2.7.3　臨床的有効性の目次

略語一覧 4

用語の定義 5

国内第Ⅲ相試験における投与群の名称 5

2.7.3.1　背景及び概観 6
2.7.3.1.1　有効性を検討した臨床試験の概観 7
2.7.3.1.2　非盲検デザインの選択とバイアスを減らすための方策 11
2.7.3.1.2.1　本適応症に対して、非盲検デザインを採用することの妥当性 12
2.7.3.1.2.2　バイアスを最小化するための方策 12
2.7.3.1.2.2.1　実施した方策 12
2.7.3.1.2.2.2　CIAC 及び CIAC で事前に規定した評価項目に関する基準 13
2.7.3.1.2.2.3　全被験者のイベント発現のフォローアップ 14
2.7.3.1.2.2.4　そのほかの方法 14
2.7.3.1.2.3　バイアスを減らすための方策の結論 14
2.7.3.1.3　第Ⅲ相試験の用量設定 14
2.7.3.1.3.1　国外第Ⅲ相試験における用量 14
2.7.3.1.3.2　国内第Ⅲ相試験における用量設定 18
2.7.3.1.4　個々の試験デザイン（第Ⅲ相試験） 21
2.7.3.1.4.1　試験 11702-DVT 21
2.7.3.1.4.1.1　試験の全般的デザイン 21
2.7.3.1.4.1.2　試験対象集団 21
2.7.3.1.4.1.3　治験薬の投与、前治療及び併用療法 22
2.7.3.1.4.1.4　有効性の評価項目 22
2.7.3.1.4.1.5　統計手法 24
2.7.3.1.4.2　試験 11702-PE 26
2.7.3.1.4.2.1　試験の全般的デザイン 26
2.7.3.1.4.2.2　試験対象集団 26
2.7.3.1.4.2.3　治験薬の投与、前治療及び併用療法 27
2.7.3.1.4.2.4　有効性の評価項目 27
2.7.3.1.4.3　第Ⅲ相試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析 29
2.7.3.1.4.3.1　背景及び目的 29
2.7.3.1.4.3.2　統計手法 29

2.7.3.1.4.4 試験 11899..... 30
2.7.3.1.4.4.1 試験の全般的デザイン..... 30
2.7.3.1.4.4.2 試験対象集団..... 31
2.7.3.1.4.4.3 治験薬の投与、前治療及び併用療法..... 31
2.7.3.1.4.4.4 有効性の評価..... 32
2.7.3.1.4.4.5 統計手法..... 32
2.7.3.1.4.5 試験 14568（国内試験）..... 33
2.7.3.1.4.5.1 試験の全般的デザイン..... 33
2.7.3.1.4.5.2 試験対象集団..... 33
2.7.3.1.4.5.3 治験薬の投与、前治療及び併用療法..... 34
2.7.3.1.4.5.4 有効性の評価項目..... 35
2.7.3.1.4.5.5 統計手法..... 35
2.7.3.1.4.6 試験 15960（国内試験）..... 36
2.7.3.1.4.6.1 試験の全般的デザイン..... 36
2.7.3.1.4.6.2 試験対象集団..... 36
2.7.3.1.4.6.3 治験薬の投与、前治療及び併用療法..... 37
2.7.3.1.4.6.4 有効性の評価項目..... 37
2.7.3.1.4.6.5 統計手法..... 38
2.7.3.1.4.7 試験 14568 及び試験 15960 の統合解析..... 39
2.7.3.1.5 個々の試験デザイン（国外第Ⅱ相試験）..... 39
2.7.3.1.5.1 試験 11223..... 39
2.7.3.1.5.1.1 試験の全般的デザイン..... 39
2.7.3.1.5.1.2 試験対象集団..... 39
2.7.3.1.5.1.3 治験薬の投与..... 39
2.7.3.1.5.1.4 有効性の評価項目..... 40
2.7.3.1.5.2 試験 11528..... 40
2.7.3.1.5.2.1 試験の全般的デザイン..... 40
2.7.3.1.5.2.2 試験対象集団..... 40
2.7.3.1.5.2.3 治験薬の投与..... 40
2.7.3.1.5.2.4 有効性の評価項目..... 41
2.7.3.1.5.2.5 統計手法..... 41

2.7.3.2 個々の試験結果の要約..... 42
2.7.3.2.1 第Ⅲ相試験..... 42
2.7.3.2.1.1 試験 11702-DVT..... 42
2.7.3.2.1.2 試験 11702-PE..... 43
2.7.3.2.1.3 試験 11899..... 45
2.7.3.2.1.4 試験 14568（国内試験）..... 48

2.7.3.2.1.5 試験 15960（国内試験）..... 49
2.7.3.2.2 第Ⅱ相試験..... 51
2.7.3.2.2.1 試験 11223..... 51
2.7.3.2.2.2 試験 11528..... 54

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析..... 56
2.7.3.3.1 試験対象集団..... 56
2.7.3.3.1.1 被験者の内訳..... 56
2.7.3.3.1.1.1 人口統計学的特性及びベースライン特性..... 64
2.7.3.3.1.1.2 曝露状況..... 71
2.7.3.3.1.1.3 危険因子..... 75
2.7.3.3.1.1.4 目標 PT-INR 範囲の達成..... 81
2.7.3.3.2 第Ⅲ相試験の有効性評価の結果の比較..... 83
2.7.3.3.2.1 有効性の主要評価項目..... 83
2.7.3.3.2.1.1 累積リスクの解析..... 88
2.7.3.3.2.1.2 フォローアップ期間..... 96
2.7.3.3.2.2 有効性の副次的評価項目及びその他の有効性評価項目..... 97
2.7.3.3.2.3 施設 TTR による感度分析..... 109
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較..... 110

