2026 年 11 月改訂（第 5 版）

日本標準商品分類番号
873339

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
処方箋医薬品[注)]
リバーロキサバン口腔内崩壊錠

リバーロキサバンOD錠10mg「TCK」
リバーロキサバンOD錠15mg「TCK」
RIVAROXABAN OD Tablets「TCK」

剤　　形	素錠（口腔内崩壊錠）	
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意―医師等の処方箋により使用すること）	
規格・含量	OD 錠 10mg：1 錠中にリバーロキサバンを 10mg 含有する。 OD 錠 15mg：1 錠中にリバーロキサバンを 15mg 含有する。	
一　般　名	和名：リバーロキサバン（JAN） 洋名：Rivaroxaban（JAN）	
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日	2024 年 8 月 15 日
	薬価基準収載年月日	2024 年 12 月 6 日
	販売開始年月日	2024 年 12 月 6 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元　辰巳化学株式会社 販売元　日本ケミファ株式会社	
医薬情報担当者の連絡先		
問い合わせ窓口	日本ケミファ株式会社　くすり相談室 TEL.0120-47-9321　03-3863-1225／FAX.03-3861-9567 受付時間：9:00～17:30（土日、祝日および当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.nc-medical.com/	

本 IF は 2026 年 10 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

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か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、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。

（2020 年 4 月改訂）

目　次

Ⅰ．　概要に関する項目 1
1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 1
3. 製品の製剤学的特性 1
4. 適正使用に関して周知すべき特性 1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 1
6. ＲＭＰの概要 2

Ⅱ．名称に関する項目 3
1. 販売名 3
2. 一般名 3
3. 構造式又は示性式 3
4. 分子式及び分子量 3
5. 化学名（命名法）又は本質 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 3

Ⅲ．有効成分に関する項目 4
1. 物理化学的性質 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性 4
3. 有効成分の確認試験法、定量法 4

Ⅳ．製剤に関する項目 5
1. 剤形 5
2. 製剤の組成 5
3. 添付溶解液の組成及び容量 5
4. 力価 5
5. 混入する可能性のある夾雑物 6
6. 製剤の各種条件下における安定性 6
7. 調製法及び溶解後の安定性 6
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 6
9. 溶出性 7
10. 容器・包装 13
11. 別途提供される資材類 13
12. その他 13

Ⅴ．治療に関する項目 14
1. 効能又は効果 14
2. 効能又は効果に関連する注意 14
3. 用法及び用量 14
4. 用法及び用量に関連する注意 14
5. 臨床成績 15

Ⅵ．薬効薬理に関する項目 23
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 23
2. 薬理作用 23

Ⅶ.薬物動態に関する項目 24
1. 血中濃度の推移 24
2. 薬物速度論的パラメータ 29
3. 母集団（ポピュレーション）解析 29
4. 吸収 29
5. 分布 29
6. 代謝 30
7. 排泄 30
8. トランスポーターに関する情報 30
9. 透析等による除去率 30
10. 特定の背景を有する患者 30
11. その他 31

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目 32
1. 警告内容とその理由 32
2. 禁忌内容とその理由 32
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 33
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 33
5. 重要な基本的注意とその理由 33
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 34
7. 相互作用 36
8. 副作用 40
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 41
10. 過量投与 41
11. 適用上の注意 42
12. その他の注意 42

Ⅸ．非臨床試験に関する項目 43
1. 薬理試験 43
2. 毒性試験 43

Ⅹ．管理的事項に関する項目 44
1. 規制区分 44
2. 有効期間 44
3. 包装状態での貯法 44
4. 取扱い上の注意 44
5. 患者向け資材 44
6. 同一成分・同効薬 44
7. 国際誕生年月日 44
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 44
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 44
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 45
11. 再審査期間 45
12. 投薬期間制限に関する情報 45
13. 各種コード 45
14. 保険給付上の注意 45

ＸⅠ.文献 46
1. 引用文献 46
2. その他の参考文献 47

ＸⅡ.参考資料 48
1. 主な外国での発売状況 48
2. 海外における臨床支援情報 48

ＸⅢ.備考 49
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 49
2. その他の関連資料 51

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

リバーロキサバン製剤は、選択的直接作用型第Ｘa 因子阻害剤であり、本邦では 2012 年 4 月に上市されている。

リバーロキサバン OD 錠 10mg「TCK」・OD 錠 15mg「TCK」は、辰巳化学株式会社が後発医薬品として開発を企画し、薬食発 1121 第 2 号（2014 年 11 月 21 日）に基づき、承認申請し、2024 年 8 月に承認を取得した。その後同年 12 月に販売を開始した。

また、2025 年 12 月には成人の「静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制」に対する効能又は効果、用法及び用量が、体重 30kg 以上の小児における「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」に対する効能又は効果、用法及び用量が追加された。

2. 製品の治療学的特性

(1) 内因系及び外因系血液凝固カスケード中の第Ｘa 因子を選択的かつ直接的に阻害する。
（「Ⅵ. -2. **薬理作用**」の項参照）

(2) 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、静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療および再発抑制（成人）、静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制（体重 30kg 以上の小児）に対する効能又は効果を有している。
（「Ⅴ. -1. **効能又は効果**」の項参照）

(3) 主な副作用として歯肉出血、鼻出血、血尿、斑状出血がある。重大な副作用として、出血、肝機能障害・黄疸、間質性肺疾患、血小板減少、急性腎障害があらわれることがある。（「Ⅷ. -8. **副作用**」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

(1) 口腔内で速やかに崩壊し、水なしでも服用可能な OD 錠である（「Ⅶ. -1. (2) **臨床試験で確認された血中濃度**」の項参照）。

(2) 識別性向上のため、錠剤の両面に製品名を印字している。

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

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

2026 年 8 月、厚生労働省医薬局医薬品審査管理課より承認条件の解除について事務連絡が発出されたのに伴い、電子添文の「承認条件」の項を削除した。

（解除前の承認条件）

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制（小児）〉

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(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

先発医薬品の再審査において問題ないことが確認されたため、後発医薬品においても承認条件としての RMP の策定・実施が解除された。

先発医薬品の再審査時に提出された RMP は以下の URL よりご確認ください。

https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

リバーロキサバン OD 錠 10mg「TCK」
リバーロキサバン OD 錠 15mg「TCK」

(2) 洋名

RIVAROXABAN OD Tablets 10mg「TCK」
RIVAROXABAN OD Tablets 15mg「TCK」

(3) 名称の由来

「有効成分」＋「剤形」＋「含量」＋「屋号」より命名した。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

リバーロキサバン（JAN）

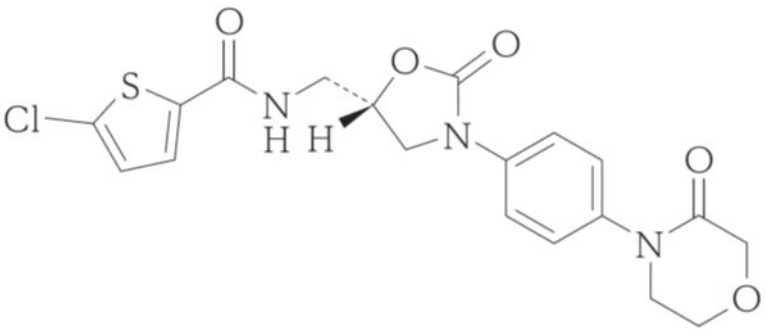
(2) 洋名（命名法）

Rivaroxaban（JAN）
rivaroxaban（INN）

(3) ステム

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



4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{19}H_{18}ClN_3O_5S$
分子量：435.88

5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当しない

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄色の粉末である。

(2) 溶解性

溶媒	日局の溶解度表記
ジメチルスルホキシド	溶けやすい
N,N-ジメチルホルムアミド	やや溶けやすい
アセトニトリル	溶けにくい
エタノール（99.5）	極めて溶けにくい
水	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：

・赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

・液体クロマトグラフィー

定量法：

・液体クロマトグラフィー

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

口腔内崩壊錠（素錠）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	表面	裏面	側面	製剤の性状
リバーロキサバン OD 錠 10mg「TCK」				白色 口腔内崩壊錠 （素錠）
	直径：7.0mm、厚さ：3.1mm、重量：120mg			
リバーロキサバン OD 錠 15mg「TCK」				白色 口腔内崩壊錠 （素錠）
	直径：8.6mm、厚さ：3.3mm、重量：180mg			

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加物

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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性 [1)~4)]

(1) リバーロキサバン OD 錠 10mg「TCK」

試験名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
加速試験	40℃、75%RH	6 ヵ月	PTP 包装 （アルミピロー入り）	規格内
無包装 安定性試験	40±2℃	3 ヵ月	遮光・気密容器	規格内
	25±2℃ 75±5%RH	3 ヵ月	遮光・開放	硬度低下 （規格内）
	総照度 120 万 lx・hr 25±2℃ 60±5%RH	約 2 週間	開放	規格内

測定項目：性状、確認試験、純度試験（類縁物質）、製剤均一性（含量均一性試験）、崩壊性、溶出性、定量法＜加速試験＞
性状、硬度、純度試験（類縁物質）、崩壊性、溶出性、定量法＜無包装安定性試験＞

(2) リバーロキサバン OD 錠 15mg「TCK」

試験名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
加速試験	40℃、75%RH	6 ヵ月	PTP 包装 （アルミピロー入り）	規格内
無包装 安定性試験	40±2℃	3 ヵ月	遮光・気密容器	規格内
	25±2℃ 75±5%RH	3 ヵ月	遮光・開放	硬度低下 （規格内）
	総照度 120 万 lx・hr 25±2℃ 60±5%RH	約 2 週間	開放	規格内

測定項目：性状、確認試験、純度試験（類縁物質）、製剤均一性（含量均一性試験）、崩壊性、溶出性、定量法＜加速試験＞
性状、硬度、純度試験（類縁物質）、崩壊性、溶出性、定量法＜無包装安定性試験＞

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）

該当資料なし

9. 溶出性 5),6)

溶出挙動における類似性

(1) リバーロキサバンOD錠10mg「TCK」

本剤は後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（令和2年3月19日薬生薬審発0319第1号）に従い、標準製剤（イグザレルト錠10mg）との溶出挙動の比較を行った。

（方法）溶出試験法：パドル法

試験液：50rpm　pH1.2、pH4.0、pH6.8、水、pH1.2*、pH4.0*、pH6.8*

100rpm　pH6.8*

検体数：各製剤ともに 12 ベッセル

判定基準：

パドル回転数	試験液	標準製剤の平均溶出率結果	判　定　基　準
50rpm	pH1.2	30 分以内に平均 85%以上溶出せず､規定された試験時間において平均溶出率が 50%以上 85%に達しなかった。	標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 46 以上である。
	pH1.2*		
	pH4.0		
	pH6.8		
	水	30 分以内に平均 85%以上溶出せず､規定された試験時間において平均溶出率が 85%以上であった。	標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 42 以上である。
	pH4.0*		
	pH6.8*		
100rpm	pH6.8*		

