

## 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

選択的直接作用型第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 「日医工」**  
**リバーロキサバン OD 錠 15mg 「日医工」**  
**Rivaroxaban OD Tablets**

|                                         |                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 剤 形                                     | 素錠（口腔内崩壊錠）                                                                                                                                      |
| 製 剤 の 規 制 区 分                           | 処方箋医薬品 <sup>注</sup><br>注）注意－医師等の処方箋により使用すること                                                                                                    |
| 規 格 ・ 含 量                               | 10mg：1 錠中リバーロキサバン 10mg 含有<br>15mg：1 錠中リバーロキサバン 15mg 含有                                                                                          |
| 一 般 名                                   | 和 名：リバーロキサバン<br>洋 名：Rivaroxaban                                                                                                                 |
| 製 造 販 売 承 認 年 月 日<br>薬価基準収載・販売開始<br>年月日 | 製造販売承認：2024 年 8 月 15 日<br>薬価基準収載：2024 年 12 月 6 日<br>販 売 開 始：2024 年 12 月 6 日                                                                     |
| 開発・製造販売（輸入）・<br>提携・販売会社名                | 製造販売元：日医工株式会社                                                                                                                                   |
| 医薬情報担当者の連絡先                             |                                                                                                                                                 |
| 問 い 合 わ せ 窓 口                           | 日医工株式会社 お客様サポートセンター<br>TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948<br>医療関係者向けホームページ <a href="https://www.nichiiko.co.jp/">https://www.nichiiko.co.jp/</a> |

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

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、IF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IFの位置付け、IF記載様式、IF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IF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF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IFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://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IF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IFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF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. IFとは

IF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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF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IF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IF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。IF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. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDA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IFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF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、IF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、IF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、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDA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

IF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。IF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IF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、IF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

|                              |           |                                       |           |
|------------------------------|-----------|---------------------------------------|-----------|
| <b>I. 概要に関する項目</b> .....     | <b>1</b>  | <b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....           | <b>24</b> |
| 1. 開発の経緯.....                | 1         | 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 ...             | 24        |
| 2. 製品の治療学的特性 .....           | 1         | 2. 薬理作用 .....                         | 24        |
| 3. 製品の製剤学的特性 .....           | 1         | <b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....          | <b>25</b> |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性 .....     | 1         | 1. 血中濃度の推移 .....                      | 25        |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 .....   | 1         | 2. 薬物速度論的パラメータ .....                  | 31        |
| 6. RMP の概要.....              | 1         | 3. 母集団（ポピュレーション）解析 .....              | 32        |
| <b>II. 名称に関する項目</b> .....    | <b>2</b>  | 4. 吸収 .....                           | 32        |
| 1. 販売名 .....                 | 2         | 5. 分布 .....                           | 32        |
| 2. 一般名 .....                 | 2         | 6. 代謝 .....                           | 33        |
| 3. 構造式又は示性式.....             | 2         | 7. 排泄 .....                           | 33        |
| 4. 分子式及び分子量.....             | 2         | 8. トランスポーターに関する情報.....                | 33        |
| 5. 化学名（命名法）又は本質 .....        | 2         | 9. 透析等による除去率.....                     | 33        |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....      | 2         | 10. 特定の背景を有する患者 .....                 | 33        |
| <b>III. 有効成分に関する項目</b> ..... | <b>3</b>  | 11. その他 .....                         | 33        |
| 1. 物理化学的性質 .....             | 3         | <b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> ..... | <b>34</b> |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....   | 3         | 1. 警告内容とその理由 .....                    | 34        |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法 .....      | 3         | 2. 禁忌内容とその理由 .....                    | 34        |
| <b>IV. 製剤に関する項目</b> .....    | <b>4</b>  | 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 ...             | 35        |
| 1. 剤形.....                   | 4         | 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 ...             | 35        |
| 2. 製剤の組成.....                | 4         | 5. 重要な基本的注意とその理由 .....                | 35        |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量 .....        | 5         | 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....            | 37        |
| 4. 力価.....                   | 5         | 7. 相互作用 .....                         | 39        |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物.....        | 5         | 8. 副作用.....                           | 42        |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性 .....     | 5         | 9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....                  | 44        |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性 .....        | 9         | 10. 過量投与.....                         | 44        |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） .....   | 9         | 11. 適用上の注意.....                       | 44        |
| 9. 溶出性 .....                 | 9         | 12. その他の注意 .....                      | 45        |
| 10. 容器・包装 .....              | 14        | <b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....          | <b>46</b> |
| 11. 別途提供される資材類 .....         | 15        | 1. 薬理試験 .....                         | 46        |
| 12. その他 .....                | 15        | 2. 毒性試験 .....                         | 46        |
| <b>V. 治療に関する項目</b> .....     | <b>19</b> | <b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....           | <b>47</b> |
| 1. 効能又は効果 .....              | 19        | 1. 規制区分 .....                         | 47        |
| 2. 効能又は効果に関連する注意.....        | 19        | 2. 有効期間 .....                         | 47        |
| 3. 用法及び用量 .....              | 19        | 3. 包装状態での貯法 .....                     | 47        |
| 4. 用法及び用量に関連する注意.....        | 19        | 4. 取扱い上の注意点 .....                     | 47        |
| 5. 臨床成績 .....                | 19        | 5. 患者向け資材 .....                       | 47        |

## 略 語 表

|                                                |           |
|------------------------------------------------|-----------|
| 6. 同一成分・同効薬.....                               | 47        |
| 7. 国際誕生年月日 .....                               | 47        |
| 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準<br>収載年月日、販売開始年月日 ..... | 47        |
| 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等<br>の年月日及びその内容.....     | 47        |
| 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその<br>内容.....            | 47        |
| 11. 再審査期間 .....                                | 47        |
| 12. 投薬期間制限に関する情報 .....                         | 47        |
| 13. 各種コード .....                                | 48        |
| 14. 保険給付上の注意 .....                             | 48        |
| <b>X I. 文献.....</b>                            | <b>49</b> |
| 1. 引用文献 .....                                  | 49        |
| 2. その他の参考文献.....                               | 50        |
| <b>X II. 参考資料.....</b>                         | <b>51</b> |
| 1. 主な外国での発売状況.....                             | 51        |
| 2. 海外における臨床支援情報 .....                          | 58        |
| <b>X III. 備考.....</b>                          | <b>59</b> |
| 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあ<br>たっての参考情報.....       | 59        |
| 2. その他の関連資料.....                               | 62        |

| 略語               | 略語内容             |
|------------------|------------------|
| HPLC             | 高速液体クロマトグラフィー    |
| AUC              | 血中濃度-時間曲線下面積     |
| C <sub>max</sub> | 最高血中濃度           |
| t <sub>max</sub> | 最高血中濃度到達時間       |
| t <sub>1/2</sub> | 消失半減期            |
| S.D.             | 標準偏差             |
| CL <sub>cr</sub> | クレアチニンクリアランス     |
| QD               | 1日1回投与           |
| PT-INR           | プロトロンビン時間国際標準比   |
| PT               | プロトロンビン時間        |
| INR              | 国際標準比            |
| HR               | ハザード比            |
| CI               | 信頼区間             |
| CV               | 変動係数             |
| aPTT             | 活性化部分トロンボプラスチン時間 |
| ETP              | 内因性トロンビン産生能      |
| V <sub>ss</sub>  | 分布容積             |
| P-gp             | P-糖タンパク          |
| BCRP             | 乳癌耐性タンパク         |
| NVAF             | 非弁膜症性心房細動        |
| ALT              | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| ARN              | 抗凝固薬関連腎症         |
| APS              | 抗リン脂質抗体症候群       |
| TAVR             | 経カテーテル的大動脈弁置換術   |

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

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。

「リバーロキサバン OD錠 10mg「日医工」」及び「リバーロキサバン OD錠 15mg「日医工」」は、日医工株式会社が後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2024年8月15日に承認を取得、2024年12月6日に販売を開始した。（薬食発1121第2号（平成26年11月21日）に基づき承認申請）

### 2. 製品の治療学的特性

- （1）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。
- （2）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、急性腎障害が報告されている。（「Ⅷ. 8.（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

### 3. 製品の製剤学的特性

- （1）識別性を高めるため、錠剤オモテ面に成分名・規格・剤形を、ウラ面に成分名・規格・屋号をインクジェット印字した。
- （2）PTPシートはピッチコントロールを行い、1錠ごとに成分名・規格・剤形・屋号を表示した。
- （3）PTPシートのオモテ面には服用に関する注意喚起文※を表示し、ウラ面にはGS1データバーをスリット単位で表示した。また、両面に薬効分類「抗凝固剤」を表示した。  
※：「他院、他科を受診する時は本剤を服用していることを必ず医師・歯科医師・薬剤師にお伝えください。」
- （4）バラ包装のボトルは、キャップに貼付可能な副片ラベル付きである。
- （5）個装箱は、他の規格があることが分かる他含量表示マーク付きである。また、PTP包装の個装箱は、販売名、使用期限、製造番号を記載した切り取りタグ付きである。

### 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、<br>最適使用推進ガイドライン等 | 有無 | タイトル、参照先 |
|------------------------------|----|----------|
| RMP                          | 無  |          |
| 追加のリスク最小化活動として<br>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 「日医工」

リバーロキサバン OD 錠 15mg 「日医工」

#### (2) 洋名

Rivaroxaban OD Tablets

#### (3) 名称の由来

一般名より

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

リバーロキサバン（JAN）

#### (2) 洋名（命名法）

Rivaroxaban（JAN）

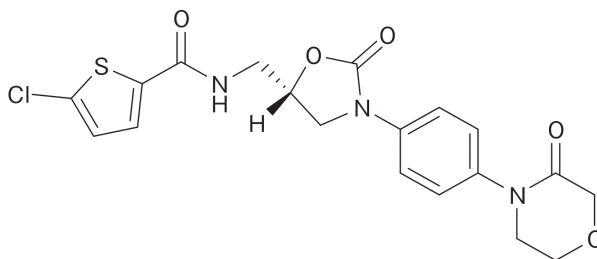
rivaroxaban（INN）

#### (3) ステム（stem）

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

化学構造式：



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S

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)methylthiophene-2-carboxamide (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

### 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。結晶多形が存在する。

##### (2) 溶解性

水にほとんど溶けず、エタノール（99.5）に極めて溶けにくく、アセトニトリルに溶けにくい。

##### (3) 吸湿性

吸湿性は認められない。

##### (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

##### (1) 確認試験法

###### 1) 紫外可視吸光度測定法

本品のアセトニトリル溶液につき吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者の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。

###### 2) 赤外吸収スペクトル測定法

臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

##### (2) 定量法

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計

移動相 A：リン酸二水素カリウム、1-ヘキサンスルホン酸ナトリウム、水、リン酸、メタノール混液

移動相 B：アセトニトリル

#### IV. 製剤に関する項目

##### 1. 剤形

###### (1) 剤形の区別

素錠（口腔内崩壊錠）

###### (2) 製剤の外観及び性状

| 販売名     |    | リバーロキサバン OD 錠<br>10mg「日医工」                                                        | リバーロキサバン OD 錠<br>15mg「日医工」                                                          |
|---------|----|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 剤形      |    | 素錠（口腔内崩壊錠）                                                                        |                                                                                     |
| 色調      |    | 白色                                                                                |                                                                                     |
| 外形      | 表面 |  |  |
|         | 裏面 |  |  |
|         | 側面 |  |  |
| 直径 (mm) |    | 7.0                                                                               | 8.5                                                                                 |
| 厚さ (mm) |    | 3.1                                                                               | 3.3                                                                                 |
| 質量 (mg) |    | 120                                                                               | 180                                                                                 |
| 本体表示    |    | 10<br>リバーロキサバン<br>OD<br>10<br>リバーロキサバン<br>日医工                                     | 15<br>リバーロキサバン<br>OD<br>15<br>リバーロキサバン<br>日医工                                       |

###### (3) 識別コード

（「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照）

###### (4) 製剤の物性

（「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

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

## (2) 電解質等の濃度

該当資料なし

## (3) 熱量

該当資料なし

## 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<sup>1)</sup>

### (1) 加速試験

試験実施期間：2021/6/29～2023/11/17

◇リバーロキサバン OD 錠 10mg「日医工」 加速試験 40℃・75%RH [最終包装形態：PTP 包装]

| 試験項目<br>＜規格＞                        | ロット<br>番号                              | 保存期間                                         |                                              |                                               |                                              |
|-------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------|
|                                     |                                        | 開始時                                          | 1 ヶ月                                         | 3 ヶ月                                          | 6 ヶ月                                         |
| 性状 n=3<br>＜白色の素錠＞                   | RIV10OD2-1<br>RIV10OD2-2<br>RIV10OD2-3 | 適合                                           | 適合                                           | 適合                                            | 適合                                           |
| 確認試験 n=3<br>(HPLC)                  | RIV10OD2-1<br>RIV10OD2-2<br>RIV10OD2-3 | 適合                                           | 適合                                           | 適合                                            | 適合                                           |
| 純度試験 (HPLC) n=3<br>＜※1＞             | RIV10OD2-1<br>RIV10OD2-2<br>RIV10OD2-3 | 適合                                           | 適合                                           | 適合                                            | 適合                                           |
| 製剤均一性 n=3<br>(含量均一性試験)<br>＜15.0%以下＞ | RIV10OD2-1<br>RIV10OD2-2<br>RIV10OD2-3 | 2.30～4.80<br>2.34～3.93<br>3.72～4.75          | —                                            | —                                             | 2.78～4.65<br>3.48～4.27<br>3.69～4.29          |
| 崩壊性 (秒) n=18<br>＜60 秒以内＞            | RIV10OD2-1<br>RIV10OD2-2<br>RIV10OD2-3 | 22～26<br>22～27<br>22～27                      | 23～28<br>23～29<br>23～28                      | 23～30<br>23～28<br>24～28                       | 23～26<br>24～26<br>23～26                      |
| 溶出性 (%) n=18<br>＜45 分、75%以上＞        | RIV10OD2-1<br>RIV10OD2-2<br>RIV10OD2-3 | 83.4～87.6<br>82.5～86.6<br>83.1～87.7          | 83.5～87.4<br>83.6～87.1<br>83.1～87.7          | 84.0～87.5<br>82.6～86.3<br>83.2～87.3           | 82.8～87.4<br>83.2～86.9<br>82.7～86.4          |
| 含量 (%) ※2 n=3<br>＜95.0～105.0%＞      | RIV10OD2-1<br>RIV10OD2-2<br>RIV10OD2-3 | 98.57～ 99.51<br>99.05～ 99.25<br>99.12～100.09 | 99.21～ 99.67<br>98.98～ 99.50<br>98.87～100.14 | 99.13～100.37<br>98.50～ 99.94<br>100.10～100.48 | 98.27～100.27<br>98.47～ 99.64<br>99.52～100.39 |

※1：個々の類縁物質：0.2%以下 総類縁物質：0.5%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