2.7.3.4 有効性結果の一貫性と外挿可能性..... 119

2.7.3.5 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析..... 122

2.7.3.6 効果の持続、耐薬性..... 124

参考文献 125

略語一覧

略語	英語名称	日本語名称
ALT	alanine aminotransferase	アラニン・アミノトランスフェラーゼ
b.i.d	twice daily	1日2回
BMI	body mass index	体格指数
CCUS	complete compression ultrasound	超音波検査（完全圧迫法）
CIAC	Central Independent Adjudication Committee (Phase 3 studies)	独立中央判定委員会（第Ⅲ相試験）
CL_{CR}	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products	欧州医薬品委員会
CUS	compression ultrasound	超音波検査（圧迫法）
DVT	deep vein thrombosis	深部静脈血栓症
EU	European Union	欧州連合
(N)STEMI	(non)ST-elevation myocardial infarction	（非）ST 上昇型心筋梗塞
PT-INR	international normalized ratio (prothrombin time)	プロトロンビン時間国際標準比
ITT	intention-to-treat	―
IVRS	interactive voice response system	音声自動応答システム
LMWH	low molecular weight heparin	低分子量ヘパリン
NVAF	Non valvular atrial fibrillation	非弁膜症性心房細動
PE	pulmonary embolism	肺塞栓症
PLS	perfusion lung scan	肺血流スキャン
PP	Per protocol	治験実施計画書に適合した
SAP	statistical analysis plan	統計解析計画
sCT	spiral computed tomography	スパイラルコンピュータ断層撮影
TTR	time in therapeutic range	PT-INR が目標範囲内であった期間割合
UFH	unfractionated heparin	未分画ヘパリン
VKA	vitamin K antagonist	ビタミン K 拮抗薬
VTE	venous thromboembolism	静脈血栓塞栓症
VITAE	VTE Impact Assessment Group in Europe	欧州 VTE 影響評価グループ

用語の定義

用語	定義
治験薬投与下	無作為割り付けから投与終了後 2 日目まで（試験 11702-DVT、試験 11702-PE 及び両試験の統合解析、並びに試験 14568、試験 15960 及び両試験の統合解析） 治験薬投与開始から投与終了後 2 日目まで（試験 11899）
on treatment	治験薬投与開始から投与終了後 2 日目まで（ITT on treatment）

国内第Ⅲ相試験における投与群の名称

試験	投与群の名称	投与群の説明
試験 14568	リバーロキサバン 10／15 群	最初の 21 日間 10mg 1 日 2 回、22 日目以降 15mg 1 日 1 回
	リバーロキサバン 15／15 群	最初の 21 日間 15mg 1 日 2 回、22 日目以降 15mg 1 日 1 回
	リバーロキサバン全用量群	上記の 2 用量群の併合群
	UFH／ワルファリン群	UFH／ワルファリンを投与した対照薬群
試験 15960	リバーロキサバン群	最初の 21 日間 15mg 1 日 2 回、22 日目以降 15mg 1 日 1 回
	UFH／ワルファリン群	UFH／ワルファリンを投与した対照薬群
統合解析	リバーロキサバン 10／15 併合群	試験 14568 のリバーロキサバン 10／15 群
	リバーロキサバン 15／15 併合群	試験 14568 と試験 15960 のリバーロキサバン 15／15 群の併合群
	リバーロキサバン全用量併合群	試験 14568 のリバーロキサバン 10／15 群及びリバーロキサバン 15／15 群と試験 15960 のリバーロキサバン 15／15 群の併合群
	UFH／ワルファリン併合群	試験 14568 と試験 15960 の UFH／ワルファリンの投与群の併合群

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

静脈血栓塞栓症（VTE）である深部静脈血栓症（DVT）及び肺塞栓症（PE）は、一般によくみられる疾患であり、人口千人当たり年間約 1～2 人が発症している[1,2]。米国では毎年 200 万人以上が VTE に罹患し、その半数以上は在院中又は退院後 30 日以内に VTE を発症する[3]。手術や急性内科疾患による入院は VTE の重大な危険因子の一つであり、入院患者における VTE の発症率は、一般人に比べて 150 倍高い。米国では入院患者の約 1.3%が VTE を発症すると推測されており、診断技術の向上により発症率は増加する傾向にある[4]。症例のおよそ 1/2～2/3 は、内科的及び外科的理由による入院に関連していると考えられている[3,5]。

欧州における VTE の発症率は、米国の発症率よりやや高率であると推定されるものの、おおむね同程度である。欧州における VTE に関する疫学研究（VITAE 研究）により、フランス、ドイツ、イタリア、スペイン、スウェーデン、英国での年間の DVT 及び PE の総発症例数、非致死的 DVT 及び PE の再発例数並びに VTE 関連死亡数に基づいた VTE による健康への負担に関する報告がなされた。同研究から、これらの国々では、年間約 46 万人が DVT、約 30 万人が PE を発症し[6]、約 37 万人が VTE により死亡していると推定された。VTE は、再発性 VTE、血栓後症候群及び慢性血栓塞栓性肺高血圧症における高い死亡率及び罹患率と関連し、医療制度において負担となっており、治療としては既存の血栓の悪化防止と VTE の再発抑制を目的に行われている[7,8,9,10,11]。

国内における VTE に関する疫学データについては、1951～2000 年の 50 年間の統計データに基づく推計[12]より、PE に起因する死亡数は欧米に比べて多くはないが、増加の一途を辿っていること、また厚生労働省の患者調査[13]によると、PE の症例数は 1999 年にはおよそ 4,000 人／年であったが、2011 年の調査では 8,000 人／年に増加していることが示されている。また、（財）難病医学研究財団／難病情報センターの「肺血栓塞栓症／深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）の院内予防指針策定並びにその普及と評価に関する研究班(平成 21 年度)」によると、PE の年間診断数は約 7,900 人、DVT は約 14,700 人と報告されている[14]。

急性 VTE（DVT 又は PE）の標準治療は、初期に低分子量ヘパリン〔LMWH（DVT 又は PE の治療及び再発抑制については国内未承認）〕、未分画ヘパリン（UFH）又はフォンダパリヌクスナトリウム（フォンダパリヌクス）などの非経口抗凝固薬と経口抗凝固薬であるビタミン K 拮抗薬（VKA）を併用し、その後、用量調節 VKA 単独療法を継続する必要があり、複雑なものとなっている[15]。治療の初期には、LMWH、UFH 又はフォンダパリヌクスを少なくとも 5 日間投与する必要がある。非経口抗凝固療法は、24 時間以上の間隔をあけて行われた 2 回以上の測定でプロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）が 2.0（国内では 1.5）以上になるまで継続する。VKA 療法の最適な治療域を維持するためには、VKA の用量を頻繁に調節し PT-INR 値を目標範囲内（2.0～3.0：目標値 2.5、国内では 1.5～2.5[16]）に維持する必要がある。VKA の推奨投与期間は各患者の臨床的特徴により異なるが、投与期間が長期になるに従い再発率が低くなる傾向がみられる[17]。