＊：0.01%ポリソルベート 80 添加

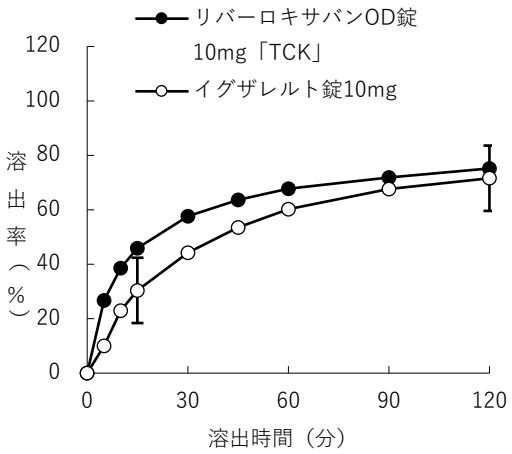
（結果）リバーロキサバン OD 錠 10mg「TCK」と標準製剤であるイグザレルト錠 10mg について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従って溶出試験を実施した結果、一部の溶出試験条件を除き同等性試験ガイドラインの溶出挙動の類似性の判定基準に適合した。

ただし、溶出試験による類似性の判定は、生物学的に同等であることを意味するものではなく、ヒトを対象とした生物学的同等性試験においては両製剤の生物学的同等性が確認されている。

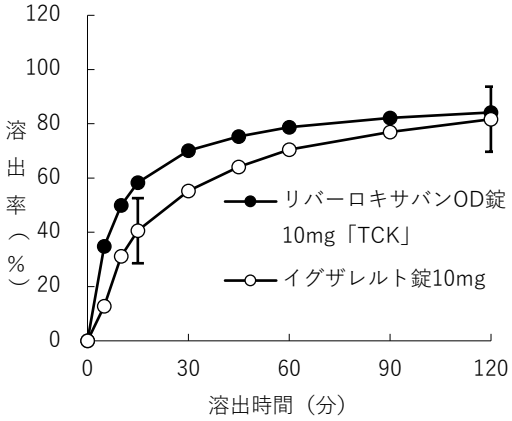
なお、ヒト生物学的同等性試験で使用した標準製剤のロット番号が水なし投与試験・水あり投与試験で異なる為、それぞれの試験結果を示す。