◇リバーロキサバン OD 錠 10mg 「日医工」 加速試験 40℃・75%RH [最終包装形態：バラ包装]

| 試験項目<br>＜規格＞                        | ロット<br>番号                              | 保存期間                                         |                                              |                                           |                                           |
|-------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|
|                                     |                                        | 開始時                                          | 1 ヶ月                                         | 3 ヶ月                                      | 6 ヶ月                                      |
| 性状 n=3<br>＜白色の素錠＞                   | RIV10OD2-1<br>RIV10OD2-2<br>RIV10OD2-3 | 適合                                           | 適合                                           | 適合                                        | 適合                                        |
| 確認試験 n=3<br>(HPLC)                  | RIV10OD2-1<br>RIV10OD2-2<br>RIV10OD2-3 | 適合                                           | 適合                                           | 適合                                        | 適合                                        |
| 純度試験 (HPLC) n=3<br>＜※1＞             | RIV10OD2-1<br>RIV10OD2-2<br>RIV10OD2-3 | 適合                                           | 適合                                           | 適合                                        | 適合                                        |
| 製剤均一性 n=3<br>(含量均一性試験)<br>＜15.0%以下＞ | RIV10OD2-1<br>RIV10OD2-2<br>RIV10OD2-3 | 2.30～4.80<br>2.34～3.93<br>3.72～4.75          | —                                            | —                                         | 2.52～4.05<br>1.72～4.27<br>3.24～5.68       |
| 崩壊性 (秒) n=18<br>＜60 秒以内＞            | RIV10OD2-1<br>RIV10OD2-2<br>RIV10OD2-3 | 22～26<br>22～27<br>22～27                      | 24～29<br>24～28<br>23～30                      | 23～29<br>23～29<br>23～29                   | 25～28<br>23～28<br>24～29                   |
| 溶出性 (%) n=18<br>＜45 分、75%以上＞        | RIV10OD2-1<br>RIV10OD2-2<br>RIV10OD2-3 | 83.4～87.6<br>82.5～86.6<br>83.1～87.7          | 84.2～87.3<br>82.5～87.5<br>83.4～87.3          | 83.5～87.3<br>83.6～87.4<br>83.2～88.5       | 83.4～88.1<br>82.8～86.9<br>82.4～87.3       |
| 含量 (%) ※2 n=3<br>＜95.0～105.0%＞      | RIV10OD2-1<br>RIV10OD2-2<br>RIV10OD2-3 | 98.57～ 99.51<br>99.05～ 99.25<br>99.12～100.09 | 98.68～ 99.65<br>98.64～ 99.73<br>99.39～100.22 | 99.17～99.54<br>98.93～99.30<br>99.22～99.91 | 98.50～98.80<br>97.67～99.40<br>98.79～99.33 |

※1：個々の類縁物質：0.2%以下 総類縁物質：0.5%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

試験実施期間：2021/6/30～2022/6/22

◇リバーロキサバン OD 錠 15mg 「日医工」 加速試験 40℃・75%RH [最終包装形態：PTP 包装]

| 試験項目<br>＜規格＞                        | ロット<br>番号                              | 保存期間                                           |                                              |                                              |                                               |
|-------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------|
|                                     |                                        | 開始時                                            | 1 ヶ月                                         | 3 ヶ月                                         | 6 ヶ月                                          |
| 性状 n=3<br>＜白色の素錠＞                   | RIV15OD2-1<br>RIV15OD2-2<br>RIV15OD2-3 | 適合                                             | 適合                                           | 適合                                           | 適合                                            |
| 確認試験 n=3<br>(HPLC)                  | RIV15OD2-1<br>RIV15OD2-2<br>RIV15OD2-3 | 適合                                             | 適合                                           | 適合                                           | 適合                                            |
| 純度試験 (HPLC) n=3<br>＜※1＞             | RIV15OD2-1<br>RIV15OD2-2<br>RIV15OD2-3 | 適合                                             | 適合                                           | 適合                                           | 適合                                            |
| 製剤均一性 n=3<br>(含量均一性試験)<br>＜15.0%以下＞ | RIV15OD2-1<br>RIV15OD2-2<br>RIV15OD2-3 | 2.35～3.14<br>2.28～2.97<br>2.23～3.19            | —                                            | —                                            | 2.78～3.73<br>2.18～2.83<br>2.13～4.89           |
| 崩壊性 (秒) n=18<br>＜60 秒以内＞            | RIV15OD2-1<br>RIV15OD2-2<br>RIV15OD2-3 | 29～36<br>28～32<br>28～31                        | 27～35<br>29～33<br>28～34                      | 26～35<br>27～32<br>27～34                      | 27～35<br>28～35<br>28～34                       |
| 溶出性 (%) n=18<br>＜90 分、75%以上＞        | RIV15OD2-1<br>RIV15OD2-2<br>RIV15OD2-3 | 79.9～81.8<br>80.4～82.5<br>80.6～82.5            | 79.7～82.5<br>79.9～82.8<br>79.7～82.7          | 80.0～82.2<br>80.7～82.3<br>80.8～82.6          | 79.9～81.2<br>80.3～81.9<br>80.4～82.1           |
| 含量 (%) ※2 n=3<br>＜95.0～105.0%＞      | RIV15OD2-1<br>RIV15OD2-2<br>RIV15OD2-3 | 99.18～100.00<br>100.06～100.47<br>100.07～100.94 | 99.82～100.56<br>99.46～100.62<br>99.83～101.13 | 99.32～ 99.81<br>99.92～100.28<br>99.94～100.58 | 99.84～100.46<br>99.45～101.78<br>100.09～101.08 |

※1：個々の類縁物質：0.2%以下 総類縁物質：0.5%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

◇リバーロキサバン OD 錠 15mg 「日医工」 加速試験 40℃・75%RH [最終包装形態：バラ包装]

| 試験項目<br>＜規格＞                        | ロット<br>番号                              | 保存期間                                           |                                              |                                              |                                              |
|-------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|
|                                     |                                        | 開始時                                            | 1 ヶ月                                         | 3 ヶ月                                         | 6 ヶ月                                         |
| 性状 n=3<br>＜白色の素錠＞                   | RIV15OD2-1<br>RIV15OD2-2<br>RIV15OD2-3 | 適合                                             | 適合                                           | 適合                                           | 適合                                           |
| 確認試験 n=3<br>(HPLC)                  | RIV15OD2-1<br>RIV15OD2-2<br>RIV15OD2-3 | 適合                                             | 適合                                           | 適合                                           | 適合                                           |
| 純度試験 (HPLC) n=3<br>＜※1＞             | RIV15OD2-1<br>RIV15OD2-2<br>RIV15OD2-3 | 適合                                             | 適合                                           | 適合                                           | 適合                                           |
| 製剤均一性 n=3<br>(含量均一性試験)<br>＜15.0%以下＞ | RIV15OD2-1<br>RIV15OD2-2<br>RIV15OD2-3 | 2.35～3.14<br>2.28～2.97<br>2.23～3.19            | —                                            | —                                            | 2.61～3.96<br>2.44～3.28<br>2.52～4.08          |
| 崩壊性 (秒) n=18<br>＜60 秒以内＞            | RIV15OD2-1<br>RIV15OD2-2<br>RIV15OD2-3 | 29～36<br>28～32<br>28～31                        | 29～37<br>28～36<br>28～33                      | 28～35<br>28～37<br>28～34                      | 27～37<br>29～37<br>28～38                      |
| 溶出性 (%) n=18<br>＜90 分、75%以上＞        | RIV15OD2-1<br>RIV15OD2-2<br>RIV15OD2-3 | 79.9～81.8<br>80.4～82.5<br>80.6～82.5            | 80.0～81.2<br>79.0～81.8<br>79.7～81.8          | 80.7～82.5<br>80.7～82.4<br>80.1～82.6          | 79.3～81.8<br>80.6～82.2<br>80.8～83.3          |
| 含量 (%) ※2 n=3<br>＜95.0～105.0%＞      | RIV15OD2-1<br>RIV15OD2-2<br>RIV15OD2-3 | 99.18～100.00<br>100.06～100.47<br>100.07～100.94 | 99.11～100.19<br>99.96～100.79<br>99.56～100.30 | 99.53～ 99.71<br>99.54～ 99.58<br>99.32～100.13 | 99.47～100.41<br>99.05～100.36<br>99.81～100.04 |

※1：個々の類縁物質：0.2%以下 総類縁物質：0.5%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

## (2) 無包装状態の安定性

試験実施期間：2021/6/29～2022/8/30

◇リバーロキサバン OD 錠 10mg 「日医工」 無包装 60℃ [遮光・気密容器]

| 試験項目<br>＜規格＞                   | ロット<br>番号  | 保存期間         |               |               |              |
|--------------------------------|------------|--------------|---------------|---------------|--------------|
|                                |            | 開始時          | 1 週           | 2 週           | 1 ヶ月         |
| 性状 n=3<br>＜白色の素錠＞              | RIV10OD2-4 | 白色の素錠        | 白色の素錠         | 白色の素錠         | 白色の素錠        |
| 純度試験 (HPLC) n=3<br>＜※1＞        | RIV10OD2-4 | 適合           | 適合            | 適合            | 適合           |
| 崩壊性 (秒) n=18<br>＜60 秒以内＞       | RIV10OD2-4 | 22～28        | 26～33         | 26～33         | 27～31        |
| 溶出性 (%) n=18<br>＜45 分、75%以上＞   | RIV10OD2-4 | 86.0～90.8    | 83.2～88.8     | 86.2～89.7     | 85.9～90.2    |
| 含量 (%) ※2 n=3<br>＜95.0～105.0%＞ | RIV10OD2-4 | 99.56～100.73 | 100.62～100.91 | 100.39～101.42 | 99.43～100.34 |

※1：個々の類縁物質：0.2%以下 総類縁物質：0.5%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

◇リバーロキサバン OD 錠 10mg 「日医工」 無包装 25℃・75%RH [遮光・開放]

| 試験項目<br>＜規格＞                   | ロット<br>番号  | 保存期間         |               |               |               |
|--------------------------------|------------|--------------|---------------|---------------|---------------|
|                                |            | 開始時          | 1 ヶ月          | 2 ヶ月          | 3 ヶ月          |
| 性状 n=3<br>＜白色の素錠＞              | RIV10OD2-4 | 白色の素錠        | 白色の素錠         | 白色の素錠         | 白色の素錠         |
| 純度試験 (HPLC) n=3<br>＜※1＞        | RIV10OD2-4 | 適合           | 適合            | 適合            | 適合            |
| 崩壊性 (秒) n=18<br>＜60 秒以内＞       | RIV10OD2-4 | 22～28        | 14～16         | 12～16         | 12～16         |
| 溶出性 (%) n=18<br>＜45 分、75%以上＞   | RIV10OD2-4 | 86.0～90.8    | 83.7～87.8     | 83.3～88.7     | 82.7～87.8     |
| 含量 (%) ※2 n=3<br>＜95.0～105.0%＞ | RIV10OD2-4 | 99.56～100.73 | 100.35～101.79 | 100.82～101.92 | 100.40～101.01 |
| (参考値) 硬度 (N) n=20              | RIV10OD2-1 | 42.2～56.9    | 19.1～22.0※3   | —             | 20.5～24.9※3   |

※1：個々の類縁物質：0.2%以下 総類縁物質：0.5%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

※3：n=10 —：未実施

◇リバーロキサバン OD 錠 10mg 「日医工」 無包装 25℃・60%RH、曝光 [D65 光源 (1600Lx) ・  
シャーレをラップで覆う]

| 試験項目<br>＜規格＞                   | ロット<br>番号  | 総曝光量        |              |               |               |
|--------------------------------|------------|-------------|--------------|---------------|---------------|
|                                |            | 開始時         | 30 万 Lx ・ hr | 60 万 Lx ・ hr  | 120 万 Lx ・ hr |
| 性状 n=3<br>＜白色の素錠＞              | RIV10OD2-1 | 白色の素錠       | 白色の素錠        | 白色の素錠         | 白色の素錠         |
| 純度試験 (HPLC) n=3<br>＜※1＞        | RIV10OD2-1 | 適合          | 適合           | 適合            | 適合            |
| 崩壊性 (秒) n=18<br>＜60 秒以内＞       | RIV10OD2-1 | 22～26       | 19～22        | 17～19         | 13～20         |
| 溶出性 (%) n=18<br>＜45 分、75%以上＞   | RIV10OD2-1 | 84.2～91.2   | 85.5～90.8    | 87.6～91.1     | 84.1～90.5     |
| 含量 (%) ※2 n=3<br>＜95.0～105.0%＞ | RIV10OD2-1 | 98.57～99.51 | 99.94～101.41 | 100.60～100.88 | 99.33～100.13  |

※1：個々の類縁物質：0.2%以下 総類縁物質：0.5%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

試験実施期間：2021/6/30～2022/9/20

◇リバーロキサバン OD 錠 15mg 「日医工」 無包装 60℃ [遮光・気密容器]

| 試験項目<br>＜規格＞                   | ロット<br>番号  | 保存期間          |              |               |              |
|--------------------------------|------------|---------------|--------------|---------------|--------------|
|                                |            | 開始時           | 1 週          | 2 週           | 1 ヶ月         |
| 性状 n=3<br>＜白色の素錠＞              | RIV15OD2-4 | 白色の素錠         | 白色の素錠        | 白色の素錠         | 白色の素錠        |
| 純度試験 (HPLC) n=3<br>＜※1＞        | RIV15OD2-4 | 適合            | 適合           | 適合            | 適合           |
| 崩壊性 (秒) n=18<br>＜60 秒以内＞       | RIV15OD2-4 | 30～36         | 33～40        | 33～40         | 29～31        |
| 溶出性 (%) n=18<br>＜90 分、75%以上＞   | RIV15OD2-4 | 80.6～82.9     | 79.7～82.5    | 79.7～82.2     | 79.8～82.2    |
| 含量 (%) ※2 n=3<br>＜95.0～105.0%＞ | RIV15OD2-4 | 100.01～100.12 | 99.73～100.07 | 100.01～100.86 | 99.81～100.50 |

※1：個々の類縁物質：0.2%以下 総類縁物質：0.5%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

◇リバーロキサバン OD 錠 15mg 「日医工」 無包装 25℃・75%RH [遮光・開放]

| 試験項目<br>＜規格＞                   | ロット<br>番号  | 保存期間          |               |              |               |
|--------------------------------|------------|---------------|---------------|--------------|---------------|
|                                |            | 開始時           | 1 ヶ月          | 2 ヶ月         | 3 ヶ月          |
| 性状 n=3<br>＜白色の素錠＞              | RIV15OD2-4 | 白色の素錠         | 白色の素錠         | 白色の素錠        | 白色の素錠         |
| 純度試験 (HPLC) n=3<br>＜※1＞        | RIV15OD2-4 | 適合            | 適合            | 適合           | 適合            |
| 崩壊性 (秒) n=18<br>＜60 秒以内＞       | RIV15OD2-4 | 30～36         | 14～18         | 15～20        | 14～17         |
| 溶出性 (%) n=18<br>＜90 分、75%以上＞   | RIV15OD2-4 | 80.6～82.9     | 79.4～82.4     | 79.1～81.6    | 79.9～81.6     |
| 含量 (%) ※2 n=3<br>＜95.0～105.0%＞ | RIV15OD2-4 | 100.01～100.12 | 100.54～101.69 | 99.71～101.11 | 100.55～102.60 |
| (参考値) 硬度 (N) n=20              | RIV15OD2-1 | 58.1～69.4     | 22.0～25.2※3   | —            | 22.5～27.3※3   |

※1：個々の類縁物質：0.2%以下 総類縁物質：0.5%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

※3：n=10 —：未実施

◇リバーロキサバン OD 錠 15mg 「日医工」 無包装 25℃・60%RH、曝光 [D65 光源 (1600Lx) ・  
シャーレをラップで覆う]

| 試験項目<br>＜規格＞                   | ロット<br>番号  | 総曝光量         |              |              |              |
|--------------------------------|------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|                                |            | 開始時          | 30 万 Lx・hr   | 60 万 Lx・hr   | 120 万 Lx・hr  |
| 性状 n=3<br>＜白色の素錠＞              | RIV15OD2-1 | 白色の素錠        | 白色の素錠        | 白色の素錠        | 白色の素錠        |
| 純度試験 (HPLC) n=3<br>＜※1＞        | RIV15OD2-1 | 適合           | 適合           | 適合           | 適合           |
| 崩壊性 (秒) n=18<br>＜60 秒以内＞       | RIV15OD2-1 | 29～36        | 24～29        | 23～26        | 21～29        |
| 溶出性 (%) n=18<br>＜90 分、75%以上＞   | RIV15OD2-1 | 79.9～81.8    | 78.3～81.1    | 79.7～81.6    | 77.6～80.2    |
| 含量 (%) ※2 n=3<br>＜95.0～105.0%＞ | RIV15OD2-1 | 99.18～100.00 | 99.48～100.35 | 99.88～101.42 | 99.46～100.55 |

※1：個々の類縁物質：0.2%以下 総類縁物質：0.5%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

## 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 (物理化学的変化)

該当しない

## 9. 溶出性

溶出試験<sup>2)</sup>

〈リバーロキサバン OD 錠 10mg 「日医工」〉

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について (令和 2 年 3 月 19 日 薬生薬審  
発 0319 第 1 号)