VKA 療法では、臨床検査による血液凝固のモニタリングが必要なことに加え、薬物や食物との相互作用の管理も治療を複雑にさせる要因となっている。VKA 投与開始から 1 年後の時点での重大な出血事象の発現率は 1～2%である。臨床上、出血リスクを予測するための尺度がいくつか提唱されているが、日常診療の場で十分な正確性を示す、あるいは十分にバリデートされた予測尺度はまだ確立されていない[18]。そのため、多くの患者に長期的な DVT 又は PE の再発リスクがあるにもかかわらず、抗凝固薬を最低 3～6 ヵ月間投与した後の継続投与に関するリスクとベネフィットのバランスについては依然として議論が続いている[17]。よって、現標準治療の複雑さを

解消し、優れたベネフィット・リスクバランスを有する DVT 又は PE の新たな治療法が求められている。

リバーロキサバンは、経口投与が可能で、強力かつ選択的な直接作用型の第 Xa 因子阻害剤である。リバーロキサバンは、Bayer HealthCare 社と Janssen Research & Development 社（Johnson & Johnson 社グループ）が共同開発を行っている。国内においては、「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」の適応で医薬品製造販売承認を取得している。

今回の適応である「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」に対して、国外第Ⅲ相臨床試験として DVT 患者を対象とした試験 11702（試験 11702-DVT、EINSTEIN-DVT 試験）、及び PE 患者を対象とした試験 11702 EINSTEIN-PE（試験 11702-PE、EINSTEIN-PE 試験）、並びに継続投与試験の試験 11899（EINSTEIN-Extension 試験）を実施した。これらの試験において、初期治療期に必要な血栓塞栓の退縮効果と維持期の DVT 又は PE 再発抑制効果の両方を、一つの薬剤でカバーする新しい治療パラダイムがリバーロキサバンにより達成されることが示され、2012 年までに米国及び EU にて承認が得られている。国内においても、本適応症に対して開発する意義は高いと考え、症候性 PE を伴わない急性症候性 DVT 患者及び症候性 DVT の有無を問わない急性症候性 PE 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（試験 14568 及び試験 15960、J-EINSTEIN-DVT 及び J-EINSTEIN-PE 試験）を実施した。

2.7.3.1.1 有効性を検討した臨床試験の概観

国外における DVT 及び PE の治療及び再発抑制に関するリバーロキサバンの臨床開発プログラムは、標準的な投与期間（3～12 ヵ月間）における標準治療に対する非劣性検証を目的とした試験 11702 - DVT 及び試験 11702 - PE、並びに標準的な投与期間を超えた継続治療の有用性を検討するためのプラセボ対照優越性検証試験である試験 11899 の 3 つの第Ⅲ相試験を含む。また、これに先立ち、第Ⅱ相用量設定試験として、DVT 患者を対象に試験 11223 及び試験 11528 の 2 試験を実施した。

試験 11702-DVT と試験 11702-PE は、共に多施設共同、無作為化、非盲検、イベント主導型、非劣性検証の第Ⅲ相試験であり、症候性 PE を伴わない急性症候性 DVT 患者（試験 11702-DVT）又は症候性 DVT の有無を問わない急性症候性 PE 患者（試験 11702-PE）を対象に、リバーロキサバンの有効性及び安全性を標準治療であるエノキサパリンナトリウム（エノキサパリン）／VKA を対照として検討した。予定投与期間は 3、6 又は 12 ヵ月間とし、被験者の DVT 又は PE リスクに応じて無作為割り付け前に治験責任（分担）医師が決定した。両試験の被験者群は相補的であり、同一施設で組み入れを行ったため、治験実施計画書は 1 本にまとめられた。両試験は、選択基準、治験薬と対照薬の投与、有効性及び安全性の評価項目に関する定義と評価方法、フォローアップスケジュールなど、試験デザインの基本的事項がすべて同じであった。なお、試験 11702-PE では最初に用量確認期を設けた。

活動性悪性腫瘍や第 V 因子 Leiden 欠損などの非可逆的又は非一過性危険因子を有する被験者の多くでは、再発性 DVT 又は PE のリスクが持続するという知見が蓄積されているにもかかわらず、治療を延長することのリスクとベネフィットのバランスについて依然として議論が続いている。試験 11899 は、抗凝固療法の継続に対し適応が有るわけでもないが禁忌とも判断されない患者、すなわち臨床的に equipoise にある患者において、リバーロキサバンがプラセボに対して良好なベネフィット・リスクバランスを示すかどうかを比較検討するためにデザインされた。試験 11899 は、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、イベント主導型、優越性検証第Ⅲ相試験であり、症候性 DVT 又は PE と確定診断された患者を適格とし、被験者は試験 11702-DVT

と試験 11702-PE の参加者に加え、両試験の参加者以外からも組み入れられた。対象患者は試験 11702 で治験薬を 6 又は 12 ヵ月投与された患者、試験 11702 以外から参加した場合は VKA を 6～14 ヵ月投与された患者であった。試験 11899 における治験薬投与は 6 又は 12 ヵ月間であった。対象患者は臨床的に equipoise にある患者であったため、プラセボの使用は妥当であると考えられた。予定投与期間は、治験責任（分担）医師による被験者のリスクプロファイル評価に基づき、治験責任（分担）医師が無作為割り付け前に決定した。