・水なし投与

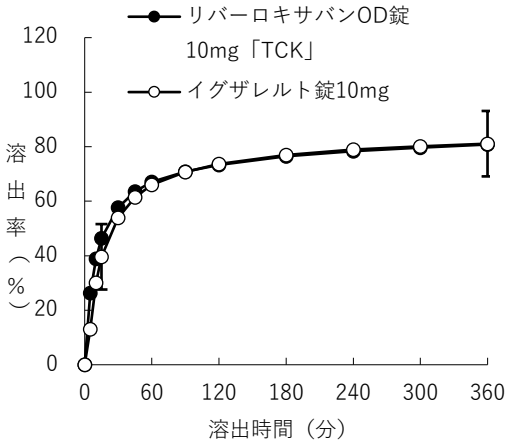
pH1.2（50rpm）における溶出曲線



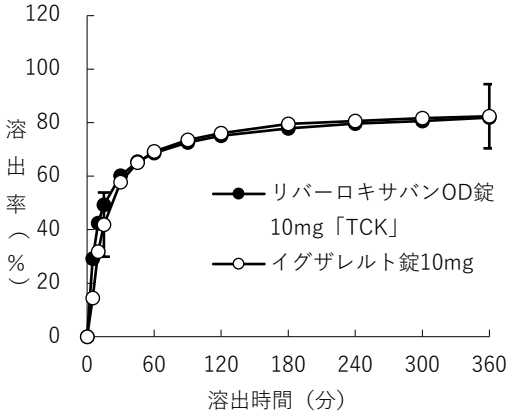
pH1.2*（50rpm）における溶出曲線



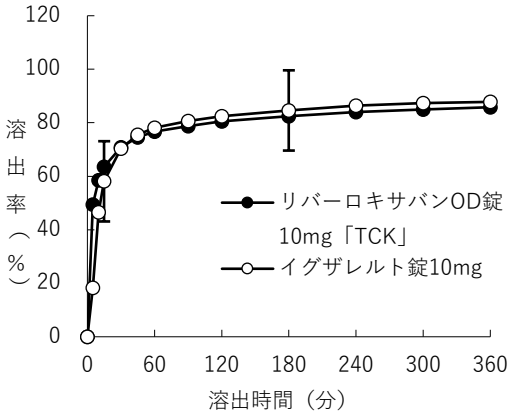
pH4.0（50rpm）における溶出曲線



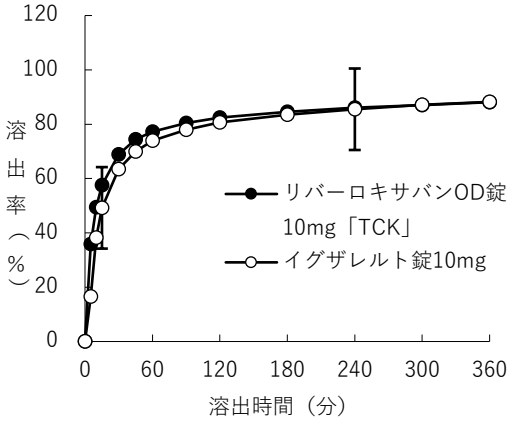
pH6.8（50rpm）における溶出曲線



水(50rpm）における溶出曲線

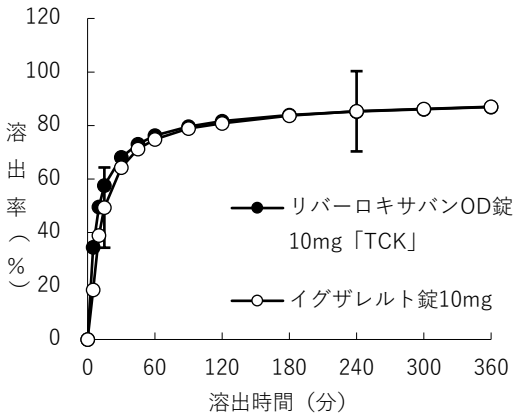


pH4.0*（50rpm）における溶出曲線

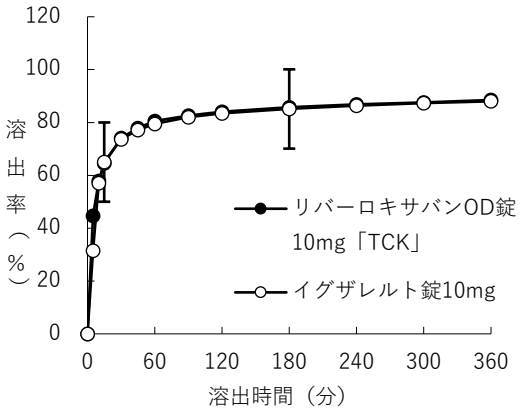


＊：0.01%ポリソルベート 80 添加

pH6.8* (50rpm) における溶出曲線



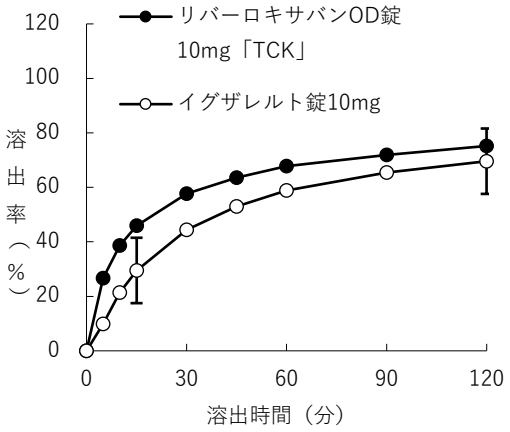
pH6.8* (100rpm) における溶出曲線



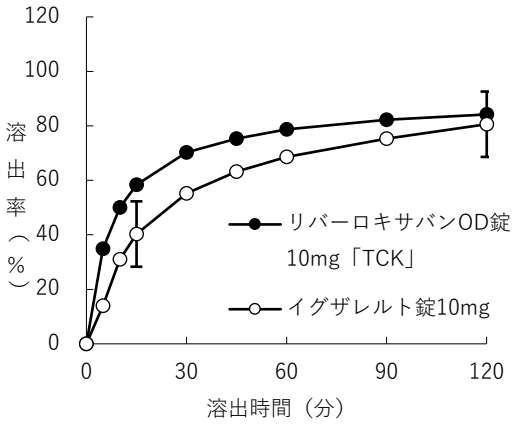
＊：0.01%ポリソルベート 80 添加

・水あり投与

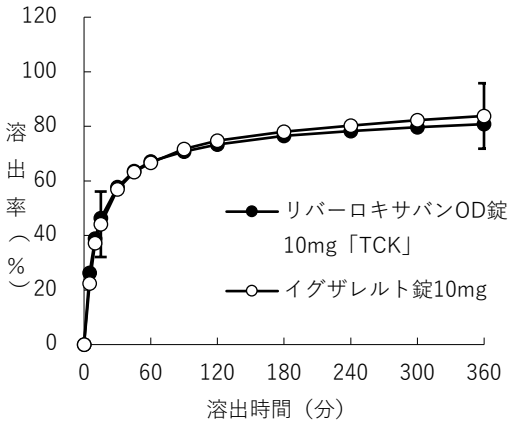
pH1.2 (50rpm) における溶出曲線



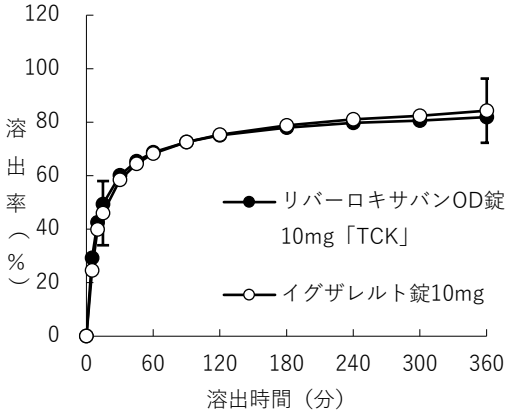
pH1.2* (50rpm) における溶出曲線



pH4.0 (50rpm) における溶出曲線

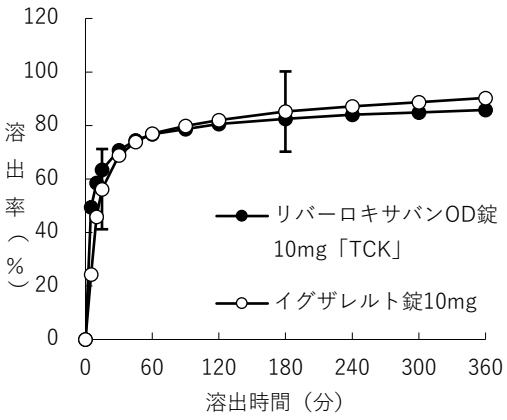


pH6.8 (50rpm) における溶出曲線

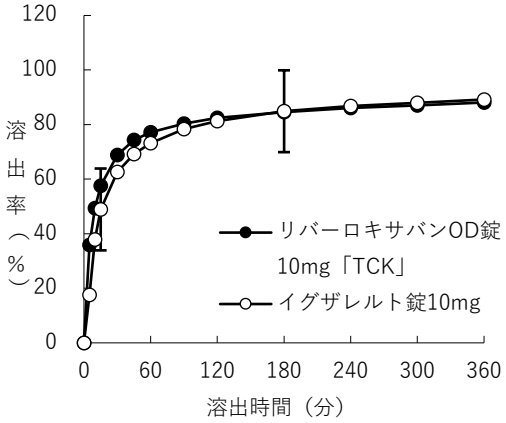


＊：0.01%ポリソルベート 80 添加

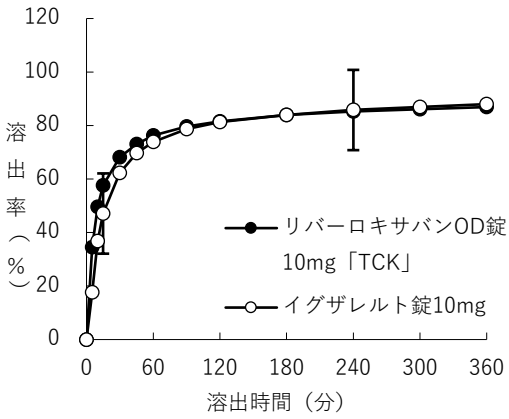
水(50rpm) における溶出曲線



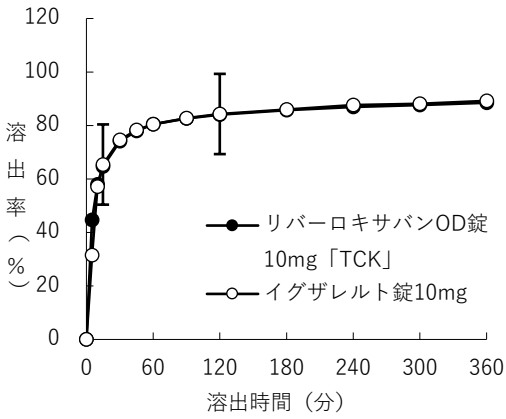
pH4.0* (50rpm) における溶出曲線



pH6.8* (50rpm) における溶出曲線



pH6.8* (100rpm) における溶出曲線



＊：0.01%ポリソルベート 80 添加

(2) リバーロキサバンOD錠15mg「TCK」

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（令和 2 年 3 月 19 日薬生薬審発 0319 第 1 号）に従いリバーロキサバン OD 錠 15mg「TCK」（試験製剤）とイグザレルト錠 15mg（標準製剤）との溶出挙動の比較を行った。

（方法）溶出試験法：パドル法

試験液：50rpm　pH1.2、pH4.0、pH6.8、水、pH1.2*、pH4.0*、pH6.8*

100rpm　pH6.8*

検体数：各製剤ともに 12 ベッセル

判定基準：

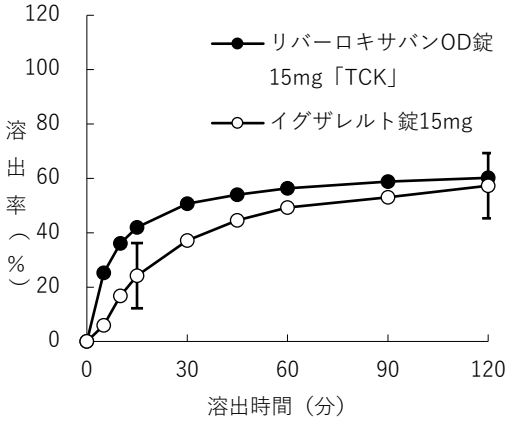
<table>
<tr><th>パドル
回転数</th><th>試験液</th><th>標準製剤の
平均溶出率結果</th><th>判定基準</th></tr>
<tr><td rowspan="6">50rpm</td><td>pH1.2</td><td rowspan="5">30 分以内に平均 85%以上溶出せず、規定された試験時間において平均溶出率が 50%以上 85%に達しなかった。</td><td rowspan="5">標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 46 以上である。</td></tr>
<tr><td>pH1.2*</td></tr>
<tr><td>pH4.0</td></tr>
<tr><td>pH6.8</td></tr>
<tr><td>水</td></tr>
<tr><td rowspan="2">pH4.0*</td><td rowspan="3">30 分以内に平均 85%以上溶出せず、規定された試験時間において平均溶出率が 85%以上であった。</td><td rowspan="3">標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 42 以上である。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">pH6.8*</td></tr>
<tr><td>100rpm</td><td>pH6.8*</td></tr>
</table>

＊：0.5%ポリソルベート 80 添加

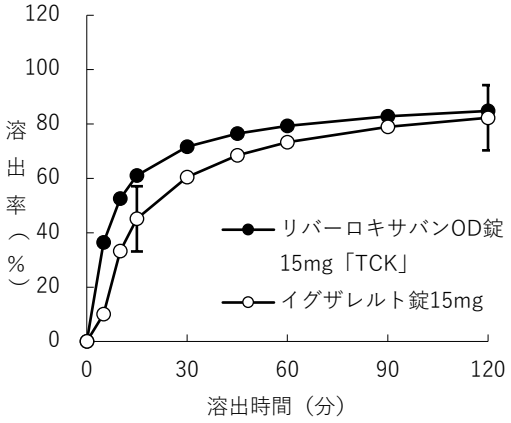
（結果）リバーロキサバン OD 錠 15mg「TCK」と標準製剤であるイグザレルト錠 15mg について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従って溶出試験を実施した結果、一部の溶出試験条件を除き同等性試験ガイドラインの溶出挙動の類似性の判定基準に適合した。

ただし、溶出試験による類似性の判定は、生物学的に同等であることを意味するものではなく、ヒトを対象とした生物学的同等性試験においては両製剤の生物学的同等性が確認されている。

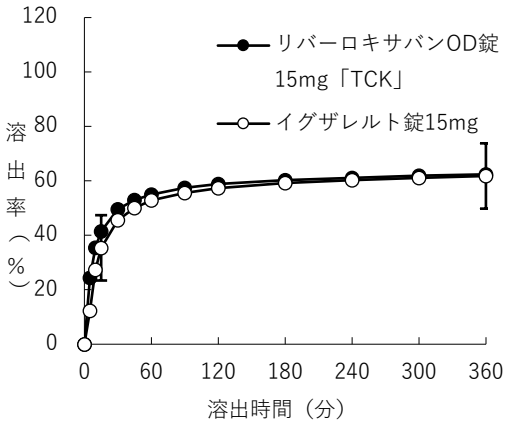
pH1.2（50rpm）における溶出曲線



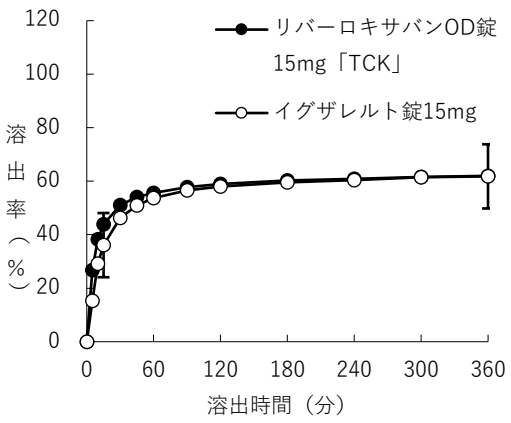
pH1.2*（50rpm）における溶出曲線



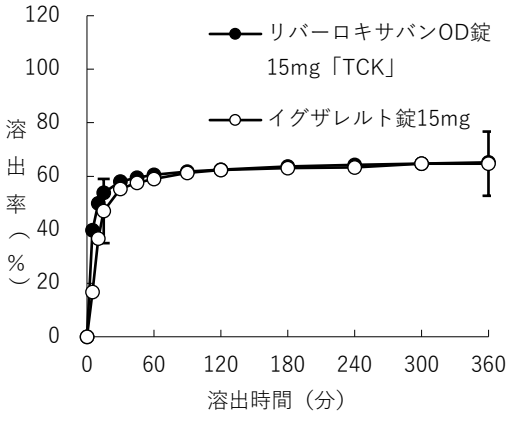
pH4.0（50rpm）における溶出曲線



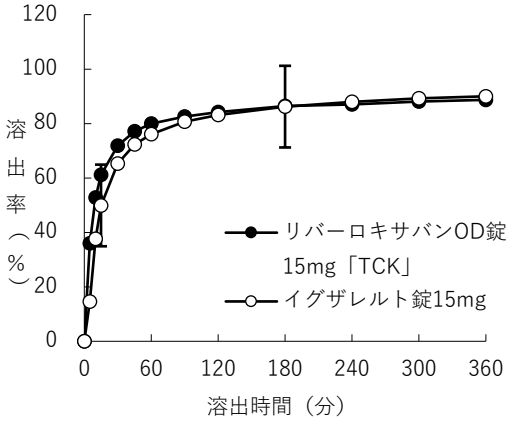
pH6.8（50rpm）における溶出曲線



水(50rpm）における溶出曲線

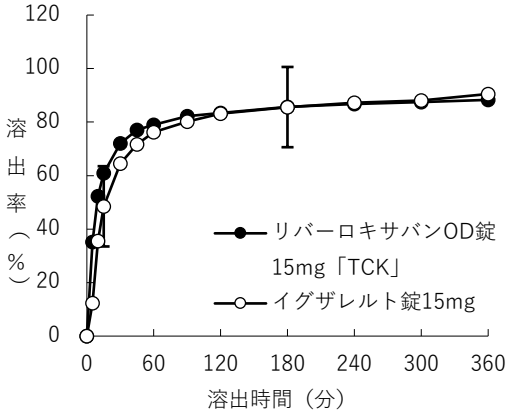


pH4.0*（50rpm）における溶出曲線

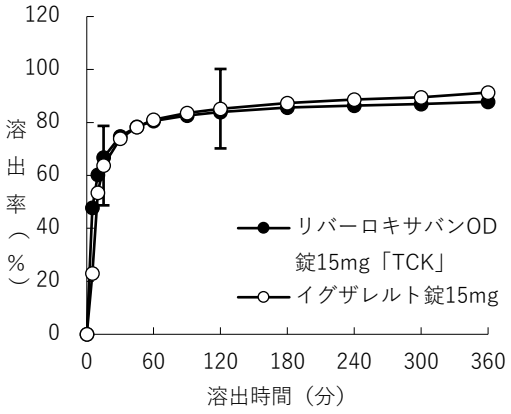


＊：0.5%ポリソルベート 80 添加

pH6.8*（50rpm）における溶出曲線



pH6.8*（100rpm）における溶出曲線



＊：0.5%ポリソルベート 80 添加

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

(2) 包装

＜リバーロキサバン OD 錠 10mg「TCK」＞
100 錠（10 錠（PTP）×10）
＜リバーロキサバン OD 錠 15mg「TCK」＞
100 錠（10 錠（PTP）×10）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装：ポリプロピレン・環状ポリオレフィンラミネートフィルム、アルミニウム箔
外装ピロー：アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

成人

○ 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

○ 静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制

小児

○ 静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

5.1 成人では、ショックや低血圧が遷延するような血行動態が不安定な肺血栓塞栓症患者、若しくは血栓溶解療法又は肺血栓摘除術が必要な肺血栓塞栓症患者に対する本剤の安全性及び有効性は検討されていないので、これらの患者に対してヘパリンの代替療法として本剤を投与しないこと。

