

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

リバーロキサバン錠

リバーロキサバン錠 10mg「サワイ」
リバーロキサバン錠 15mg「サワイ」

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「サワイ」
リバーロキサバンOD錠 15mg「サワイ」

RIVAROXABAN Tablets, OD Tablets [SAWAI]

剤形	錠10mg/錠15mg：フィルムコーティング錠 OD錠10mg/OD錠15mg：素錠(口腔内崩壊錠)
製剤の規制区分	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
規格・含量	錠10mg/OD錠10mg：1錠中にリバーロキサバン10mg含有 錠15mg/OD錠15mg：1錠中にリバーロキサバン15mg含有
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 薬価基準収載年月日 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：沢井製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	沢井製薬株式会社 医薬品情報センター TEL：0120-381-999、FAX：06-7708-8966 医療関係者向け総合情報サイト： https://med.sawai.co.jp/

本IFは2024年11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(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品の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て、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	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	47
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	47
2. 製品の治療学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	47
3. 製品の製剤学的特性	1	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	47
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	47
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	5. 重要な基本的注意とその理由	47
6. RMPの概要	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	48
II. 名称に関する項目	3	7. 相互作用	50
1. 販売名	3	8. 副作用	52
2. 一般名	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	53
3. 構造式又は示性式	3	10. 過量投与	54
4. 分子式及び分子量	3	11. 適用上の注意	54
5. 化学名(命名法)又は本質	4	12. その他の注意	54
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	IX. 非臨床試験に関する項目	55
III. 有効成分に関する項目	5	1. 薬理試験	55
1. 物理化学的性質	5	2. 毒性試験	55
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	X. 管理的事項に関する項目	56
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	1. 規制区分	56
IV. 製剤に関する項目	6	2. 有効期間	56
1. 剤形	6	3. 包装状態での貯法	56
2. 製剤の組成	7	4. 取扱い上の注意	56
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	5. 患者向け資材	56
4. 力価	7	6. 同一成分・同効薬	56
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	7. 国際誕生年月日	56
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	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	56
7. 調製法及び溶解後の安定性	18	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	57
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	18	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	57
9. 溶出性	18	11. 再審査期間	57
10. 容器・包装	25	12. 投薬期間制限に関する情報	57
11. 別途提供される資材類	26	13. 各種コード	57
12. その他	26	14. 保険給付上の注意	57
V. 治療に関する項目	28	XI. 文献	58
1. 効能又は効果	28	1. 引用文献	58
2. 効能又は効果に関連する注意	28	2. その他の参考文献	59
3. 用法及び用量	28	XII. 参考資料	59
4. 用法及び用量に関連する注意	28	1. 主な外国での発売状況	59
5. 臨床成績	28	2. 海外における臨床支援情報	59
VI. 薬効薬理に関する項目	32	XIII. 備考	60
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	32	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあ たつての参考情報	60
2. 薬理作用	32	2. その他の関連資料	66
VII. 薬物動態に関する項目	33		
1. 血中濃度の推移	33		
2. 薬物速度論的パラメータ	43		
3. 母集団(ポピュレーション)解析	44		
4. 吸収	44		
5. 分布	44		
6. 代謝	45		
7. 排泄	45		
8. トランスポーターに関する情報	45		
9. 透析等による除去率	45		
10. 特定の背景を有する患者	45		
11. その他	46		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

リバーロキサバン錠10mg/錠15mg/OD錠10mg/OD錠15mg「サワイ」は、リバーロキサバンを含む選択的直接的第Xa因子阻害剤である。

本剤は、後発医薬品として下記通知に基づき、製造方法並びに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、承認を得て上市に至った。

承認申請に際し準拠した通知名	平成26年11月21日 薬食発1121第2号
承認	2024年8月
上市	2024年12月

2. 製品の治療学的特性

- 1) 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。(VI. -2. 参照)¹⁾
- 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. 参照)

3. 製品の製剤学的特性

- 1) 「普通錠」と「OD錠」の2剤形をラインアップしている。(IV. -1. 参照)
- 2) 錠剤に成分名と含量を両面印字している。(IV. -1. 参照)
- 3) 添加剤由来の甘みを有する(香料不使用)。「OD錠」(IV. -1. 参照)
- 4) バラ包装を用意している。(IV. -10. 参照)
- 5) PTPシートに1錠単位で成分名と含量を記載している(両面)。
- 6) PTPシートに1錠単位でGS1コードを記載している(裏面)。

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

(2024年12月6日時点)

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

I. 概要に関する項目

- 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

リバーロキサバン錠10mg「サワイ」
 リバーロキサバン錠15mg「サワイ」
 リバーロキサバンOD錠10mg「サワイ」
 リバーロキサバンOD錠15mg「サワイ」

2) 洋名

RIVAROXABAN Tablets, OD Tablets [SAWAI]

3) 名称の由来

通知「平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号」に基づき命名した。

2. 一般名

1) 和名(命名法)

リバーロキサバン(JAN)

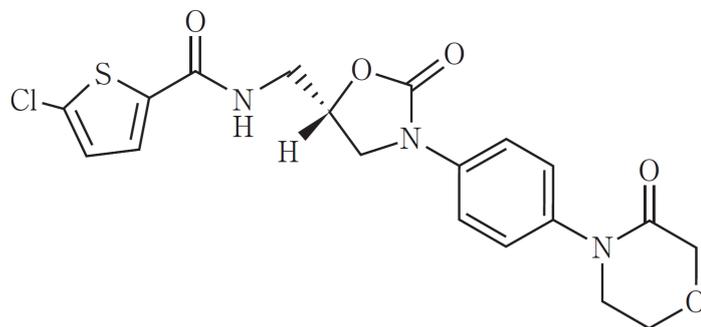
2) 洋名(命名法)

Rivaroxaban(JAN)
 rivaroxaban(INN)

3) ステム(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



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₉H₁₈ClN₃O₅S
 分子量：435.88

II. 名称に関する項目

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

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。
 - 2) 溶解性
ジメチルスルホキシドに溶けやすく、*N,N*-ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、アセトニトリルに溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。
 - 3) 吸湿性
水分：0.5%以下
 - 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>
 - 1) 赤外吸収スペクトル測定法
 - 2) 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

リバーロキサバン錠10mg/錠15mg「サワイ」：フィルムコーティング錠

リバーロキサバンOD錠10mg/OD錠15mg「サワイ」：素錠(口腔内崩壊錠)

2) 製剤の外観及び性状

品名	表 (直径mm)	裏 (重量mg)	側面 (厚さmm)	性状
リバーロキサバン錠 10mg「サワイ」	 6.1	 約88	 2.8	淡赤色
リバーロキサバン錠 15mg「サワイ」	 6.1	 約88	 2.8	赤色
リバーロキサバンOD錠 10mg「サワイ」	 7.0	 約128	 3.2	白色
リバーロキサバンOD錠 15mg「サワイ」	 8.5	 約192	 3.4	白色

OD錠：添加剤由来の甘みを有する。(香料不使用)

3) 識別コード

●リバーロキサバン錠10mg「サワイ」

表示部位：錠剤本体(両面)

表示内容：リバーロキサバン 10 サワイ

●リバーロキサバン錠15mg「サワイ」

表示部位：錠剤本体(両面)

表示内容：リバーロキサバン 15 サワイ

●リバーロキサバンOD錠10mg「サワイ」

表示部位：錠剤本体(両面)

表示内容：リバーロキサバン OD 10 サワイ

●リバーロキサバンOD錠15mg「サワイ」

表示部位：錠剤本体(両面)

表示内容：リバーロキサバン OD 15 サワイ

4) 製剤の物性

●リバーロキサバン錠10mg/錠15mg「サワイ」

製剤均一性：日局一般試験法 製剤均一性試験法の項により含量均一性試験を行うとき、規格に適合する。

溶出性：日局一般試験法 溶出試験法の項により試験を行うとき、規格に適合する。

●リバーロキサバンOD錠10mg/OD錠15mg「サワイ」

製剤均一性：日局一般試験法 製剤均一性試験法の項により含量均一性試験を行うとき、規格に適合する。

溶出性：日局一般試験法 溶出試験法の項により試験を行うとき、規格に適合する。

崩壊性：日局一般試験法 崩壊試験法の項により試験を行うとき、規格に適合する。

摩損度：日本薬局方 参考情報 錠剤の摩損度試験法により試験を行う。(25rpm、4分間)

0.0%(OD錠10mg)、0.0%(OD錠15mg)

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

品名	リバーロキサバン錠10mg「サワイ」	リバーロキサバン錠15mg「サワイ」
有効成分 [1錠中]	リバーロキサバン	
	10mg	15mg
添加剤	カルナウバロウ、クロスカルメロースNa、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸Mg、タルク、乳糖、ヒプロメロース、マクロゴール6000、ラウリル硫酸Na	

品名	リバーロキサバンOD錠10mg「サワイ」	リバーロキサバンOD錠15mg「サワイ」
有効成分 [1錠中]	リバーロキサバン	
	10mg	15mg
添加剤	クロスポビドン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、フマル酸ステアリルNa、D-マンニトール、メタケイ酸アルミン酸Mg、ラウリル硫酸Na	

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

IV. 製剤に関する項目

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……………

●リバーロキサバン錠10mg「サワイ」

1) 加速試験²⁾

目的

本製剤の一定の流通期間中における品質の安定性を短期間で推定するため、加速試験を実施する。

方法

「安定性試験ガイドラインの改定について」(平成15年6月3日 医薬審発第0603001号)に基づいて、本製剤の[規格及び試験方法]により実施する。

試験条件及び検体

保存条件	40±2℃/75±5%RH	
保存期間	6ヵ月	
試験回数	3回/ロット	
保存形態	PTP包装	PTP(ポリ塩化ビニルフィルム/アルミニウム箔)/ピロー(アルミニウム袋)/紙箱
	バラ包装	バラ(白色ポリエチレン瓶/白色ポリプロピレンキャップ)/紙箱
ロット番号	PTP包装	①795T3S0905、②795T3S0906、③795T3S0907
	バラ包装	④795T3S0905、⑤795T3S0906、⑥795T3S0907

結果

いずれのロットもすべての試験項目において規格に適合した。

PTP包装		イニシャル			6ヵ月後		
ロット番号	①	②	③	①	②	③	
試験項目							
性状	淡赤色のフィルムコーティング錠			淡赤色のフィルムコーティング錠			
確認試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	
純度試験(類縁物質)	適合	適合	適合	適合	適合	適合	
含量均一性試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	
溶出試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	
定量試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	

バラ包装		イニシャル			6ヵ月後		
ロット番号	④	⑤	⑥	④	⑤	⑥	
試験項目							
性状	淡赤色のフィルムコーティング錠			淡赤色のフィルムコーティング錠			
確認試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	
純度試験(類縁物質)	適合	適合	適合	適合	適合	適合	
含量均一性試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	
溶出試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	
定量試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	

結論

本製剤は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

2) 無包装下の安定性試験³⁾

目的

本製剤の無包装状態の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

無包装の本製剤を下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
795T3S0905	温度	40°C、遮光気密容器
	湿度	25°C/75%RH、遮光開放
	室温	25°C/60%RH、遮光開放
	光	25°C/60%RH、白色蛍光ランプ(4000lx)、開放

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・純度試験(類縁物質)・溶出試験・定量試験	1回
硬度*(5錠の平均値)	1回

*: 本製剤の未設定規格のため参考値

結果

試験項目 保存条件・期間	性状	硬度(N)	純度試験 (類縁物質)	溶出試験	定量試験*
イニシャル	(a)	63.4	適合	適合	100.0
温度(13週)	変化なし	変化なし 74.4	変化なし	変化なし	変化なし 99.4
湿度(13週)	変化なし	変化なし 56.4	変化なし	変化なし	変化なし 99.3
室温(13週)	変化なし	変化なし 60.8	変化なし	変化なし	変化なし 98.3
光(120万lx・hr)	変化なし	変化なし 59.6	変化なし	変化なし	変化なし 98.5

※: イニシャルを100としたときの含有率(%)

(a): 淡赤色のフィルムコーティング錠

IV. 製剤に関する項目

3) PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験⁴⁾

目的

本製剤のPTP包装品(ピロー包装なし)の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

PTP包装品(ピロー包装なし)の本製剤を下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
795T3S0905	室温	25°C/60%RH、遮光開放

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・純度試験(類縁物質)・溶出試験・定量試験	1回
硬度*(5錠の平均値)	1回

*: 本製剤の未設定規格のため参考値

結果

試験項目 保存条件・期間	性状	硬度(N)	純度試験 (類縁物質)	溶出試験	定量試験*
イニシャル	(a)	69.4	適合	適合	100.0
室温(26週)	変化なし	変化なし 64.6	変化なし	変化なし	変化なし 99.2

*: イニシャルを100としたときの含有率(%)

(a): 淡赤色のフィルムコーティング錠

●リバーロキサバン錠15mg「サワイ」

1) 加速試験⁵⁾

目的

本製剤の一定の流通期間中における品質の安定性を短期間で推定するため、加速試験を実施する。

方法

「安定性試験ガイドラインの改定について」(平成15年6月3日 医薬審発第0603001号)に基づいて、本製剤の[規格及び試験方法]により実施する。

試験条件及び検体

保存条件	40±2°C/75±5%RH	
保存期間	6ヵ月	
試験回数	3回/ロット	
保存形態	PTP包装	PTP(ポリ塩化ビニルフィルム/アルミニウム箔)/ピロー(アルミニウム袋)/紙箱
	バラ包装	バラ(白色ポリエチレン瓶/白色ポリプロピレンキャップ)/紙箱
ロット番号	PTP包装	①795T4S1503、②795T4S1504、③795T4S1505
	バラ包装	④795T4S1503、⑤795T4S1504、⑥795T4S1505

結果

いずれのロットもすべての試験項目において規格に適合した。

PTP包装		イニシャル			6ヵ月後		
ロット番号	①	②	③	①	②	③	
試験項目							
性状	赤色のフィルムコーティング錠			赤色のフィルムコーティング錠			
確認試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	
純度試験(類縁物質)	適合	適合	適合	適合	適合	適合	
含量均一性試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	
溶出試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	
定量試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	