国内試験として、症候性肺塞栓症（症候性 PE）を伴わない急性症候性深部静脈血栓症（急性症候性 DVT）日本人患者を対象とした試験 14568、及び急性症候性肺塞栓症（急性症候性 PE）〔症候性深部静脈血栓症（DVT）の有無は問わない〕日本人患者を対象とした試験 15960 を実施した。両試験共に、多施設共同、無作為化、非盲検、盲検下評価、実薬対照、並行群間比較試験であり、試験 14568 では投与開始 3 週間におけるリバーロキサバンの用量群間のみ二重盲検とした。治験薬の予定投与期間は、3 ヵ月、6 ヵ月又は 12 ヵ月のいずれかであり、両試験の試験スケジュールは、国外第Ⅲ相試験の試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE とほぼ同一であった。国外第Ⅲ相試験との主な相違点は、対照薬〔国内 2 試験とも：UFH/ワルファリン（目標 PT-INR1.5～2.5）、国外 2 試験とも：エノキサパリンナトリウム（エノキサパリン）／VKA（目標 PT-INR2.0～3.0）〕、リバーロキサバンの投与開始後 21 日間の用法・用量（国内試験 14568：10 mg又は 15 mg 1 日 2 回投与、国内試験 15960：15 mg 1 日 2 回投与、国外 2 試験とも：15 mg 1 日 2 回投与）、及びリバーロキサバンの投与開始後 21 日間以降の用法・用量（国内 2 試験とも：15 mg 1 日 1 回投与、国外 2 試験とも：20 mg 1 日 1 回投与）であった。また、試験 14568 及び試験 15960 では、有効性副次評価項目として、治験薬投与開始 21 日後の血栓退縮効果、治験薬予定投与終了時の「無症候性の血栓像の悪化」、及び治験薬予定投与期間中の「症候性 VTE」又は「無症候性の血栓像の悪化」の複合エンドポイントを評価した。

DVT及びPEを対象として実施した第Ⅲ相及び第Ⅱ相試験の概要を表 2.7.3.1-1及び表 2.7.3.1-2に示す。

表 2.7.3.1-1　DVT 及び PE 患者における国外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の概要

試験番号／参照項目／資料区分	試験デザイン	主な対象疾患	リバーロキサバンの投与方法／予定投与期間	対照薬の投与方法／予定投与期間	被験者数：リバーロキサバン/対照薬
第Ⅲ相試験					
11702-DVT（試験番号 11702）／5.3.5.1.1 MRR-00292／評価資料	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、盲検下評価、並行群間比較、イベント主導型、非劣性検証	症候性 PE を伴わない急性症候性 DVT 患者	最初の 3 週間は 15mg 1 日 2 回、以降 20mg 1 日 1 回／3、6 又は 12 ヵ月間[a]	最初の最低 5 日間はエノキサパリン 1mg/kg 1 日 2 回と VKA を併用、以降 VKA 単独（目標 PT-INR：2.0～3.0）／3、6 又は 12 ヵ月[a]	R　1731/1718 ITT 1731/1718 SAF 1718/1711 PP　1525/1571
11702-PE（試験番号 11702 EINSTEIN-PE）／5.3.5.1.2 A53042／評価資料	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、盲検下評価、並行群間比較、イベント主導型、非劣性検証	症候性 DVT の有無を問わない急性症候性 PE 患者	最初の 3 週間は 15mg 1 日 2 回、以降 20mg 1 日 1 回／3、6 又は 12 ヵ月間[a]	最初の最低 5 日間はエノキサパリン 1mg/kg 1 日 2 回と VKA を併用、以降 VKA 単独（目標 PT-INR：2.0～3.0）／3、6 又は 12 ヵ月[a]	R　2420/2413 ITT 2419/2413 SAF 2412/2405 PP　2224/2238
11899／5.3.5.1.3 MRR-00273／評価資料	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、盲検下評価、並行群間比較、イベント主導型、優越性検証	症候性 DVT 又は PE に対する抗凝固薬投与を 6～14 ヵ月[b]受けた患者	20mg 1 日 1 回／6 又は 12 ヵ月間[a]	プラセボ 1 日 1 回／6 又は 12 ヵ月間[a]	R　602/595 ITT 602/594 SAF 598/590 PP　550/554
第Ⅱ相試験					
13238／5.3.5.2.1 A50672／（安全性評価のみ）	多施設共同、非盲検、コホート	強力な CYP3A4 誘導薬を併用する急性症候性 DVT 又は PE 患者	30mg 1 日 2 回 3 週間、以降 20mg 1 日 2 回／3 ヵ月間	該当なし	SAF 25/- PK　19/-
11223／5.3.5.1.44 MRR-00150 参考資料	多施設共同、無作為化、非盲検（リバーロキサバンの用量群間は二重盲検）、実薬対照、盲検下評価、並行群間比較、用量設定	症候性 PE を伴わない急性症候性 DVT 患者	10、20、30mg 1 日 2 回、40mg 1 日 1 回／12 週間	最初の 5～7 日間はエノキサパリン 1mg/kg 1 日 2 回と VKA を併用、以降 VKA 単独（目標 PT-INR：2.0～3.0）／12 週間	R　487/126 ITT 431/112 SAF 478/126 PP　419/109
11528／5.3.5.1.45 MRR-00223 参考資料	多施設共同、無作為化、非盲検（リバーロキサバンの用量群間は二重盲検）、実薬対照、盲検下評価、並行群間比較、用量設定	症候性 PE を伴わない急性症候性 DVT 患者	20、30、40mg 1 日 1 回／12 週間	最初の最低 5 日間は（LMW）ヘパリン[c]と VKA を併用、以降 VKA 単独（目標 PT-INR：2.0～3.0）／12 週間	R　406/137 ITT 368/119 SAF 405/137 PP　348/101

DVT：深部静脈血栓症、VKA：ビタミン K 拮抗薬、PT-INR：プロトロンビン時間の国際標準比、LMW：低分子量、R：無作為割り付け、ITT：intention-to-treat 解析対象集団、SAF：安全性解析対象集団、PP：治験実施計画書に適合した解析対象集団、PK：薬物動態解析対象集団
a：個々の被験者のリスクプロファイルに応じて治験責任（分担）医師が無作為割り付け前に決定
b：試験 11702-DVT 又は試験 11702-PE で治験薬を 6 又 12 ヵ月、それ以外では VKA 投与を 6～14 ヵ月
c：LMWH を含むヘパリン〔未分画ヘパリン（UFH）、tinzaparin、エノキサパリンのいずれか〕

国外第Ⅲ相試験のために以下に示す監視委員会を設置した。

- 試験執行委員会（EC）：試験に使用する最終の治験実施計画書の承認を含めた試験に関する全般的な責任を有し、試験の科学的に適切かつ安全な実施を担保した。

- 試験管理及び調整委員会（SMCC）：国外試験の臨床全般にわたる責任を負う。

- データモニタリング委員会（DMC）：国内第Ⅲ相試験（試験 14568 及び試験 15960）で設置された本委員会は、治験依頼者に対して被験者保護の観点から、治験の継続、変更又は中止を提言する。DMC は治験期間中に報告された全ての重篤な有害事象、CIAC にて判定されていない PE 又は DVT 及び出血も含めて定期的に評価する。治験の進行に伴って得られる安全性データの評価方法、中止基準、本委員会の形態、責任範囲及び本業務を実施する上での手順については、本委員会の業務手順書に記載する