5.2 小児では、本剤は急性期への適切な初期治療（ヘパリン投与等）が 5 日以上なされた後に投与すること。

5.3 下大静脈フィルターが留置された患者に対する本剤の安全性及び有効性は検討されていない。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈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。

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

成人

通常、成人には深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期 3 週間はリバーロキサバンとして 15mg を 1 日 2 回食後に経口投与し、その後は 15mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。

小児

通常、体重 30kg 以上の小児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。

(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

〈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〉

7.1 クレアチニンクリアランス 30～49mL/min の患者には、10mg を 1 日 1 回投与する。［9.2.3、16.6.1、17.1.1 参照］

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

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

7.3 体重 30kg 未満の小児等に投与する場合は、リバーロキサバンドライシロップを使用すること。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(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

〈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〉

国内第Ⅲ相試験

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

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

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

（安全性解析対象集団、治験薬投与下）

※1：脳卒中又は非中枢神経系塞栓症の複合エンドポイント

※2：脳卒中、非中枢神経系塞栓症又は心血管死の複合エンドポイント

※3：脳卒中、非中枢神経系塞栓症、心筋梗塞又は心血管死の複合エンドポイント

安全性主要評価項目の年間イベント発現率はそれぞれ 18.04 及び 16.42（/100 患者年）であり、リバーロキサバンのワルファリンに対する非劣性が検証された（HR：1.11、95%CI：0.87～1.42、非劣性の許容限界値：HR2.0）[7]。

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

（安全性解析対象集団、治験薬投与下）
※：「重大な出血」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血」の複合エンドポイント

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

海外第Ⅲ相試験

非弁膜症性心房細動患者を対象に、リバーロキサバン[注 1)]と用量調節ワルファリンの有効性及び安全性を比較検討する多施設共同、無作為化、ダブルダミー法による、二重盲検、実薬対照、並行群間比較試験（ROCKET AF 試験）を実施した。
非弁膜症性心房細動患者 14236 例（安全性解析対象例数）に対してリバーロキサバン 20mg（CLcr：30～49mL/min の患者には 15mg）QD[注 2)]又はワルファリンナトリウム（PT-INR：2.0～3.0）が夕食後に投与された。平均投与期間はリバーロキサバン群 572.2 日、ワルファリン群 579.9 日であった。有効性主要評価項目はリバーロキサバン群 6958 例中 188 例、ワルファリン群 7004 例中 241 例に認められ、年間イベント発現率はそれぞれ 1.71 及び 2.16（/100 患者年）であり、リバーロキサバンのワルファリンに対する非劣性が検証された（HR：0.79、95%CI：0.66～0.96、非劣性の許容限界値：HR1.46、per protocol 解析対象集団、治験薬投与下）。

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

（安全性解析対象集団、治験薬投与下、1 施設分の症例を集計から除外）
※1：脳卒中又は非中枢神経系塞栓症の複合エンドポイント
※2：脳卒中、非中枢神経系塞栓症又は心血管死の複合エンドポイント
※3：脳卒中、非中枢神経系塞栓症、心筋梗塞又は心血管死の複合エンドポイント

安全性に関しては、以下の成績が得られた[8)]。

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

（安全性解析対象集団、治験薬投与下）
※：「重大な出血」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血」の複合エンドポイント

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

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉
国内第Ⅲ相試験（成人）
急性症候性 DVT 又は PE 患者を対象に、リバーロキサバン[注 1)] の有効性及び安全性を検討する多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較試験（J-EINSTEIN-DVT 及び-PE 試験）を実施した。

症候性の急性 DVT 患者 59 例（安全性解析対象例数）中 22 例及び 25 例に対して、初期 3 週間はリバーロキサバン 10mg 又は 15mg1 日 2 回（BID）、その後は 15mgQD が、急性症候性 PE 患者 37 例（安全性解析対象例数）中 30 例に対して、初期 3 週間はリバーロキサバン 15mgBID、その後は 15mgQD がいずれも食後に投与された。対照薬として最低初期 5 日間未分画ヘパリン（aPTT：正常対照の 1.5～2.5 倍）静注との併用下でワルファリンカリウム（目標 PT-INR：1.5～2.5）が投与された※。投与期間は医師の判断により 3、6 又は 12 ヵ月に決定された。平均投与期間は、急性 DVT 患者でリバーロキサバン 10mgBID→15mgQD 群 191.8 日、15mgBID→15mgQD 群 186.8 日、対照薬群 192.1 日であり、急性 PE 患者でリバーロキサバン群 204.7 日、対照薬群 213.0 日であった。有効性評価項目及び出血事象等は盲検下で評価された。

※：抗凝固療法の開始が必要な場合、治験薬投与開始前 48 時間以内の非経口抗凝固薬（未分画ヘパリン又はフォンダパリヌクス）の投与は可とした。急性 DVT 患者では、リバーロキサバン 10mgBID→15mgQD 群の 23 例中 13 例、リバーロキサバン 15mgBID→15mgQD 群の 25 例中 15 例及び対照薬群の 12 例中 7 例で、急性 PE 患者では、リバーロキサバン群の 30 例中 28 例、対照薬群 7 例中 6 例で非経口抗凝固薬の前投与があった（ITT 解析対象集団）。なお、未分画ヘパリンの前投与があった場合、治験薬投与開始は未分画ヘパリンの投与終了後 4 時間以降に行い、フォンダパリヌクスの前投与があった場合、治験薬投与開始はフォンダパリヌクスの投与終了後 12～24 時間の間に行うとの規定を設けた。

有効性主要評価項目（症候性 DVT 又は PE の複合エンドポイント）は、急性 DVT 患者ではリバーロキサバン 15mgBID→15mgQD 群の 25 例中 1 例（4.0%）に PE が認められ、他群には認められなかった。急性 PE 患者ではリバーロキサバン群 30 例及び対照薬群 7 例のいずれにおいても、有効性主要評価項目の発現は認められなかった（ITT 解析対象集団）。安全性に関しては、以下の成績が得られた[9)～12)]。

エンドポイント	急性 DVT 患者			急性 PE 患者	
	リバーロキサバン		対照薬※1 (N=12) n（%）	リバーロキサバン 15mgBID→15mgQD (N=30) n（%）	対照薬※1 (N=7) n（%）
	10mgBID→15mgQD (N=22) n（%）	15mgBID→15mgQD (N=25) n（%）			
安全性主要評価項目※2	3（13.6）	2（8.0）	1（8.3）	1（3.3）	0（0.0）
重大な出血	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
重大ではないが臨床的に問題となる出血	3（13.6）	2（8.0）	1（8.3）	1（3.3）	0（0.0）

BID：1 日 2 回、QD：1 日 1 回（安全性解析対象集団、治験薬投与下）
※1：最低初期 5 日間未分画ヘパリン静注との併用下でワルファリン（目標 PT-INR：1.5～2.5）を継続投与
※2：「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）はリバーロキサバン 10mg 又は 15mg の 1 日 2 回 3 週間投与後に 15mg が 1 日 1 回投与された DVT 患者 22 例中 8 例（36.4%）及び 25 例中 7 例（28.0%）、並びにリバーロキサバン 15mg の 1 日 2 回 3 週間投与後に 15mg が 1 日 1 回投与された PE 患者 30 例中 15 例（50.0%）に認められた。合計 77 例中 30 例（39.0%）に認められた副作用で主なものは皮下出血 8 例（10.4%）、鼻出血 6 例（7.8%）、血便排泄 4 例

（5.2%）等であった。［8.10 参照］

海外第Ⅲ相試験（成人）

急性症候性 DVT 又は PE 患者を対象に、リバーロキサバン[注 1)] の有効性及び安全性を検討する多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較試験（EINSTEIN-DVT 及び -PE 試験）を実施した。

症候性の急性 DVT 患者 3429 例及び急性 PE 患者 4817 例（安全性解析対象例数）に対して、初期 3 週間はリバーロキサバン 15mgBID、その後は 20mgQD[注 2)] が食後に投与、又は最低初期 5 日間エノキサパリンナトリウム 1mg/kgBID 皮下注との併用下でビタミン K 拮抗薬（目標 PT-INR : 2.0～3.0）の標準治療が対照薬として投与された※。投与期間は医師の判断により 3、6 又は 12 ヵ月に決定された。平均投与期間は、急性 DVT 患者でリバーロキサバン群 194.4 日、対照薬群 188.2 日、急性 PE 患者でリバーロキサバン群 216.9 日、対照薬群 214.9 日であった。有効性評価項目及び出血事象等は盲検下で評価された。

※：抗凝固療法の開始が必要な場合、治験薬投与開始前 48 時間以内の非経口抗凝固薬（ヘパリン又はフォンダパリヌクス）の投与は可とした。急性 DVT 患者では、リバーロキサバン群の 1731 例中 1264 例及び対照薬群の 1718 例中 1213 例で、急性 PE 患者では、リバーロキサバン群の 2419 例中 2237 例、対照薬群の 2413 例中 2223 例で非経口抗凝固薬の前投与があった（ITT 解析対象集団）。なお、ヘパリンの前投与があった場合、治験薬投与開始は未分画ヘパリンの投与終了後 4 時間以降、低分子量ヘパリンの 1 日 2 回投与終了後 6～12 時間の間又は 1 日 1 回投与終了後 12～24 時間の間に行い、フォンダパリヌクスの前投与があった場合、治験薬投与開始はフォンダパリヌクスの投与終了後 12～24 時間の間に行うとの規定を設けた。

有効性主要評価項目の発現頻度は、急性 DVT 患者ではリバーロキサバン群 2.1%、対照薬群 3.0%（HR : 0.68、95%CI : 0.44～1.04）、急性 PE 患者ではそれぞれ 2.1%及び 1.8%であり、いずれにおいてもリバーロキサバンの標準治療に対する非劣性が検証された（HR : 1.12、95%CI : 0.75～1.68、非劣性の許容限界値 : DVT 及び PE とも HR2.0、ITT 解析対象集団）。

エンドポイント	急性 DVT 患者		急性 PE 患者	
	リバーロキサバン（N=1731）n（%）	対照薬※1（N=1718）n（%）	リバーロキサバン（N=2419）n（%）	対照薬※1（N=2413）n（%）
有効性主要評価項目※2	36（2.1）	51（3.0）	50（2.1）	44（1.8）
症候性 PE	20（1.2）	18（1.0）	23（1.0）	20（0.8）
PE（死亡）※3	4（0.2）	6（0.3）	11（0.5）	7（0.3）
症候性 DVT	14（0.8）	28（1.6）	18（0.7）	17（0.7）
症候性 PE 及び DVT の併発	1（<0.1）	0（0.0）	0（0.0）	2（<0.1）

(ITT 解析対象集団)

※1：最低 5 日間エノキサパリン 1mg/kg1 日 2 回皮下投与との併用下でビタミン K 拮抗薬(ワルファリン又は acenocoumarol、目標 PT-INR:2.0~3.0)を継続投与

※2：症候性 DVT 又は症候性 PE の複合エンドポイント(PE の可能性が否定できない原因不明の死亡を含む)

※3：致死的 PE 又は PE の可能性が否定できない原因不明の死亡

急性 DVT 患者では、安全性主要評価項目の発現頻度はリバーロキサバン群 8.1%、対照薬群 8.1%（HR : 0.97、95%CI : 0.76～1.22）、「重大な出血」の発現頻度はそれぞれ 0.8%及び 1.2%であった（HR : 0.65、95%CI : 0.33～1.28）。急性 PE 患者では、安全性主要評価項目