バラ包装		イニシャル			6ヵ月後		
ロット番号	④	⑤	⑥	④	⑤	⑥	
試験項目							
性状	赤色のフィルムコーティング錠			赤色のフィルムコーティング錠			
確認試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	
純度試験(類縁物質)	適合	適合	適合	適合	適合	適合	
含量均一性試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	
溶出試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	
定量試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	

結論

本製剤は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

2) 無包装下の安定性試験⁶⁾**目的**

本製剤の無包装状態の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

無包装の本製剤を下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
795T4S1503	温度	40℃、遮光気密容器
	湿度	25℃/75%RH、遮光開放
	室温	25℃/60%RH、遮光開放
	光	25℃/60%RH、白色蛍光ランプ(4000lx)、開放

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・純度試験(類縁物質)・溶出試験・定量試験	1回
硬度*(5錠の平均値)	1回

* : 本製剤の未設定規格のため参考値

IV. 製剤に関する項目

結果

試験項目 保存条件・期間	性状	硬度(N)	純度試験 (類縁物質)	溶出試験	定量試験※
イニシャル	(a)	72.6	適合	適合	100.0
温度(13週)	変化なし	変化なし 74.2	変化なし	変化なし	変化なし 100.6
湿度(13週)	変化なし	変化なし 56.0	変化なし	変化なし	変化なし 100.0
室温(13週)	変化なし	変化なし 62.4	変化なし	変化なし	変化なし 101.4
光(120万lx・hr)	変化なし	変化なし 62.0	変化なし	変化なし	変化なし 101.2

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

(a)：赤色のフィルムコーティング錠

3) PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験⁷⁾

目的

本製剤のPTP包装品(ピロー包装なし)の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

PTP包装品(ピロー包装なし)の本製剤を下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
795T4S1503	室温	25°C/60%RH、遮光開放

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・純度試験(類縁物質)・溶出試験・定量試験	1回
硬度*(5錠の平均値)	1回

*：本製剤の未設定規格のため参考値

結果

試験項目 保存条件・期間	性状	硬度(N)	純度試験 (類縁物質)	溶出試験	定量試験※
イニシャル	(a)	74.8	適合	適合	100.0
室温(26週)	変化なし	変化なし 64.8	変化なし	変化なし	変化なし 100.2

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

(a)：赤色のフィルムコーティング錠

●リバーロキサバンOD錠10mg「サワイ」

1) 加速試験⁸⁾

目的

本製剤の一定の流通期間中における品質の安定性を短期間で推定するため、加速試験を実施する。

方法

「安定性試験ガイドラインの改定について」(平成15年6月3日 医薬審発第0603001号)に基づいて、本製剤の[規格及び試験方法]により実施する。

試験条件及び検体

保存条件	40±2℃/75±5%RH	
保存期間	6ヵ月	
試験回数	3回/ロット	
保存形態	PTP包装	PTP(ポリクロロトリフルオロエチレンフィルム/アルミニウム箔)/ピロー(アルミニウム袋/乾燥剤)/紙箱
	バラ包装	バラ(白色ポリエチレン瓶/白色ポリプロピレンキャップ/乾燥剤)/紙箱
ロット番号	PTP包装	①795T5S1104、②795T5S1105、③795T5S1106
	バラ包装	④795T5S1104、⑤795T5S1105、⑥795T5S1106

結果

いずれのロットもすべての試験項目において規格に適合した。

PTP包装		イニシャル			6ヵ月後		
ロット番号		①	②	③	①	②	③
試験項目							
性状		白色の口腔内崩壊錠			白色の口腔内崩壊錠		
確認試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(類縁物質)		適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量均一性試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
崩壊試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合

バラ包装		イニシャル			6ヵ月後		
ロット番号		④	⑤	⑥	④	⑤	⑥
試験項目							
性状		白色の口腔内崩壊錠			白色の口腔内崩壊錠		
確認試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(類縁物質)		適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量均一性試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
崩壊試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合

結論

本製剤は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

IV. 製剤に関する項目

2) 無包装下の安定性試験⁹⁾

目的

本製剤の無包装状態の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

無包装の本製剤を下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
795T5S1106	温度	40°C、遮光気密容器
	湿度	25°C/75%RH、遮光開放
	室温	25°C/60%RH、遮光開放
	光	25°C/60%RH、白色蛍光ランプ(4000lx)、開放

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・純度試験(類縁物質)・崩壊試験・溶出試験・定量試験	1回
硬度*(5錠の平均値)	1回

*：本製剤の未設定規格のため参考値

結果

試験項目 保存条件・期間	性状	硬度(N)	純度試験 (類縁物質)	崩壊試験	溶出試験	定量試験*
イニシャル	(a)	73.0	適合	適合	適合	100.0
温度(13週)	変化なし	変化なし 64.2	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 99.0
湿度(13週)	変化なし	変化なし 63.0	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 99.3
室温(13週)	変化なし	変化なし 67.6	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 99.4
光(120万lx・hr)	変化なし	変化なし 63.4	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 99.2

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

(a)：白色の口腔内崩壊錠

3) PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験¹⁰⁾

目的

本製剤のPTP包装品(ピロー包装なし)の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

PTP包装品(ピロー包装なし)の本製剤を下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
795T5S1106	室温	25°C/60%RH、遮光開放
	光	25°C/60%RH、白色蛍光ランプ(4000lx)、開放

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・純度試験(類縁物質)・崩壊試験・溶出試験・定量試験	1回
硬度*(5錠の平均値)	1回

*: 本製剤の未設定規格のため参考値

結果

試験項目 保存条件・期間	性状	硬度(N)	純度試験 (類縁物質)	崩壊試験	溶出試験	定量試験*
イニシャル	(a)	73.0	適合	適合	適合	100.0
室温(26週)	変化なし	変化なし 70.2	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 99.2
光(120万lx・hr)	変化なし	変化なし 78.4	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 99.4

※: イニシャルを100としたときの含有率(%)

(a): 白色の口腔内崩壊錠

●リバーロキサバンOD錠15mg「サワイ」

1) 加速試験¹¹⁾

目的

本製剤の一定の流通期間中における品質の安定性を短期間で推定するため、加速試験を実施する。

方法

「安定性試験ガイドラインの改定について」(平成15年6月3日 医薬審発第0603001号)に基づいて、本製剤の[規格及び試験方法]により実施する。

試験条件及び検体

保存条件	40±2°C/75±5%RH	
保存期間	6ヵ月	
試験回数	3回/ロット	
保存形態	PTP包装	PTP(ポリクロロトリフルオロエチレンフィルム/アルミニウム箔)/ピロー(アルミニウム袋/乾燥剤)/紙箱
	バラ包装	バラ(白色ポリエチレン瓶/白色ポリプロピレンキャップ/乾燥剤)/紙箱
ロット番号	PTP包装	①795T6SB106、②795T6SB107、③795T6SB108
	バラ包装	④795T6SB106、⑤795T6SB107、⑥795T6SB108

IV. 製剤に関する項目

結果

いずれのロットもすべての試験項目において規格に適合した。

PTP包装		イニシャル			6カ月後		
試験項目	ロット番号	①	②	③	①	②	③
	性状		白色の口腔内崩壊錠			白色の口腔内崩壊錠	
確認試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(類縁物質)		適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量均一性試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
崩壊試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合

バラ包装		イニシャル			6カ月後		
試験項目	ロット番号	④	⑤	⑥	④	⑤	⑥
	性状		白色の口腔内崩壊錠			白色の口腔内崩壊錠	
確認試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(類縁物質)		適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量均一性試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
崩壊試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合

結論

本製剤は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

2) 無包装下の安定性試験¹²⁾

目的

本製剤の無包装状態の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

無包装の本製剤を下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
795T6SB108	温度	40°C、遮光気密容器
	湿度	25°C/75%RH、遮光開放
	室温	25°C/60%RH、遮光開放
	光	25°C/60%RH、白色蛍光ランプ(4000lx)、開放

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・純度試験(類縁物質)・崩壊試験・溶出試験・定量試験	1回
硬度*(5錠の平均値)	1回

*: 本製剤の未設定規格のため参考値

結果

試験項目 保存条件・期間	性状	硬度 (N)	純度試験 (類縁物質)	崩壊試験	溶出試験	定量試験※
イニシャル	(a)	68.4	適合	適合	適合	100.0
温度 (13週)	変化なし	変化なし 55.6	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 99.7
湿度 (13週)	変化なし	変化なし 53.8	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 99.7
室温 (13週)	変化なし	変化なし 57.6	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 99.4
光 (120万 lx・hr)	変化なし	変化なし 53.2	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 100.0

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

(a)：白色の口腔内崩壊錠

3) PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験¹³⁾

目的

本製剤のPTP包装品(ピロー包装なし)の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

PTP包装品(ピロー包装なし)の本製剤を下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
795T6SB108	室温	25°C/60%RH、遮光開放
	光	25°C/60%RH、白色蛍光ランプ(4000lx)、開放

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・純度試験(類縁物質)・崩壊試験・溶出試験・定量試験	1回
硬度*(5錠の平均値)	1回

*：本製剤の未設定規格のため参考値

結果

試験項目 保存条件・期間	性状	硬度 (N)	純度試験 (類縁物質)	崩壊試験	溶出試験	定量試験※
イニシャル	(a)	68.4	適合	適合	適合	100.0
室温 (26週)	変化なし	変化なし 61.2	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 99.9
光 (120万 lx・hr)	変化なし	変化なし 62.4	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 99.4

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

(a)：白色の口腔内崩壊錠

IV. 製剤に関する項目

A) 評価分類基準

【性状】

分類	評価基準
変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない場合
変化あり(規格内)	わずかな色調変化(退色等)等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている場合
変化あり(規格外)	形状変化や著しい色調変化を認め、規格を逸脱している場合

【硬度】

分類	評価基準
変化なし	硬度変化が30%未満の場合
変化あり(規格内)	硬度変化が30%以上で、硬度が2.0kgf(19.6N)以上の場合
変化あり(規格外)	硬度変化が30%以上で、硬度が2.0kgf(19.6N)未満の場合

【定量試験】

分類	評価基準
変化なし	含量低下が3%未満の場合
変化あり(規格内)	含量低下が3%以上で、規格値内の場合
変化あり(規格外)	規格値外の場合

【その他の試験項目】

分類	評価基準
変化なし	変化なし、または規格値内で変化する場合
変化あり(規格外)	規格値外の場合

7. 調製法及び溶解後の安定性

XIII. -1. 参照

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

<溶出挙動における同等性及び類似性>

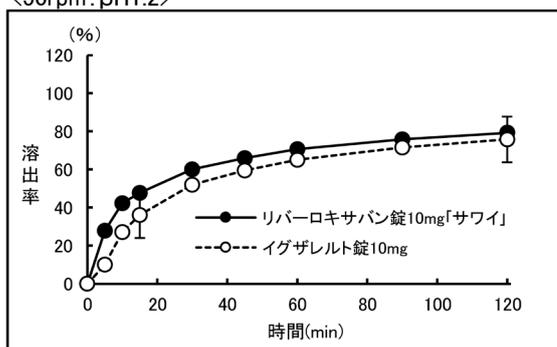
●リバーロキサバン錠10mg「サワイ」¹⁴⁾

目的	試験製剤と標準製剤の生物学的同等性試験における溶出挙動の類似性の判定を行うため、「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)に準じ、溶出試験を実施する。	
方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法	
条件	回転数・試験液	50rpm : pH1.2、50rpm : pH3.0、50rpm : pH6.8、50rpm : 水、100rpm : pH3.0
	試験液量	900mL
	液温度	37±0.5℃
	試験数	12ベッセル
検体	試験製剤	リバーロキサバン錠10mg「サワイ」(ロット番号:795T3S0905)
	標準製剤	イグザレルト錠10mg(ロット番号:JPS5098)

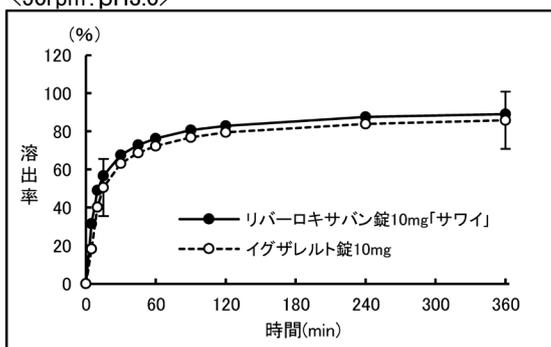
結果	<p><50rpm : pH1.2> 標準製剤が規定された試験時間(120分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(15分)及び規定された試験時間(120分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあった。</p> <p><50rpm : pH3.0> 標準製剤の平均溶出率が40% (15分*) 及び85% (360分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p> <p><50rpm : pH6.8> 標準製剤の平均溶出率が40% (15分*) 及び85% (360分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p> <p><50rpm : 水> 標準製剤の平均溶出率が40% (15分*) 及び85% (120分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p> <p><100rpm : pH3.0> 標準製剤の平均溶出率が40% (15分*) 及び85% (240分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p>
結論	以上の結果より、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