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

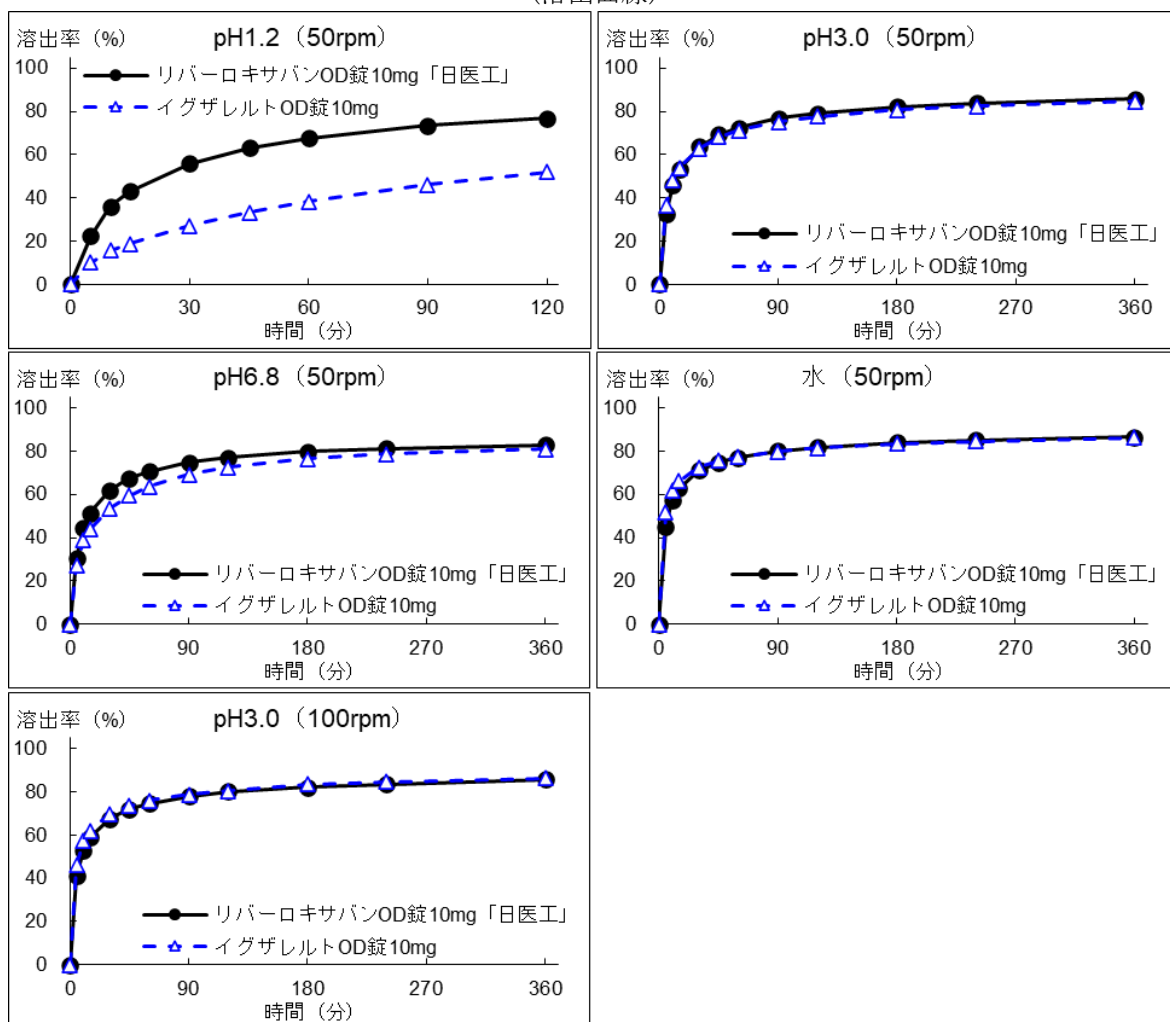
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2、pH3.0、pH6.8、水)、100rpm (pH3.0)

[判定]

- ・ pH1.2 (50rpm) では、f2 関数の値は 46 以上ではなかった。
- ・ pH3.0 (50rpm) では、標準剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- ・ pH6.8 (50rpm) では、標準剤が 360 分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及び 360 分において、本品の平均溶出率は標準剤の平均溶出率±12%の範囲にあった。
- ・ 水 (50rpm) では、標準剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- ・ pH3.0 (100rpm) では、標準剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

以上、本品の溶出挙動を標準剤（イグザレルト OD 錠 10mg）と比較した結果、pH1.2 (50rpm) 以外の試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

(溶出曲線)



(n=12)

**〈リパーロキサバン OD 錠 15mg「日医工」(標準製剤：イグザレルト OD 錠 15mg)〉**

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(令和2年3月19日 薬生薬審発0319第1号)

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

回転数及び試験液：50rpm (pH1.2、pH4.0、pH6.8、水)

50rpm (pH1.2、pH4.0、pH6.8 (ポリソルベート 80 0.5%添加))

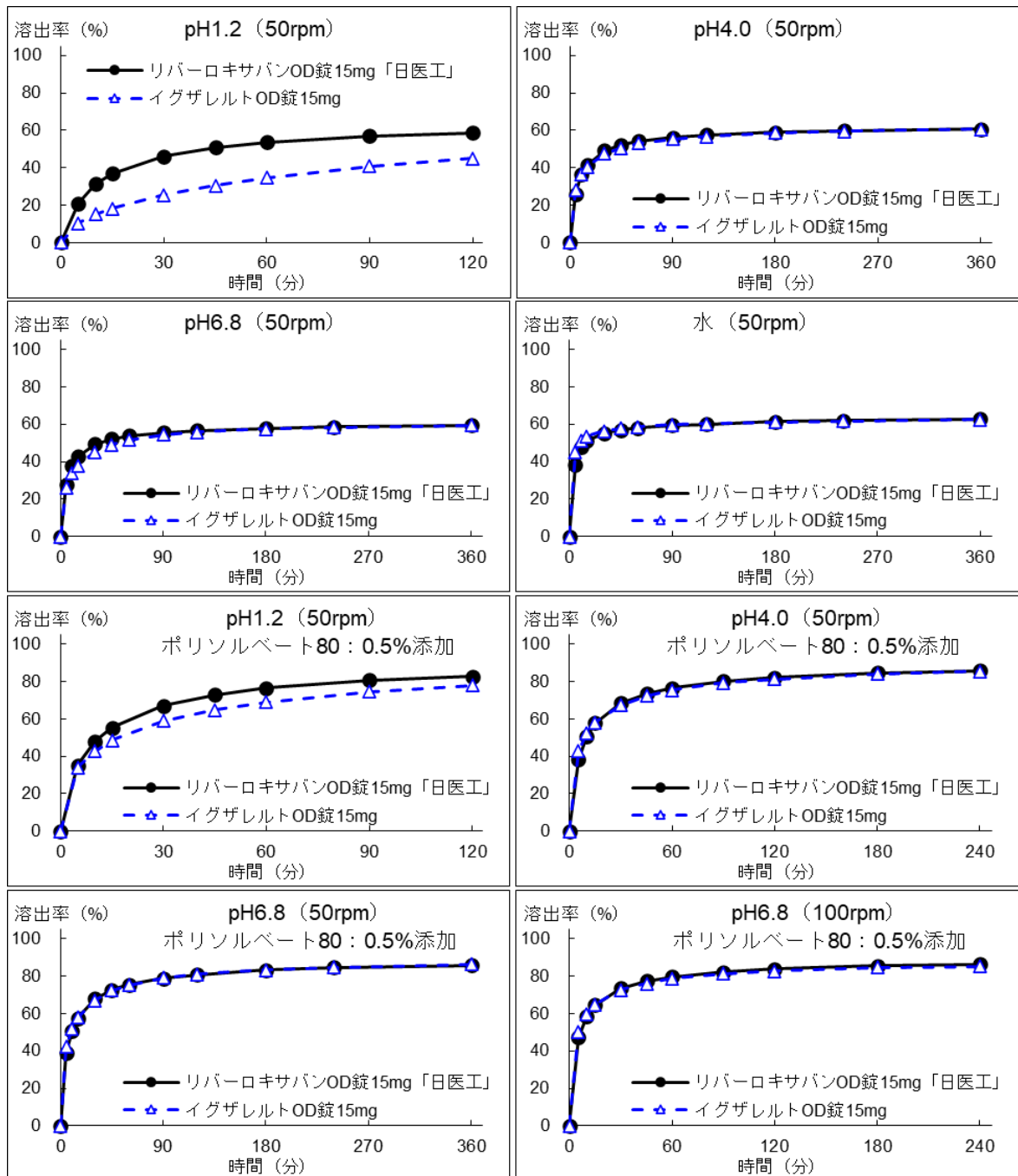
100rpm (pH6.8 (ポリソルベート 80 0.5%添加))

[判定]

- ・ pH1.2 (50rpm) では、f2 関数の値は 53 以上ではなかった。
- ・ pH4.0 (50rpm) では、標準製剤が 360 分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及び 360 分において、本品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。
- ・ pH6.8 (50rpm) では、標準製剤が 360 分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及び 360 分において、本品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 (50rpm) では、標準製剤が 360 分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及び 360 分において、本品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。
- ・ pH1.2 (50rpm/ポリソルベート 80 0.5%添加) では、標準製剤が 120 分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及び 120 分において、本品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。
- ・ pH4.0 (50rpm/ポリソルベート 80 0.5%添加) では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品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。
- ・ pH6.8 (50rpm/ポリソルベート 80 0.5%添加) では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品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。
- ・ pH6.8 (100rpm/ポリソルベート 80 0.5%添加) では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品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。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤(イグザレルト OD 錠 15mg)と比較した結果、pH1.2 (50rpm)以外の試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

(溶出曲線)



(n=12)

**〈リパーロキサバン OD 錠 15mg「日医工」(標準製剤：イグザレルト錠 15mg)〉**

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(令和2年3月19日 薬生薬審発0319第1号)

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

回転数及び試験液：50rpm (pH1.2、pH4.0、pH6.8、水)

50rpm (pH1.2、pH4.0、pH6.8 (ポリソルベート 80 0.5%添加))

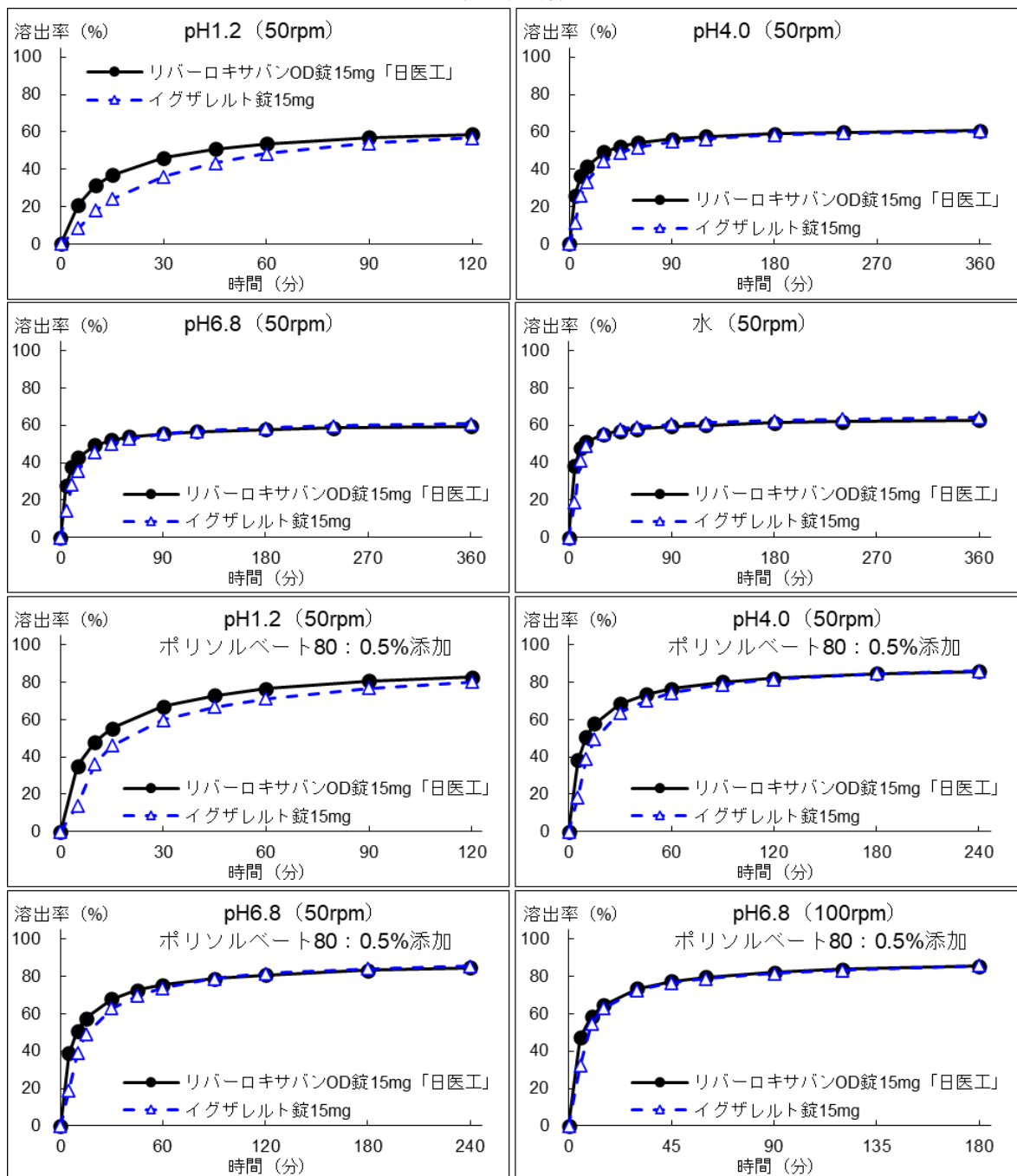
100rpm (pH6.8 (ポリソルベート 80 0.5%添加))

[判定]

- ・ pH1.2 (50rpm) では、f2 関数の値は 46 以上であった。
- ・ pH4.0 (50rpm) では、標準製剤が 360 分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及び 360 分において、本品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。
- ・ pH6.8 (50rpm) では、標準製剤が 360 分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及び 360 分において、本品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 (50rpm) では、標準製剤が 360 分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及び 360 分において、本品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。
- ・ pH1.2 (50rpm/ポリソルベート 80 0.5%添加) では、標準製剤が 120 分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及び 120 分において、本品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。
- ・ pH4.0 (50rpm/ポリソルベート 80 0.5%添加) では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品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。
- ・ pH6.8 (50rpm/ポリソルベート 80 0.5%添加) では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品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。
- ・ pH6.8 (100rpm/ポリソルベート 80 0.5%添加) では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品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。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤(イグザレルト錠 15mg)と比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

(溶出曲線)



(n=12)

## 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

該当しない

### (2) 包装

#### 〈リバーロキサバン OD 錠 10mg 「日医工」〉

100 錠 [10 錠×10 ; PTP]

200 錠 [プラスチックボトル ; バラ : 乾燥剤入り]

#### 〈リバーロキサバン OD 錠 15mg 「日医工」〉

100 錠 [10 錠×10 ; PTP]

200 錠 [プラスチックボトル ; バラ : 乾燥剤入り]

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

| PTP 包装                                                                       | バラ包装                                          |
|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| PTP : ポリ塩化ビニル・ポリクロロトリフルオロエチレン<br>複合フィルム、アルミニウム箔<br>ピロー : アルミニウム・ポリエチレン複合フィルム | ボトル : ポリエチレン<br>キャップ : ポリプロピレン<br>乾燥剤 : シリカゲル |

## 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

## 12. その他

### 本資料の情報に関する注意

本資料には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、可否を示すものではない。

自動錠剤分包機における落下耐久性試験<sup>3)</sup>

### 〈リバーロキサバン OD 錠 10mg 「日医工」〉

リバーロキサバン OD 錠 10mg 「日医工」について、自動錠剤分包機への対応検討のために落下耐久性試験を実施した。

試験実施期間：2023/10/5～2023/12/27

### 1. 使用機器

全自動錠剤分包機：260PROUD（湯山製作所）

ローターカセット：直径 7.0mm、錠剤厚み 3.2mm

### 2. 使用製剤

| 販売名                         | Lot No. | 保存条件                             |
|-----------------------------|---------|----------------------------------|
| リバーロキサバン OD<br>錠 10mg 「日医工」 | T22G07  | 開始時：包装から取り出した直後                  |
|                             |         | 加湿 1 ヶ月：無包装、25℃・75%RH（開放）、1 ヶ月保存 |

