F3043	3339003F3043	129719503	622971901
リバーロキサバン OD 錠 15mg 「TCK」	3339003F4040	3339003F4040	129720103	622972001

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：安定性試験（OD 錠 10mg）
- 2) 社内資料：安定性試験（OD 錠 15mg）
- 3) 社内資料：溶出試験（OD 錠 10mg）
- 4) 社内資料：溶出試験（OD 錠 15mg）
- 5) 日本人非弁膜症性心房細動患者における国内第Ⅲ相試験（イグザレルト錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.3.3、2.7.6.46）
- 6) 非弁膜症性心房細動患者における国外第Ⅲ相試験（イグザレルト錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.3.1、2.7.6.47）
- 7) Perzborn E, et al.: J Thromb Haemost. 2005; 3: 514-521
- 8) Biemond BJ, et al.: Thromb Haemost. 2007; 97: 471-477
- 9) マウスにおける血栓塞栓死予防試験（イグザレルト錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.6.2.2）
- 10) 血中濃度（単回投与試験）（イグザレルト錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.7）
- 11) 血中濃度（反復投与試験）（イグザレルト錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.10）
- 12) 辰巳化学株式会社：生物学的同等性（OD 錠 10mg）に関する資料（社内資料）
- 13) 辰巳化学株式会社：生物学的同等性（OD 錠 15mg）に関する資料（社内資料）
- 14) 20mg 錠を用いた食事の影響試験（イグザレルト錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.4）
- 15) 15mg 錠を用いた食事の影響試験（イグザレルト錠：2015 年 9 月 24 日承認、申請資料概要 2.7.6.7）
- 16) 薬物相互作用試験（イグザレルト錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.2.2）
- 17) エノキサパリンとの薬物相互作用試験（イグザレルト錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.30）
- 18) ワルファリンに係る臨床薬理試験（イグザレルト錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 1.5.2.1）
- 19) 健康男性被験者を対象とした国外第Ⅰ相臨床試験：絶対バイオアベイラビリティ試験（イグザレルト錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.1）
- 20) 絶対的バイオアベイラビリティ試験（イグザレルト錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.1.2、2.7.6.1）
- 21) 血漿たん白結合率（イグザレルト錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.6.4.4、2.6.5.6）
- 22) 代謝（イグザレルト錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.6.4.1）
- 23) 健康男性被験者を対象とした国外第Ⅰ相臨床試験：マスバランス試験（イグザレルト錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.13）
- 24) Weinz C, et al.: Drug Metab. Dispos., 2009 ; 37 : 1056-1064
- 25) 腎障害患者を対象とした臨床薬理試験（イグザレルト錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.5.6.5、2.7.6.16）
- 26) 肝障害患者を対象とした臨床薬理試験（イグザレルト錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.17）

- 27) 妊娠ラットにおける胎盤通過性（イグザレルト錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.6.4.4）
- 28) ウサギにおける胚・胎児発生に関する毒性試験（イグザレルト錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.6.6.6）
- 29) ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（イグザレルト錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.6.6.6）
- 30) ラットにおける乳汁中分泌（イグザレルト錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.6.4.6）
- 31) Brodsky S, et al.: J Am Soc Nephrol. 2018; 29: 2787-2793
- 32) Zakrocka I, et al.: Adv Clin Exp Med. 2022; 31: 165-173
- 33) Pengo V, et al.: Blood. 2018; 132 : 1365-1371

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

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉砕

● リバーロキサバン OD 錠 10mg 「TCK」

保存条件		試験項目	規格	結果		
				開始時	2 週間	4 週間
温度	40±2℃ 遮光 気密容器	性状	(参考)	白色の粉末	変化なし	変化なし
		純度試験 (類縁物質) (%)	個々の類縁物質 (＜0.1%)	0.01	0.01	0.02
			合計の類縁物質 (＜0.5%)	0.00	0.00	0.00
		定量*1 (%)	95.0%～105.0%	99.8	101.2	99.7
湿度	25±2℃ 75±5%RH 遮光 開放	性状	(参考)	白色の粉末	変化なし	変化なし
		純度試験 (類縁物質) (%)	個々の類縁物質 (＜0.1%)	0.01	0.01	0.02
			合計の類縁物質 (＜0.5%)	0.00	0.00	0.00
		定量*1 (%)	95.0%～105.0%	99.8	99.8	98.0