※：比較時点が15分未満となったため、比較時点を15分として溶出挙動の評価を行った。

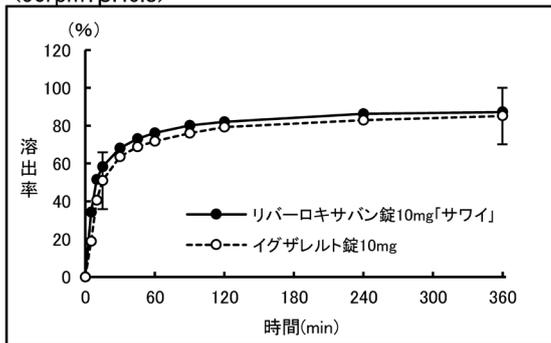
<50rpm : pH1.2>



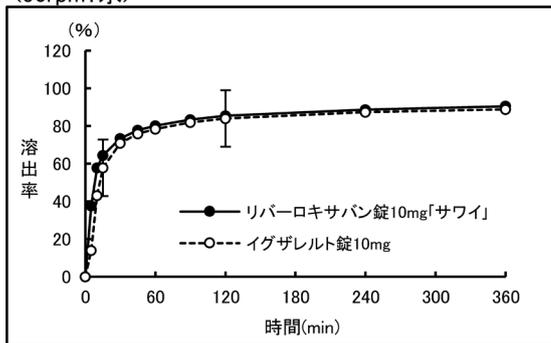
<50rpm : pH3.0>



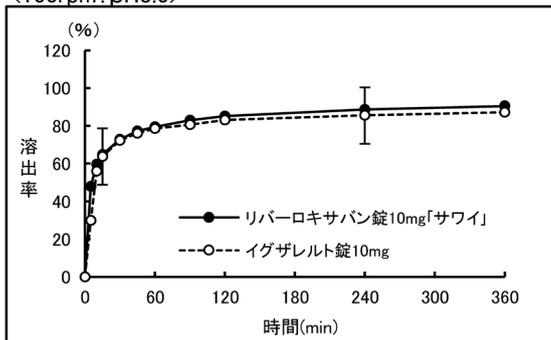
<50rpm : pH6.8>



<50rpm : 水>



<100rpm : pH3.0>



([] : 判定基準の適合範囲)

IV. 製剤に関する項目

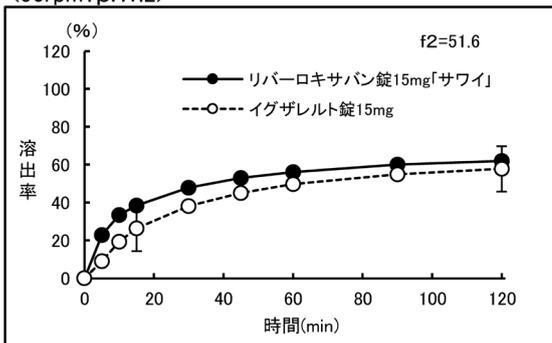
●リバーロキサバン錠15mg「サワイ」¹⁵⁾

目的	試験製剤と標準製剤の生物学的同等性試験における溶出挙動の類似性の判定を行うため、「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)に準じ、溶出試験を実施する。	
方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法	
条件	回転数・試験液	50rpm : pH1.2、50rpm : pH4.0、50rpm : pH6.8、50rpm : 水、 50rpm : pH1.2ポリソルベート80 0.5% (W/V) 添加、 50rpm : pH4.0ポリソルベート80 0.5% (W/V) 添加、 50rpm : pH6.8ポリソルベート80 0.5% (W/V) 添加、 100rpm : pH6.8ポリソルベート80 0.5% (W/V) 添加
	試験液量	900mL
	液温度	37±0.5℃
	試験数	12ベッセル
検体	試験製剤	リバーロキサバン錠15mg「サワイ」(ロット番号 : 795T4S1503)
	標準製剤	イグザレルト錠15mg(ロット番号 : JPS5125)
結果	<p><50rpm : pH1.2> 標準製剤が規定された試験時間(120分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(15分)及び規定された試験時間(120分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±12%の範囲になかったが、f2関数の値が46以上であった。</p> <p><50rpm : pH4.0> 標準製剤が規定された試験時間(360分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(15分*)及び規定された試験時間(360分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあった。</p> <p><50rpm : pH6.8> 標準製剤が規定された試験時間(360分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(15分*)及び規定された試験時間(360分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあった。</p> <p><50rpm : 水> 標準製剤が規定された試験時間(360分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(15分*)及び規定された試験時間(360分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあった。</p> <p><50rpm : pH1.2ポリソルベート80 0.5% (W/V) 添加> 標準製剤が規定された試験時間(120分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(15分*)及び規定された試験時間(120分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあった。</p> <p><50rpm : pH4.0ポリソルベート80 0.5% (W/V) 添加> 標準製剤の平均溶出率が40% (15分*)及び85% (120分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p> <p><50rpm : pH6.8ポリソルベート80 0.5% (W/V) 添加> 標準製剤の平均溶出率が40% (15分*)及び85% (120分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p> <p><100rpm : pH6.8ポリソルベート80 0.5% (W/V) 添加> 標準製剤の平均溶出率が40% (15分*)及び85% (120分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p>	
結論	以上の結果より、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。	

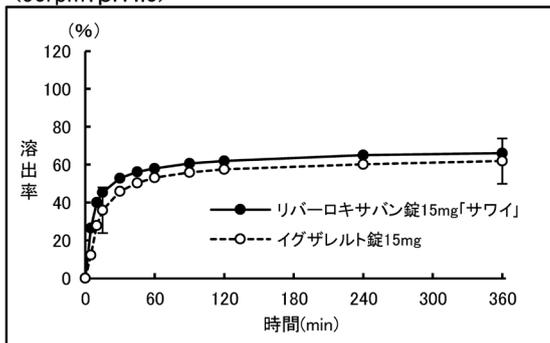
※ : 比較時点が15分未満となったため、比較時点を15分として溶出挙動の評価を行った。

IV. 製剤に関する項目

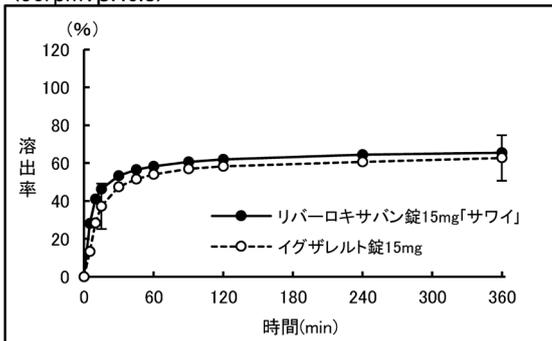
<50rpm: pH1.2>



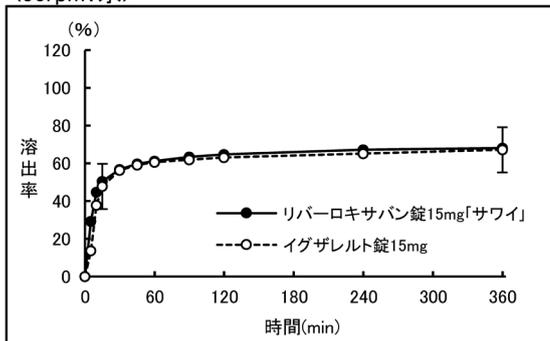
<50rpm: pH4.0>



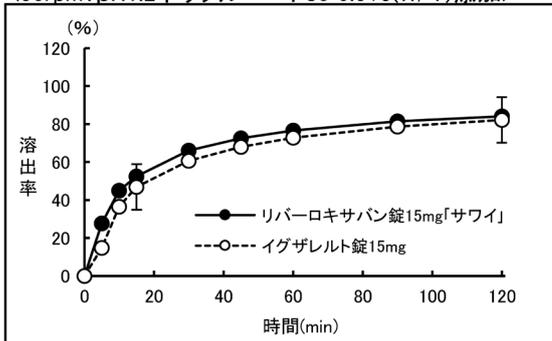
<50rpm: pH6.8>



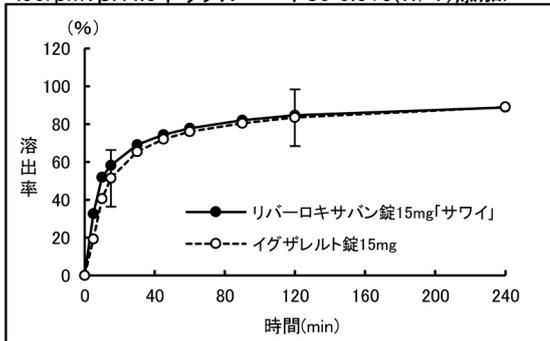
<50rpm: 水>



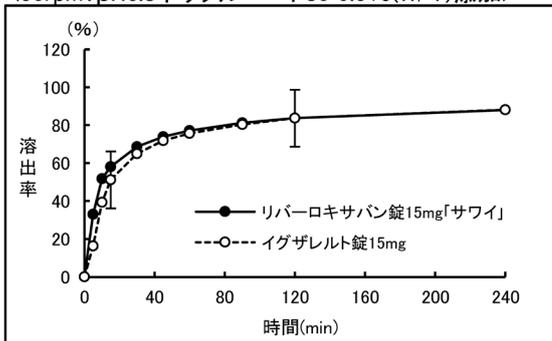
<50rpm: pH1.2ポリソルベート80 0.5%(W/V)添加>



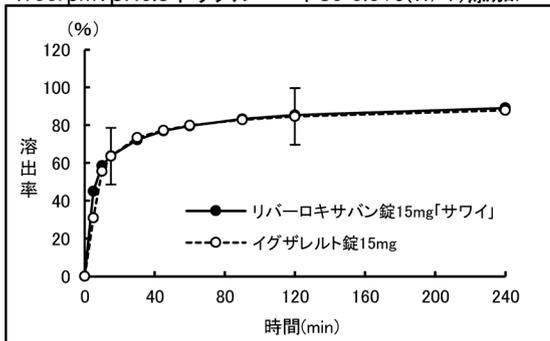
<50rpm: pH4.0ポリソルベート80 0.5%(W/V)添加>



<50rpm: pH6.8ポリソルベート80 0.5%(W/V)添加>



<100rpm: pH6.8ポリソルベート80 0.5%(W/V)添加>



([] : 判定基準の適合範囲)

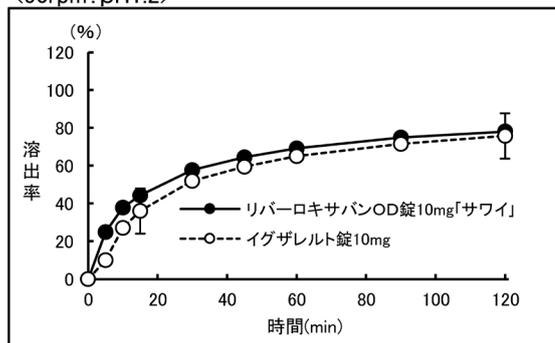
IV. 製剤に関する項目

●リバーロキサバンOD錠10mg「サワイ」¹⁶⁾

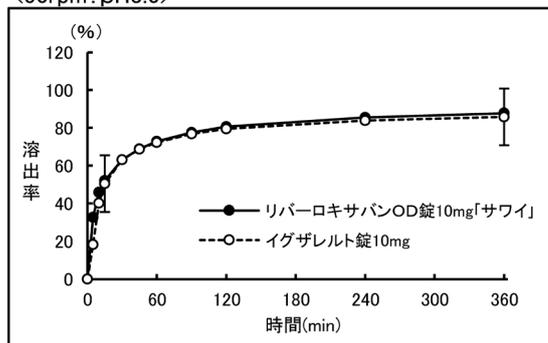
目的	試験製剤と標準製剤の生物学的同等性試験における溶出挙動の類似性の判定を行うため、「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」(令和2年3月19日 薬生薬審発0319第1号)に準じ、溶出試験を実施する。	
方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法	
条件	回転数・試験液	50rpm : pH1.2、50rpm : pH3.0、50rpm : pH6.8、50rpm : 水、100rpm : pH3.0
	試験液量	900mL
	液温度	37±0.5℃
	試験数	12ベッセル
検体	試験製剤	リバーロキサバンOD錠10mg「サワイ」(ロット番号 : 795T5S1104)
	標準製剤	イグザレルト錠10mg(ロット番号 : JPS5098)
結果	<p><50rpm : pH1.2> 標準製剤が規定された試験時間(120分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(15分)及び規定された試験時間(120分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあった。</p> <p><50rpm : pH3.0> 標準製剤の平均溶出率が40%(15分*)及び85%(360分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p> <p><50rpm : pH6.8> 標準製剤の平均溶出率が40%(15分*)及び85%(360分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p> <p><50rpm : 水> 標準製剤の平均溶出率が40%(15分*)及び85%(120分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p> <p><100rpm : pH3.0> 標準製剤の平均溶出率が40%(15分*)及び85%(240分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p>	
結論	以上の結果より、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。	

※ : 比較時点が15分未満となったため、比較時点として溶出挙動の評価を行った。

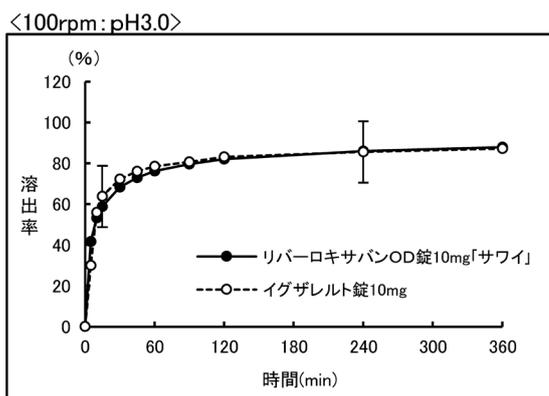
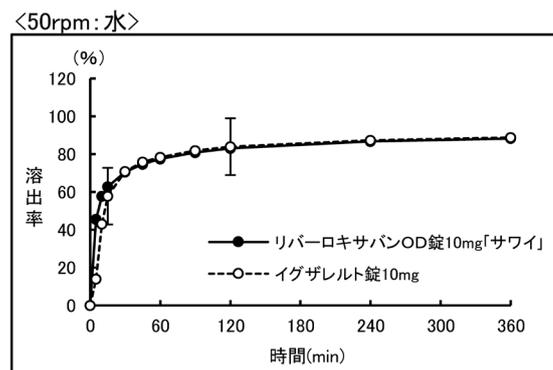
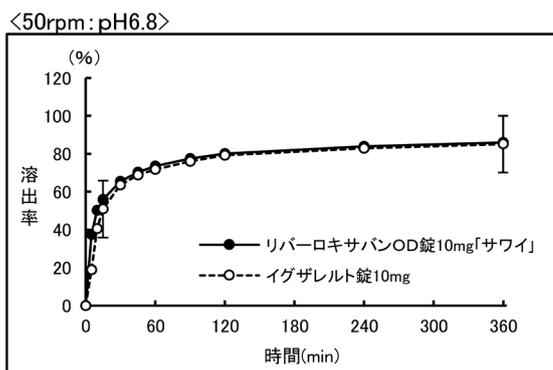
<50rpm:pH1.2>