### 3. 使用製剤の錠剤物性

| 保存条件    | 質量 (mg) | 直径 (mm) | 厚み (mm) | 硬度 (N) |
|---------|---------|---------|---------|--------|
| 開始時     | 120.4   | 7.13    | 3.11    | 42.4   |
| 加湿 1 ヶ月 | 121.9   | 7.23    | 3.28    | 19.0   |

### 4. 分包方法

最上段・内輪側にカセットを設置し、1 錠ずつ 30 包及び 5 錠ずつ 30 包を分包する。

| カセット位置 |       | 1 錠/包        | 5 錠/包         |
|--------|-------|--------------|---------------|
| 高さ     | 内輪/外輪 |              |               |
| 最上段    | 内輪    | 30 包 (=30 錠) | 30 包 (=150 錠) |
| 最下段    | 外側    | 30 包 (=30 錠) | 30 包 (=150 錠) |

## 5. 割れ・欠けの判断基準

**割れ**：30%近くが欠損している場合は「割れ」と判断する。

**欠け**：「割れ」までの損傷は無いが、目視で確認して欠損していると疑われるものは「欠け」と判断する。「欠け」は程度によって「大きい欠け」と「小さい欠け」に分ける。

「大きい欠け」：長軸径 2mm 以上の欠損。一目でわかる欠け。

「小さい欠け」：長軸径 2mm 未満の欠損。注意深く観察すると見える欠け。

## 6. 試験結果

一包化試験結果

| 保存条件       | カセット位置 | 錠数/包  | 割れ※1       | 欠け※2       |            | 欠片混入※3     |
|------------|--------|-------|------------|------------|------------|------------|
|            |        |       |            | 大きい欠け      | 小さい欠け      |            |
| 開始時        | 上段     | 1 錠/包 | 0 錠/ 30 錠  | 0 錠/ 30 錠  | 0 錠/ 30 錠  | 0 錠/ 30 錠  |
|            |        | 5 錠/包 | 0 錠/ 150 錠 | 0 錠/ 150 錠 | 0 錠/ 150 錠 | 0 錠/ 150 錠 |
|            | 下段     | 1 錠/包 | 0 錠/ 30 錠  | 0 錠/ 30 錠  | 0 錠/ 30 錠  | 0 錠/ 30 錠  |
|            |        | 5 錠/包 | 0 錠/ 150 錠 | 0 錠/ 150 錠 | 0 錠/ 150 錠 | 0 錠/ 150 錠 |
| 加湿<br>1 ヶ月 | 上段     | 1 錠/包 | 0 錠/ 30 錠  | 0 錠/ 30 錠  | 0 錠/ 30 錠  | 0 錠/ 30 錠  |
|            |        | 5 錠/包 | 0 錠/ 150 錠 | 0 錠/ 150 錠 | 0 錠/ 150 錠 | 0 錠/ 150 錠 |
|            | 下段     | 1 錠/包 | 0 錠/ 30 錠  | 0 錠/ 30 錠  | 0 錠/ 30 錠  | 0 錠/ 30 錠  |
|            |        | 5 錠/包 | 0 錠/ 150 錠 | 0 錠/ 150 錠 | 0 錠/ 150 錠 | 0 錠/ 150 錠 |

※1：割れた錠剤の数

※2：欠けた錠剤の数

※3：錠剤の欠片が混入した数

一包化テスト後のローターカセットの状態

| 保存条件    | 使用後のローターカセットの状態 |
|---------|-----------------|
| 開始時     | 粉の付着はなかった。      |
| 加湿 1 ヶ月 | 粉の付着はなかった。      |

## 7. 結果概要

| 保存条件    | 結果概要           |
|---------|----------------|
| 開始時     | 割れ欠けは認められなかった。 |
| 加湿 1 ヶ月 | 割れ欠けは認められなかった。 |

## 〈リバーロキサバン OD 錠 15mg 「日医工」〉

リバーロキサバン OD 錠 15mg 「日医工」について、自動錠剤分包機への対応検討のために落下耐久性試験を実施した。

試験実施期間：2023/10/5～2023/12/27

### 1. 使用機器

全自動錠剤分包機：260PROUD（湯山製作所）

ローターカセット：直径 8.5mm、錠剤厚み 3.4mm

### 2. 使用製剤

| 販売名                         | Lot No. | 保存条件                             |
|-----------------------------|---------|----------------------------------|
| リバーロキサバン OD<br>錠 15mg 「日医工」 | T22G08  | 開始時：包装から取り出した直後                  |
|                             |         | 加湿 1 ヶ月：無包装、25℃・75%RH（開放）、1 ヶ月保存 |

### 3. 使用製剤の錠剤物性

| 保存条件    | 質量（mg） | 直径（mm） | 厚み（mm） | 硬度（N） |
|---------|--------|--------|--------|-------|
| 開始時     | 180.5  | 8.62   | 3.32   | 54.7  |
| 加湿 1 ヶ月 | 184.0  | 8.76   | 3.51   | 22.3  |

### 4. 分包方法

最上段・内輪側にカセットを設置し、1 錠ずつ 30 包及び 5 錠ずつ 30 包を分包する。

| カセット位置 |       | 1 錠/包       | 5 錠/包        |
|--------|-------|-------------|--------------|
| 高さ     | 内輪/外輪 |             |              |
| 最上段    | 内輪    | 30 包（=30 錠） | 30 包（=150 錠） |
| 最下段    | 外側    | 30 包（=30 錠） | 30 包（=150 錠） |

### 5. 割れ・欠けの判断基準

割れ：30%近くが欠損している場合は「割れ」と判断する。

欠け：「割れ」までの損傷は無いが、目視で確認して欠損していると疑われるものは「欠け」と判断する。「欠け」は程度によって「大きい欠け」と「小さい欠け」に分ける。

「大きい欠け」：長軸径 2mm 以上の欠損。一目でわかる欠け。

「小さい欠け」：長軸径 2mm 未満の欠損。注意深く観察すると見える欠け。

## 6. 試験結果

### 一包化試験結果

| 保存条件       | カセット<br>位置 | 錠数/包  | 割れ※1       | 欠け※2       |            | 欠片混入※3     |
|------------|------------|-------|------------|------------|------------|------------|
|            |            |       |            | 大きい欠け      | 小さい欠け      |            |
| 開始時        | 上段         | 1 錠/包 | 0 錠/ 30 錠  | 0 錠/ 30 錠  | 0 錠/ 30 錠  | 0 錠/ 30 錠  |
|            |            | 5 錠/包 | 0 錠/ 150 錠 | 0 錠/ 150 錠 | 0 錠/ 150 錠 | 0 錠/ 150 錠 |
|            | 下段         | 1 錠/包 | 0 錠/ 30 錠  | 0 錠/ 30 錠  | 0 錠/ 30 錠  | 0 錠/ 30 錠  |
|            |            | 5 錠/包 | 0 錠/ 150 錠 | 0 錠/ 150 錠 | 0 錠/ 150 錠 | 0 錠/ 150 錠 |
| 加湿<br>1 ヶ月 | 上段         | 1 錠/包 | 0 錠/ 30 錠  | 0 錠/ 30 錠  | 0 錠/ 30 錠  | 0 錠/ 30 錠  |
|            |            | 5 錠/包 | 0 錠/ 150 錠 | 0 錠/ 150 錠 | 0 錠/ 150 錠 | 0 錠/ 150 錠 |
|            | 下段         | 1 錠/包 | 0 錠/ 30 錠  | 0 錠/ 30 錠  | 0 錠/ 30 錠  | 0 錠/ 30 錠  |
|            |            | 5 錠/包 | 0 錠/ 150 錠 | 0 錠/ 150 錠 | 0 錠/ 150 錠 | 0 錠/ 150 錠 |

※1：割れた錠剤の数      ※2：欠けた錠剤の数      ※3：錠剤の欠片が混入した数

### 一包化テスト後のローターカセットの状態

| 保存条件    | 使用後のローターカセットの状態 |
|---------|-----------------|
| 開始時     | 粉の付着はなかった。      |
| 加湿 1 ヶ月 | 粉の付着はなかった。      |

## 7. 結果概要

| 保存条件    | 結果概要           |
|---------|----------------|
| 開始時     | 割れ欠けは認められなかった。 |
| 加湿 1 ヶ月 | 割れ欠けは認められなかった。 |

## 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** クレアチニークリアランス 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** クレアチニークリアランス 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]

(解説)

7.1 中等度腎障害（クレアチニークリアランス 30～49mL/min）のある患者については、国内第Ⅲ相試験で本剤 10mg 1 日 1 回投与した際の有効性及び安全性が、クレアチニークリアランスが 50mL/min 以上の患者に本剤 15mg 1 日 1 回投与した場合と同様の成績であったことから、10mg を 1 日 1 回投与することとした。

7.2 重度腎障害（クレアチニークリアランス 15～29mL/min）のある患者については、国外臨床薬理試験において、曝露量及び薬力学的効果がクレアチニークリアランス 30～49mL/min の患者よりやや増加することが示唆されている。クレアチニークリアランス 15～29mL/min の患者における使用経験は限られており、本剤の有効性及び安全性は確立されておらず、この集団の患者は、抗凝固療法実施時における出血性合併症の発現リスクが高いことが示されている。しかしながら、腎障害患者では血栓塞栓症の発症リスクが高いことが報告されており、本剤を用いる抗凝固療法を必要とする患者も存在すると考えられる。

したがって、重度腎障害（クレアチニークリアランス 15～29mL/min）のある患者には、本剤投与の適否を慎重に判断した上で、本剤 10mg 1 日 1 回を投与することとした。

### 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

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

注 1) リバーロキサバン錠

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) <sup>4)</sup>。

| エンドポイント            | リバーロキサバン<br>(N=639)<br>n (/100 患者年) | ワルファリン<br>(N=639)<br>n (/100 患者年) | ハザード比<br>(95%信頼区間)  |
|--------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|---------------------|
| 安全性主要評価項目※         | 138 (18.04)                         | 124 (16.42)                       | 1.11<br>(0.87~1.42) |
| 重大な出血              | 26 (3.00)                           | 30 (3.59)                         | 0.85<br>(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<br>(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。

#### 17.1.2 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<sup>注1)</sup> 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 <sup>注2)</sup> 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<br>(N=7061)<br>n (/100 患者年) | ワルファリン<br>(N=7082)<br>n (/100 患者年) | ハザード比<br>(95%信頼区間)  |
|----------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|---------------------|
| 有効性主要評価項目※ <sup>1</sup>    | 189 (1.70)                           | 243 (2.15)                         | 0.79<br>(0.65~0.95) |
| 有効性副次的評価項目 1※ <sup>2</sup> | 346 (3.11)                           | 410 (3.63)                         | 0.86<br>(0.74~0.99) |
| 有効性副次的評価項目 2※ <sup>3</sup> | 433 (3.91)                           | 519 (4.62)                         | 0.85<br>(0.74~0.96) |
| 脳卒中                        | 184 (1.65)                           | 221 (1.96)                         | 0.85<br>(0.70~1.03) |
| 虚血性脳卒中                     | 149 (1.34)                           | 161 (1.42)                         | 0.94<br>(0.75~1.17) |

| エンドポイント   | リバーロキサバン<br>(N=7061)<br>n (/100 患者年) | ワルファリン<br>(N=7082)<br>n (/100 患者年) | ハザード比<br>(95%信頼区間)  |
|-----------|--------------------------------------|------------------------------------|---------------------|
| 出血性脳卒中    | 29 (0.26)                            | 50 (0.44)                          | 0.59<br>(0.37～0.93) |
| 非中枢神経系塞栓症 | 5 (0.04)                             | 22 (0.19)                          | 0.23<br>(0.09～0.61) |
| 心筋梗塞      | 101 (0.91)                           | 126 (1.12)                         | 0.81<br>(0.63～1.06) |
| 心血管死      | 170 (1.53)                           | 193 (1.71)                         | 0.89<br>(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<sup>5)</sup>。

| エンドポイント            | リバーロキサバン<br>(N=7111)<br>n (/100 患者年) | ワルファリン<br>(N=7125)<br>n (/100 患者年) | ハザード比<br>(95%信頼区間)  |
|--------------------|--------------------------------------|------------------------------------|---------------------|
| 安全性主要評価項目※         | 1475 (14.91)                         | 1449 (14.52)                       | 1.03<br>(0.96～1.11) |
| 重大な出血              | 395 (3.60)                           | 386 (3.45)                         | 1.04<br>(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<br>(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、15mg1 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、10mg1 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）、製造販売後データベース調査、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**

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

選択的直接作用型第Xa因子阻害剤

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 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<sup>6)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 18.2 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<sup>6)～8)</sup>。

#### (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

##### 16.1.1 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<sup>注)</sup> 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 (Cmax) 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<sup>9)</sup>。[13.2 参照]

| 投与量  | AUC<br>( $\mu\text{g} \cdot \text{h/L}$ ) | Cmax<br>( $\mu\text{g/L}$ ) | tmax <sup>※</sup><br>(h) | t <sub>1/2</sub><br>(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

##### 16.1.2 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<sup>注)</sup> 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<sup>10)</sup>。[13.2 参照]

| 投与量  | 測定日  | AUC (0-24)<br>( $\mu\text{g} \cdot \text{h/L}$ ) | Cmax<br>( $\mu\text{g/L}$ ) | tmax <sup>※</sup><br>(h) | t <sub>1/2</sub><br>(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

注) 本剤の承認用法・用量は、15mg1 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、10mg1 日 1 回投与である。

### 16.1.3 生物学的同等性試験

#### 〈リバーロキサバン OD 錠 10mg 「日医工」〉

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(令和2年3月19日 薬生薬審発 0319 第1号)

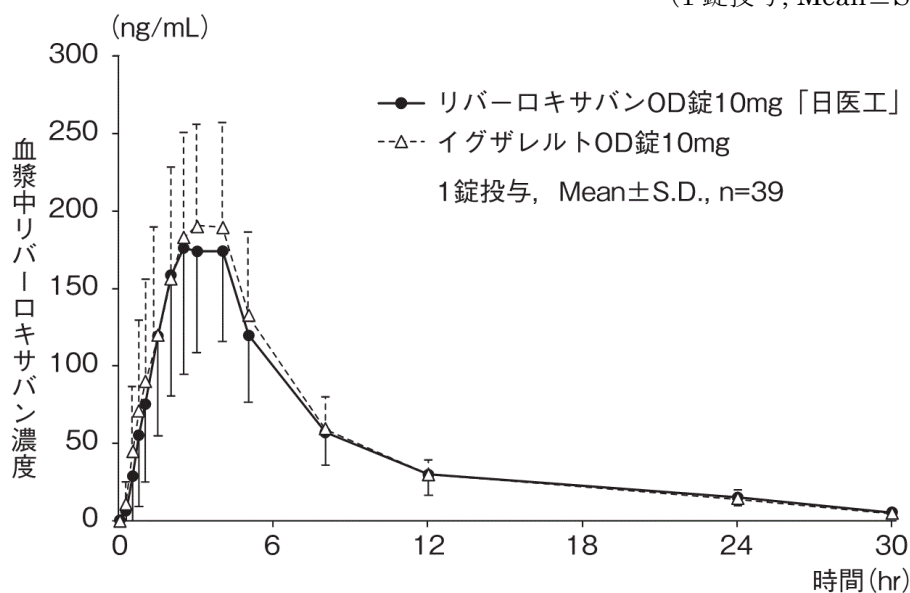
#### 〈絶食投与〉

リバーロキサバン OD 錠 10mg 「日医工」及びイグザレルト OD 錠 10mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(リバーロキサバンとして10mg)健康成人男性に絶食単回経口投与(水なしで服用及び水で服用)して血漿中リバーロキサバン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について統計解析を行った結果、対数値の平均値の差の90%信頼区間が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<sup>11)</sup>。