の発現頻度はリバーロキサバン群 10.3%、対照薬群 11.4%（HR：0.90、95%CI：0.76～1.07）、「重大な出血」の発現頻度はそれぞれ 1.1%及び 2.2%であった（HR：0.49、95%CI：0.31～0.79）[11)~17)]。

	急性 DVT 患者		急性 PE 患者	
エンドポイント	リバーロキサバン (N=1718) n(%)	対照薬※1 (N=1711) n(%)	リバーロキサバン (N=2412) n(%)	対照薬※1 (N=2405) n(%)
安全性主要評価項目※2	139（8.1）	138(8.1)	249(10.3)	274(11.4)
重大な出血	14（0.8）	20(1.2)	26(1.1)	52(2.2)
重大ではないが臨床的に問題となる出血	129（7.5）	122(7.1)	228(9.5)	235(9.8)

（安全性解析対象集団、治験薬投与下）

※1：最低 5 日間エノキサパリン 1mg/kg1 日 2 回との併用下でビタミン K 拮抗薬（ワルファリン又は acenocoumarol、目標 PT-INR：2.0～3.0）を継続投与

※2：「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）はリバーロキサバン 15mg の 1 日 2 回 3 週間投与後に 20mg が 1 日 1 回投与された DVT 患者 1718 例及び PE 患者 2412 例にそれぞれ 401 例（23.3%）及び 776 例（32.2%）に認められた。合計 4130 例中 1177 例（28.5%）に認められた副作用で主なものは、鼻出血 240 例（5.8%）、月経過多 101 例（2.4%）、挫傷 81 例（2.0%）、歯肉出血 77 例（1.9%）、血尿 76 例（1.8%）、喀血 75 例（1.8%）、直腸出血 68 例（1.6%）、血腫 60 例（1.5%）、頭痛 56 例（1.4%）、腟出血 44 例（1.1%）等であった。
本試験では、55 歳未満の女性におけるリバーロキサバンとの因果関係が否定できない月経過多の発現頻度が 12.4%（100 例/804 例）であった。［8.10 参照］

国際共同第Ⅲ相試験（小児）

小児の急性 VTE 患者（18 歳未満）を対象に、リバーロキサバン[注3)]の有効性及び安全性を検討する多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較試験（EINSTEIN-Jr phaseⅢ試験）を実施した。
小児の急性 VTE 患者 491 例（安全性解析対象例数）に対して、ヘパリン（未分画、低分子量）又はフォンダパリヌクスによる初期治療を 5 日以上受けた後、9 日以内に割り付けたリバーロキサバン群又は対照群において、リバーロキサバン群では非日本人成人にリバーロキサバン 20mg[注2)]（日本人成人にリバーロキサバン 15mg）を 1 日 1 回投与時の曝露量に相当するよう体重で調整された用法・用量（小児の VTE に対する承認用法・用量と同一）が投与され※1、対照群では初期治療を継続投与又はビタミン K 拮抗薬（目標 PT-INR 範囲：非日本人 2.0～3.0、日本人 2.0～2.5）に切り替えて投与された※2。主要投与期間は、2 歳以上の患者及び 2 歳未満の非カテーテル関連 VTE 患者では 3 ヵ月とし、以降 3 ヵ月ごとに医師の判断により最長 12 ヵ月の投与が可能であった。また 2 歳未満のカテーテル関連 VTE 患者では主要投与期間を 1 ヵ月とし、1 ヵ月ごとに医師の判断により最長 3 ヵ月まで投与が可能であった。主要投与期間における平均投与期間は、2 歳以上の患者及び 2 歳未満の非カテーテル関連 VTE 患者ではリバーロキサバン群 88.0 日、対照群 86.7 日、また 2 歳未満のカテーテル関連 VTE 患者ではリバーロキサバン群 29.8 日、対照群 29.5 日であった。有効性評価項目及び出血事象等は盲検下で評価された。

※1：ヘパリンからリバーロキサバンの移行にあたっては、未分画ヘパリンの投与終了 4 時間後、低分子量ヘパリンの 1 日 2 回投与終了 12 時間後又は 1 日 1 回投与終了 24 時間

後とし、フォンダパリヌクスの前投与があった場合、治験薬投与開始はフォンダパリヌクスの投与終了 24 時間後にリバーロキサバン投与を行うとの規定を設けた。
※2：24 時間の間隔を空けた 2 回の測定で INR が 2.0 を超えれば、ヘパリン（未分画、低分子量）又はフォンダパリヌクスの投与を終了できた。
有効性主要評価項目の発現頻度（主要投与期間中）は、リバーロキサバン群 1.2%、対照群 3.0%（HR：0.40、95%CI：0.11～1.41）であった（最大の解析対象集団）。

エンドポイント	リバーロキサバン (N=335)		対照薬 (N=165)	
	n（%）	95%CI（%）	n（%）	95%CI（%）
有効性主要評価項目※1	4（1.2）	0.4-3.0	5（3.0）	1.2-6.6
有効性副次評価項目※2	5（1.5）	0.6-3.4	6（3.6）	1.6-7.6

（最大の解析対象集団。主要投与期間中）
※1：再発性症候性 VTE の発現頻度
※2：「再発性症候性 VTE」又は画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」の複合エンドポイント
安全性主要評価項目の発現頻度はリバーロキサバン群 3.0%、対照群 1.9%（HR：1.58、95%CI：0.51～6.27）、「重大な出血」の発現頻度はそれぞれ 0%及び 1.2%であった [18)~20)]

エンドポイント	リバーロキサバン (N=329)		対照薬 (N=162)	
	n（%）	95%CI（%）	n（%）	95%CI（%）
安全性主要評価項目※1	10（3.0）	1.6-5.5	3（1.9）	0.5-5.3
重大な出血	0		2（1.2）	
重大ではないが臨床的に問題となる出血	10（3.0）		1（0.6）	

（安全性解析対象集団、治験薬投与下。主要投与期間）
※1：「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、主要投与期間中にリバーロキサバンが投与された小児の急性 VTE 患者 329 例中 90 例(27.4%)に認められた。主な副作用は、鼻出血 20 例(6.1%)、月経過多 20 例（6.1%）であった。
本試験では、日本人小児の急性 VTE 患者 6 例（リバーロキサバン群 4 例（生後 0～6 歳未満、2.7～12.7kg)、対照群 2 例（生後 0～2 歳未満、3.0kg～8.7kg)）が投与を受けた。主要投与期間中、リバーロキサバン群、対照群ともに再発性症候性 VTE、無症候性の血栓像の悪化、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は認められなかった。また、リバーロキサバン群 4 例中で主要投与期間中に認められた副作用は軽度の口腔内出血 1 例のみであった。[8.10 参照]
注1） 錠剤
注2） 本剤の成人における承認用法・用量は、「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」では 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。「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」では、発症後の初期 3 週間は 15mg1 日 2 回投与、その後は 15mg1 日 1 回投与である。
注3） 錠剤又はドライシロップ

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

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

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

エノキサパリンナトリウム、フォンダパリヌクスナトリウム、ワルファリンカリウム、ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩、アピキサバン、エドキサバントシル酸塩水和物
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

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[21)]。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

抗血栓効果

リバーロキサバンは、マウス、ラット又はウサギの静脈及び動脈血栓症モデルにおいて、用量依存的に血栓形成を抑制した。また、ウサギ静脈血栓症モデルにおいて、血栓形成後の血栓の増大を抑制した[21)~23)]。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

日本人若年健康成人男子 32 例にリバーロキサバン 5、10、20 又は 40mg [注)] を空腹時に単回経口投与した際、血漿中未変化体濃度は投与後 0.5～4 時間に最高血漿中濃度（C_{max}）に達した。リバーロキサバンの 1 回用量の範囲において、投与量に応じた曝露量の増加が認められた [24]。［13.2 参照］

投与量	AUC (μg・h/L)	C_{max} (μg/L)	t_{max}※ (h)	$t_{1/2}$ (h)
5mg	815.5（13.2）	141.3（14.5）	1.4（0.5～2.5）	5.7（19.8）
10mg	1564（24.5）	226.9（18.7）	1.4（0.5～4.0）	7.1（35.3）
20mg	2777（26.9）	341.7（29.6）	3.3（0.5～4.0）	8.9（50.9）
40mg	3051（21.3）	329.4（26.1）	1.4（0.5～2.0）	12.6（40.0）

※：中央値（範囲）　幾何平均値（幾何 CV（%））、n=8

2) 反復投与

日本人高齢男女 36 例に、リバーロキサバン 10、15 又は 20mg [注)] を 1 日 1 回 7 日間食後に反復経口投与した際、初回投与時と比較し薬物動態特性に大きな変動はなく、蓄積性も認められなかった [25]。［13.2 参照］

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

※：中央値（範囲）　幾何平均値（幾何 CV（%））、n=12

注) 本剤の成人における承認用法・用量は、「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」では 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。「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」では、発症後の初期 3 週間は 15mg 1 日 2 回投与、その後は 15mg 1 日 1 回投与である。

症候性深部静脈血栓症（DVT）患者及び肺塞栓症（PE）患者を対象とした国内第Ⅲ相試験の血漿中濃度を用いた母集団薬物動態解析による薬物動態パラメータ（推定値）は、以下のとおりであった [26]。

用法・用量	$AUC_{(0\text{-}24),ss}$※ （μg・h/L）	$C_{max,ss}$※ （μg/L）
15mg　1 日 1 回	2980（1680-5530）	277（209-399）
15mg　1 日 2 回	5960（3350-11060）	363（239-581）

幾何平均値（5%-95% 点）

※：合計 72 例の血漿中濃度データに基づく推定値

3）　生物学的同等性試験

本製剤は後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（令和 2 年 3 月 19 日薬生薬審発 0319 第 1 号）に準拠。

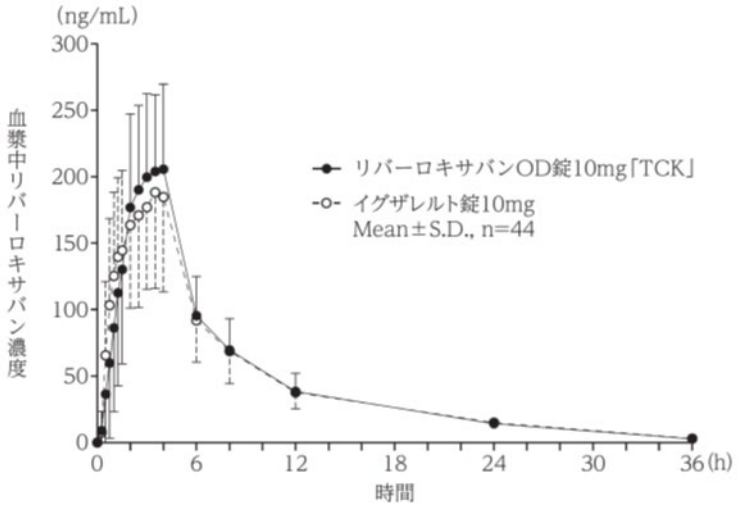
●リバーロキサバン OD 錠 10mg「TCK」

リバーロキサバン OD 錠 10mg「TCK」とイグザレルト錠 10mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（リバーロキサバン 10mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log（0.80）～log（1.25）の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された[27]。