<50rpm:pH3.0>



IV. 製剤に関する項目



([] : 判定基準の適合範囲)

●リバーロキサバンOD錠15mg「サワイ」¹⁷⁾

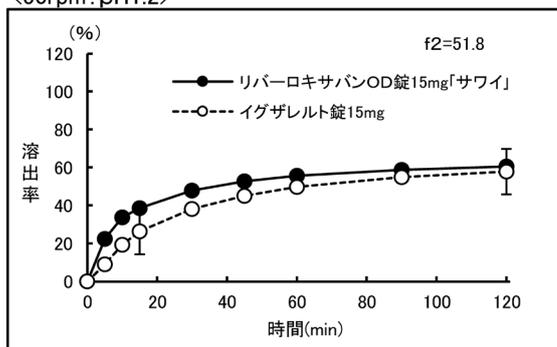
目的	試験製剤と標準製剤の生物学的同等性試験における溶出挙動の類似性の判定を行うため、「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」(令和2年3月19日 薬生薬審発0319第1号)に準じ、溶出試験を実施する。	
方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法	
条件	回転数・試験液	50rpm: pH1.2、50rpm: pH4.0、50rpm: pH6.8、50rpm: 水、 50rpm: pH1.2ポリソルベート80 0.5% (W/V) 添加、 50rpm: pH4.0ポリソルベート80 0.5% (W/V) 添加、 50rpm: pH6.8ポリソルベート80 0.5% (W/V) 添加、 100rpm: pH6.8ポリソルベート80 0.5% (W/V) 添加
	試験液量	900mL
	液温度	37±0.5℃
	試験数	12ベッセル
検体	試験製剤	リバーロキサバンOD錠15mg「サワイ」(ロット番号: 795T6SB106)
	標準製剤	イゲザレト錠15mg(ロット番号: JPS5125)
結果	<p><50rpm: pH1.2> 標準製剤が規定された試験時間(120分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(15分)及び規定された試験時間(120分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±12%の範囲になかったが、f2関数の値が46以上であった。</p> <p><50rpm: pH4.0> 標準製剤が規定された試験時間(360分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(15分*)及び規定された試験時間(360分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあった。</p> <p><50rpm: pH6.8> 標準製剤が規定された試験時間(360分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(15分*)及び規定された試験時間(360分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあった。</p>	

IV. 製剤に関する項目

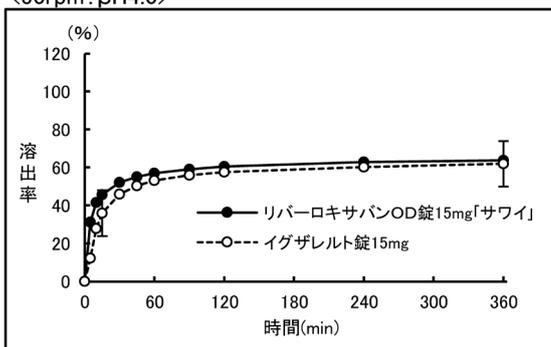
結果	<p><50rpm : 水> 標準製剤が規定された試験時間(360分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(15分※)及び規定された試験時間(360分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあった。</p> <p><50rpm : pH1.2ポリソルベート80 0.5%(W/V)添加> 標準製剤が規定された試験時間(120分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(15分※)及び規定された試験時間(120分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±12%の範囲になかった。また、f2関数の値が46以上でなかった。</p> <p><50rpm : pH4.0ポリソルベート80 0.5%(W/V)添加> 標準製剤の平均溶出率が40%(15分※)及び85%(120分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p> <p><50rpm : pH6.8ポリソルベート80 0.5%(W/V)添加> 標準製剤の平均溶出率が40%(15分※)及び85%(120分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p> <p><100rpm : pH6.8ポリソルベート80 0.5%(W/V)添加> 標準製剤の平均溶出率が40%(15分※)及び85%(120分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p>
結論	<p>以上の結果より、両製剤の溶出挙動は類似していないと判断した。 しかしながら、生物学的同等性試験で同等性が確認されたため、両製剤は生物学的に同等であると判断した。</p>

※：比較時点が15分未満となったため、比較時点を15分として溶出挙動の評価を行った。

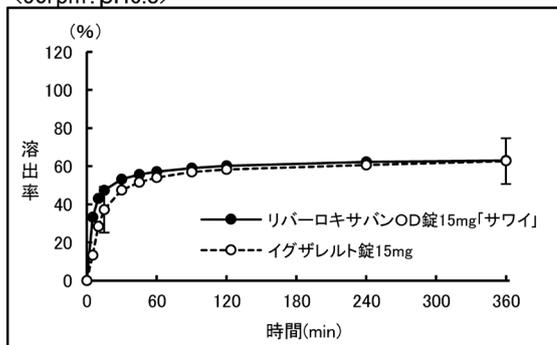
<50rpm : pH1.2>



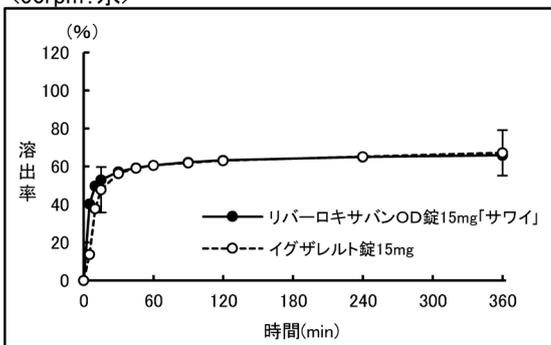
<50rpm : pH4.0>



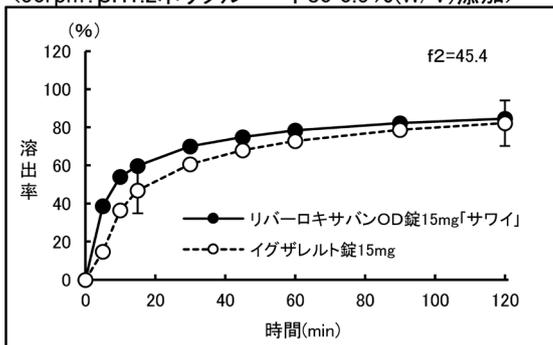
<50rpm : pH6.8>



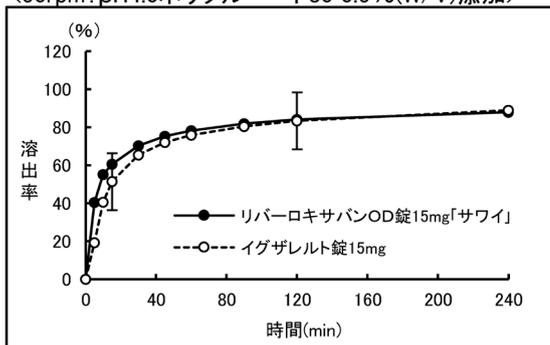
<50rpm : 水>



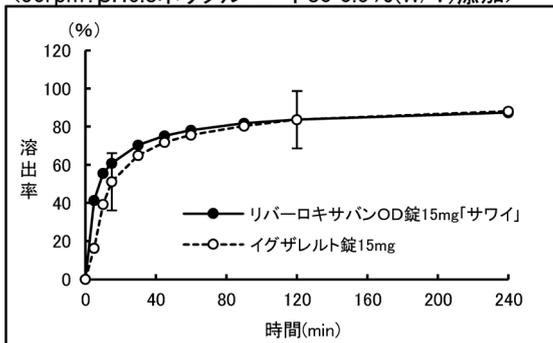
<50rpm: pH1.2ポリソルベート80 0.5%(W/V)添加>



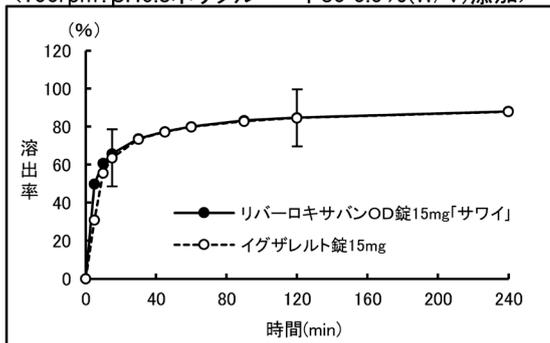
<50rpm: pH4.0ポリソルベート80 0.5%(W/V)添加>



<50rpm: pH6.8ポリソルベート80 0.5%(W/V)添加>



<100rpm: pH6.8ポリソルベート80 0.5%(W/V)添加>



([] : 判定基準の適合範囲)

10. 容器・包装

1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

2) 包装

● リバーロキサバン錠10mg/錠15mg「サワイ」

22. 包装

<リバーロキサバン錠10mg「サワイ」>

PTP : 100錠 (10錠×10)

バラ : 200錠

<リバーロキサバン錠15mg「サワイ」>

PTP : 100錠 (10錠×10)

バラ : 200錠

● リバーロキサバンOD錠10mg/OD錠15mg「サワイ」

22. 包装

<リバーロキサバンOD錠10mg「サワイ」>

PTP[乾燥剤入り] : 100錠 (10錠×10)、500錠 (10錠×50)

バラ[乾燥剤入り] : 200錠

<リバーロキサバンOD錠15mg「サワイ」>

PTP[乾燥剤入り] : 100錠 (10錠×10)、500錠 (10錠×50)

バラ[乾燥剤入り] : 100錠

IV. 製剤に関する項目

3) 予備容量

該当しない

4) 容器の材質

●リバーロキサバン錠10mg/錠15mg「サワイ」

PTP：[PTPシート]ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

[ピロー]アルミニウム

バラ：[本体]ポリエチレン瓶、[キャップ]ポリプロピレン

●リバーロキサバンOD錠10mg/OD錠15mg「サワイ」

PTP：[PTPシート]ポリクロロトリフルオロエチレンフィルム、アルミニウム箔

[ピロー]アルミニウム

バラ：[本体]ポリエチレン瓶、[キャップ]ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

<自動分包機錠剤落下試験>

●リバーロキサバンOD錠10mg「サワイ」¹⁸⁾

目的

本製剤について、自動錠剤分包機使用時の錠剤への影響を確認するため、錠剤落下試験を実施する。

方法

本製剤の無包装品について、以下の保存条件で保管し、全自動錠剤分包機の最上段のカセットから落下させ、分包する。

分包後、錠剤を検査し、割れ欠けが生じた錠剤数を計数する。また、観察可能な落下経路について、破片の有無を確認する。

さらに、参考として落下試験を実施した錠剤のサイズ、重量及び硬度を測定する。

ロット番号：412T24101PQ

保存条件：・イニシャル(保存開始直後)

・無包装25°C/75%RH、14日間

試験機器：PROUD YS-TR-200FDS-VC-UC8(株式会社湯山製作所)

試験条件：1錠/包を50包、繰り返し1回

結果

落下試験

保存条件	イニシャル	無包装25°C/75%RH 14日間
落下位置	最上段	最上段
割れ欠け有り	0/50包	0/50包
変化なし	50/50包	50/50包

落下経路を確認したところ、いずれの条件も錠剤破片は認められなかった。

<参考>錠剤サイズ(5錠)、重量(10錠)、硬度変化(6錠) : ()の平均値

保存条件	イニシャル	無包装25°C/75%RH 14日間
直径 (mm)	7.04	7.09
厚さ (mm)	3.20	3.28
重量 (mg)	128.2	130.5
硬度 (N)	69	41

結論

本製剤を全自動錠剤分包機で分包したとき、イニシャル・無包装(25°C/75%RH)14日間保存製剤のいずれにおいても割れ欠けは認められなかった。確認可能な落下経路についても破片等の残留物は認められなかった。

●リバーロキサバンOD錠15mg「サワイ」¹⁹⁾**目的**

本製剤について、自動錠剤分包機使用時の錠剤への影響を確認するため、錠剤落下試験を実施する。

方法

本製剤の無包装品について、以下の保存条件で保管し、全自動錠剤分包機の最上段のカセットから落下させ、分包する。

分包後、錠剤を検査し、割れ欠けが生じた錠剤数を計数する。また、観察可能な落下経路について、破片の有無を確認する。

さらに、参考として落下試験を実施した錠剤のサイズ、重量及び硬度を測定する。

ロット番号：413T24101PQ

保存条件：・イニシャル(保存開始直後)
・無包装25°C/75%RH、14日間

試験機器：PROUD YS-TR-200FDS-VC-UC8(株式会社湯山製作所)

試験条件：1錠/包を50包、繰り返し1回

結果**落下試験**

保存条件	イニシャル	無包装25°C/75%RH 14日間
落下位置	最上段	最上段
割れ欠け有り	0/50包	0/50包
変化なし	50/50包	50/50包

落下経路を確認したところ、いずれの条件も錠剤破片は認められなかった。

<参考>錠剤サイズ(5錠)、重量(10錠)、硬度変化(6錠) : ()の平均値

保存条件	イニシャル	無包装25°C/75%RH 14日間
直径 (mm)	8.56	8.63
厚さ (mm)	3.42	3.51
重量 (mg)	191.7	195.6
硬度 (N)	65	34

結論

本製剤を全自動錠剤分包機で分包したとき、イニシャル・無包装(25°C/75%RH)14日間保存製剤のいずれにおいても割れ欠けは認められなかった。確認可能な落下経路についても破片等の残留物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

4. 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

6. 用法及び用量

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

2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 クレアチニンクリアランス30～49mL/minの患者には、10mgを1日1回投与する。
[9.2.3、16.6.1、17.1.1参照]
- 7.2 クレアチニンクリアランス15～29mL/minの患者には、本剤投与の適否を慎重に検討した上で、投与する場合は、10mgを1日1回投与する。[9.2.2、16.6.1参照]

5. 臨床成績

1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

2) 臨床薬理試験

該当資料なし

3) 用量反応探索試験

該当資料なし

4) 検証的試験

(1) 有効性検証試験

17.1 有効性及び安全性に関する試験

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^{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)²⁰⁾。

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

V. 治療に関する項目

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^{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²¹⁾。

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

(安全性解析対象集団、治験薬投与下)