薬物動態パラメータ(絶食・水なし投与)

|                             | 判定パラメータ                           |                 | 参考パラメータ      |                          |
|-----------------------------|-----------------------------------|-----------------|--------------|--------------------------|
|                             | AUC <sub>0→30</sub><br>(ng・hr/mL) | Cmax<br>(ng/mL) | Tmax<br>(hr) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) |
| リバーロキサバン OD 錠<br>10mg 「日医工」 | 1404±397                          | 207.42±66.48    | 2.51±0.99    | 7.20±1.91                |
| イグザレルト OD 錠 10mg            | 1464±412                          | 218.96±63.89    | 2.56±1.04    | 6.51±1.87                |

(1錠投与, Mean±S.D., n=39)

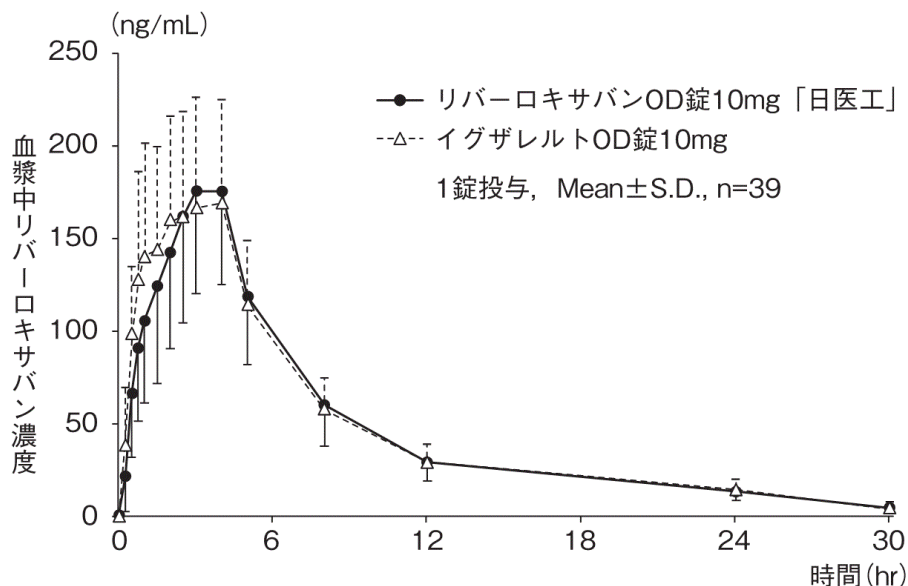


血漿中薬物濃度推移(絶食・水なし投与)

薬物動態パラメータ（絶食・水あり投与）

|                             | 判定パラメータ                           |                 | 参考パラメータ      |                          |
|-----------------------------|-----------------------------------|-----------------|--------------|--------------------------|
|                             | AUC <sub>0→30</sub><br>(ng・hr/mL) | Cmax<br>(ng/mL) | Tmax<br>(hr) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) |
| リバーロキサバン OD 錠<br>10mg 「日医工」 | 1424±344                          | 201.98±56.13    | 2.83±1.08    | 7.05±2.99                |
| イグザレルト OD 錠 10mg            | 1459±318                          | 202.22±56.38    | 2.54±1.31    | 6.72±1.70                |

(1 錠投与, Mean±S.D., n=39)



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。

#### 〈リバーロキサバン OD 錠 15mg 「日医工」〉

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（令和 2 年 3 月 19 日 薬生薬審発 0319 第 1 号）

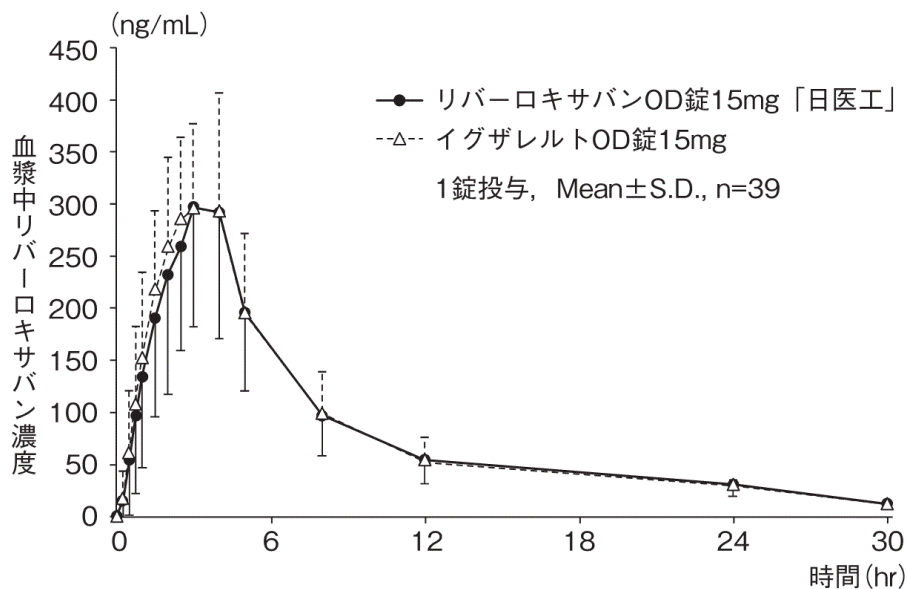
#### 〈絶食投与〉

リバーロキサバン OD 錠 15mg 「日医工」及びイグザレルト OD 錠 15mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（リバーロキサバンとして 15mg）健康成人男性に絶食単回経口投与（水なしで服用及び水で服用）して血漿中リバーロキサバン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について統計解析を行った結果、対数値の平均値の差の 90%信頼区間が 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<sup>12)</sup>。

薬物動態パラメータ（絶食・水なし投与）

|                             | 判定パラメータ                           |                 | 参考パラメータ      |                          |
|-----------------------------|-----------------------------------|-----------------|--------------|--------------------------|
|                             | AUC <sub>0→30</sub><br>(ng・hr/mL) | Cmax<br>(ng/mL) | Tmax<br>(hr) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) |
| リバーロキサバン OD 錠<br>15mg 「日医工」 | 2436±673                          | 337.67±117.45   | 2.77±1.03    | 8.75±3.59                |
| イグザレルト OD 錠 15mg            | 2475±686                          | 346.40±104.72   | 2.71±0.92    | 8.31±3.35                |

(1 錠投与, Mean±S.D., n=39)

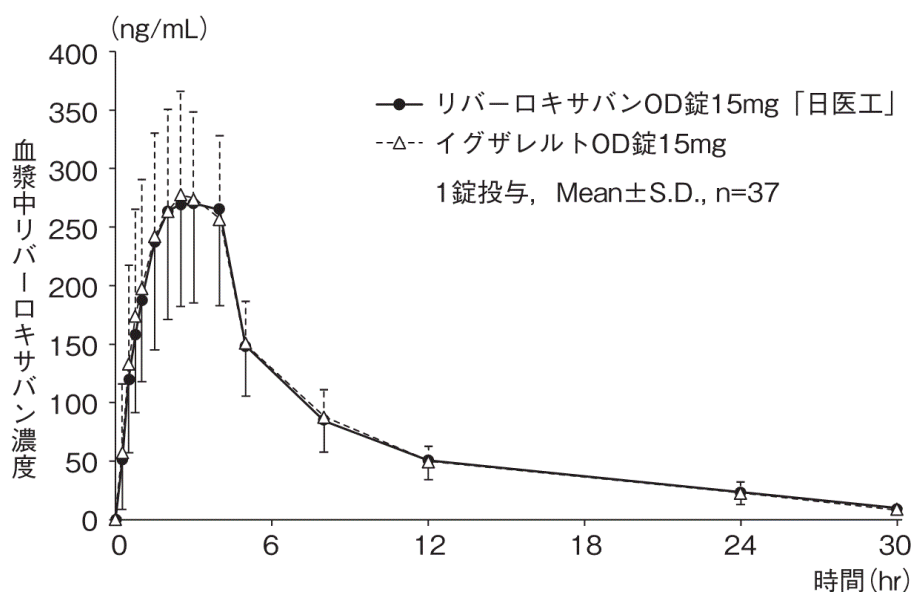


血漿中薬物濃度推移（絶食・水なし投与）

薬物動態パラメータ（絶食・水あり投与）

|                            | 判定パラメータ                           |                             | 参考パラメータ                  |                          |
|----------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                            | AUC <sub>0→30</sub><br>(ng・hr/mL) | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | T <sub>max</sub><br>(hr) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) |
| リバーロキサバン OD 錠<br>15mg「日医工」 | 2245±483                          | 318.57±80.49                | 2.59±1.04                | 8.24±4.33                |
| イグザレルト OD 錠 15mg           | 2251±472                          | 313.94±86.51                | 2.45±0.96                | 6.89±2.34                |

(1錠投与, Mean±S.D., n=37)



血漿中薬物濃度推移（絶食・水あり投与）

血漿中濃度並びに AUC、C<sub>max</sub> 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。

## 〈食後投与〉

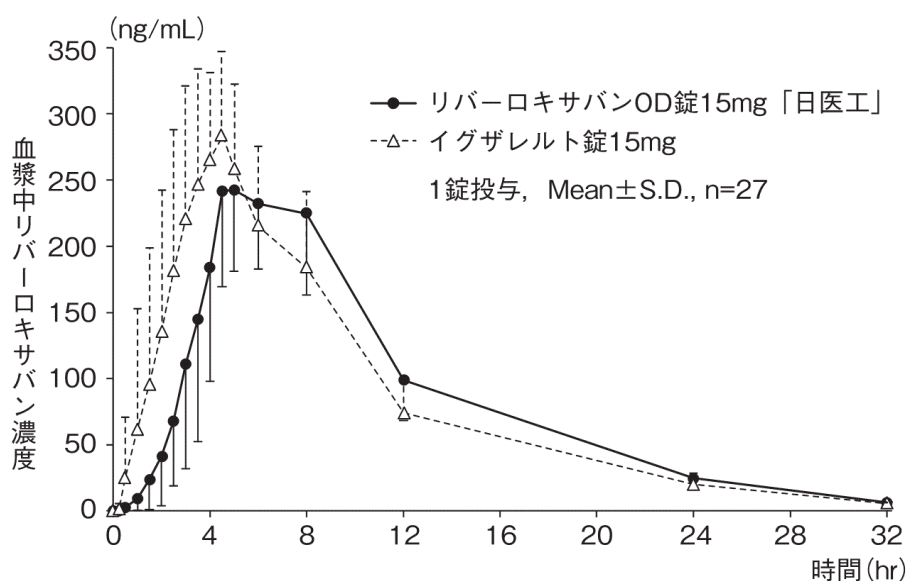
リバーロキサバン OD 錠 15mg「日医工」及びイグザレルト錠 15mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（リバーロキサバンとして 15mg）健康成人男性に食後単回経口投与（水なしで服用※及び水で服用）して血漿中リバーロキサバン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について統計解析を行った結果、対数値の平均値の差の 90%信頼区間が  $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ 、かつ、平均値の差が  $\log(0.90) \sim \log(1.11)$  の範囲内であることから、両剤の生物学的同等性が確認された<sup>13)</sup>。

（※水なし服用はリバーロキサバン OD 錠 15mg「日医工」のみで、イグザレルト錠 15mg は水で服用）

薬物動態パラメータ（食後・水なし投与）

|                            | 判定パラメータ                           |                 | 参考パラメータ      |                          |
|----------------------------|-----------------------------------|-----------------|--------------|--------------------------|
|                            | AUC <sub>0→32</sub><br>(ng・hr/mL) | Cmax<br>(ng/mL) | Tmax<br>(hr) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) |
| リバーロキサバン OD 錠<br>15mg「日医工」 | 2678±447                          | 293.40±42.29    | 5.54±1.59    | 5.02±0.65                |
| イグザレルト錠 15mg               | 2638±556                          | 323.36±49.73    | 3.67±0.98    | 5.18±0.87                |

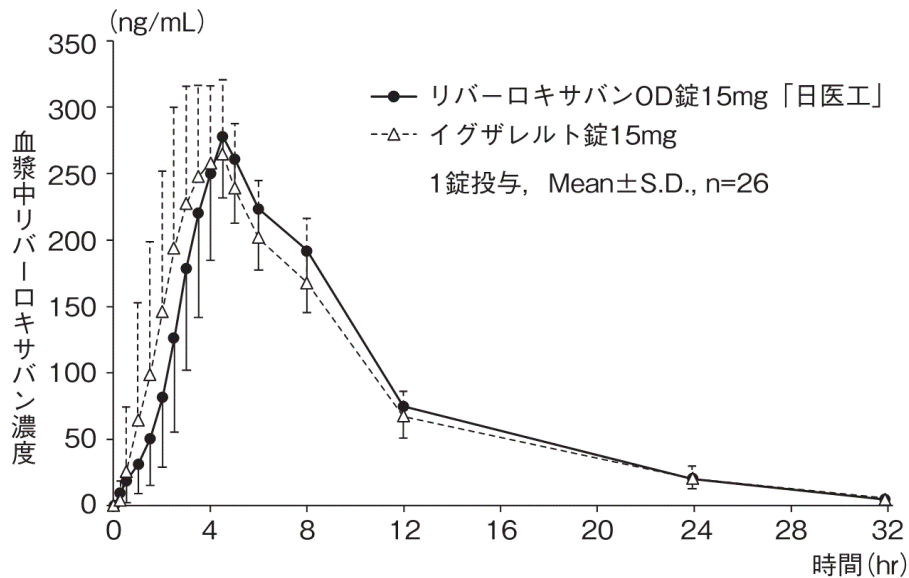
(1 錠投与, Mean±S.D., n=27)



薬物動態パラメータ（食後・水あり投与）

|                            | 判定パラメータ                           |                 | 参考パラメータ      |                          |
|----------------------------|-----------------------------------|-----------------|--------------|--------------------------|
|                            | AUC <sub>0→32</sub><br>(ng・hr/mL) | Cmax<br>(ng/mL) | Tmax<br>(hr) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) |
| リバーロキサバン OD 錠<br>15mg「日医工」 | 2539±474                          | 297.74±43.43    | 4.46±0.98    | 4.82±0.64                |
| イグザレルト錠 15mg               | 2506±413                          | 309.97±45.77    | 3.54±1.17    | 5.06±0.86                |

(1 錠投与, Mean±S.D., n=26)



血漿中薬物濃度推移（食後・水あり投与）

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

##### 16.2.2 食事の影響

①リバーロキサバン 20mg<sup>注)</sup> 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<sup>14)</sup>（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<sup>15)</sup>。

#### ２）併用薬の影響

##### 16.7.1 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<sup>16)</sup>（外国人データ）。[2.6、10.1 参照]

##### 16.7.2 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<sup>16)</sup>（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<sup>注)</sup> 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<sup>16)</sup>（外国人データ）。[10.2 参照]

注) 本剤の承認用法・用量は、15mg1 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、10mg1 日 1 回投与である。

### 16.7.3 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、C<sub>max</sub> は 1.4 倍上昇した<sup>16)</sup> (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 C<sub>max</sub> とともに 1.3 倍上昇した<sup>16)</sup> (外国人データ)。[10.2 参照]

### 16.7.4 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<sup>注)</sup> 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<sup>16)</sup> (外国人データ)。[10.2 参照]

### 16.7.5 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<sup>16)、17)</sup> (外国人データ)。[10.2 参照]

### 16.7.6 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<sup>16)</sup> (外国人データ)。[10.2 参照]

### 16.7.7 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<sup>16)</sup> (外国人データ)。[10.2 参照]

### 16.7.8 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<sup>16)</sup> (外国人データ)。[10.2 参照]

### 16.7.9 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<sup>16)、18)</sup>。[8.6、10.2 参照]

### 16.7.10 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<sup>16)</sup> (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**

該当資料なし

**(5) 分布容積**

**16.3.1 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 (Vss) は約 50L であった<sup>19)</sup> (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**

**16.2.1 バイオアベイラビリティ**

リバーロキサバン 5mg 及び 20mg<sup>注)</sup> 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<sup>20)</sup> (外国人データ)。

注) 本剤の承認用法・用量は、15mg1 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、10mg1 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**