（1）水なし投与（標準製剤は水あり投与）

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

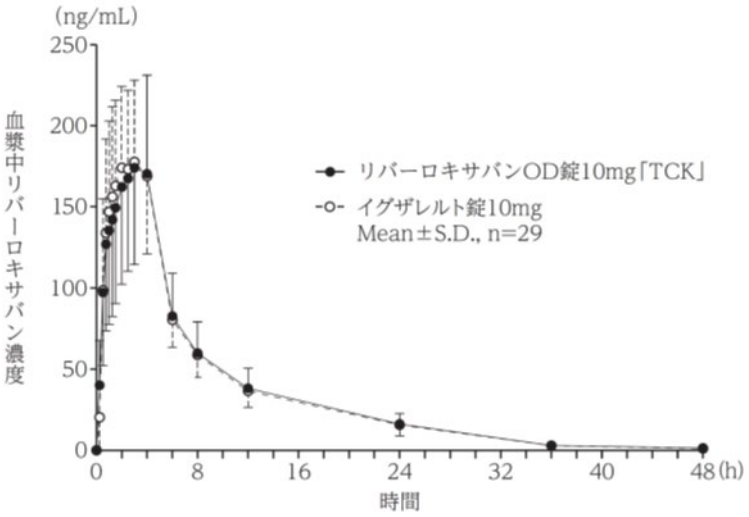
（Mean±S.D.，n=44）



（2）水あり投与

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

（Mean±S.D.，n=29）



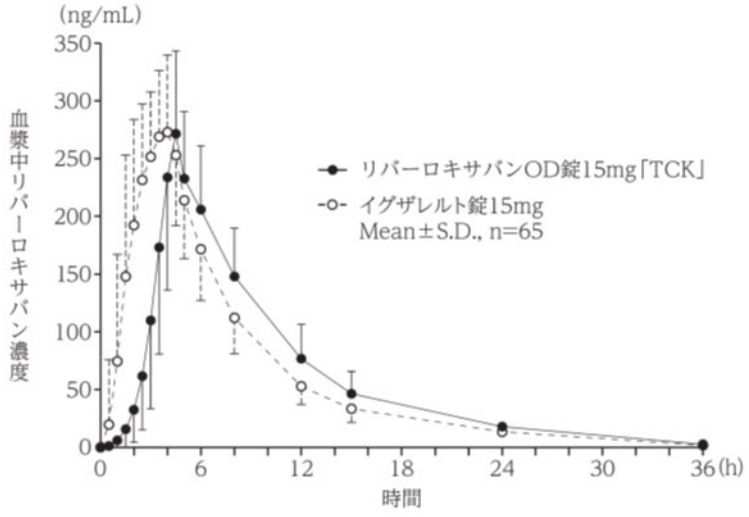
●リバーロキサバン OD 錠 15mg「TCK」

リバーロキサバン OD 錠 15mg「TCK」とイグザレルト錠 15mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（リバーロキサバン 15mg）健康成人男子に食後単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log（0.80）～log（1.25）の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された[28]。

（1）水なし投与（標準製剤は水あり投与）

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

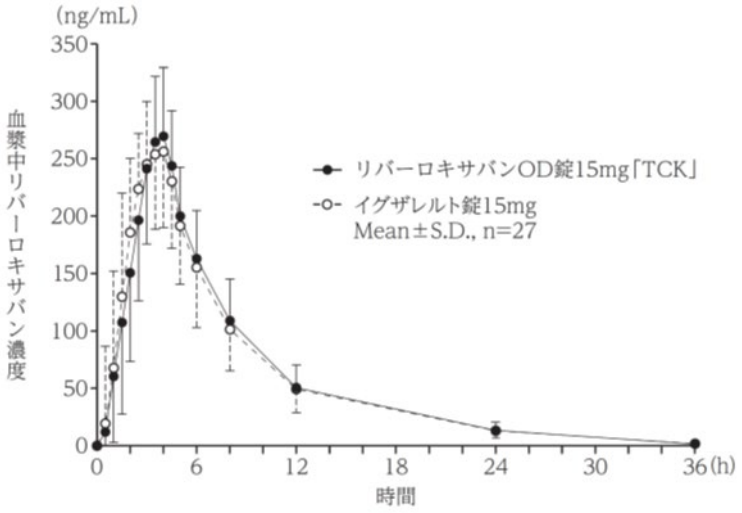
（Mean±S.D.，n=65）



(2) 水あり投与

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\text{-}36h}$ (ng・h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
リバーロキサバン OD 錠 15mg「TCK」	2068.48±516.87	278.15±56.81	3.74±0.49	5.15±0.81
イグザレルト錠 15mg	2047.87±520.71	283.36±59.69	3.07±1.06	5.46±1.31

(Mean±S.D., n=27)



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

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

① リバーロキサバン 20mg [注)] を食後に投与した際、AUC は空腹時投与した際と比較し 39%増加した [29)] (外国人データ)。

注) 本剤の成人における承認用法・用量は、「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」では 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。「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」では、発症後の初期 3 週間は 15mg1 日 2 回投与、その後は 15mg1 日 1 回投与である。

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 t_{max} の遅延が認められたが、AUC、C_{max} に影響は認められなかった [30)]。

2) 併用薬の影響

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、C_{max} は 1.6 倍上昇し抗凝固作用が増強された [31)] (外国人データ)。[2.6、10.1 参照]

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、C_{max} は 1.7 倍上昇し抗凝固作用が増強された[31]（外国人データ）。［2.8、10.1 参照］
健康成人男子 13 例にフルコナゾール 400mg とリバーロキサバン 20mg[注)] を併用投与した際、リバーロキサバンの AUC は 1.4 倍、C_{max} は 1.3 倍上昇した[31]（外国人データ）。［10.2 参照］

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_{max} は 1.4 倍上昇した[31]（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_{max} ともに 1.3 倍上昇した[31]（外国人データ）。［10.2 参照］

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[注)] を併用投与した際、リバーロキサバンの AUC が約 50%低下し、それに伴い抗凝固作用も減弱した[31]（外国人データ）。［10.2 参照］

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[31),32)]（外国人データ）。［10.2 参照］

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[31]（外国人データ）。［10.2 参照］

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[31]（外国人データ）。［10.2 参照］

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[31]（外国人データ）。［10.2 参照］

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[31),33)]。［8.6、8.12、10.2 参照］

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[31]（外国人データ）。

注）本剤の成人における承認用法・用量は、「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」では 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。「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」では、発症後の初期 3 週間は 15mg 1 日 2 回投与、その後は 15mg 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

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[34]（外国人データ）。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

バイオアベイラビリティ

リバーロキサバン 5mg 及び 20mg[注)] を空腹時に経口投与した際、絶対的バイオアベイラビリティはそれぞれ 112%及び 66%であった[35]（外国人データ）。

注）本剤の成人における承認用法・用量は、「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」では 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。「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」では、発症後の初期 3 週間は 15mg 1 日 2 回投与、その後は 15mg 1 日 1 回投与である。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

「Ⅷ.-6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (5) 妊婦」の項参照

(3) 乳汁への移行性

「Ⅷ.-6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (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
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[36]。

6. 代謝
(1) 代謝部位及び代謝経路
リバーロキサバンは主に CYP3A4 及び CYP2J2 による代謝経路により代謝され、主要な代謝物はモルホリノン環の酸化分解体及びアミド結合の加水分解体である。*In vitro* 試験において、リバーロキサバンが輸送タンパクである P-糖タンパク（P-gp）及び乳癌耐性タンパク（BCRP）の基質であることが示されている[37]。［10. 参照］

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率
本剤は主としてチトクローム P450 3A4 及び 2J2（CYP3A4 及び CYP2J2）により代謝される。また、本剤は P-糖タンパク及び乳癌耐性タンパク（BCRP）の基質である。［16.4 参照］

(3) 初回通過効果の有無及びその割合
該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性化、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[34]。健康成人男子 4 例に［^{14}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[38),39)]（外国人データ）。

8. トランスポーターに関する情報
「Ⅶ. -6. 代謝 （1）代謝部位及び代謝経路」の項参照

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
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[40)]（外国人データ）。［2.12、2.13、7.1、7.2、9.2.1-9.2.3 参照］

肝障害患者
軽度の肝障害のある肝硬変患者（Child-Pugh 分類 A8 例）では、リバーロキサバン 10mg を投与した際の薬物動態は健康被験者と比較してほぼ同様であり（AUC は 1.2 倍上昇）、薬力学的

効果に差は認められなかった。中等度の肝障害のある肝硬変患者（Child-Pugh 分類 B8 例）では健康被験者と比較して AUC が 2.3 倍上昇した。なお、非結合型の AUC は 2.6 倍上昇した。第Ｘa 因子活性阻害率は 2.6 倍増加し、PT（秒）も 2.1 倍延長した[41]。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］

小児

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

小児の急性静脈血栓塞栓症（VTE）患者（18 歳未満）を対象とした国際共同第Ⅲ相試験の血漿中濃度を用いた母集団薬物動態解析による薬物動態パラメータ（推定値）は、以下のとおりであった。国際共同第Ⅲ相試験では、非日本人成人にリバーロキサバン 20mg[注)]（日本人成人にリバーロキサバン 15mg）を 1 日 1 回投与時の曝露量に相当するよう体重で調整した用法・用量でリバーロキサバンを投与した。[18),42)]

用法	年齢	n	$AUC_{(0\text{-}24),ss}$ (μg・h/L)	$C_{max,ss}$ (μg/L)	$C_{trough,ss}$ (μg/L)
1 日 1 回	12～<18※1	173	2120 (26.4)	238 (20.0)	20.7 (45.9)
	6～<12※1	29	1960 (31.8)	247 (23.1)	15.4 (56.4)
1 日 2 回	12～<18※2	1	1770	123	30.5
	6～<12※1	38	1960 (32.0)	148 (25.5)	27.5 (51.4)
	2～<6※2	39	2370 (42.2)	185 (31.8)	30.6 (72.3)
	0.5～<2※2	4	1640 (49.4)	156 (39.8)	12.6 (82.8)
1 日 3 回	2～<6※2	5	2480 (30.9)	162 (25.4)	41.2 (46.6)
	0.5～<2※2	18	1890 (34.4)	132 (27.2)	26.2 (57.0)
	生後～<0.5※2	13	1590 (29.6)	119 (24.1)	18.5 (50.4)

幾何平均値（幾何 CV（%））

※1：錠剤又はドライシロップとして投与

※2：ドライシロップとして投与

注）本剤の成人における承認用法・用量は、「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」では 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。「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」では、発症後の初期 3 週間は 15mg 1 日 2 回投与、その後は 15mg 1 日 1 回投与である。

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

〈効能共通〉

1.1 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］

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

1.2 成人の深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期 3 週間の 15mg1 日 2 回投与時においては、特に出血の危険性が高まる可能性を考慮するとともに、患者の出血リスクに十分配慮し、特に、腎障害、高齢又は低体重の患者では出血の危険性が増大するおそれがあること、また、抗血小板剤を併用する患者では出血傾向が増大するおそれがあることから、これらの患者については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本剤を投与すること。