※：「重大な出血」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血」の複合エンドポイント
副作用(臨床検査値異常を含む)は7111例中2096例(29.5%)に認められ、主な副作用は、
鼻出血537例(7.6%)、歯肉出血196例(2.8%)、血尿195例(2.7%)、血腫124例(1.7%)、
斑状出血117例(1.6%)、挫傷94例(1.3%)、貧血92例(1.3%)、直腸出血89例(1.3%)、
胃腸出血81例(1.1%)、結膜出血77例(1.1%)等であった。

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

(2) 安全性試験

V. -5. -4)-(1) 参照

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

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

第Xa因子阻害作用：アピキサバン、エドキサバントシル酸塩水和物²²⁾

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

18.1 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¹⁾。

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^{1, 23, 24)}。

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 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^{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(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²⁵⁾。[13.2参照]

投与量	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	Cmax ($\mu\text{g/L}$)	tmax [*] (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

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^{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²⁶⁾。[13.2参照]

投与量	測定日	AUC(0-24) ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	Cmax ($\mu\text{g/L}$)	tmax [*] (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。

<生物学的同等性試験>

●リバーロキサバン錠10mg「サワイ」^{27,28)}

目的

リバーロキサバン錠10mg「サワイ」について、治療学的同等性を保証するため、健康成人男性を対象とした薬物動態試験により、標準製剤との生物学的同等性を検証する。

方法

「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号以下、ガイドラインと記載)に準じて、2剤2期のクロスオーバー試験により、リバーロキサバン錠10mg「サワイ」とイグザレルト錠10mgをそれぞれ1錠(リバーロキサバンとして10mg)健康成人男性に絶食下单回経口投与し、血漿中リバーロキサバン濃度を測定する。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

採血時点	0、0.33、0.67、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、6、8、12、24、36hr
休薬期間	7日間以上
測定方法	LC/MS法
試験製剤	リバーロキサバン錠10mg「サワイ」(ロット番号:795T3S0905)
標準製剤	イグザレルト錠10mg(ロット番号:JPS5098)

評価

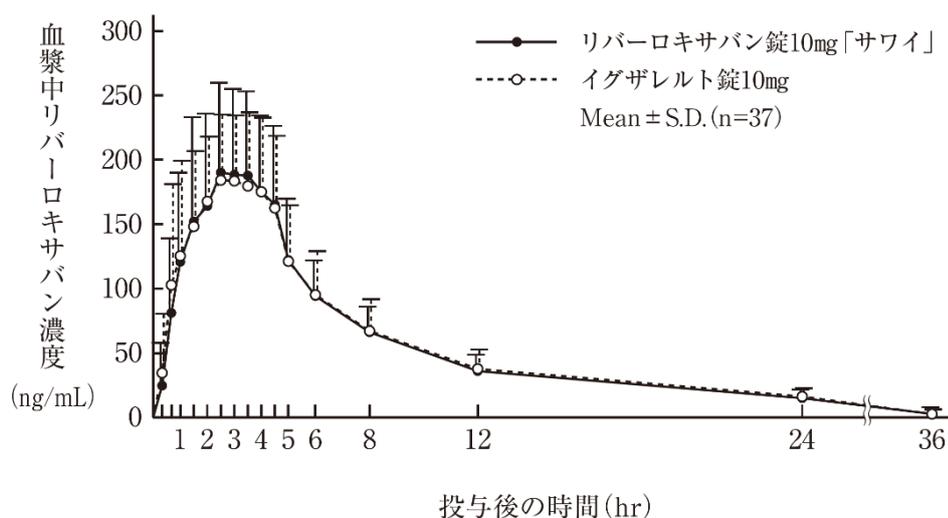
ガイドラインの判定基準である両製剤のAUCtおよびCmaxの対数値の平均値の差の90%信頼区間がそれぞれ $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内にあり、かつ対数値の平均値の差が $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ の範囲内にあるとき、両製剤は生物学的に同等であると判定する。

結果

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-36hr} (ng・hr/mL)
リバーロキサバン錠 10mg「サワイ」	224.3±65.0	2.6±1.0	7.7±2.5	1612±408
イグザレルト錠10mg	216.2±52.6	2.2±1.1	8.2±2.5	1646±404

(Mean±S.D., n=37)



	対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
AUC _{0-36hr}	$\log(0.98)$	$\log(0.93) \sim \log(1.03)$
Cmax	$\log(1.03)$	$\log(0.95) \sim \log(1.11)$

血漿中濃度ならびにAUCt、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。

結論

得られた薬物動態パラメータ(AUCt、Cmax)の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、いずれもガイドラインの基準である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、かつ対数値の平均値の差が $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ の範囲内であったことから、両製剤は生物学的に同等であると判定した。

●リバーロキサバン錠15mg「サワイ」^{27, 29)}

目的

リバーロキサバン錠15mg「サワイ」について、治療学的同等性を保証するため、健康成人男性を対象とした薬物動態試験により、標準製剤との生物学的同等性を検証する。

方法

「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号以下、ガイドラインと記載)に準じて、2剤2期のクロスオーバー試験により、リバーロキサバン錠15mg「サワイ」とイグザレルト錠15mgをそれぞれ1錠(リバーロキサバンとして15mg)健康成人男性に空腹時及び食後単回経口投与し、血漿中リバーロキサバン濃度を測定する。

採血時点	空腹時	0、0.33、0.67、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、6、8、12、24、36hr
	食後	0、0.33、0.67、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、8、12、16、24、36hr
休薬期間	7日間以上	
測定方法	LC/MS法	
試験製剤	リバーロキサバン錠15mg「サワイ」(ロット番号:795T4S1503)	
標準製剤	イグザレルト錠15mg(ロット番号:JPS5125)	

評価

ガイドラインの判定基準である両製剤のAUC_tおよびC_{max}の対数値の平均値の差の90%信頼区間がそれぞれlog(0.80)~log(1.25)の範囲内にあり、かつ対数値の平均値の差がlog(0.90)~log(1.11)の範囲内にあるとき、両製剤は生物学的に同等であると判定する。

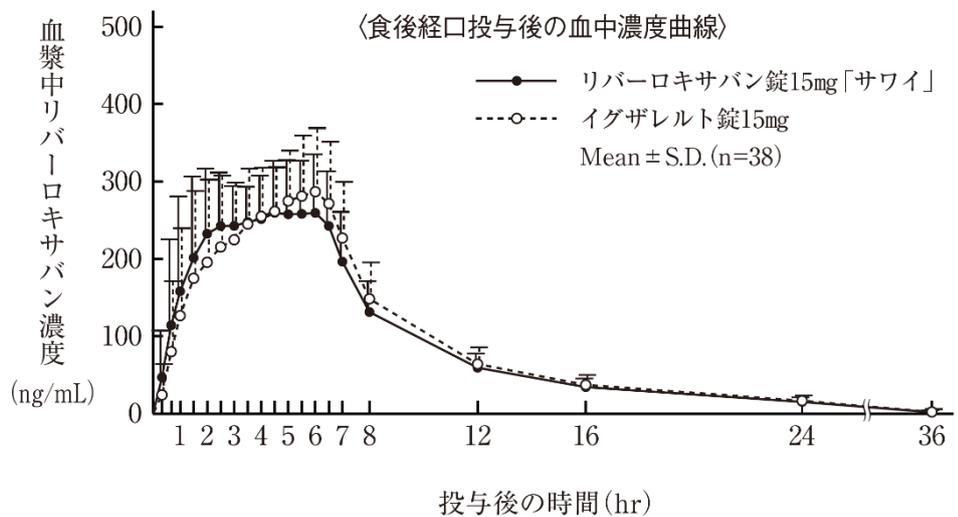
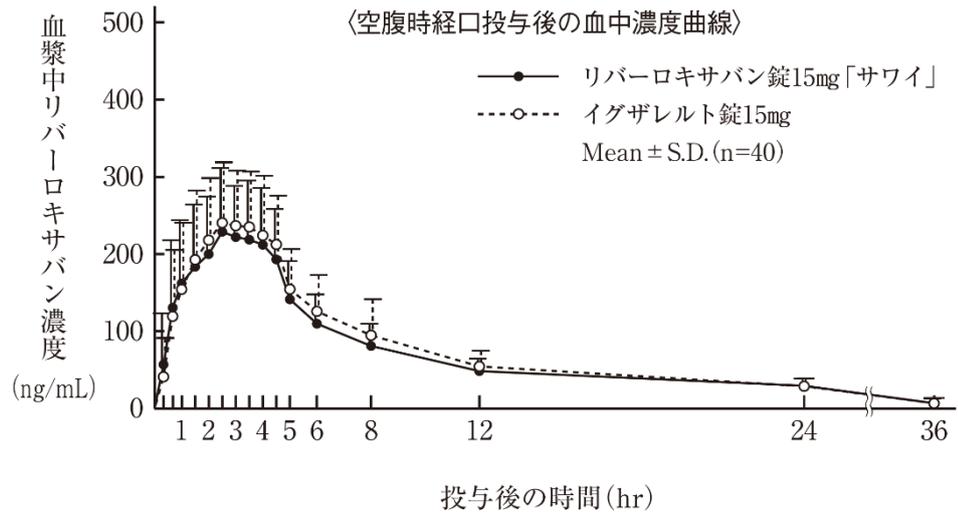
結果

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

		C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-36hr} (ng・hr/mL)
空腹時 (n=40)	リバーロキサバン錠15mg「サワイ」	271.5±77.0	2.4±1.1	10.2±3.6	2156±490
	イグザレルト錠15mg	287.1±66.5	2.7±1.5	10.0±4.0	2311±443
食後 (n=38)	リバーロキサバン錠15mg「サワイ」	321.3±54.6	3.3±2.0	6.0±1.1	2548±464
	イグザレルト錠15mg	338.2±65.8	3.9±1.9	6.5±2.2	2632±422

(Mean±S.D.)

VII. 薬物動態に関する項目



		対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
空腹時	AUC _{0-36hr}	log (0.92)	log (0.87) ~ log (0.98)
	C _{max}	log (0.93)	log (0.85) ~ log (1.01)
食後	AUC _{0-36hr}	log (0.96)	log (0.93) ~ log (1.00)
	C _{max}	log (0.95)	log (0.92) ~ log (1.00)

血漿中濃度ならびにAUC_t、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。

結論

得られた薬物動態パラメータ (AUC_t、C_{max}) の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、いずれもガイドラインの基準であるlog (0.80) ~ log (1.25) の範囲内であり、かつ対数値の平均値の差がlog (0.90) ~ log (1.11) の範囲内であったことから、両製剤は生物学的に同等であると判定した。

●リバーロキサバンOD錠10mg「サワイ」^{30, 31)}**目的**

リバーロキサバンOD錠10mg「サワイ」について、治療学的同等性を保証するため、健康成人男性を対象とした薬物動態試験により、標準製剤との生物学的同等性を検証する。

方法

「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号以下、ガイドラインと記載)に準じて、2剤2期のクロスオーバー試験により、リバーロキサバンOD錠10mg「サワイ」とイグザレルト錠10mgをそれぞれ1錠(リバーロキサバンとして10mg)健康成人男性に絶食下单回経口投与(水なしで服用及び水で服用)し、血漿中リバーロキサバン濃度を測定する。

採血時点	0、0.33、0.67、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、6、8、12、24、36hr
休薬期間	7日間以上
測定方法	LC/MS法
試験製剤	リバーロキサバンOD錠10mg「サワイ」(ロット番号:795T5S1104)
標準製剤	イグザレルト錠10mg(ロット番号:JPS5098)

評価

ガイドラインの判定基準である両製剤のAUC_tおよびC_{max}の対数値の平均値の差の90%信頼区間がそれぞれlog(0.80)~log(1.25)の範囲内にあり、かつ対数値の平均値の差がlog(0.90)~log(1.11)の範囲内にあるとき、両製剤は生物学的に同等であると判定する。

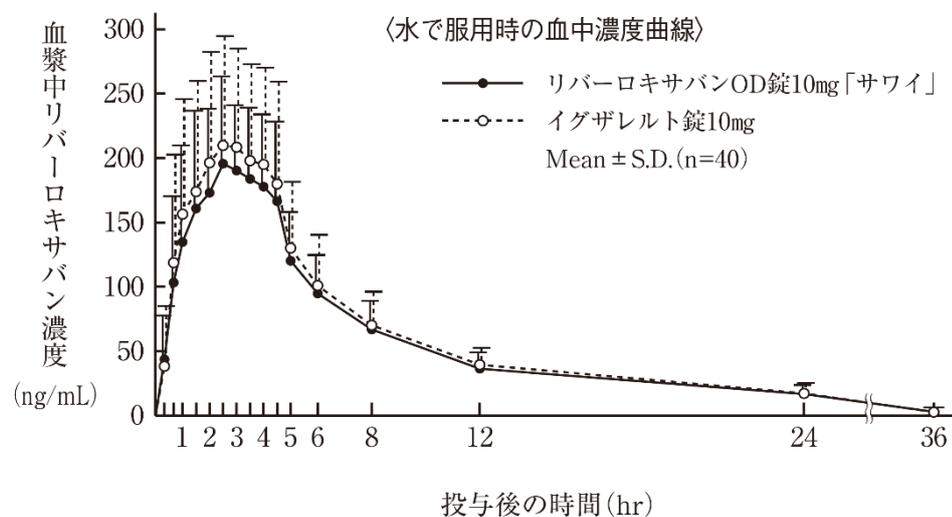
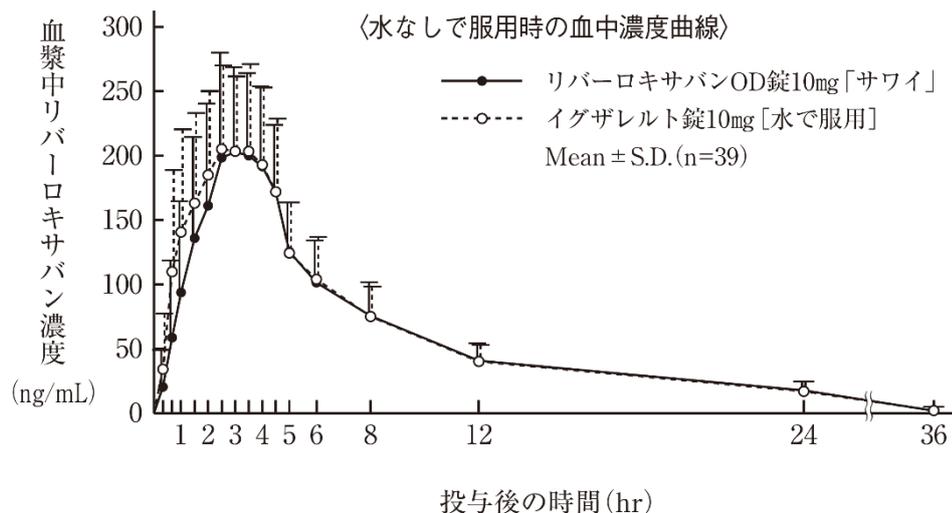
結果

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

		C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-36hr} (ng・hr/mL)
※ 水なし (n=39)	リバーロキサバン OD錠10mg「サワイ」	232.2±66.2	2.7±0.9	7.7±2.2	1720±421
	イグザレルト 錠10mg	242.9±59.9	2.5±1.2	7.6±2.1	1781±435
水あり (n=40)	リバーロキサバン OD錠10mg「サワイ」	229.4±68.1	2.5±1.2	8.1±2.5	1672±381
	イグザレルト 錠10mg	243.3±83.3	2.4±1.1	8.3±2.5	1797±522

(Mean±S.D.)