(「Ⅷ. 6. (5) 妊婦」の項参照)

**(3) 乳汁への移行性**

(「Ⅷ. 6. (6) 授乳婦」の項参照)

**(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**

**16.3.2 タンパク結合率**

*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<sup>21)</sup>。

## 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。

### (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。[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<sup>19)</sup>。健康成人男子 4 例に [<sup>14</sup>C] 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<sup>23)、24)</sup> (外国人データ)。

## 8. トランスポーターに関する情報

*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<sup>22)</sup>。[10. 参照]

## 9. 透析等による除去率

(「Ⅷ. 10. 過量投与」の項参照)

## 10. 特定の背景を有する患者

### 16.6.1 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<sup>25)</sup> (外国人データ)。[2.11、7.1、7.2、9.2.1-9.2.3 参照]

### 16.6.2 肝障害患者

軽度の肝障害のある肝硬変患者 (Child-Pugh 分類 A 8 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 B 8 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<sup>26)</sup>。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]

（解説）

本剤を処方する前に、患者に鼻出血、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。

### 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、ポリコナゾール、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]

（解説）

2.2 本剤は、抗凝固作用により活動性の出血を助長するおそれがあることから禁忌とした。

2.3 血液凝固障害及び臨床的に問題となる出血リスクを伴う肝疾患を有する患者では出血の危険性が増大するおそれがあることから禁忌とした。

2.4 国外臨床薬理試験において、中等度肝障害を有する肝硬変患者（Child-Pugh B に分類）では、血漿中リバーロキサバン濃度が有意に上昇し（AUC で 2 倍以上）、出血リスクが増大する可能性が示唆されたことから禁忌とした。

2.5 胚・胎児発生に関する試験で、過剰な薬理作用の影響とみられる母体毒性に伴う子宮内出血、母動物に毒性があらわれる用量での総奇形発生率の増加（ウサギ）、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）が認められていること、妊娠ラットにおける薬物動態試験で本剤の胎盤通過性を示す所見が認められたことから、妊娠中の女性に本剤を投与した場合、動物試験で認められたような生殖毒性が出現する可能性は否定できない。

また、妊娠中の女性における本剤の使用経験はなく、有効性及び安全性は確立されていないことから禁忌とした。

- 2.6 国外臨床薬理試験において、CYP3A4 及び P-糖タンパクの両者に対する強力な阻害剤である、リトナビルを全身投与された被験者では、血漿中リバーロキサバン濃度が有意に上昇し（AUC で 2 倍以上）、出血リスクが増大する可能性が示唆されたことから禁忌とした。
- 2.8 成人を対象とした国外臨床薬理試験において、CYP3A4 及び P-糖タンパクの両者に対する強力な阻害剤であるケトコナゾールを全身投与された患者では、血漿中リバーロキサバン濃度が有意に上昇し（AUC で 2 倍以上）、出血リスクが増大する可能性が示唆されたことから禁忌とした。
- 2.10 急性細菌性心内膜炎の患者では、心臓弁においてフィブリン・血小板血栓と細菌集落による疣贅が形成され、形成された疣贅は脆弱ではがれやすいことから、塞栓症を合併することが多いとされている。本剤のような抗血栓作用を有する薬剤が、これらの患者に投与された場合、塞栓子となりうる疣贅が心内膜よりはく離し、塞栓症を発現するおそれがあることから禁忌とした。
- 2.11 腎不全（クレアチニンクリアランス 15mL/min 未満）の患者は、本剤の使用経験がないこと、他の抗凝固薬の投与を受ける透析患者も含まれることから禁忌とした。

### 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. 4. 用法及び用量に関連する注意」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することが望ましい。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** 間質性肺炎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。

（解説）

**8.1** 本剤投与による出血の危険性を評価する必要があるが、PT-INR はワルファリンのために標準化されたものであり、aPTT は本剤の血漿中濃度との関係が緩やかであり感度が高くない。したがって、これらの指標により本剤の抗凝固作用をモニタリングすることは推奨されないため、投与開始後、出血性合併症の徴候を注意深く観察することが重要である。

**8.2** 本剤投与により、抗凝固作用により出血の危険性が増大し、組織及び臓器からの顕性又は不顕性の出血が起こるおそれがあるため、必要に応じて血算等の検査を実施し、急激なヘモグロビン値又は血圧の低下が認められた場合には、適切な処置を行うことが重要である。

**8.3** NVAF 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験で、鼻出血、肉眼的血尿、歯肉出血、上部消化管出血及び眼内/網膜出血が、本剤群においてワルファリン群よりも高い発現頻度で認められた。出血の重篤化や出血性合併症の更なる発現を未然に防止するために、適切な処置を早期に行うことが重要である。本剤を処方する前に、患者に出血やそ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。

**8.5** 本剤投与中の NVAF 患者が手術又は侵襲的処置を受ける場合、抗凝固作用により出血が助長されるおそれがあるため、本剤の最終投与後 24 時間以上が経過し、抗凝固作用が減弱した後に外科的処置を行うべきである。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、処置の緊急性と出血リスクを評価し、処置方法を判断することが重要となる。また、手術や侵襲的処置に伴う休薬により、血栓塞栓症の発症リスクが高まるおそれもあることから、患者の状態に問題がなく出血がないことを確認の上、本剤の投与を可及的速やかに再開することが必要である。

**8.6 1)** NVAF 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、ワルファリンの前治療に引き続き、本剤群に割付けられた患者では治験薬開始初期における安全性主要評価項目（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）の発現率が高かった。ワルファリンから本剤への移行時には、過剰な抗凝固作用による出血リスク、及び抗凝固作用の不足による血栓塞栓症の発症リスクが懸念されることから、切り替えに際しては、必要性を慎重に判断し、切り替えに伴う出血及び血栓塞栓症の発現を避けるために、PT-INR 等、血液凝固能検査を頻回に実施し、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が必要となる。

- 2) ヘパリン等の注射剤の抗凝固剤から本剤に切り替える場合、NVAF の成人患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験に規定している管理手法を参考に、「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」と注意喚起することとした。
- 3) NVAF 患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験の本剤投与群において、本剤投与期間終了後にワルファリンを開始することとしたが、切り替え時に抗凝固作用が不十分で、目標 PT-INR が治療域の下限を下回る患者がみられ、その中には血栓塞栓性事象が発現した症例も含まれていた。このため、本剤からワルファリンに切り替える場合、抗凝固作用が維持されるようにするため、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本剤とワルファリンを併用すること。なお、本剤の投与中止後 24 時間を経過するまでは、本剤の抗凝固作用が PT-INR に影響するために、ワルファリンの抗凝固作用が正確に反映されないことから、注意喚起することとした。
- 4) 本剤から注射用抗凝固剤に切り替える方法として、NVAF 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験では、待機的侵襲処置前（約 2 日）の治験薬（本剤又は本剤のプラセボ）を中止し、必要な場合、手術の 2 日前より低用量の未分画ヘパリン（5000 単位を少なくとも 1 日 2 回皮下注射）の予防的投与を開始するとの規定を参考に注意喚起することとした。

8.7 間質性肺疾患の治療については専門医と相談すること。

8.8 患者が本剤の服用を忘れた場合には血栓塞栓症の発症リスクが高まるが、その場合でも一度に 2 回分を服用してしまうと出血リスクが高まる。また、服用を忘れたことに気付いて、すぐに服用し、次回の服用との間隔が短くなった場合にも出血リスクの上昇が危惧されることから、予め患者に指導すること。

8.9 アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）が、「直接作用型第 Xa 因子阻害剤（アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバントシル酸塩水和物）投与中の患者における、生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時の抗凝固作用の中和」の効能又は効果で承認されていることから、このような出血が生じ、本剤の抗凝固作用の中和を必要とする場合には、中和剤の電子添文を確認することとした。

## 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。

(解説)

9.1.1 本剤の薬理作用（抗凝固作用）により、組織及び臓器からの顕性又は不顕性の出血が起こるおそれがある。また、止血障害又は凝固障害のある患者では、本剤の投与により出血が助長されるおそれがあるので、“出血リスクが高い患者”への投与の適否は、治療上の有益性及び出血の危険性を評価したうえで、慎重に判断する必要がある。

9.1.2 NVAF 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、体重が 50kg 以下の部分集団の安全性主要評価項目の発現率は、体重 50kg を超える部分集団の発現率に比べ高値であった。さらに本剤群の 50kg 以下の部分集団の安全性主要評価項目の発現率はワルファリン群と比較しても高値を示した。なお、特定の体重をわずかに上回る、あるいは下回ること、出血の危険性が著しく変わるとは考えられないため、判断基準となる特定の体重をカットオフ値として記載していない。

9.1.3 潰瘍性消化管障害のある患者に本剤が投与された場合、本剤の抗凝固作用により消化管出血の危険性が増大するおそれがあるため、潰瘍性消化管障害に対する適切な予防に配慮することが重要である。

## (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。クレアチニンクリアランス 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、出血の危険性が増大することがある。[7.1、16.6.1 参照]

(解説)

9.2.2、9.2.3 成人を対象とした国外臨床薬理試験では、クレアチニンクリアランスが 30～49mL/min の中等度腎障害及びクレアチニンクリアランスが 15～29mL/min の重度腎障害患者に本剤を投与した場合、クレアチニンクリアランスが 80mL/min 以上の正常腎機能又はクレアチニンクリアランス 50～79mL/min の軽度腎障害患者と比較して、曝露量及び薬力学的効果（抗凝固作用）の増強が認められた。したがって、中等度以上の腎障害患者には、本剤の投与を慎重に判断する必要がある。

## (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。出血の危険性が増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、出血の危険性が増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）<sup>27)</sup>、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）<sup>28)</sup>、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）<sup>29)</sup> 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<sup>30)</sup>。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。

（解説）

9.7 NVAF 患者では、小児等に対する使用経験がないため、安全性が確立していない。

## （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<br>ア、カレトラ、パキロビッド）<br>アタザナビル（レイアタツ）<br>ダルナビル（プリジスタ、プリジス<br>タナイーブ）<br>ホスアンプレナビル（レクシヴァ）<br>[2.6、16.7.1 参照]   | 本剤の血中濃度が上昇し、抗<br>凝固作用が増強されることに<br>より、出血の危険性が増大す<br>るおそれがある。 | CYP3A4 の強力な阻害及び P-糖<br>タンパクの阻害によりクリアラ<br>ンスが減少する。 |
| コビシスタットを含有する製剤（ゲ<br>ンボイヤ、プレジコビックス、シム<br>ツーザ）<br>[2.7 参照]                                                                   |                                                             | CYP3A4 の強力な阻害によりク<br>リアランスが減少する。                  |
| 以下の経口又は注射剤<br>イトラコナゾール（イトリゾール）<br>ポサコナゾール（ノクサフィル）<br>ボリコナゾール（ブイフェンド）<br>ミコナゾール（フロリード）<br>ケトコナゾール（国内未発売）<br>[2.8、16.7.2 参照] |                                                             | CYP3A4 の強力な阻害及び P-糖<br>タンパクの阻害によりクリアラ<br>ンスが減少する。 |
| エンシトレルビル（ゾコーバ）<br>[2.9 参照]                                                                                                 |                                                             |                                                   |

（解説）

成人の国外臨床薬理試験において、CYP3A4 の強力な阻害及び P-糖タンパクの阻害剤であるリトナビル、及びケトコナゾールを全身投与された被験者では、血漿中リバーロキサバン濃度が有意に上昇し（AUC で 2 倍以上）、出血リスクが増大する可能性が示唆された。また、CYP3A4 に対する強力な阻害剤であるコビシスタットを含有する製剤との併用により、本剤の血中濃度が上昇し、出血リスクが増大するおそれがあることから、「併用禁忌」の項に記載した。

## (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<br>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<br>[16.7.5、16.7.9 参照]                                   | 出血の危険性が增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<br>抗血小板剤<br>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<br>非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤<br>ナプロキセン、ジクロフェナクナトリウム等<br>[8.4、16.7.6-16.7.8 参照] | 出血の危険性が增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。                     |
| 選択的セロトニン再取り込み阻害剤<br>セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤                                                                                  | 出血の危険性が增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。                                                          |                                                          |
| 血栓溶解剤<br>ウロキナーゼ、t-PA 製剤（アルテプラゼ等）                                                                                            |                                                                                               | 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<br>ホスフルコナゾール<br>[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<br>エリスロマイシン<br>[16.7.3 参照]                                                                                        |                                                                                               | 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<br>[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。 |
| フェニトイン<br>カルバマゼピン<br>フェノバルビタール<br>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。             |

(解説)

ヘパリン製剤等の抗凝固剤、血小板凝集抑制作用を有する薬剤、血栓溶解剤は、両剤若しくは本剤の抗凝固作用が相加的に増強されることから、注意を促すこととした。特に、アスピリン、クロピドグレル硫酸塩及びチクロピジン塩酸塩等の抗血小板剤との併用については、出血リスクが高まることを踏まえ、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断する必要がある。

CYP3A4 誘導薬であるリファンピシンと併用した場合には、本剤の AUC が約 50%低下し、それに伴い、抗凝固作用も減弱したことが報告されており、併用する場合には、本剤のクリアランスが増加し、薬効が低下するため注意する必要がある。

フェニトイン等の CYP3A4 を強力に誘導する薬剤との併用投与試験は実施されていないが、各薬剤との相互作用による本剤の薬効低下が推測されることから、注意を喚起した。

## 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<sup>31)、32)</sup>。

(解説)

11.1.1 「出血」については、成人を対象とした国内外第Ⅲ相試験で、評価項目判定委員会により「重大な出血」と判定された事象が多かった出血、医学的に重大と考えられる出血を記載した。「出血」には、重篤な、ときには致死的な転帰を辿る可能性がある事象もあるため、本剤の投与開始後、出血性合併症の徴候も含め、異常の有無を注意深く観察すべきと考え、処置方法及び出血性合併症を記載した。

- 11.1.2 これまでに実施された成人を対象とした前臨床試験及び臨床試験による検討からは、本剤投与による肝機能障害の発現に関して特別な機序を示唆する所見は得られていない。しかしながら、本剤の臨床試験において、ALT等の肝酵素上昇、ビリルビン上昇及び黄疸が報告されていることから、本剤を患者の肝機能に対する観察を十分に行った上で投与し、異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11.1.3 国内での成人患者への使用において、販売開始以後、本剤服用開始後に間質性肺炎があらわれた症例が報告されており、中には死亡に至った症例も含まれていた。自発報告であるため、頻度不明であるが、本剤投与中に観察を十分に行い、咳嗽、息切れ、呼吸困難、発熱、肺音など異常が認められた場合は、本剤を中止し、間質性肺炎の可能性を注意して適切な処置を行うこととした。
- 11.1.4 成人を対象とした国外第Ⅲ相試験の本剤投与群における血小板減少関連事象の発現頻度は、NVAF患者で0.49%であり、国内第Ⅰ～Ⅲ相試験では、重篤な血小板減少症の報告はなかった。しかしながら、国内において、販売開始以後、本剤との因果関係を否定できない重篤な血小板減少の報告が集積されたため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこととした。
- 11.1.5 経口抗凝固薬投与後に起こる急性腎障害のひとつとして、抗凝固薬関連腎症（Anticoagulant-related nephropathy、ARN）が知られており、海外においては経口抗凝固薬の添付文書にARNを追記する措置が行われた。国内においても、経口抗凝固薬について、急性腎障害又はARNとの因果関係が否定できない症例が集積したことから、注意喚起することとした。なお、ARNの判断基準等は国内外のガイドライン等で確立していないため、本項には「急性腎障害」をARNの特徴的な所見と共に記載した<sup>31)、32)</sup>。

## （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、ALP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、次回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。

（解説）

出血の管理方法の 1 つとして、適宜、次回の投与を延期するか、投与を中止することとしたが、臨床試験における本剤の半減期は、若年（20～45 歳）の被験者では 5～9 時間、高齢（≥75 歳）の被験者では 11～13 時間であるため、本剤の消失半減期は 5～13 時間と記載した。

## 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。

(解説)

14.1.3 脳卒中発症後等で臥位状態の患者が投与対象に含まれることを考慮し、臥位で服用する際の注意を記載した。

## 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  $\beta 2$  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<sup>33)</sup>。