保存条件		試験項目	規格	結果		
				開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
光	25±2℃ 60±5%RH 4000lx/hr 開放	性状	(参考)	白色の粉末	変化なし	変化なし
		純度試験 (類縁物質) (%)	個々の類縁物質 (＜0.1%)	0.01	0.02	0.02
			合計の類縁物質 (＜0.5%)	0.00	0.00	0.00
		定量*1 (%)	95.0%～105.0%	99.8	100.7	99.9

*1 n=20 の平均値

●リバーロキサバン OD 錠 15mg 「TCK」

保存条件		試験項目	規格	結果		
				開始時	2 週間	4 週間
温度	40±2℃ 遮光 気密容器	性状	(参考)	白色の粉末	変化なし	変化なし
		純度試験 (類縁物質) (%)	個々の類縁物質 (＜0.1%)	0.01	0.01	0.02
			合計の類縁物質 (＜0.5%)	0.00	0.00	0.00
		定量*1 (%)	95.0%～105.0%	99.7	99.7	100.2
湿度	25±2℃ 75±5%RH 遮光 開放	性状	(参考)	白色の粉末	変化なし	変化なし
		純度試験 (類縁物質) (%)	個々の類縁物質 (＜0.1%)	0.01	0.02	0.03
			合計の類縁物質 (＜0.5%)	0.00	0.00	0.00
		定量*1 (%)	95.0%～105.0%	99.7	98.9	98.3

保存条件		試験項目	規格	結果		
				開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
光	25±2℃ 60±5%RH 4000lx/hr 開放	性状	(参考)	白色の粉末	変化なし	変化なし
		純度試験 (類縁物質) (%)	個々の類縁物質 (＜0.1%)	0.01	0.02	0.02
			合計の類縁物質 (＜0.5%)	0.00	0.00	0.00
		定量*1 (%)	95.0%～105.0%	99.7	99.3	99.8

*1 n=20 の平均値

(2) 崩壊・懸濁性および経管投与チューブの通過性

「内服薬 経管投与ハンドブック 第3版(監修:藤島一郎、執筆:倉田なおみ)、じほう」を参考に、製剤の崩壊・懸濁性および経管投与チューブの通過性の試験を行った。

試験方法

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、ディスペンサー内に製剤をそのまま1個入れてピストンを戻し、ディスペンサーに55°Cのお湯20mLを吸い取り、筒先に蓋をして5分間自然放置する。5分後にディスペンサーを手で90度15往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察する。5分後に崩壊しない場合、更に5分間放置後、同様の操作を行う。それでも崩壊懸濁しない場合は、この方法を中止する。中止した製品は、破壊(乳棒で数回叩く)後、上述と同様の操作を行う。

得られた懸濁液を経管チューブの注入端より、約2~3mL/secの速度で注入し、通過性を観察する。体内挿入端から3分の2を水平にし、他端(注入端)を30cmの高さにセットする。注入後に適量の水を注入して経管チューブ内を洗うとき、経管チューブ内に残存物がみられなければ、通過性に問題なしとする。

使用器具

ニュー エンテラル フィーディング チューブ 8Fr、120cm

ニプロ EN シリンジ 30mL

判定方法

水(約55°C)

製剤を55°Cのお湯20mLに入れ、5分または10分放置後に攪拌したときの通過性
破壊→水

製剤を破壊した後に、55°Cのお湯20mLに入れ、5分または10分放置後に攪拌したときの通過性

○：経管チューブを通過

△：時間をかければ崩壊しそうな状況、または経管チューブを閉塞する危険性がある

×：通過困難

結果

●リバーロキサバン OD 錠 10mg 「TCK」

経管チューブサイズ	水（約 55℃）		破壊→水	
	5 分	10 分	5 分	10 分
8Fr.	○			

●リバーロキサバン OD 錠 15mg 「TCK」

経管チューブサイズ	水（約 55℃）		破壊→水	
	5 分	10 分	5 分	10 分
8Fr.	○			

2. その他の関連資料

該当資料なし