1.3 脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等との併用により、穿刺部位に血腫が生じ、神経の圧迫による麻痺があらわれるおそれがある。硬膜外カテーテル留置中、若しくは脊椎・硬膜外麻酔又は腰椎穿刺後日の浅い場合は、本剤の投与を控えること。

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）

〈効能共通〉

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。］［1.1、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、ダルナビル、ホスアンプレナビルを投与中の患者［10.1、16.7.1 参照］

2.7 コビシスタットを含有する製剤を投与中の患者［10.1 参照］

2.8 イトラコナゾール、ポサコナゾール、ボリコナゾール、ミコナゾール、ケトコナゾールの経口又は注射剤を投与中の患者［10.1、16.7.2 参照］

2.9 エンシトレルビルを投与中の患者［10.1 参照］

2.10 ロナファルニブを投与中の患者［10.1 参照］

2.11 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。］

〈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〉

2.12 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］

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

2.13 重度の腎障害（成人ではクレアチニンクリアランス 30mL/min 未満、小児では eGFR 30mL/min/1.73m^2 未満）のある患者［9.2.1、9.2.2、16.6.1 参照］

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ.-2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照

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」の項参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

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。［1.1、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。［1.1、11.1.1 参照］

8.3 患者には、鼻出血、皮下出血、歯肉出血、血尿、喀血、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。［1.1、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。［1.1、10.2、11.1.1 参照］

8.5 本剤の投与中に手術や侵襲的処置を行う場合、臨床的に可能であれば本剤の投与後 24 時間以上経過した後に行うことが望ましい。手術や侵襲的処置の開始を遅らせることができない場合は、緊急性と出血リスクを評価すること。本剤の投与は、手術や侵襲的処置後、患者の臨床状態に問題がなく出血がないことを確認してから、可及的速やかに再開すること。［1.1、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。（小児の静脈血栓塞栓症を対象とした国際共同第Ⅲ相試験では、ワルファリンを 2 日間併用した後に PT-INR を測定し、2.0 以上であることを確認できた場合に本剤を中止した。）なお、本剤の投与終了後 24 時間経過するまでは、PT-INR はワルファリンの抗凝固作用を正確に反映しない。
- 本剤から注射剤の抗凝固剤に切り替える場合、本剤の投与を中止し、次回の本剤投与が予定された時間に抗凝固剤の静脈内投与又は皮下投与を開始すること。

8.7 間質性肺疾患があらわれることがあるので、咳嗽、血痰、呼吸困難、発熱等の症状があらわれた場合には、速やかに主治医に連絡するよう患者に指導すること。［11.1.3 参照］

8.8 服用を忘れた場合は直ちに本剤を服用し、翌日から毎日 1 回の服用を行うよう患者に指導すること。服用を忘れた場合でも、一度に 2 回分を服用せず、次の服用まで 12 時間以上空けるよう、患者に指導すること。

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

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

8.10 本剤の投与期間については、症例ごとの静脈血栓塞栓症（成人では、深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の再発リスク並びに出血リスクを考慮して決定し、漫然と継続投与しないこと。［17.1.3-17.1.5 参照］

8.11 特に成人の深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期 3 週間の 15mg1 日 2 回投与中は、出血のリスクに十分注意すること。

8.12 成人の深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期 3 週間は、ワルファリンから本剤への切り替えを控えること。初期 3 週間治療後は、ワルファリンから本剤への切り替え時に抗凝固作用が不十分となる可能性を考慮した上で切り替えの適否を慎重に判断すること。［16.7.9 参照］

8.13 成人の深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の本剤 15mg1 日 2 回 3 週間投与時に服用を忘れた場合は、直ちに服用し、同日の 1 日用量が 30mg となるよう、患者に指導すること。この場合、一度に 2 回分を服用させてもよい。翌日からは毎日 2 回の服用を行うよう患者に指導すること。

8.14 小児に本剤を使用する場合、小児の抗凝固薬療法に精通した医師あるいはその指導のもとで治療を行うこと。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 出血リスクが高い患者

以下のような患者では、出血の危険性が増大する。［1.1、11.1.1 参照］

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

9.1.2 低体重の患者

出血の危険性が増大することがある。

9.1.3 潰瘍性消化管障害のおそれのある患者

潰瘍性消化管障害に対する適切な予防に配慮すること。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎不全の患者

投与しないこと。成人を対象とした国内外第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。[2.12、2.13、16.6.1 参照]

9.2.2 重度の腎障害患者

〈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〉

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]

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

投与しないこと。成人を対象とした国内外第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。また、小児等を対象とした臨床試験では、eGFR が 30mL/min/1.73m^2 未満の患者は除外されている。[2.13、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。成人ではクレアチニンクリアランス 30～49mL/min、小児では eGFR が 30～60mL/min/1.73m^2 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]

(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）[43]、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）[44]、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）[45]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[46]。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

〈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〉

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

9.7.2 生後 6 ヵ月未満の下記に該当する乳児へは本剤投与による治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。生後 6 ヵ月未満の下記に該当する乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

- 在胎週数 37 週未満
- 体重 2.6kg 未満
- 経口栄養の期間が 10 日未満

(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、非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において 75 歳以上の患者では 75 歳未満の患者と比較し、重大な出血及び重大ではないが臨床的に問題となる出血の発現率が高かった。

7. 相互作用

10. 相互作用

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

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リトナビルを含有する製剤（ノービア、カレトラ、パキロビッド） ダルナビル（プリジスタ） ホスアンプレナビル（レクシヴァ） ［2.6、16.7.1 参照］	本剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されることにより、出血の危険性が増大するおそれがある。	CYP3A4 の強力な阻害及び P-糖タンパクの阻害によりクリアランスが減少する。
コビシスタットを含有する製剤（ゲンボイヤ、プレジコビックス、シムツーザ） ［2.7 参照］	本剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されることにより、出血の危険性が増大するおそれがある。	CYP3A4 の強力な阻害によりクリアランスが減少する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
以下の経口又は注射剤 イトラコナゾール（イトリゾール） ポサコナゾール（ノクサフィル） ボリコナゾール（ブイフェンド） ミコナゾール（フロリード） ケトコナゾール（国内未発売） ［2.8、16.7.2 参照］	本剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されることにより、出血の危険性が増大するおそれがある。	CYP3A4 の強力な阻害及び P-糖タンパクの阻害によりクリアランスが減少する。
エンシトレルビル（ゾコーバ） ［2.9 参照］	本剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されることにより、出血の危険性が増大するおそれがある。	CYP3A4 の強力な阻害及び P-糖タンパクの阻害によりクリアランスが減少する。
ロナファルニブ（ゾキンヴィ） ［2.10 参照］	本剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されることにより、出血の危険性が増大するおそれがある。	CYP3A4 の強力な阻害及び P-糖タンパクの阻害により、クリアランスが減少する。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝固剤 ヘパリン製剤、低分子量ヘパリン製剤（エノキサパリンナトリウム等）、フォンダパリヌクスナトリウム、ワルファリンカリウム等 ［16.7.5、16.7.9 参照］	出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。	両剤の抗凝固作用が相加的に増強される。
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 抗血小板剤 アスピリン、クロピドグレル硫酸塩、チクロピジン塩酸塩等 非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤 ナプロキセン、ジクロフェナクナトリウム等 ［8.4、16.7.6、16.7.7、16.7.8 参照］	出血の危険性が増大するおそれがあるので、これらの薬剤と本剤の併用については、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断すること。投与中は観察を十分に行い、注意すること。	本剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
選択的セロトニン再取り込み阻害剤 セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤	出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。	本剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。
血栓溶解剤 ウロキナーゼ、t-PA 製剤（アルテプラーゼ等）	出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。	本剤の抗凝固作用とフィブリン溶解作用により相加的に出血傾向が増強される。
フルコナゾール ホスフルコナゾール ［16.7.2 参照］	本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。成人の静脈血栓塞栓症発症後の初期 3 週間では、治療上やむを得ないと判断された場合を除き、これらの薬剤との併用を避けること。 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、体重 30kg 以上の小児の静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制、並びに成人の静脈血栓塞栓症患者における初期 3 週間治療後の再発抑制では、本剤 10mg1 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クラリスロマイシン エリスロマイシン ［16.7.3 参照］	本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。成人の静脈血栓塞栓症発症後の初期 3 週間では、治療上やむを得ないと判断された場合を除き、これらの薬剤との併用を避けること。 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、体重 30kg 以上の小児の静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制、並びに成人の静脈血栓塞栓症患者における初期 3 週間治療後の再発抑制では、本剤 10mg1 日 1 回投与を考慮する、あるいは治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ併用すること。	これらの薬剤が CYP3A4 及び P-糖タンパクを阻害することにより本剤のクリアランスが減少する。
リファンピシン ［16.7.4 参照］	本剤の血中濃度が低下し、抗凝固作用が減弱したとの報告がある。	リファンピシンが CYP3A4 を強力に誘導し、P-糖タンパクを誘導することにより本剤のクリアランスが増加する。
フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。	これらの薬剤等が CYP3A4 を強力に誘導することにより本剤のクリアランスが増加する。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 出血

頭蓋内出血（0.09%）、脳出血（0.06%）、出血性卒中（0.06%）、眼出血（0.23%）、網膜出血（0.08%）、直腸出血（1.25%）、胃腸出血（0.74%）、メレナ（0.53%）、上部消化管出血（0.36%）、下部消化管出血（0.21%）、出血性胃潰瘍（0.14%）、関節内出血（0.16%）、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血（0.01%）、脾破裂に至る脾臓出血（頻度不明）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。［1.1、2.2、8.1-8.5、9.1.1 参照］

11.1.2 肝機能障害・黄疸

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

11.1.3 間質性肺疾患（頻度不明）

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

11.1.4 血小板減少（頻度不明）

11.1.5 急性腎障害（頻度不明）

経口抗凝固薬の投与後に急性腎障害があらわれることがある。経口抗凝固薬投与後の急性腎障害の中には、血尿を認めるもの、腎生検により尿細管内に赤血球円柱を多数認めるものが報告されている[47),48)]。

(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	

	1～10%未満	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
循環器	血腫		頻脈、低血圧	血管偽動脈瘤形成
呼吸器	鼻出血、喀血	呼吸困難		
血液	貧血	INR 増加、ヘモグロビン減少、鉄欠乏性貧血	血小板増加症(血小板数増加等)	
肝臓		ALT 上昇、AST 上昇、血中ビリルビン上昇、Al-P 上昇	γ-GTP 上昇、直接ビリルビン上昇	LDH 上昇
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、血管性浮腫	
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。消失半減期は成人で 5～13 時間、小児等で 1～4 時間である。[16.1.1、16.1.2 参照]
- 症例ごとの出血の重症度及び部位に応じた出血に対する処置を講じること。
- 機械的圧迫（高度の鼻出血等)、出血管理のための外科的止血、補液及び血行動態の管理、血液製剤（合併する貧血又は凝固障害に応じて濃厚赤血球輸血、新鮮凍結血漿輸注を行う）又は血小板輸血等の適切な対症療法の開始を考慮すること。

タンパク結合率が高いので、血液透析は本剤の除去には有用でないと考えられる。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