- 独立中央判定委員会（CIAC）：試験期間中（フォローアップ期間を含む）の DVT 又は PE の再発、出血、心血管事象が疑われるイベント、死亡の全被験者を独立に盲検下で評価及び判定した。

- 独立用量確認委員会（試験 11702-PE のみ）：試験 11702-PE の最初に組み入れた被験者 400 例の解析を実施した。同委員会の提言により試験執行委員会が試験 11702-PE を継続した。

表 2.7.3.1-2　DVT 及び PE 患者における国内第Ⅲ相試験の概要

試験番号／参照項目	試験デザイン	主な対象疾患	リバーロキサバンの投与方法／予定投与期間	対照薬の投与方法／予定投与期間	被験者数：リバーロキサバン/UFH/ワルファリン[c]
14568／5.3.5.1.20 PH-37602 評価資料	多施設共同、無作為化、非盲検（リバーロキサバンの用量群間は二重盲検）、実薬対照、盲検下評価、並行群間比較	症候性 PE を伴わない急性症候性 DVT 患者	最初の 3 週間は 15mg 又は 10mg 1 日 2 回、以降 15mg 1 日 1 回／3、6 又は 12 ヵ月間[b]	最初の最低 5 日間は UFH （aPTT：正常対照 1.5～2.5 倍）と VKA[a] を併用、以降 VKA[a] 単独（目標 PT-INR：1.5～2.5）／3、6 又は 12 ヵ月[b]	R　23/25/12 ITT 23/25/12 SAF 22/25/12 PP 22/24/12
15960／5.3.5.1.21 PH-37586 評価資料	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、盲検下評価、並行群間比較	症候性 DVT の有無を問わない急性症候性 PE 患者	最初の 3 週間は 15mg 1 日 2 回、 以降 15mg 1 日 1 回／3、6 又は 12 ヵ月間[b]	最初の最低 5 日間は UFH （aPTT：正常対照 1.5～2.5 倍）と VKA[a] を併用、以降 VKA[a] 単独（目標 PT-INR：1.5～2.5）／3、6 又は 12 ヵ月[b]	R　33/7 ITT 30/7 SAF 30/7 PP 30/7

PE：肺塞栓症、DVT：深部静脈血栓症、VKA：ビタミン K 拮抗薬、UFH：未分画ヘパリン、PT-INR：プロトロンビン時間の国際標準比、aPTT：活性化部分トロンボプラスチン時間、ITT：intention-to-treat 解析対象集団、SAF：安全性解析対象集団、PP：治験実施計画書に適合した解析対象集団
a：ワルファリン
b：個々の被験者のリスクプロファイルに応じて治験責任（分担）医師が無作為割り付け時に決定
c：試験 14568 についてはリバーロキサバン 10／15 群、リバーロキサバン 15／15 群、UFH／ワルファリン群の順に記載。

国内第Ⅲ相試験においても CIAC を設置した。同委員会の事務局は、国外第Ⅲ相試験の CIAC と同じ組織を使用し、委員長も同一人とした。また、イベント判定手順も国内外で可能な限り同一とした。

2.7.3.1.2　非盲検デザインの選択とバイアスを減らすための方策

国外で実施した試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE、並びに国内第Ⅲ相 2 試験（試験 14568、試験 15960）は、いずれも非盲検で実施した（試験 14568 の最初の 3 週間のリバーロキサバンの用量群間は二重盲検）。これらの試験は「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」の本適応症を支持するための重要な試験である。一般に、二重盲検比較試験のデータがバイアスの影響を最も受けにくいと考えられており、科学的信頼性と規制上の影響力が最も高いとされている。一方、盲検化の妥当性は、診療、臨床状況、比較対照とする治療などの要因により異なってくる。例えば、比較対照試験において、有効性の基準が疼痛の緩和のように主観的な場合、被験者を投与群に盲検下で割り付けることは特に重要であるが、試験結果が客観的に評価できる場合には盲検化の妥当性は低下することがある。

「臨床試験のための統計的原則について」（平成 10 年 11 月 30 日付 医薬審第 1047 号 ICH-E9 ガイドライン）[19]及び欧州医薬品委員会（Committee for Proprietary Medicinal Products：CPMP）のガイドライン[20]で、治験薬群と対照群の治療方法が著しく異なる試験を実施する場合の非盲検デザインの使用が検討されている。特に CPMP ガイドラインでは、DVT 又は PE の初期治療

については、二重盲検試験を実施することの難しさが指摘されている。以下に、本試験に非盲検デザインを使用することの妥当性、及び被験者の選択とイベント発現の報告におけるバイアスを回避する方策について詳述する。

2.7.3.1.2.1 本適応症に対して、非盲検デザインを採用することの妥当性

1. 試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE の目的は、標準療法であるエノキサパリン及び VKA の併用療法の初期治療に引き続いて VKA 単独投与を行う治療に対して、リバーロキサバン投与の非劣性を示すことであった。VKA を用いた抗凝固療法及びその管理は複雑であり、使用する個々の VKA に対する深い知識と経験、並びに適切な管理をするための医療ネットワーク（看護師、薬剤師、臨床検査技師など）が必要とされる。盲検下で VKA の用量調節を行う場合、このネットワークが機能せず、患者に投与する VKA に関する適切な情報のない状態で投与が行われるケースも想定される。試験では、最も頻用される VKA（ワルファリン、acenocoumarol など）に限定したとしても通常処方している VKA を使用することで、安全性と有効性が向上する可能性がある。試験が非盲検デザインの場合、被験者の選択は二重盲検試験ほど厳しく行われないために、参加する患者の有する疾患は広範囲に及ぶことになり、試験結果の外的妥当性が高まる。更に、本試験の治験実施計画書においては推奨及び許容しないこととしていたが、非盲検で実施することにより、目標 PT-INR 値を下回った対照薬群の被験者に対し、医師の判断で LMWH などの短時間作用型抗凝固薬を投与し、PT-INR を治療域に戻すことが可能となる。