**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。

(解説)

15.1.1 海外で実施された抗リン脂質抗体症候群 (APS) の中で特に血栓症再発のリスクが高い、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  $\beta 2$  グリコプロテイン I 抗体）のいずれもが陽性 (triple positive) である患者を対象に、本剤とワルファリンの有効性及び安全性を検討する医師主導の無作為化非盲検試験において、ワルファリン群 (0/61 例) と比較して、本剤群 (7/59 例) で血栓塞栓性イベントの再発割合が高いことが報告された<sup>33)</sup>。この報告を受けて、その他の公表論文、本剤の第Ⅲ相試験、自発症例報告データを分析した結果、抗リン脂質抗体を有する一般的な集団では血栓塞栓性イベントのリスクの増加は示されなかったが、triple positive の APS 患者では、血栓塞栓性イベントのリスクが高まると考えられたため、当該試験結果をその他の注意として記載した。

15.1.2 海外で実施された経カテーテル的大動脈弁置換術 (TAVR) 後 1～7 日後の患者を対象に、本剤をベースとした治療と抗血小板薬をベースとした治療を比較検討する試験において、本剤群では抗血小板薬群よりも全死亡及び血栓塞栓イベントが多く認められた。TAVR 後の血栓症予防は適応外であるが、重要な情報として当該試験結果をその他の注意として記載した。

### (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」の項参照)

#### **(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「日医工」<br>リバーロキサバン OD 錠 15mg「日医工」 | 処方箋医薬品 <sup>注)</sup><br>注) 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                                           | なし                                             |

### 2. 有効期間

3 年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意点

設定されていない

### 5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：無

くすりのしおり：有

その他の患者向け資料：有（「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照）

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：イグザレルト錠 2.5mg/10mg/15mg、イグザレルト OD 錠 10mg/15mg

### 7. 国際誕生年月日

不明

### 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<br>OD 錠 10mg「日医<br>工」 | 2024 年<br>8 月 15 日 | 30600AMX00201000 | 2024 年<br>12 月 6 日 | 2024 年<br>12 月 6 日 |
| リバーロキサバン<br>OD 錠 15mg「日医<br>工」 | 2024 年<br>8 月 15 日 | 30600AMX00202000 | 2024 年<br>12 月 6 日 | 2024 年<br>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<br>収載医薬品コード | 個別医薬品コード<br>(YJ コード) | HOT (9 桁) 番号 | レセプト電算処理<br>システム用コード |
|--------------------------------|-----------------------|----------------------|--------------|----------------------|
| リバーロキサバン<br>OD 錠 10mg「日医<br>工」 | 3339003F3078          | 3339003F3078         | 129760701    | 622976001            |
| リバーロキサバン<br>OD 錠 15mg「日医<br>工」 | 3339003F4074          | 3339003F4074         | 129761401    | 622976101            |

**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。

## X I. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 社内資料：安定性試験
- 2) 社内資料：溶出試験
- 3) 社内資料：落下耐久性試験
- 4) 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）
- 5) 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）
- 6) Perzborn E., et al. : J. Thromb. Haemost. 2005 ; 3 : 514-521 (PMID : 15748242)
- 7) Biemond B. J., et al. : Thromb. Haemost. 2007 ; 97 : 471-477 (PMID : 17334516)
- 8) 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）
- 9) 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）
- 10) 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）
- 11) 社内資料：生物学的同等性試験（絶食単回投与：OD 錠 10mg）
- 12) 社内資料：生物学的同等性試験（絶食単回投与：OD 錠 15mg）
- 13) 社内資料：生物学的同等性試験（食後単回投与：OD 錠 15mg）
- 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 2.7.6.1）
- 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 (PMID : 19196845)
- 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 (PMID : 30420420)
- 32) Zakrocka I., et al. : Adv. Clin. Exp. Med. 2022 ; 31 : 165-173 (PMID : 35212199)

33) Pengo V., et al. : Blood. 2018 ; 132 : 1365-1371 (PMID : 30002145)

## **2. その他の参考文献**

該当資料なし

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

| 効能又は効果                             | 用法及び用量                                                                         |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| 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 | 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10mg1日1回に減量する。 |

<DailyMed (USA)、2024 年 9 月検索>

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 国 名                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 米国                                                    |
| 会社名                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Janssen Pharmaceuticals, Inc.                         |
| 販売名                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | XARELTO                                               |
| 剤形・規格                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Tablet 2.5mg/10mg/15mg/20mg<br>Oral Suspension 1mg/mL |
| <b>INDICATIONS AND USAGE</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                       |
| <b>1.1 Reduction of Risk of Stroke and Systemic Embolism in Nonvalvular Atrial Fibrillation</b>                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                       |
| XARELTO is indicated to reduce the risk of stroke and systemic embolism in adult patients with nonvalvular atrial fibrillation.                                                                                                                                                                                                                                           |                                                       |
| There are limited data on the relative effectiveness of XARELTO and warfarin in reducing the risk of stroke and systemic embolism when warfarin therapy is well-controlled.                                                                                                                                                                                               |                                                       |
| <b>1.2 Treatment of Deep Vein Thrombosis</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                       |
| XARELTO is indicated for the treatment of deep vein thrombosis (DVT).                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                       |
| <b>1.3 Treatment of Pulmonary Embolism</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                       |
| XARELTO is indicated for the treatment of pulmonary embolism (PE).                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                       |
| <b>1.4 Reduction in the Risk of Recurrence of Deep Vein Thrombosis and/or Pulmonary Embolism</b>                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                       |
| XARELTO is indicated for the reduction in the risk of recurrence of DVT and/or PE in adult patients at continued risk for recurrent DVT and/or PE after completion of initial treatment lasting at least 6 months.                                                                                                                                                        |                                                       |
| <b>1.5 Prophylaxis of Deep Vein Thrombosis Following Hip or Knee Replacement Surgery</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                       |
| XARELTO is indicated for the prophylaxis of DVT, which may lead to PE in adult patients undergoing knee or hip replacement surgery.                                                                                                                                                                                                                                       |                                                       |
| <b>1.6 Prophylaxis of Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Patients at Risk for Thromboembolic Complications Not at High Risk of Bleeding</b>                                                                                                                                                                                                                    |                                                       |
| XARELTO is indicated for the prophylaxis of venous thromboembolism (VTE) and VTE related death during hospitalization and post hospital discharge in adult patients admitted for an acute medical illness who are at risk for thromboembolic complications due to moderate or severe restricted mobility and other risk factors for VTE and not at high risk of bleeding. |                                                       |
| <b>1.7 Reduction of Risk of Major Cardiovascular Events in Patients with Coronary Artery Disease (CAD)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                       |
| XARELTO, in combination with aspirin, is indicated to reduce the risk of major cardiovascular events (cardiovascular death, myocardial infarction, and stroke) in adult patients with coronary artery disease.                                                                                                                                                            |                                                       |

### 1.8 Reduction of Risk of Major Thrombotic Vascular Events in Patients with Peripheral Artery Disease (PAD), Including Patients after Lower Extremity Revascularization due to Symptomatic PAD

XARELTO, in combination with aspirin, is indicated to reduce the risk of major thrombotic vascular events (myocardial infarction, ischemic stroke, acute limb ischemia, and major amputation of a vascular etiology) in adult patients with PAD, including patients who have recently undergone a lower extremity revascularization procedure due to symptomatic PAD.

### 1.9 Treatment of Venous Thromboembolism and Reduction in Risk of Recurrent Venous Thromboembolism in Pediatric Patients

XARELTO is indicated for the treatment of venous thromboembolism (VTE) and the reduction in the risk of recurrent VTE in pediatric patients from birth to less than 18 years after at least 5 days of initial parenteral anticoagulant treatment.

### 1.10 Thromboprophylaxis in Pediatric Patients with Congenital Heart Disease after the Fontan Procedure

XARELTO is indicated for thromboprophylaxis in pediatric patients aged 2 years and older with congenital heart disease who have undergone the Fontan procedure.

## DOSAGE AND ADMINISTRATION

### 2.1 Recommended Dosage in Adults

**Table 1: Recommended Dosage in Adults**

| Indication                                                                                                               | Renal Considerations *                  | Dosage                                                                                                        | Food/Timing                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Reduction in Risk of Stroke in Nonvalvular Atrial Fibrillation                                                           | CrCl >50 mL/min                         | 20 mg once daily                                                                                              | Take with evening meal                    |
|                                                                                                                          | CrCl ≤50 mL/min ‡                       | 15 mg once daily                                                                                              | Take with evening meal                    |
| Treatment of DVT and/or PE                                                                                               | CrCl ≥15 mL/min ‡                       | 15 mg <u>twice daily</u><br>▼ after 21 days,<br>transition to ▼<br>20 mg <u>once daily</u>                    | Take with food, at the same time each day |
|                                                                                                                          | CrCl <15 mL/min                         | Avoid Use                                                                                                     |                                           |
| Reduction in the Risk of Recurrence of DVT and/or PE in patients at continued risk for DVT and/or PE                     | CrCl ≥15 mL/min ‡                       | 10 mg once daily, after at least 6 months of standard anticoagulant treatment                                 | Take with or without food                 |
|                                                                                                                          | CrCl <15 mL/min                         | Avoid Use                                                                                                     |                                           |
| Prophylaxis of DVT Following:                                                                                            |                                         |                                                                                                               |                                           |
| • Hip Replacement Surgery§                                                                                               | CrCl ≥15 mL/min ‡                       | 10 mg once daily for 35 days, 6–10 hours after surgery once hemostasis has been established                   | Take with or without food                 |
|                                                                                                                          | CrCl <15 mL/min                         | Avoid Use                                                                                                     |                                           |
| • Knee Replacement Surgery§                                                                                              | CrCl ≥15 mL/min ‡                       | 10 mg once daily for 12 days, 6–10 hours after surgery once hemostasis has been established                   | Take with or without food                 |
|                                                                                                                          | CrCl <15 mL/min                         | Avoid Use                                                                                                     |                                           |
| Prophylaxis of VTE in Acutely Ill Medical Patients at Risk for Thromboembolic Complications Not at High Risk of Bleeding | CrCl ≥15 mL/min ‡                       | 10 mg once daily, in hospital and after hospital discharge, for a total recommended duration of 31 to 39 days | Take with or without food                 |
|                                                                                                                          | CrCl <15 mL/min                         | Avoid Use                                                                                                     |                                           |
| Reduction of Risk of Major Cardiovascular Events (CV Death, MI, and Stroke) in CAD                                       | No dose adjustment needed based on CrCl | 2.5 mg <u>twice daily</u> , plus aspirin (75–100 mg) once daily                                               | Take with or without food                 |

| Indication                                                                                                                                      | Renal Considerations *                  | Dosage                                                                                                                                                                                           | Food/Timing †             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Reduction of Risk of Major Thrombotic Vascular Events in PAD, Including Patients after Lower Extremity Revascularization due to Symptomatic PAD | No dose adjustment needed based on CrCl | 2.5 mg twice daily, plus aspirin (75–100 mg) once daily.<br>When starting therapy after a successful lower extremity revascularization procedure, initiate once hemostasis has been established. | Take with or without food |

\* Calculate CrCl based on actual weight.

† Patients with CrCl <30 mL/min were not studied, but administration of XARELTO is expected to result in serum concentrations of rivaroxaban similar to those in patients with moderate renal impairment (CrCl 30 to <50 mL/min)

§ See Dosage and Administration (2.4)

## 2.2 Recommended Dosage in Pediatric Patients

### Treatment of Venous Thromboembolism and Reduction in Risk of Recurrent Venous Thromboembolism in Pediatric Patients

**Table 2: Recommended Dosage in Pediatric Patients Birth to Less than 18 Years for Treatment of and Reduction in Risk of Recurrent VTE \*,†**

| Dosage Form                | Body Weight      | 1 mg XARELTO = 1 mL Suspension |                 |                 |                    |
|----------------------------|------------------|--------------------------------|-----------------|-----------------|--------------------|
|                            |                  | Dosage                         |                 |                 | Total Daily Dose ‡ |
|                            |                  | Once a Day §                   | 2 Times a Day § | 3 Times a Day § |                    |
| Oral Suspension Only       | 2.6 kg to 2.9 kg |                                |                 | 0.8 mg          | 2.4 mg             |
|                            | 3 kg to 3.9 kg   |                                |                 | 0.9 mg          | 2.7 mg             |
|                            | 4 kg to 4.9 kg   |                                |                 | 1.4 mg          | 4.2 mg             |
|                            | 5 kg to 6.9 kg   |                                |                 | 1.6 mg          | 4.8 mg             |
|                            | 7 kg to 7.9 kg   |                                |                 | 1.8 mg          | 5.4 mg             |
|                            | 8 kg to 8.9 kg   |                                |                 | 2.4 mg          | 7.2 mg             |
|                            | 9 kg to 9.9 kg   |                                |                 | 2.8 mg          | 8.4 mg             |
|                            | 10 kg to 11.9 kg |                                |                 | 3 mg            | 9 mg               |
| Oral Suspension or Tablets | 12 kg to 29.9 kg |                                | 5 mg            |                 | 10 mg              |
|                            | 30 kg to 49.9 kg | 15 mg                          |                 |                 | 15 mg              |
|                            | ≥50 kg           | 20 mg                          |                 |                 | 20 mg              |

\* Initiate XARELTO treatment following at least 5 days of initial parenteral anticoagulation therapy.

† Patients <6 months of age should meet the following criteria: at birth were at least 37 weeks of gestation, have had at least 10 days of oral feeding, and weigh ≥2.6 kg at the time of dosing.

‡ All doses should be taken with feeding or with food since exposures match that of 20 mg daily dose in adults.

§ Once a day: approximately 24 hours apart; 2 times a day: approximately 12 hours apart; 3 times a day: approximately 8 hours apart

Dosing of XARELTO was not studied and therefore dosing cannot be reliably determined in the following patient populations. Its use is therefore not recommended in children less than 6 months of age with any of the following:

- Less than 37 weeks of gestation at birth
- Less than 10 days of oral feeding
- Body weight of less than 2.6 kg.

To increase absorption, all doses should be taken with feeding or with food.

Monitor the child's weight and review the dose regularly, especially for children below 12 kg. This is to ensure a therapeutic dose is maintained.

*All pediatric patients (except <2 years old with catheter-related thrombosis):* Therapy with XARELTO should be continued for at least 3 months in children with thrombosis. Treatment can be extended up to 12 months when clinically necessary. The benefit of continued therapy beyond 3 months should be assessed on an individual basis taking into account the risk for recurrent thrombosis versus the potential risk of bleeding.

*Pediatric patients <2 years old with catheter-related thrombosis:* Therapy with XARELTO should be continued for at least 1 month in children less than 2 years old with catheter-related thrombosis. Treatment can be extended up to 3 months when clinically necessary. The benefit of continued therapy beyond 1 month should be assessed on an individual basis taking into account the risk for recurrent thrombosis versus the potential risk of bleeding.

#### Thromboprophylaxis in Pediatric Patients with Congenital Heart Disease after the Fontan Procedure

**Table 3: Recommended Dosage for Thromboprophylaxis in Pediatric Patients with Congenital Heart Disease**

| Dosage Form                | Body Weight      | 1 mg XARELTO = 1 mL Suspension |                 |                    |
|----------------------------|------------------|--------------------------------|-----------------|--------------------|
|                            |                  | Dosage                         |                 | Total Daily Dose * |
|                            |                  | Once a Day †                   | 2 Times a Day † |                    |
| Oral Suspension Only       | 7 kg to 7.9 kg   |                                | 1.1 mg          | 2.2 mg             |
|                            | 8 kg to 9.9 kg   |                                | 1.6 mg          | 3.2 mg             |
|                            | 10 kg to 11.9 kg |                                | 1.7 mg          | 3.4 mg             |
|                            | 12 kg to 19.9 kg |                                | 2 mg            | 4 mg               |
|                            | 20 kg to 29.9 kg |                                | 2.5 mg          | 5 mg               |
|                            | 30 kg to 49.9 kg | 7.5 mg                         |                 | 7.5 mg             |
| Oral Suspension or Tablets | ≥50 kg           | 10 mg                          |                 | 10 mg              |

\* All doses can be taken with or without food since exposures match that of 10 mg daily dose in adults.