VII. 薬物動態に関する項目



		対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
※ 水 なし	AUC _{0-36hr}	log (0.97)	log (0.92) ~ log (1.02)
	Cmax	log (0.95)	log (0.88) ~ log (1.03)
水 あり	AUC _{0-36hr}	log (0.93)	log (0.87) ~ log (1.00)
	Cmax	log (0.95)	log (0.88) ~ log (1.01)

※イゲザレト錠10mgは水で服用

血漿中濃度ならびにAUC_t、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。

結論

得られた薬物動態パラメータ (AUC_t、Cmax) の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、いずれもガイドラインの基準であるlog (0.80) ~ log (1.25) の範囲内であり、かつ対数値の平均値の差がlog (0.90) ~ log (1.11) の範囲内であったことから、両製剤は生物学的に同等であると判定した。

●リバーロキサバンOD錠15mg「サワイ」^{34, 36)}

目的

リバーロキサバンOD錠15mg「サワイ」について、治療学的同等性を保証するため、健康成人男性を対象とした薬物動態試験により、標準製剤との生物学的同等性を検証する。

方法

「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号以下、ガイドラインと記載)に準じて、2剤2期のクロスオーバー試験により、リバーロキサバンOD錠15mg「サワイ」とイグザレルト錠15mgをそれぞれ1錠(リバーロキサバンとして15mg)健康成人男性に空腹時および食後単回経口投与(水なしで服用及び水で服用)し、血漿中リバーロキサバン濃度を測定する。

採血時点	空腹時	0、0.33、0.67、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、6、8、12、24、36hr
	食後	0、0.33、0.67、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、8、12、16、24、36hr
休薬期間	7日間以上	
測定方法	LC/MS法	
試験製剤	リバーロキサバンOD錠15mg「サワイ」(ロット番号:795T6SB106)	
標準製剤	イグザレルト錠15mg (ロット番号:JPS5125)	

評価

ガイドラインの判定基準である両製剤のAUC_tおよびC_{max}の対数値の平均値の差の90%信頼区間がそれぞれlog(0.80)~log(1.25)の範囲内にあり、かつ対数値の平均値の差がlog(0.90)~log(1.11)の範囲内にあるとき、両製剤は生物学的に同等であると判定する。

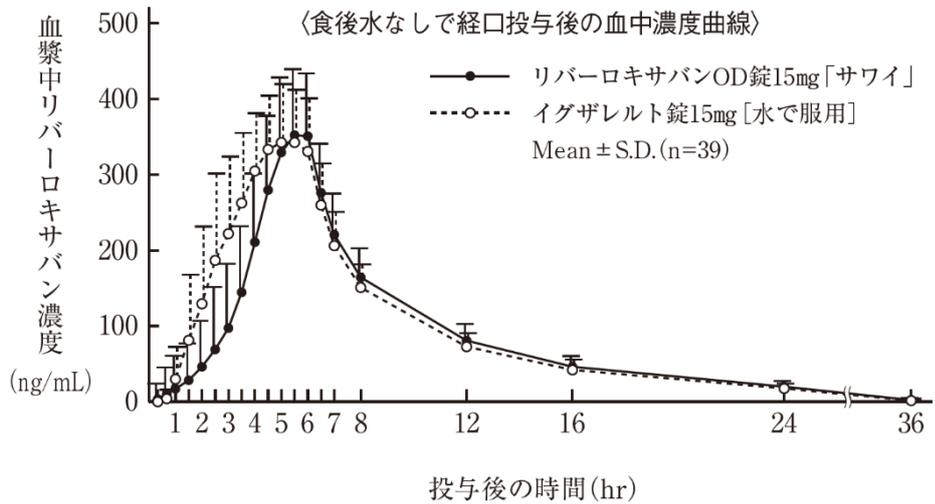
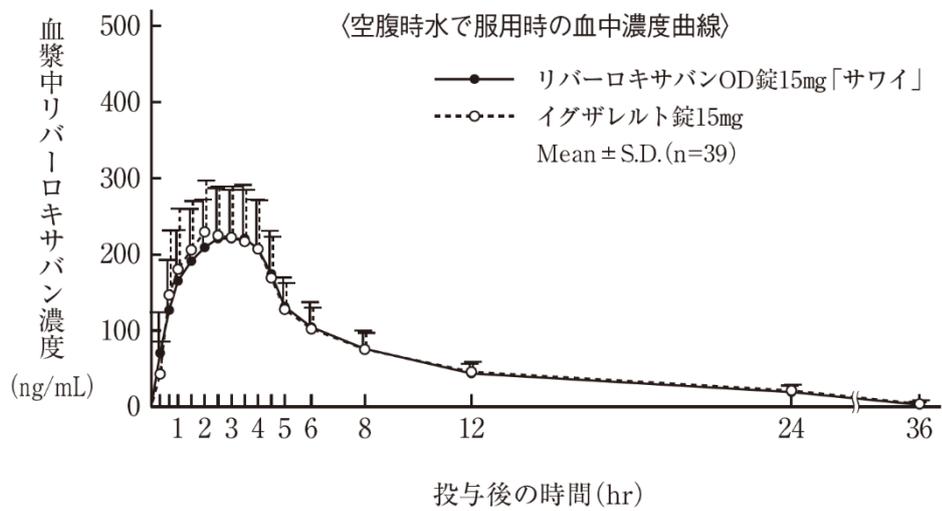
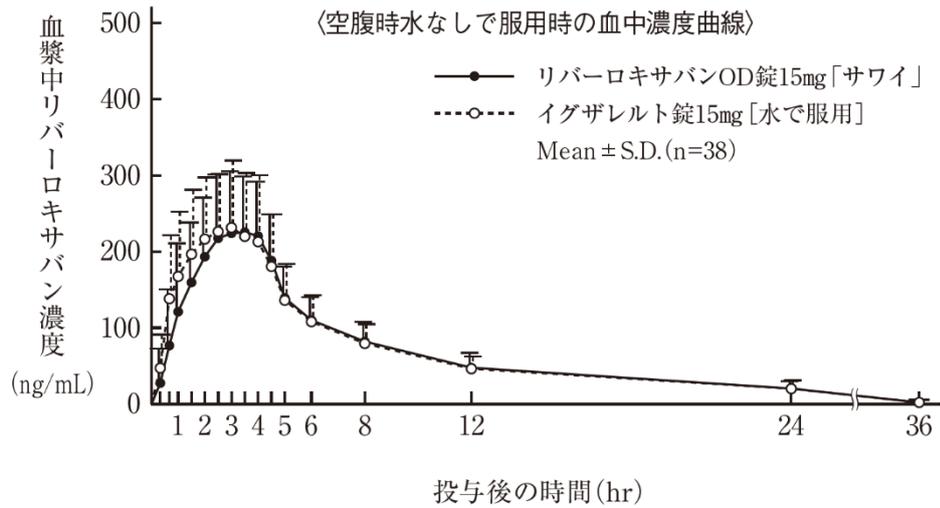
結果

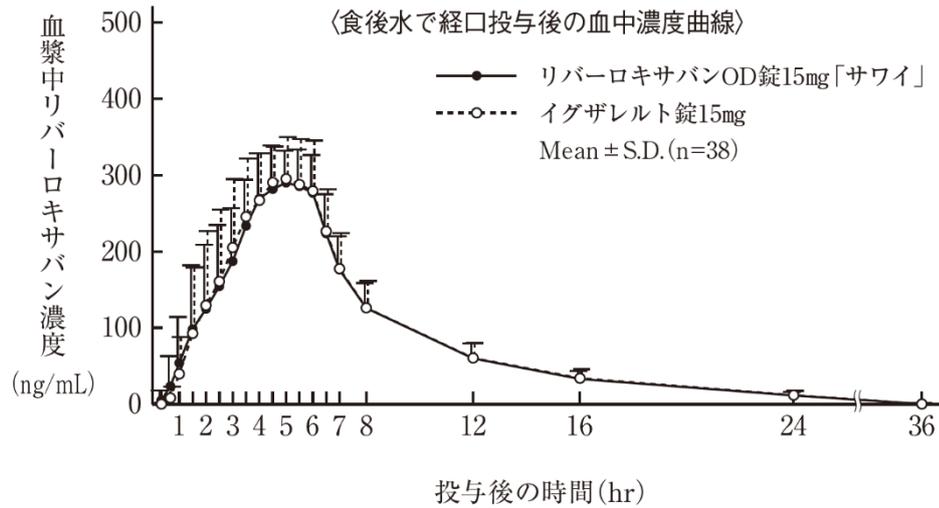
各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

			C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-36hr} (ng・hr/mL)
空腹時	※ 水なし (n=38)	リバーロキサバン OD錠15mg「サワイ」	258.9±72.1	2.6±1.0	8.2±2.6	1955±530
		イグザレルト 錠15mg	261.5±85.1	2.1±1.1	8.8±4.9	2002±559
	水あり (n=39)	リバーロキサバン OD錠15mg「サワイ」	256.7±62.2	2.1±1.0	8.2±2.8	1938±439
		イグザレルト 錠15mg	266.3±67.1	1.8±1.0	9.1±3.2	2000±397
食後	※ 水なし (n=39)	リバーロキサバン OD錠15mg「サワイ」	381.5±78.8	5.3±1.0	6.0±1.1	2492±482
		イグザレルト 錠15mg	369.8±66.3	4.5±1.2	5.7±1.0	2669±516
	水あり (n=38)	リバーロキサバン OD錠15mg「サワイ」	315.1±43.7	4.7±1.1	5.1±1.0	2247±375
		イグザレルト 錠15mg	328.5±47.4	4.5±1.3	5.1±0.8	2276±341

(Mean±S.D.)

VII. 薬物動態に関する項目





			対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
空腹時	※水なし	AUC _{0-36hr}	log (0.97)	log (0.91) ~ log (1.04)
		Cmax	log (0.99)	log (0.91) ~ log (1.07)
	水あり	AUC _{0-36hr}	log (0.97)	log (0.92) ~ log (1.02)
		Cmax	log (0.97)	log (0.89) ~ log (1.05)
食後	※水なし	AUC _{0-36hr}	log (0.93)	log (0.91) ~ log (0.96)
		Cmax	log (1.03)	log (0.99) ~ log (1.06)
	水あり	AUC _{0-36hr}	log (0.99)	log (0.96) ~ log (1.01)
		Cmax	log (0.96)	log (0.94) ~ log (0.98)

※イグザレルト錠15mgは水で服用

血漿中濃度ならびにAUC_t、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。

結論

得られた薬物動態パラメータ (AUC_t、Cmax) の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、いずれもガイドラインの基準であるlog (0.80) ~ log (1.25) の範囲内であり、かつ対数値の平均値の差がlog (0.90) ~ log (1.11) の範囲内であったことから、両製剤は生物学的に同等であると判定した。

3) 中毒域

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

4) 食事・併用薬の影響

16.2.2 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³³⁾(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³⁴⁾。

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。

16.7 薬物相互作用

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³⁵⁾(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³⁵⁾(外国人データ)。^[2.8、10.1参照]

健康成人男子13例にフルコナゾール400mgとリバーロキサバン20mg^{注)}を併用投与した際、リバーロキサバンのAUCは1.4倍、Cmaxは1.3倍上昇した³⁵⁾(外国人データ)。^[10.2参照]

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、Cmaxは1.4倍上昇した³⁵⁾(外国人データ)。^[10.2参照]

健康成人男子15例にエリスロマイシン500mgとリバーロキサバン10mgを併用投与した際、リバーロキサバンのAUC及びCmaxともに1.3倍上昇した³⁵⁾(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^{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³⁵⁾(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^{35,36)}(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³⁵⁾(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³⁵⁾(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³⁵⁾(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^{35,37)}。[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³⁵⁾(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。

VIII. -7. 参照

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

- リバーロキサバン錠10mg「サワイ」を健康成人男性に1錠(リバーロキサバンとして10mg)空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数^{27,28)}

0.098±0.025hr⁻¹

- リバーロキサバン錠15mg「サワイ」を健康成人男性に1錠(リバーロキサバンとして15mg)空腹時および食後単回経口投与した場合の消失速度定数^{27,29)}

[空腹時]0.074±0.020hr⁻¹、[食後]0.118±0.019hr⁻¹

- リバーロキサバンOD錠10mg「サワイ」を健康成人男性に1錠(リバーロキサバンとして10mg)空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数^{30,31)}

[水なし]0.098±0.027hr⁻¹、[水あり]0.096±0.042hr⁻¹

- リバーロキサバンOD錠15mg「サワイ」を健康成人男性に1錠(リバーロキサバンとして15mg)空腹時および食後単回経口投与した場合の消失速度定数^{30,32)}

[水なし、空腹時]0.092±0.026hr⁻¹、[水あり、空腹時]0.094±0.031hr⁻¹

[水なし、食後]0.120±0.022hr⁻¹、[水あり、食後]0.139±0.024hr⁻¹

4) クリアランス

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

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(V_{ss})は約50Lであった³⁸⁾(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 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

リバーロキサバン 5 mg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³⁹⁾(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。

VII. -1. -4) 参照

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) 参照

3) 乳汁への移行性

VIII. -6. -6) 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 血漿タンパク結合率

*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⁴⁰⁾。

6. 代謝

1) 代謝部位及び代謝経路

16.4 代謝

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⁴¹⁾。[10. 参照]

2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

VII. -6. -1) 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

16.5 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³⁸⁾。健康成人男子4例に¹⁴C]リバーロキサバン10mgを単回経口投与した際、投与量の約2/3は不活性代謝物として尿中及び糞中に排泄され、残りの約1/3が未変化体のまま腎排泄された^{42, 43)} (外国人データ)。

8. トランスポーターに関する情報

VII. -6. -1) 参照

9. 透析等による除去率

VII. -10. 参照

10. 特定の背景を有する患者

16.6 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(CL_{cr}): 50～79mL/min)、中等度(CL_{cr}: 30～49mL/min)及び重度(CL_{cr}: 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。CL_{cr}が15mL/min未満の患者における検討は実施していない⁴⁴⁾ (外国人データ)。[2.11、7.1、7.2、9.2.1-9.2.3参照]

VII. 薬物動態に関する項目

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⁴⁵⁾。Child-Pugh分類Cの患者における検討は実施していない(外国人データ)。^[2.4、9.3.2参照]

11. その他.....