2. 非盲検試験デザインにより、LMWH、VKA 及びリバーロキサバンに対するプラセボが不要となる。LMWH/VKA 群では、無作為割り付け後に PT-INR が安定するまで LMWH 投与を継続する必要があり（通常 5～10 日間であったが、被験者によっては数週間継続した）、プラセボが必要な場合、リバーロキサバン群の被験者には、LMWH のプラセボ 1 日 2 回皮下投与と VKA のプラセボを併用投与し、更に併用投与期間後にも VKA のプラセボを継続して投与する必要が生じる。LMWH のプラセボを皮下投与した場合、腹壁の大出血を含む穿刺部位の出血事象を生じる可能性がある。

3. 非盲検デザインにより、患者自身から得られる QOL 評価や医療経済などの重要な治療関連項目の評価が可能になる（5.3.5.3.1 MRR-00292/Section 11 参照）。

以上より、方法論的な観点から、DVT 及び PE 患者に対する標準治療を対照とした第Ⅲ相臨床試験を非盲検下にて実施することは、二重盲検試験と比べて利点があると考えた。これについては、20[redacted]年に Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)に科学的助言を仰ぎ、第Ⅲ相試験を非盲検で実施することが妥当であるとする CHMP の合意を得ている[21)]。

2.7.3.1.2.2 バイアスを最小化するための方策

2.7.3.1.2.2.1 実施した方策

非盲検試験において、バイアスが生じる可能性を最小にするため実施した方策を以下に示す。

無作為化：

ベースラインの臨床データ及び人口統計学的特性に関する情報及びデータを収集後、中央での無作為割り付けを行った。

二重盲検試験でも同様であるが、非盲検試験においては特に投与群への割り付けが被験者特性又は医師のバイアスの影響を確実に受けないようにすることは特に重要である。今回実施した試験における無作為化は、治験責任（分担）医師が中央電子システム〔音声自動応答システム（IVRS）〕を呼び出し、被験者のデータを入力した後、リバーロキサバン又はエノキサパリン／VKA への割り付けがコンピュータによって自動的に行われた。この手順は CHMP による中央での無作為割り付けに関する指針に準拠した手順である[19,22]。

安全性及び有効性評価項目の検出：

- 主要評価項目のすべてに対して、統一した頑健性のある検出及びバリデーションを定期的に行った。イベントの評価、分類及び判定は、盲検下で CIAC により行われた。

- 割り付けされた投与群にかかわらず、治験責任（分担）医師と被験者との頻回のコンタクトの機会を確保した。コンタクトの頻度は月 1 回以上に設定し、抗凝固療法の定期的モニタリングを必要とする VKA 投与患者の来院回数が多くなることによるバイアスの可能性を排除した。

- 有効性評価項目のイベント発現を示唆する徴候や症状が発現した場合の連絡方法を、被験者及び治験責任（分担）医師に対して書面で提供した。

  - 被験者及び治験責任（分担）医師に、イベント発現の兆候や重大な病状の変化を招く可能性のある症状を認めた場合、予定された定期的な来院スケジュール以外にも来院し、正式な評価を行うように説明した。この中で、気軽に試験担当者に連絡することや、規定の診断及び検査を受けることも説明した。更に、有効性評価項目の発現と考えられるイベントが有害事象として報告されたが、有効性評価項目として報告されていない可能性がある場合は、照合し確認を行った。

  - 被験者に 、再発性 DVT 又は PE 及び出血の徴候と症状の概略を解説した小冊子を配布し、これらの徴候や症状が発現した場合には実施医療機関に連絡するよう説明した。

- 臨床的に有効性評価項目のイベント発現が疑われた場合に、それを確定又は否定するために用いる最新の診断検査を、治験実施計画書及び診断検査マニュアルに記載した。

- CIAC に届いた判定関連書類に不備が認められる場合に、治験責任（分担）医師と連絡をとり、最新情報を請求した。

2.7.3.1.2.2.2 CIAC 及び CIAC で事前に規定した評価項目に関する基準

- 治験対象として診断されたイベント（index イベント）並びに有効性及び安全性の評価項目には、再現性があり客観的に評価されるハードエンドポイントのみを使用し、代替的な評価項目は使用しなかった。
- 判定基準は事前に定め、CIAC の承認を取得し、試験開始前に判定マニュアルに記載した〔5.3.5.1.1 MRR-00292/Section 16.1.1、8.3.3 参照〕。

- 治験責任（分担）医師が送付した判定関連書類及び関連する医療記録（画像を含む）はすべて CIAC 事務局で受領した。CIAC 事務局担当者はファイルを確認し、治験薬名、PT-INR 値、投与経路、抗凝固外来への紹介、VKA の使用などの割り付けの特定につながる情報をすべて削除してから、判定関連書類を CIAC 判定委員に提出した。

- 再発性 DVT 又は PE が疑われる被験者について最適な評価を行うため、最新の方法でベースライン診断を行うこととし、CIAC が中央判定を実施した。

2.7.3.1.2.2.3 全被験者のイベント発現のフォローアップ

治験薬投与を早期に中止した被験者も含め、投与中断の有無にかかわらず、予定投与期間の終了まですべての被験者のイベント発現を継続してフォローアップできるよう最大限努めた。

2.7.3.1.2.2.4 そのほかの方法

解析対象集団

主要解析は、ITT（intention-to-treat）解析対象集団を対象に、予定投与期間中（3、6 又は 12 ヵ月：無作為割り付けから第 98 日、第 185 日及び第 359 日まで）のすべてのイベントについて実施した。これにより、投与内容を知ることに起因する潜在的なバイアスを回避することができる。主要な ITT 解析に加えて、治験実施計画書に適合した（per-protocol：PP）解析対象集団及び ITT on treatment 解析対象集団を対象に解析を行った。

統計及び解析計画（SAP）

試験開始前に SAP を作成した。試験開始後の SAP の改訂については SAP 補遺に記載した。SAP 補遺に記載された内容は、当初の解析計画を大きく変更するものではないと判断された。

更に、被験者の組み入れは、主要な有効性評価項目のイベント発現数が評価に必要な目標数に達するまで行われた。

2.7.3.1.2.3 バイアスを減らすための方策の結論

非盲検にて実施した国外第Ⅲ相試験及び国内第Ⅲ相試験（試験 14568 の初期 21 日間は除く）では、バイアスを最小化するために適切な方策が講じられた。試験手順の不遵守はほとんど認められず、投与群間で差は認められなかった。その結果、ハザード比やその他の評価項目に体系的なバイアスがかかる可能性を最小限に抑えられた。