† Once a day: approximately 24 hours apart; 2 times a day: approximately 12 hours apart.

#### Administration in Pediatric Patients

##### *Food Effect:*

For the treatment of VTE in children, the dose should be taken with food to increase absorption.

For thromboprophylaxis after Fontan procedure, the dose can be taken with or without food.

*Vomit or Spit up:* If the patient vomits or spits up the dose within 30 minutes after receiving the dose, a new dose should be given. However, if the patient vomits more than 30 minutes after the dose is taken, the dose should not be re-administered and the next dose should be taken as scheduled. If the patient vomits or spits up the dose repeatedly, the caregiver should contact the child's doctor right away.

*Tablets:* XARELTO tablet must not be split in an attempt to provide a fraction of a tablet dose.

For children unable to swallow 10, 15, or 20 mg whole tablets, XARELTO oral suspension should be used. XARELTO 2.5 mg tablets are not recommended for use in pediatric patients .

#### Use in Renal Impairment in Pediatric Patients

#### *Patients 1 Year of Age or Older*

- Mild renal impairment (eGFR: 50 to  $\leq$  80 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>): No dose adjustment is required.
- Moderate or severe renal impairment (eGFR:  $<50$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>): avoid use, as limited clinical data are available.

Estimated glomerular filtration rate (eGFR) can be done using the updated Schwartz formula, eGFR (Schwartz) =  $(0.413 \times \text{height in cm}) / \text{serum creatinine in mg/dL}$ , if serum creatinine (SCr) is measured by an enzymatic creatinine method that has been calibrated to be traceable to isotope dilution mass spectrometry (IDMS).

If SCr is measured with routine methods that have not been recalibrated to be traceable to IDMS (e.g., the traditional Jaffé reaction), the eGFR should be obtained from the original Schwartz formula:  $\text{eGFR (mL/min/1.73 m}^2) = k * \text{height (cm)} / \text{SCr (mg/dL)}$ , where k is proportionality constant:

- k = 0.55 in children 1 year to 13 years
- k = 0.55 in girls  $> 13$  and  $< 18$  years
- k = 0.70 in boys  $> 13$  and  $< 18$  years

#### *Patients Less than 1 Year of Age*

Determine renal function using serum creatinine. Avoid use of XARELTO in pediatric patients younger than 1 year with serum creatinine results above 97.5<sup>th</sup> percentile, as no clinical data are available.

**Table 4: Reference Values of Serum Creatinine in Pediatric Patients  $<1$  Year of Age**

| Age         | 97.5 <sup>th</sup> Percentile of Creatinine (mg/dL) | 97.5 <sup>th</sup> Percentile of Creatinine ( $\mu\text{mol/L}$ ) |
|-------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Week 2      | 0.52                                                | 46                                                                |
| Week 3      | 0.46                                                | 41                                                                |
| Week 4      | 0.42                                                | 37                                                                |
| Month 2     | 0.37                                                | 33                                                                |
| Month 3     | 0.34                                                | 30                                                                |
| Month 4–6   | 0.34                                                | 30                                                                |
| Month 7–9   | 0.34                                                | 30                                                                |
| Month 10–12 | 0.36                                                | 32                                                                |

### **2.3 Switching to and from XARELTO**

*Switching from Warfarin to XARELTO* - When switching patients from warfarin to XARELTO, discontinue warfarin and start XARELTO as soon as the International Normalized Ratio (INR) is below 3.0 in adults and below 2.5 in pediatric patients to avoid periods of inadequate anticoagulation.

*Switching from XARELTO to Warfarin* –

- Adults:

No clinical trial data are available to guide converting patients from XARELTO to warfarin. XARELTO affects INR, so INR measurements made during coadministration with warfarin may not be useful for determining the appropriate dose of warfarin. One approach is to discontinue XARELTO and begin both a parenteral anticoagulant and warfarin at the time the next dose of XARELTO would have been taken.

- Pediatric Patients:

To ensure adequate anticoagulation during the transition from XARELTO to warfarin, continue XARELTO for at least 2 days after the first dose of warfarin. After 2 days of co-administration, an INR should be obtained prior to the next scheduled dose of XARELTO. Co-administration of XARELTO and warfarin is advised to continue until the INR is  $\geq 2.0$ .

Once XARELTO is discontinued, INR testing may be done reliably 24 hours after the last dose.

*Switching from XARELTO to Anticoagulants other than Warfarin* - For adult and pediatric patients currently taking XARELTO and transitioning to an anticoagulant with rapid onset, discontinue XARELTO and give the first dose of the other anticoagulant (oral or parenteral) at the time that the next XARELTO dose would have been taken.

*Switching from Anticoagulants other than Warfarin to XARELTO* - For adult and pediatric patients currently receiving an anticoagulant other than warfarin, start XARELTO 0 to 2 hours prior to the next scheduled administration of the drug (e.g., low molecular weight heparin or non-warfarin oral anticoagulant) and omit administration of the other anticoagulant. For unfractionated heparin being administered by continuous infusion, stop the infusion and start XARELTO at the same time.

## **2.4 Discontinuation for Surgery and other Interventions**

If anticoagulation must be discontinued to reduce the risk of bleeding with surgical or other procedures, XARELTO should be stopped at least 24 hours before the procedure to reduce the risk of bleeding. In deciding whether a procedure should be delayed until 24 hours after the last dose of XARELTO, the increased risk of bleeding should be weighed against the urgency of intervention. XARELTO should be restarted after the surgical or other procedures as soon as adequate hemostasis has been established, noting that the time to onset of therapeutic effect is short. If oral medication cannot be taken during or after surgical intervention, consider administering a parenteral anticoagulant.

## **2.5 Missed Dose**

### Adults

- For patients receiving 2.5 mg twice daily: if a dose is missed, the patient should take a single 2.5 mg XARELTO dose as recommended at the next scheduled time.
- For patients receiving 15 mg twice daily: The patient should take XARELTO immediately to ensure intake of 30 mg XARELTO per day. Two 15 mg tablets may be taken at once.
- For patients receiving 20 mg, 15 mg or 10 mg once daily: The patient should take the missed XARELTO dose immediately. The dose should not be doubled within the same day to make up for a missed dose.

### Pediatric Patients

- If XARELTO is taken once a day, the patient should take the missed dose as soon as possible once it is noticed, but only on the same day. If this is not possible, the patient should skip the dose and continue with the next dose as prescribed. The patient should not take two doses to make up for a missed dose.
- If XARELTO is taken two times a day, the patient should take the missed morning dose as soon as possible once it is noticed. A missed morning dose may be taken together with the evening dose. A missed evening dose can only be taken in the same evening.
- If XARELTO is taken three times a day, if a dose is missed, the patient should skip the missed dose and go back to the regular dosing schedule at the usual time without compensating for the missed dose.

On the following day, the patient should continue with their regular regimen.

## 2.6 Administration Options

For adult patients who are unable to swallow whole tablets, XARELTO tablets (all strengths) may be crushed and mixed with applesauce immediately prior to use and administered orally. After the administration of a crushed XARELTO 15 mg or 20 mg tablet, the dose should be immediately followed by food. Administration with food is not required for the 2.5 mg or 10 mg tablets .

*Administration of XARELTO tablets via nasogastric (NG) tube or gastric feeding tube:* After confirming gastric placement of the tube, XARELTO tablets (all strengths) may be crushed and suspended in 50 mL of water and administered via an NG tube or gastric feeding tube. Since rivaroxaban absorption is dependent on the site of drug release, avoid administration of XARELTO distal to the stomach which can result in reduced absorption and thereby, reduced drug exposure. After the administration of a crushed XARELTO 15 mg or 20 mg tablet, the dose should then be immediately followed by enteral feeding. Enteral feeding is not required following administration of the 2.5 mg or 10 mg tablets .

Crushed XARELTO tablets (all strengths) are stable in water and in applesauce for up to 4 hours. An in vitro compatibility study indicated that there is no adsorption of rivaroxaban from a water suspension of a crushed XARELTO tablet to PVC or silicone nasogastric (NG) tubing.

*Administration of XARELTO suspension via NG tube or gastric feeding tube:* XARELTO oral suspension may be given through NG or gastric feeding tube. After the administration, flush the feeding tube with water.

For the treatment or reduction in risk of recurrent VTE in pediatric patients, the dose should then be immediately followed by enteral feeding to increase absorption. For the thromboprophylaxis in pediatric patients with congenital heart disease who have undergone the Fontan procedure, the dose does not require to be followed by enteral feeding.

An in vitro compatibility study indicated that XARELTO suspension can be used with PVC, polyurethane or silicone NG tubing.

## 2.7 Preparation Instructions for Pharmacy of XARELTO for Oral Suspension

Do not add flavor as product is already flavored (sweet and creamy).

Reconstitute before dispensing:

- Tap the bottle until all granules flow freely.
- Add 150 mL of purified water for reconstitution.
- Shake for 60 seconds. Check that all granules are wetted and the suspension is uniform.
- Push the adaptor into bottleneck and recap bottle.
- The suspension must be used within 60 days.
- Write the "Discard after" date on the bottle and carton.

Dispensing Instructions:

- Dispense in the original bottle.
- Dispense the bottle upright with the syringes provided in the original carton.

Store reconstituted suspension at room temperature between 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions permitted between 15°C to 30°C (59°F to 86°F). Do not freeze.

It is recommended the pharmacist counsel the caregiver on proper use. Alert the patient or caregiver to read the Medication Guide and Instructions for Use.

## 2. 海外における臨床支援情報

### 妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意の項の記載とオーストラリア分類とは異なる。

（「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

|            | Drug Name   | Category |
|------------|-------------|----------|
| オーストラリアの分類 | rivaroxaban | C        |

（2021 年 4 月検索）

参考：分類の概要

オーストラリアの分類（An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy）

Category C：

Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

## 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

##### 粉砕物の安定性試験

##### 〈リバーロキサバン OD 錠 10mg「日医工」〉

粉砕物の安定性を 25℃・75%RH 及び 120 万 Lx・hr の保存条件で検討した結果、性状は白色の粉末であり、純度及び含量は規格内であった。

検体作成方法：試験製剤を乳鉢で粉砕した。

試験実施期間：2024/7/22～2024/10/25

#### ● 粉砕物 25℃・75%RH [遮光・開放]

(最小値～最大値)

| 試験項目<br>＜規格＞                   | ロット<br>番号 | 保存期間          |               |               |               |
|--------------------------------|-----------|---------------|---------------|---------------|---------------|
|                                |           | 開始時           | 1 ヶ月          | 2 ヶ月          | 3 ヶ月          |
| 性状 n=3                         | K00100    | 白色の粉末         | 白色の粉末         | 白色の粉末         | 白色の粉末         |
| 純度試験 (HPLC) n=3<br>＜※1＞        | K00100    | 適合            | 適合            | 適合            | 適合            |
| 含量 (%) ※2 n=3<br>＜95.0～105.0%＞ | K00100    | 100.11～100.64 | 100.58～100.73 | 100.91～101.31 | 100.20～100.94 |

※1：個々の類縁物質：0.2%以下 総類縁物質：0.5%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

#### ● 粉砕物 25℃・60%RH・曝光量 120 万 Lx・hr [D65 蛍光ランプ (4000Lx)・PP 製透明袋]

(最小値～最大値)

| 試験項目<br>＜規格＞                   | ロット<br>番号 | 総曝光量          |              |              |
|--------------------------------|-----------|---------------|--------------|--------------|
|                                |           | 開始時           | 60 万 Lx・hr   | 120 万 Lx・hr  |
| 性状 n=3                         | K00100    | 白色の粉末         | 白色の粉末        | 白色の粉末        |
| 純度試験 (HPLC) n=3<br>＜※1＞        | K00100    | 適合            | 適合           | 適合           |
| 含量 (%) ※2 n=3<br>＜95.0～105.0%＞ | K00100    | 100.11～100.64 | 98.94～100.49 | 99.83～100.27 |

※1：個々の類縁物質：0.2%以下 総類縁物質：0.5%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

〈リパーロキサバン OD 錠 15mg「日医工」〉

粉碎物の安定性を 25℃・75%RH 及び 120 万 Lx・hr の保存条件で検討した結果、性状は白色の粉末であり、純度及び含量は規格内であった。

検体作成方法：試験製剤を乳鉢で粉碎した。

試験実施期間：2024/7/22～2024/10/25

● 粉碎物 25℃・75%RH [遮光・開放]

(最小値～最大値)

| 試験項目<br>＜規格＞                   | ロット<br>番号 | 保存期間         |              |              |              |
|--------------------------------|-----------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|                                |           | 開始時          | 1 ヶ月         | 2 ヶ月         | 3 ヶ月         |
| 性状 n=3                         | K01100    | 白色の粉末        | 白色の粉末        | 白色の粉末        | 白色の粉末        |
| 純度試験 (HPLC) n=3<br>＜※1＞        | K01100    | 適合           | 適合           | 適合           | 適合           |
| 含量 (%) ※2 n=3<br>＜95.0～105.0%＞ | K01100    | 99.73～100.38 | 99.82～100.76 | 99.71～100.55 | 99.81～101.12 |

※1：個々の類縁物質：0.2%以下 総類縁物質：0.5%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

● 粉碎物 25℃・60%RH・曝光量 120 万 Lx・hr [D65 蛍光ランプ (4000Lx)・PP 製透明袋]

(最小値～最大値)

| 試験項目<br>＜規格＞                   | ロット<br>番号 | 総曝光量         |              |              |
|--------------------------------|-----------|--------------|--------------|--------------|
|                                |           | 開始時          | 60 万 Lx・hr   | 120 万 Lx・hr  |
| 性状 n=3                         | K01100    | 白色の粉末        | 白色の粉末        | 白色の粉末        |
| 純度試験 (HPLC) n=3<br>＜※1＞        | K01100    | 適合           | 適合           | 適合           |
| 含量 (%) ※2 n=3<br>＜95.0～105.0%＞ | K01100    | 99.73～100.38 | 99.55～100.35 | 99.16～100.17 |

※1：個々の類縁物質：0.2%以下 総類縁物質：0.5%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

## (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ通過性試験

### 〈リバーロキサバン OD 錠 10mg「日医工」〉

#### 1. 試験方法

##### [崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55℃の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

##### [通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2～3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐときのチューブ内の残存物の有無にて通過性を観察した。

試験実施期間：2023/12/19～2023/12/27

ロット番号：T22G07

#### 2. 試験結果

|                            | 崩壊懸濁試験         | 通過性試験          |
|----------------------------|----------------|----------------|
| リバーロキサバン OD 錠<br>10mg「日医工」 | 5 分以内に崩壊・懸濁した。 | 8Fr.チューブを通過した。 |

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施しました。

## 〈リバーロキサバン OD 錠 15mg「日医工」〉

### 1. 試験方法

#### [崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55℃の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

#### [通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2～3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐときのチューブ内の残存物の有無にて通過性を観察した。

試験実施期間：2023/12/19～2023/12/27

ロット番号：T22G08

### 2. 試験結果

|                            | 崩壊懸濁試験         | 通過性試験          |
|----------------------------|----------------|----------------|
| リバーロキサバン OD 錠<br>15mg「日医工」 | 5 分以内に崩壊・懸濁した。 | 8Fr.チューブを通過した。 |

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施しました。

## 2. その他の関連資料

### 患者向け小冊子

リバーロキサバン OD 錠「日医工」を服用される心房細動の患者さんへ  
(切り離し可能な「患者さんカード」付き)

リバーロキサバンOD錠「日医工」を服用される  
**心房細動**  
の患者さんへ

患者さんカード  
切り取って  
お使いください

抗凝固薬 リバーロキサバン  
を服用しています

お名前  
服用開始日 年 月 日  
医療機関名  
担当医師名  
電話番号

抗凝固薬 リバーロキサバン  
を服用しています

- 歯の治療や手術、内視鏡検査などの際に血が止まりにくくなる場合があります。
- 他の病院や診療科、歯科を受診するときは、このカードを提示してください。
- 新たにお薬を飲む場合は、医師、薬剤師に相談してください。

日医工株式会社