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

14.1.3 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外において実施された 3 抗体（ループスアンチコアグラント、抗カルジオリピン抗体、抗β2 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[49]。

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

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」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：処方箋医薬品[注)]

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：該当しない

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

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者用資料：あり

・リバーロキサバン OD 錠「TCK」を服用される患者さんへ

・リバーロキサバン OD 錠「TCK」を服用されるお子さまとそのご家族へ

日本ケミファ HP: nc-medical.com/product/rivaroxaban_od_t_10.html

（「**ⅩⅢ.-2. その他の関連資料**」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

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

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

7. 国際誕生年月日

該当資料なし

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

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

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2025 年 12 月 17 日　効能又は効果、用法及び用量の一部変更承認

- 成人「静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症） の治療及び再発抑制」に対する効能又は効果、用法及び用量追加
- 小児「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」に対する効能又は効果、用法及び用量追加

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
リバーロキサバン OD 錠 10mg「TCK」	3339003F3043	3339003F3043	129719502	622971901
リバーロキサバン OD 錠 15mg「TCK」	3339003F4040	3339003F4040	129720102	622972001

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

ＸⅠ．文献

1. 引用文献

1) 辰巳化学株式会社：安定性試験（OD 錠 10mg）に関する資料（社内資料）
2) 辰巳化学株式会社：安定性試験（OD 錠 15mg）に関する資料（社内資料）
3) 辰巳化学株式会社：無包装安定性試験（OD 錠 10mg）に関する資料（社内資料）
4) 辰巳化学株式会社：無包装安定性試験（OD 錠 15mg）に関する資料（社内資料）
5) 辰巳化学株式会社：OD 錠 10mg 溶出試験（社内資料）
6) 辰巳化学株式会社：OD 錠 15mg 溶出試験（社内資料）
7) 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）
8) 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）
9) 日本人急性症候性深部静脈血栓症患者における国内第Ⅲ相試験（イグザレルト錠：2015 年 9 月 24 日承認、申請資料）
10) 日本人急性症候性肺塞栓症患者における国内第Ⅲ相試験（イグザレルト錠：2015 年 9 月 24 日承認、申請資料概要 2.7.6.5）
11) 推奨用法・用量（イグザレルト錠：2015 年 9 月 24 日承認、申請資料概要 2.5.6.5）
12) 添付文書に関する事項（イグザレルト錠：2015 年 9 月 24 日承認、申請資料概要 2.5.6.6）
13) 急性症候性深部静脈血栓症患者における国外第Ⅲ相試験（イグザレルト錠：2015 年 9 月 24 日承認、申請資料概要 2.7.6.1）
14) 急性症候性肺塞栓症患者における国外第Ⅲ相試験（イグザレルト錠：2015 年 9 月 24 日承認、申請資料概要 2.7.6.2）
15) 急性症候性深部静脈血栓症及び肺塞栓症患者における国外第Ⅲ相試験の統合解析（イグザレルト錠：2015 年 9 月 24 日承認、申請資料概要 2.7.4.2）
16) 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（イグザレルト錠：2015 年 9 月 24 日承認、申請資料概要 2.7.4.7）
17) The EINSTEIN-PE Investigators: N Engl J Med. 2012; 366（14）: 1287-97, Supplementary Material. PROTOCOL（Study Number11702）
18) 急性静脈血栓塞栓症の小児患者を対象とした第Ⅲ相試験（イグザレルト錠/ 細粒分包/OD 錠/ドライシロップ小児用：2021 年 1 月 22 日承認、申請資料概要 2.7.6.12）
19) 急性静脈血栓塞栓症の小児患者を対象とした第Ⅲ相試験（イグザレルト錠/細粒分包/OD 錠/ドライシロップ小児用：2021 年 1 月 22 日承認、申請資料概要 2.7.3.3、2.7.3.6、
20) Lensing AWA, et al.: Thrombosis Journal. 2018; 16:34:1-11
21) Perzborn E, et al.: J Thromb Haemost. 2005; 3: 514-521
22) Biemond BJ, et al.: Thromb Haemost. 2007; 97: 471-477
23) 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）
24) 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）
25) 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）
26) 日本人急性症候性深部静脈血栓症患者及び急性症候性肺塞栓症患者における曝露量の推定（イグザレルト錠：2015 年 9 月 24 日承認、申請資料概要 2.7.2.2、2.7.2.3）
27) 辰巳化学株式会社：生物学的同等性（OD 錠 10mg）に関する資料（社内資料）
28) 辰巳化学株式会社：生物学的同等性（OD 錠 15mg）に関する資料（社内資料）
29) 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）
30) 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）
31) 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）
32) 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）
33）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）
34）健康男性被験者を対象とした国外第 I 相臨床試験：絶対バイオアベイラビリティ試験（イグザレルト錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.1）
35）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）
36）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）
37）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）
38）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）
39）Weinz C, et al.：Drug Metab. Dispos., 2009；37：1056-1064
40）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）
41）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）
42）急性静脈血栓塞栓症の小児患者を対象とした第Ⅲ相試験（イグザレルト錠/細粒分包/OD 錠/ドライシロップ小児用：2021 年 1 月 22 日承認、審査報告書）
43）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）
44）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）
45）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）
46）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）
47）Brodsky S, et al.: J Am Soc Nephrol. 2018; 29: 2787-2793
48）Zakrocka I, et al.: Adv Clin Exp Med. 2022; 31: 165-173
49）Pengo V, et al.: Blood. 2018; 132：1365-1371
50）辰巳化学株式会社：粉砕後の安定性試験（OD 錠 10mg）に関する資料（社内資料）
51）辰巳化学株式会社：粉砕後の安定性試験（OD 錠 15mg）に関する資料（社内資料）
52）辰巳化学株式会社：簡易懸濁法（OD 錠 10mg）に関する資料（社内資料）
53）辰巳化学株式会社：簡易懸濁法（OD 錠 15mg）に関する資料（社内資料）

2. その他の参考文献

ⅩⅡ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

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。

掲載根拠：「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するQ&Aについて（その3)」（令和元年9月6日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡）

(1) 粉砕[50),51)]

販売名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
リバーロキサバンOD錠10mg「TCK」	40±2℃	4週間	遮光・気密容器	規格内
	25±2℃、75±5%RH	4週間	遮光・開放	規格内
	25±2℃、60±5%RH 総照度 120万lx・hr（4,000lx/hr）	約2週間	開放	規格内
リバーロキサバンOD錠15mg「TCK」	40±2℃	4週間	遮光・気密容器	規格内
	25±2℃、75±5%RH	4週間	遮光・開放	規格内
	25±2℃、60±5%RH 総照度120万lx・hr（4,000lx/hr）	約2週間	開放	規格内

試験項目：性状、純度試験（類縁物質)、定量法＜粉砕後の安定性試験＞

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性[52),53)]

1) リバーロキサバンOD錠10mg「TCK」

- **目的**

  リバーロキサバンOD錠10mg「TCK」の経管投与の適否を確認するため、『内服薬経管投与ハンドブック第3版（じほう)』に従い、簡易懸濁法（崩壊懸濁試験、通過性試験）を実施した。

- **試験方法**

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

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

- 使用器具

  ニューエンテラルフィーディングチューブ8Fr、120cm

  ニプロENシリンジ30mL

● **結果**

(1) 崩壊懸濁試験：5分以内に崩壊・懸濁した。

(2) 通過性試験：8Fr.チューブを通過した。

温度	経管投与の適否*1	崩壊懸濁試験		通過性試験（通過サイズ）
		5分	10 分	
55℃	適 1	○		8Fr.チューブ

○：完全崩壊または注射器に吸い取り可能な崩壊状況

×：投与困難な崩壊状況

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

● **結論**

リバーロキサバン OD 錠 10mg「TCK」の簡易懸濁法を実施した結果、55℃の温湯で 5 分以内に崩壊・懸濁し、8Fr.の経管チューブを通過したことから、「適 1」と判定された。

2）リバーロキサバン OD 錠 15mg「TCK」

● **目的**

リバーロキサバン OD 錠 15mg「TCK」の経管投与の適否を確認するため、『内服薬経管投与ハンドブック第 3 版（じほう）』に従い、簡易懸濁法（崩壊懸濁試験、通過性試験）を実施した。

● **試験方法**

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

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

● 使用器具

ニューエンテラルフィーディングチューブ 8Fr、120cm

ニプロ EN シリンジ 30mL

● **結果**

(1) 崩壊懸濁試験：5分以内に崩壊・懸濁した。

(2) 通過性試験：8Fr.チューブを通過した。

温度	経管投与の適否*1	崩壊懸濁試験		通過性試験（通過サイズ）
		5分	10 分	
55℃	適 1	○		8Fr.チューブ

○：完全崩壊または注射器に吸い取り可能な崩壊状況

×：投与困難な崩壊状況

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

＊1：崩壊懸濁試験、通過性試験の結果より、経管投与の適否を以下の判定基準により判定した。

＜経管投与可否判定基準＞
適１： 10 分以内に崩壊・懸濁し、8Fr.チューブまたはガストロボタンを通過
適２： 錠剤のコーティングを破壊、あるいはカプセルを開封すれば、10 分以内に崩壊・懸濁し、8Fr.経鼻チューブまたはガストロボタンを通過
適３： 投与直前にコーティング破壊を行えば使用可能
条１： 条件付通過（チューブサイズにより通過の状況が異なる）
条２： 条件付通過（腸溶錠のためチューブが腸まで挿入されていれば使用可能）
条３： 条件付通過（備考欄参照）
不適： 経管投与に適さない

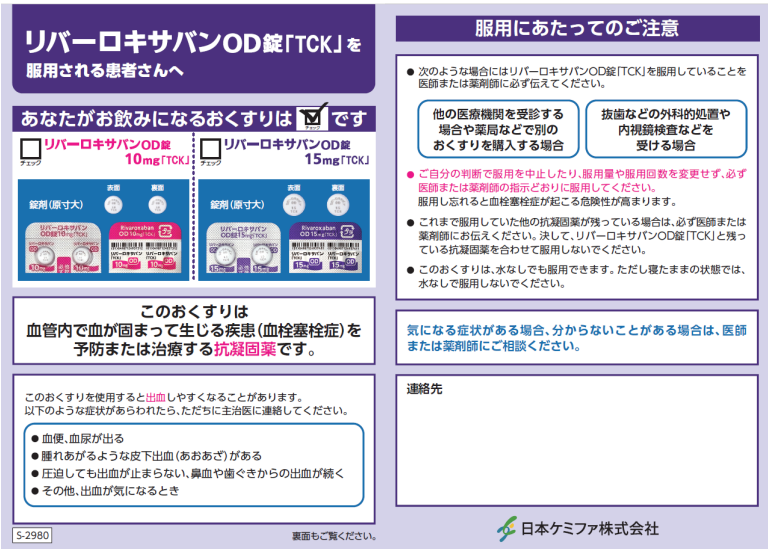
出典：内服薬経管投与ハンドブック第 3 版（じほう）

出典：辰巳化学株式会社　簡易懸濁法に関する資料（社内資料）

2. その他の関連資料

患者向け資材

リバーロキサバン OD 錠「TCK」を服用される患者さんへ



リバーロキサバン OD 錠「TCK」を服用されるお子さまとそのご家族へ