2.7.3.1.3 第Ⅲ相試験の用量設定

2.7.3.1.3.1 国外第Ⅲ相試験における用量

以下の根拠に基づき、国外第Ⅲ相試験で使用する治験薬の用量を設定した。

現在、急性症候性 DVT 及び急性症候性 PE に対しては、初期治療として VKA にヘパリンを併用する方法が標準治療となっている。急性症候性 DVT 患者を対象とした無作為化比較試験において、VKA の単独投与で開始する治療方法と比べ、初期治療として VKA にヘパリンを併用する方法の方が優れていることが実証されており、VKA の単独投与のみを受けた被験者では、再発性 DVT 又は PE の発現頻度が 3 倍高いことが報告されている[23)]。ヘパリン（UFH 及び LMWH）による初期治療を用いる場合、血栓の治療と、続発する症候性 DVT、非致死的 PE 及び致死的 PE の発症を確実に抑

制するためには、外科手術施行患者の DVT 又は PE 発症抑制に使用される用量の 3～4 倍の高用量が必要とされてきた。

これらの知見に基づき、国外第Ⅱ相用量設定試験で検討するリバーロキサバンの最低用量は、症候性 DVT 又は PE（致死的となる可能性がある）の過度の発現を適切な確率で抑制するのに十分な用量であり、また下肢整形外科大手術施行患者における DVT 又は PE 発症抑制に対する承認用法・用量であるリバーロキサバン 10mg 1 日 1 回投与よりも高用量とする必要があると判断された。この予防用量については、下肢整形外科大手術施行患者を対象とした 4 つの国外第Ⅱ相用量探索試験において検討され、その後 4 つの国外第Ⅲ相試験（試験 11354[24]、試験 11357[25]、試験 11356[26] 及び試験 11355[27]）において DVT 又は PE の発症抑制に対する有効性と安全性が示された。急性症候性 DVT 患者を対象とした 2 つの用量設定試験のうち最初に実施した試験 11223 では、リバーロキサバン 10mg 1 日 2 回、20mg 1 日 2 回、30mg 1 日 2 回、40mg 1 日 1 回の 3 ヵ月間投与による検討を行った。高用量の 30mg 1 日 2 回は、下肢整形外科大手術施行患者に対する第Ⅱ相試験（試験 10942[28]）において、「重大な出血事象」の結果に基づき最大耐用量と判断されたことから選択された。試験 11223 では、有効性主要評価項目〔治験薬投与 3 週間後における超音波検査（完全圧迫）（CCUS）による治療効果〕及び主な副次的評価項目〔CCUS 及び肺血流スキャン（PLS）評価による第 21 日における治療効果〕に関して、リバーロキサバンの用量反応関係は認められなかった。しかし、投与開始 3 週間後において、リバーロキサバンの 1 日 1 回投与群や対照群よりも、リバーロキサバンの 1 日 2 回投与群で血栓退縮効果が高い傾向が認められた（2.7.3.2.2.1 参照）。1 日 2 回投与では、高い血漿中トラフ濃度が認められており、それが抗凝固効果をより増強し、特に急性期治療において有益であるとの仮説が立てられた。

リバーロキサバンの消失半減期は 5～13 時間であるため、当初 1 日 2 回投与が必要と考えられた。しかし、トロンビン産生について検討した試験において、リバーロキサバン 1 日 1 回投与が少なくとも 24 時間トロンビン産生を抑制することが認められた[29]。そのため、第Ⅱ相用量設定試験として 2 番目に実施した試験 11528 では、20、30 及び 40mg の 1 日 1 回投与について検討した。同試験では、有効性主要評価項目に関してリバーロキサバンの用量反応関係の傾向は認められなかったが、リバーロキサバンの全用量群で（LMW）ヘパリン／VKA 療法と同様の有効性が認められた。

DVT 又は PE に対する初期治療における強化療法を支持するエビデンスがいくつか得られており、初期に強力な治療を行うことが重要である。上述のとおり、DVT 又は PE の治療に VKA 投与を用いる場合、再発率を最小限に抑えるためにヘパリンによる初期治療を数日間行う必要がある[23]。DVT 又は PE 発症時期について、急性 DVT 患者を対象とした、reviparin（低分子量ヘパリン：LMWH）と未分画ヘパリンを比較した臨床試験において、無作為化割り付け後 3 週間までの DVT 又は PE の発現頻度はその後の期間より高いことが示されている[30]。更に新規の抗凝固薬を用いた 2 つの臨床試験から、初期に強力な処方を行うことが支持されている。経口直接作用型トロンビン阻害薬 ximelagatran の DVT 又は PE に対する臨床試験において、ximelagatran はエノキサパリン／ワルファリンに対して非劣性を示した。しかし、時間事象解析の結果、最初の 1 ヵ月間に DVT 又は PE の早期再発率が ximelagatran 群で高かったことが示唆されたが、30 日時点における最大差は 0.7%であり、統計学的な有意差は認められなかった[31]。次に、DVT 及び PE の治療における長時間作用型の活性化第 X 因子阻害薬 idraparinux を週 1 回皮下投与した試験の結果から、3 又は 6 ヵ月投与における有効性は、DVT に対してはヘパリンと VKA の併用療法に対して非劣性であったが、PE に対しては標準療法に劣る結果であった。イベント再発頻度の差は主として投与開始後の最初の 2 週間に生じ、イベントの再発及び PE 関連死との関係が認められた[32]。強化療法を必要とする正確な期間は不明であるが、国外第Ⅲ相試験（試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE）においては、これらのエビデンスを考慮し、3 週目に血栓退縮効果を確認できた試験 11223 の成績に基づいて、リバーロキサバン 1 日 2 回投与による強化抗凝固療法の期間として、3 週間を選択した。