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

本剤の投与により出血が発現し、重篤な出血の場合には、死亡に至るおそれがある。本剤の使用にあたっては、出血の危険性を考慮し、本剤投与の適否を慎重に判断すること。本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されていないため、本剤投与中は、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。これらの徴候が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。[2. 2、8. 1-8. 3、8. 5、9. 1. 1、11. 1. 1参照]

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2. 1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 2 出血している患者(頭蓋内出血、消化管出血等の臨床的に重大な出血)[出血を助長するおそれがある。][1.、11. 1. 1参照]
2. 3 凝固障害を伴う肝疾患の患者[9. 3. 1参照]
2. 4 中等度以上の肝障害(Child-Pugh分類B又はCに相当)のある患者[9. 3. 2、16. 6. 2参照]
2. 5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9. 5参照]
2. 6 リトナビルを含有する製剤、アタザナビル、ダルナビル、ホスアンプレナビルを投与中の患者[10. 1、16. 7. 1参照]
2. 7 コビシスタットを含有する製剤を投与中の患者[10. 1参照]
2. 8 イトラコナゾール、ポサコナゾール、ボリコナゾール、ミコナゾール、ケトコナゾールの経口又は注射剤を投与中の患者[10. 1、16. 7. 2参照]
2. 9 エンシトレルビルを投与中の患者[10. 1参照]
2. 10 急性細菌性心内膜炎の患者[血栓はく離に伴う血栓塞栓様症状を呈するおそれがある。]
2. 11 腎不全(クレアチニンクリアランス15mL/min未満)の患者[9. 2. 1、16. 6. 1参照]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

V. -4. 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

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、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.、11. 1. 1参照]

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- 8.4 抗血小板剤2剤との併用時には、出血リスクが特に増大するおそれがあるため、本剤との併用についてはさらに慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、これらの薬剤と併用すること。[1.、10.2、11.1.1参照]
- 8.5 本剤の投与中に手術や侵襲的処置を行う場合、臨床的に可能であれば本剤の投与後24時間以上経過した後に行うことが望ましい。手術や侵襲的処置の開始を遅らせることができない場合は、緊急性と出血リスクを評価すること。本剤の投与は、手術や侵襲的処置後、患者の臨床状態に問題がなく出血がないことを確認してから、可及的速やかに再開すること。[1.、11.1.1参照]
- 8.6 本剤と他の抗凝固剤との切り替えにおいては、以下の点に留意すること。
- ・ワルファリンから本剤に切り替える必要がある場合は、ワルファリンの投与を中止した後、PT-INR等、血液凝固能検査を実施し、治療域の下限以下になったことを確認した後、可及的速やかに本剤の投与を開始すること。[16.7.9参照]
 - ・注射剤の抗凝固剤(ヘパリン等)から本剤に切り替える場合、次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、次の本剤投与が予定された時間に抗凝固剤の静脈内投与又は皮下投与を開始すること。
- 8.7 間質性肺疾患があらわれることがあるので、咳嗽、血痰、呼吸困難、発熱等の症状があらわれた場合には、速やかに主治医に連絡するよう患者に指導すること。[11.1.3参照]
- 8.8 服用を忘れた場合は直ちに本剤を服用し、翌日から毎日1回の服用を行うよう患者に指導すること。服用を忘れた場合でも、一度に2回分を服用せず、次の服用まで12時間以上空けるよう、患者に指導すること。
- 8.9 本剤投与中の患者で生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時に本剤の抗凝固作用の中和を必要とする場合には、中和剤であるアンデキサネット アルファ(遺伝子組換え)の電子添文を必ず参照し、禁忌、用法及び用量に関連する注意、重要な基本的注意、特定の背景を有する患者に関する注意、副作用等の使用上の注意の記載を確認すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 出血リスクが高い患者

以下のような患者では、出血の危険性が増大する。[1.、11.1.1参照]

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

<ul style="list-style-type: none"> ・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 <p>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。</p> <p>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。</p>

2) 腎機能障害患者

<p>9.2 腎機能障害患者</p> <p>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]</p> <p>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]</p> <p>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]</p>

3) 肝機能障害患者

<p>9.3 肝機能障害患者</p> <p>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]</p> <p>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]</p>

4) 生殖能を有する者

設定されていない

5) 妊婦

<p>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)⁴⁶⁾、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)⁴⁷⁾、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)⁴⁸⁾が報告されている。[2.5参照]</p>

6) 授乳婦

<p>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⁴⁹⁾。ヒトの母乳中に移行することが報告されている。</p>

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

8) 高齢者

9.8 高齢者

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

7. 相互作用

10. 相互作用

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

1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リトナビルを含有する製剤(ノービア、カレトラ、パキロビッド) アタザナビル(レイアタツ) ダルナビル(プリジスタ、プリジスタナイーブ) ホスアンプレナビル(レクシヴァ) [2.6、16.7.1参照]	本剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されることにより、出血の危険性が增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。
コビススタットを含有する製剤(ゲンボイヤ、プレジコビックス、シムツエーザ) [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、出血の危険性が增大するおそれがある。	CYP3A4の強力な阻害によりクリアランスが減少する。
以下の経口又は注射剤 イトラコナゾール(イトリゾール) ボサコナゾール(ノクサフィル) ポリコナゾール(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、出血の危険性が增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、出血の危険性が增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)、フォンダパリヌクサナトリウム、ワルファリンカリウム等 [16.7.5、16.7.9参照]	出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。	両剤の抗凝固作用が相加的に増強される。
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 抗血小板剤 アスピリン、クロピドグレル硫酸塩、チクロピジン塩酸塩等 非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤 ナプロキセン、ジクロフェナクナトリウム等 [8.4、16.7.6-16.7.8参照]	出血の危険性が増大するおそれがあるので、これらの薬剤と本剤の併用については、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断すること。投与中は観察を十分に行い、注意すること。	本剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。
選択的セロトニン再取り込み阻害剤 セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤	出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。	本剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。
血栓溶解剤 ウロキナーゼ、t-PA製剤(アルテプラゼ等)	出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。	本剤の抗凝固作用とフィブリン溶解作用により相加的に出血傾向が増強される。
フルコナゾール ホスフルコナゾール [16.7.2参照]	本剤の血中濃度が上昇したとの報告があるので、本剤10mg 1日1回投与を考慮する、あるいは治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ併用すること。	フルコナゾールがCYP3A4を阻害することにより本剤のクリアランスが減少するおそれがある。
クラリスロマイシン エリスロマイシン [16.7.3参照]	本剤の血中濃度が上昇したとの報告があるので、本剤10mg 1日1回投与を考慮する、あるいは治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ併用すること。	これらの薬剤がCYP3A4及びP-糖タンパクを阻害することにより本剤のクリアランスが減少する。
リファンピシン [16.7.4参照]	本剤の血中濃度が低下し、抗凝固作用が减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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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

8. 副作用

11. 副作用

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

1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 出血

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

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

11.1.2 肝機能障害・黄疸

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

11.1.3 間質性肺疾患(頻度不明)

血痰、肺泡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^{50,51)}。

2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	1～10%未満	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
精神神経系		頭痛、浮動性めまい、不眠	失神	
感覚器	結膜出血		耳出血	
消化器	歯肉出血	肛門出血、下痢、悪心、口腔内出血、血便、腹痛、便潜血、上腹部痛、消化不良、便秘、嘔吐、吐血、口内乾燥、胃食道逆流性疾患、胃炎	痔核、アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇	
循環器	血腫		頻脈、低血圧	血管偽動脈瘤形成
呼吸器	鼻出血、喀血	呼吸困難		
血液	貧血	INR増加、ヘモグロビン減少、鉄欠乏性貧血	血小板増加症(血小板数増加等)	
肝臓		ALT上昇、AST上昇、血中ビリルビン上昇、Al-P上昇	γ-GTP上昇、直接ビリルビン上昇	LDH上昇
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

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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。

11. 適用上の注意

●リバーロキサバン錠10mg/錠15mg「サワイ」

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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。

●リバーロキサバンOD錠10mg/OD錠15mg「サワイ」

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 本剤は舌の上に乗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 β 2グリコプロテインI抗体)のいずれもが陽性で、血栓症の既往がある抗リン脂質抗体症候群患者を対象とした本剤とワルファリンの非盲検無作為化試験において、血栓塞栓性イベントの再発が、ワルファリン群61例では認められなかったのに対し、本剤群では59例中7例に認められた⁵²⁾。

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の大動脈弁置換術後1～7日後の患者を対象に本剤または抗血小板薬による治療を比較した試験において、抗血小板薬群に比較して本剤群で死亡及び血栓塞栓事象が多く認められたとの報告がある。

2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験
 - 1) 薬効薬理試験
「VI. 薬効薬理に関する項目」参照
 - 2) 安全性薬理試験
該当資料なし
 - 3) その他の薬理試験
該当資料なし
2. 毒性試験
 - 1) 単回投与毒性試験
該当資料なし
 - 2) 反復投与毒性試験
該当資料なし
 - 3) 遺伝毒性試験
該当資料なし
 - 4) がん原性試験
該当資料なし
 - 5) 生殖発生毒性試験
VIII. -6. -5) 参照
 - 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

規制区分	
製剤	処方箋医薬品 ^{注)}
有効成分	該当しない

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし、くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材

XIII. -2. 参照

6. 同一成分・同効薬

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

同効薬：第Xa因子阻害作用

アピキサバン、エドキサバントシル酸塩水和物²⁾

7. 国際誕生年月日

該当しない

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

製品名	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
リバーロキサバン錠10mg「サワイ」	2024年8月15日	30600AMX00221000	2024年12月6日	2024年12月6日
リバーロキサバン錠15mg「サワイ」	2024年8月15日	30600AMX00222000	2024年12月6日	2024年12月6日
リバーロキサバンOD錠10mg「サワイ」	2024年8月15日	30600AMX00223000	2024年12月6日	2024年12月6日
リバーロキサバンOD錠15mg「サワイ」	2024年8月15日	30600AMX00224000	2024年12月6日	2024年12月6日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容
該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容
該当しない

11. 再審査期間
該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報
該当しない

13. 各種コード

製品名	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 錠10mg「サワイ」	3339003F1032	3339003F1032	129737901	622973701
リバーロキサバン 錠15mg「サワイ」	3339003F2039	3339003F2039	129738601	622973801
リバーロキサバン OD錠10mg「サワイ」	3339003F3051	3339003F3051	129735501	622973501
リバーロキサバン OD錠15mg「サワイ」	3339003F4058	3339003F4058	129736201	622973601

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) Perzborn, E. et al. : J. Thromb. Haemost., 2005 ; 3 : 514-521
- 2) 沢井製薬(株) 社内資料[加速試験] リバーロキサバン錠10mg「サワイ」
- 3) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] リバーロキサバン錠10mg「サワイ」
- 4) 沢井製薬(株) 社内資料[PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験] リバーロキサバン錠10mg「サワイ」
- 5) 沢井製薬(株) 社内資料[加速試験] リバーロキサバン錠15mg「サワイ」
- 6) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] リバーロキサバン錠15mg「サワイ」
- 7) 沢井製薬(株) 社内資料[PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験] リバーロキサバン錠15mg「サワイ」
- 8) 沢井製薬(株) 社内資料[加速試験] リバーロキサバンOD錠10mg「サワイ」
- 9) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] リバーロキサバンOD錠10mg「サワイ」
- 10) 沢井製薬(株) 社内資料[PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験] リバーロキサバンOD錠10mg「サワイ」
- 11) 沢井製薬(株) 社内資料[加速試験] リバーロキサバンOD錠15mg「サワイ」
- 12) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] リバーロキサバンOD錠15mg「サワイ」
- 13) 沢井製薬(株) 社内資料[PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験] リバーロキサバンOD錠15mg「サワイ」
- 14) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] リバーロキサバン錠10mg「サワイ」
- 15) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] リバーロキサバン錠15mg「サワイ」
- 16) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] リバーロキサバンOD錠10mg「サワイ」
- 17) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] リバーロキサバンOD錠15mg「サワイ」
- 18) 沢井製薬(株) 社内資料[自動分包機錠剤落下試験] リバーロキサバンOD錠10mg「サワイ」
- 19) 沢井製薬(株) 社内資料[自動分包機錠剤落下試験] リバーロキサバンOD錠15mg「サワイ」
- 20) 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)
- 21) 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)
- 22) 薬剤分類情報閲覧システム < <https://shinryohoshu.mhlw.go.jp/shinryohoshu/yakuzaiMenu/> > (2024/12/6 アクセス)
- 23) Biemond, B. J. et al. : Thromb. Haemost., 2007 ; 97 : 471-477
- 24) 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2.6.2.2.1.8)
- 25) 血中濃度(単回投与)(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)
- 26) 血中濃度(反復投与)(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)
- 27) 北川彰信他, 新薬と臨牀, 73(10), 1066(2024)
- 28) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験] リバーロキサバン錠10mg「サワイ」
- 29) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験] リバーロキサバン錠15mg「サワイ」
- 30) 北川彰信他, 新薬と臨牀, 73(10), 1029(2024)
- 31) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験] リバーロキサバンOD錠10mg「サワイ」

- 32) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験] リバーロキサバンOD錠15mg「サワイ」
- 33) 食事の影響①(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)
- 34) 食事の影響②(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)
- 35) 薬物相互作用(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)
- 36) 薬物相互作用(エノキサパリン)(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)
- 37) 薬物相互作用(ワルファリン)(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)
- 38) 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)
- 39) バイオアベイラビリティ(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)
- 40) タンパク結合率(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)
- 41) 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)
- 42) 排泄(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)
- 43) Weinz, C. et al. : Drug Metab. Dispos., 2009 ; 37 : 1056-1064
- 44) 腎障害患者(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)
- 45) 肝障害患者(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)
- 46) 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2.6.4.4.6)
- 47) 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2.6.6.6.2.2)
- 48) 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2.6.6.6.3)
- 49) 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2.6.4.6.4)
- 50) Brodsky, S. et al. : J. Am. Soc. Nephrol., 2018 ; 29 : 2787-2793
- 51) Zakrocka, I. et al. : Adv. Clin. Exp. Med., 2022 ; 31 : 165-173
- 52) Pengo, V. et al. : Blood, 2018 ; 132 : 1365-1371
- 53) 沢井製薬(株) 社内資料[粉碎後の安定性試験] リバーロキサバン錠10mg「サワイ」
- 54) 沢井製薬(株) 社内資料[粉碎後の安定性試験] リバーロキサバン錠15mg「サワイ」
- 55) 沢井製薬(株) 社内資料[粉碎後の安定性試験] リバーロキサバン錠OD10mg「サワイ」
- 56) 沢井製薬(株) 社内資料[崩壊・懸濁及びチューブ通過性試験] リバーロキサバン錠10mg「サワイ」
- 57) 沢井製薬(株) 社内資料[崩壊・懸濁及びチューブ通過性試験] リバーロキサバン錠15mg「サワイ」
- 58) 沢井製薬(株) 社内資料[崩壊・懸濁及びチューブ通過性試験] リバーロキサバンOD錠10mg「サワイ」
- 59) 沢井製薬(株) 社内資料[崩壊・懸濁及びチューブ通過性試験] リバーロキサバンOD錠15mg「サワイ」
- 60) 沢井製薬(株) 社内資料[懸濁後の安定性試験] リバーロキサバン錠10mg「サワイ」
- 61) 沢井製薬(株) 社内資料[懸濁後の安定性試験] リバーロキサバン錠15mg「サワイ」
- 62) 沢井製薬(株) 社内資料[懸濁後の安定性試験] リバーロキサバンOD錠10mg「サワイ」
- 63) 沢井製薬(株) 社内資料[懸濁後の安定性試験] リバーロキサバンOD錠15mg「サワイ」

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

2. 海外における臨床支援情報.....
 該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

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

1) 粉砕

<粉砕後の安定性試験>

●リバーロキサバン錠10mg「サワイ」⁵³⁾

目的

本製剤の粉砕後の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

本製剤を粉砕し、下記条件で保存する。保存した製剤について以下の試験を実施、結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{B)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
	795T3S0905	室温
光		25°C/60%RH、白色蛍光ランプ(4000lx)、開放シャーレ*

*：通気性を確保し飛散しないようにポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆う

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・純度試験(類縁物質)・定量試験	1回

結果

試験項目	性状	純度試験 (類縁物質)	定量試験 [※]
保存条件・期間			
イニシャル	(a)	適合	100.0
室温(13週)	変化なし	変化なし	変化なし 100.7
光(60万lx・hr)	変化なし	変化なし	変化なし 99.9

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

(a)：白色の粉末中に淡赤色のフィルム片が混在

●リバーロキサバン錠15mg「サワイ」⁵⁴⁾

目的

本製剤の粉碎後の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

本製剤を粉碎し、下記条件で保存する。保存した製剤について以下の試験を実施、結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{B)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
795T4S1503	室温	25°C/60%RH、遮光、開放シャーレ*
	光	25°C/60%RH、白色蛍光ランプ(4000lx)、開放シャーレ*

*：通気性を確保し飛散しないようにポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆う

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・純度試験(類縁物質)・定量試験	1回

結果

試験項目	性状	純度試験 (類縁物質)	定量試験*
保存条件・期間			
イニシャル	(a)	適合	100.0
室温(13週)	変化なし	変化なし	変化なし 100.3
光(60万lx・hr)	変化なし	変化なし	変化なし 100.2

*：イニシャルを100としたときの含有率(%)

(a)：微赤白色の粉末中に赤色のフィルム片が混在

●リバーロキサバン錠OD10mg「サワイ」⁵⁵⁾

目的

本製剤の粉碎後の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

本製剤を粉碎し、下記条件で保存する。保存した製剤について以下の試験を実施、結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{B)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
795T5S1106	室温	25°C/60%RH、遮光、開放シャーレ*
	光	25°C/60%RH、白色蛍光ランプ(5000lx)、開放シャーレ*

*：通気性を確保し異物混入を防ぐ程度ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆う

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・純度試験(類縁物質)・定量試験	1回

結果

試験項目	性状	純度試験 (類縁物質)	定量試験※
保存条件・期間			
イニシャル	白色の粉末	適合	100.0
室温(13週)	変化なし	変化なし	変化なし 100.6
光(60万lx・hr)	変化なし	変化なし	変化なし 100.3

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

●リバーロキサバン錠OD15mg「サワイ」⁵⁵⁾

リバーロキサバンOD錠15mg「サワイ」は、リバーロキサバンOD錠10mg「サワイ」と含量違いの製剤であり、すべての組成比が同一(有効成分及び各添加剤の含有比率が同じ)であるため、リバーロキサバンOD錠15mg「サワイ」の粉碎後の安定性試験は、リバーロキサバンOD錠10mg「サワイ」の試験結果を適用する。

B) 評価分類基準

【性状】

分類	評価基準
変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない場合
変化あり	形状変化や色調変化が認められる場合

【定量試験】

分類	評価基準
変化なし	含量低下が3%未満の場合
変化あり(規格内)	含量低下が3%以上で、規格値内の場合
変化あり(規格外)	規格値外の場合

【その他の試験項目】

分類	評価基準
変化なし	変化なし、または規格値内で変化する場合
変化あり(規格外)	規格値外の場合

2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

<崩壊・懸濁及びチューブ通過性試験>

●リバーロキサバン錠10mg「サワイ」⁵⁶⁾

目的

本製剤の崩壊・懸濁性及び懸濁後のチューブ通過性を評価するため、試験を実施する。

方法

1. 本製剤を1錠、シリンジにとり(ピストン部を抜き取り、錠剤を入れてピストン部を戻す)、お湯(約55℃)20mLを吸い取る。
2. 5分間放置後シリンジを15回転倒混和し、崩壊・懸濁状態を観察する。崩壊しない場合、5分毎に同様の操作を繰り返す。(最大20分まで)
3. シリンジ内の液をチューブに注入し、水20mLでフラッシュ後、通過状態を観察する。

使用器具

シリンジ：テルフィードEDシリンジ 20mL

チューブ：ジェイフィード栄養カテーテル(DEHPフリー) [120cm、8 Fr. (外径2.7mm)]

ロット番号	795T3S0905
試験回数	1回

結果

崩壊・懸濁状態	5分後	錠剤は完全には崩壊しなかったが、一部懸濁した。
	10分後	錠剤は完全には崩壊しなかったが、一部懸濁した。
	15分後	懸濁液となった。
チューブ通過性	通過した。	
チューブ通過液のpH	約7.5	

●リバーロキサバン錠15mg「サワイ」⁵⁷⁾

目的

本製剤の崩壊・懸濁性及び懸濁後のチューブ通過性を評価するため、試験を実施する。

方法

1. 本製剤を1錠、シリンジにとり(ピストン部を抜き取り、錠剤を入れてピストン部を戻す)、お湯(約55℃)20mLを吸い取る。
2. 5分間放置後シリンジを15回転倒混和し、崩壊・懸濁状態を観察する。崩壊しない場合、5分毎に同様の操作を繰り返す。(最大20分まで)
3. シリンジ内の液をチューブに注入し、水20mLでフラッシュ後、通過状態を観察する。

使用器具

シリンジ：テルフィードEDシリンジ 20mL

チューブ：ジェイフィード栄養カテーテル(DEHPフリー) [120cm、8 Fr. (外径2.7mm)]

ロット番号	795T4S1503
試験回数	1回

結果

崩壊・懸濁状態	5分後	懸濁液となった。
チューブ通過性	通過した。	
チューブ通過液のpH	約7.4	

●リバーロキサバン錠OD10mg「サワイ」⁵⁸⁾

目的

本製剤の崩壊・懸濁性及び懸濁後のチューブ通過性を評価するため、試験を実施する。

方法

1. 本製剤を1錠、シリンジにとり(ピストン部を抜き取り、錠剤を入れてピストン部を戻す)、お湯(約55℃)20mLを吸い取る。
2. 錠剤崩壊時間を確認した後、シリンジを15回転倒混和し、懸濁状態を観察する。
3. シリンジ内の液をチューブに注入し、水20mLでフラッシュ後、通過状態を観察する。

使用器具

シリンジ：テルフィードEDシリンジ 20mL

チューブ：ジェイフィード栄養カテーテル(DEHPフリー) [120cm、8 Fr. (外径2.7mm)]

ロット番号	795T5S1104
試験回数	1回

結果

崩壊・懸濁状態	40秒	懸濁液となった。
チューブ通過性	通過したが、チューブに付着が認められた。	
チューブ通過液のpH	約8.7	

●リバーロキサバン錠OD15mg「サワイ」⁵⁹⁾

目的

本製剤の崩壊・懸濁性及び懸濁後のチューブ通過性を評価するため、試験を実施する。

方法

1. 本製剤を1錠、シリンジにとり(ピストン部を抜き取り、錠剤を入れてピストン部を戻す)、お湯(約55℃)20mLを吸い取る。
2. 錠剤崩壊時間を確認した後、シリンジを15回転倒混和し、懸濁状態を観察する。
3. シリンジ内の液をチューブに注入し、水20mLでフラッシュ後、通過状態を観察する。

使用器具

シリンジ：テルフィードEDシリンジ 20mL

チューブ：ジェイフィード栄養カテーテル(DEHPフリー)[120cm、8Fr.(外径2.7mm)]

ロット番号	795T6SB106
試験回数	1回

結果

崩壊・懸濁状態	50秒	懸濁液となった。
チューブ通過性	通過したが、チューブに付着が認められた。	
チューブ通過液のpH	約8.7	

<参考>懸濁後の安定性試験

●リバーロキサバン錠10mg「サワイ」⁶⁰⁾

目的

本製剤の懸濁後の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

本製剤1錠を20mLの水に懸濁後、下記条件で保存する。保存した製剤について以下の試験を実施する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
795T3S0905	室温	室温/なりゆき湿度・室内散乱光(白色蛍光ランプ)、開放

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・定量試験	1回

結果

試験項目 保存条件・期間	性状	定量試験*
イニシャル	白色の懸濁液	100.5
室温 (24hr)	白色の懸濁液	99.8

※：表示量に対する含有率(%)

●リバーロキサバン錠15mg「サワイ」⁶¹⁾

目的

本製剤の懸濁後の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

本製剤 1 錠を20mLの水に懸濁後、下記条件で保存する。保存した製剤について以下の試験を実施する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
795T4S1503	室温	室温/なりゆき湿度・室内散乱光(白色蛍光ランプ)、開放

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・定量試験	1回

結果

試験項目 保存条件・期間	性状	定量試験*
イニシャル	微赤白色の懸濁液	100.3
室温 (24hr)	微赤白色の懸濁液	100.1

※：表示量に対する含有率(%)

●リバーロキサバンOD錠10mg「サワイ」⁶²⁾

目的

本製剤の懸濁後の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

本製剤 1 錠を20mLの水に懸濁後、下記条件で保存する。保存した製剤について以下の試験を実施する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
795T5S1106	室温	室温/なりゆき湿度・室内散乱光(白色蛍光ランプ)、開放

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・定量試験	1回

結果

試験項目 保存条件・期間	性状	定量試験※
イニシャル	白色の懸濁液	100.4
室温 (24hr)	白色の懸濁液	99.5

※：表示量に対する含有率(%)

●リバーロキサバンOD錠15mg「サワイ」⁶³⁾

目的

本製剤の懸濁後の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

本製剤 1 錠を20mLの水に懸濁後、下記条件で保存する。保存した製剤について以下の試験を実施する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
795T6SB108	室温	室温/なりゆき湿度・室内散乱光(白色蛍光ランプ)、開放

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・定量試験	1回

結果

試験項目 保存条件・期間	性状	定量試験※
イニシャル	白色の懸濁液	99.4
室温 (24hr)	白色の懸濁液	98.8

※：表示量に対する含有率(%)

2. その他の関連資料

患者向け資料

- ・リバーロキサバン錠/OD錠「サワイ」を服用されている方へ
- ・リバーロキサバン「サワイ」を服用される心房細動の患者さんへ
- ・リバーロキサバン「サワイ」を服用されている方へ(患者カード)
- ・心房細動の患者さんへ -心房細動に合併する病気からあなたを守るために-

医療関係者向け資料

- ・リバーロキサバン錠10mg/15mg・OD錠10mg/15mg「サワイ」適正使用ガイド[SPAF]

沢井製薬株式会社「医療関係者向け総合情報サイト」<https://med.sawai.co.jp/> 参照