第Ⅱ相用量設定試験で検討したリバーロキサバンの用量では、用量反応性は認められず、また DVT 又は PE 再発抑制効果については 1 日 1 回投与より 1 日 2 回投与の方が明らかに優れるという結果もみられなかった。また、出血について LMWH 及び VKA の併用療法と比べた場合も、1 日用量 40mg 以上を除き、1 日 2 回と 1 日 1 回投与の間に明確な差は認められなかった。1 日 1 回投与は、患者の利便性及び服薬遵守の観点から有用であると考えられた。しかし、1 日 2 回投与の場合、速やかに定常状態に達する、高いトラフ値を示す、抗凝固作用が長時間維持される、統計学的に有意ではないものの良好な血栓退縮効果が得られるといった、いくつかの利点が認められた。これより、第Ⅲ相試験では、初期治療におけるリバーロキサバンの投与を 1 日 2 回とすることで、急性 DVT 及び PE の初期治療期間にまず必要とされる強化療法を、ヘパリンを用いることなく実施することができ、かつリバーロキサバンの投与を持続できると判断した。また、初期治療期においては、第Ⅲ相試験では急性 DVT 患者だけでなく急性 PE 患者も投与対象とするため、より確実な抗血栓効果を得ることが必要と考えたことから、試験 11223 において同程度の血栓退縮効果が認められた 1 日 2 回投与の 3 用量（10、20、30mg 1 日 2 回）のうち、下側 2 用量の中間用量である 15 mg 1 日 2 回を選択し、3 週間投与することとした。更に、最初の 3 週間に 15mg を 1 日 2 回投与した後の維持期における用量は、第Ⅱ相用量設定試験（試験 11528）で得られた臨床所見に基づき、LMWH 投与後に VKA を投与する標準治療に比べて、少なくとも同程度の安全性プロファイルを伴う最小有効用量である 20mg の 1 日 1 回投与が妥当と判断した。

腎障害患者における用量調節の要否の検討

国外第Ⅲ相試験における本剤の腎障害患者に対する用量調節の必要性は、急性 DVT 患者に対する 2 つの国外第Ⅱ相試験である試験 11223 及び試験 11528 で得られた血中薬物濃度及び薬力学的パラメータを用いた母集団 PK/PD 解析結果、及び両試験の有効性及び安全性評価の統合解析結果より検討した。

推定された母集団 PK モデルに基づき、高齢、低体重及び腎障害について、各項目の単独及び組み合わせの薬物濃度をそれぞれシミュレーションしたところ、リバーロキサバン 20mg 1 日 1 回投与及び 10mg 1 日 2 回投与において、いずれのケースも平均的な患者〔60 歳、80kg、クレアチニンクリアランス（CL_{CR}）：90mL/min〕における薬物濃度推定の 90%信頼区間の範囲内であった。CL_{CR} が 30mL/min 程度の腎障害患者における曝露量の増加は中等度であった。

両試験で本薬の投与を受けた 883 例のデータを統合し、DVT 又は PE の再発・悪化及び出血頻度について、年齢、性、体重、及び CL_{CR} による部分集団解析を行ったところ、有効性に関する「DVT 又は PE の再発・悪化」、安全性に関する「重大な出血事象」とも、中等度腎障害患者（CL_{CR}≦50mL/min）における発現頻度は本薬群全体や対照群における中等度腎障害患者と同程度であった（表 2.7.3.1-3、表 2.7.3.1-4）。

表 2.7.3.1-3 国外第Ⅱ相試験（試験 11223 及び試験 11528）の統合解析における投与 12 週目までの DVT 又は PE の再発・悪化の頻度に関する部分患者集団別データ（ITT 解析対象集団）

部分患者集団	リバーロキサバン 群全体 n/N （%）	リバーロキサバン 20mg/日 n/N （%）	リバーロキサバン 30～60mg/日 n/N （%）	対照群 n/N （%）
＜ 60kg	4/68 (5.9%)	1/22 (4.5%)	3/46 (6.5%)	1/19 (5.3%)
≧ 90kg	5/207 (2.4%)	2/59 (3.4%)	3/148 (2.0%)	4/66 (4.1%)
≧ 75 歳	10/157 (6.4%)	2/24 (8.3%)	8/133 (6.0%)	5/49 (10.2%)
CL_{CR} ≦50mL/min	5/82 (6.1%)	2/25 (8.0%)	3/57 (5.3%)	2/14 (14.3%)
Fragile a)	13/228 (5.7%)	3/52 (5.8%)	10/176 (5.7%)	6/64 (9.4%)
当該群 全例	36/799 (4.5%)	12/229 (5.2%)	24/570 (4.2%)	12/231 (5.2%)

a)“Fragile”の定義：“年齢≧75 歳”、“体重＜60kg”又は“CL_{CR}≦50mL/min”のいずれか
引用元：5.3.5.3.14 Integrated-GPh2/ Table0-4

表 2.7.3.1-4 国外第Ⅱ相試験（試験 11223 及び試験 11528）の統合解析における投与 12 週目までの「重大な出血事象」の発現率に関する部分患者集団別データ（安全性解析対象集団）

部分患者集団	リバーロキサバン 群全体 n/N （%）	リバーロキサバン 20 mg/日 n/N （%）	リバーロキサバン 30～60 mg/日 n/N （%）	対照群 n/N （%）
＜ 60kg	5/79 (6.3%)	1/25 (4.0%)	4/54 (7.4%)	1/22 (4.5%)
≧ 75 歳	3/172 (1.7%)	0/40 (0.0%)	3/132 (2.3%)	1/59 (1.7%)
CL_{CR} ≦ 50mL/min	2/91 (2.2%)	0/28 (0.0%)	2/63 (3.2%)	0/19 (0.0%)
＜ 60kg 及び≧ 75 歳	0/22 (0.0%)	0/13 (0.0%)	0/9 (0.0%)	1/9 (11.1%)
＜ 60kg 及び CL_{CR} ≦ 50mL/min	0/24 (0.0%)	0/10 (0.0%)	0/14 (0.0%)	0/6 (0.0%)
≧ 75 歳 及び CL_{CR}≦ 50mL/min	1/58 (1.7%)	0/20 (0.0%)	1/38 (2.6%)	0/15 (0.0%)
＜ 60 kg、≧ 75 歳 及び CL_{CR} ≦ 50mL/min	0/16 (0.0%)	0/10 (0.0%)	0/6 (0.0%)	0/6 (0.0%)
Fragile a)	9/254 (3.5%)	1/60 (1.7%)	8/194 (4.1%)	1/76 (1.3%)
当該群 全例	13/883 (1.5%)	3/254 (1.2%)	10/659 (1.6%)	2/263 (0.8%)

a)“Fragile”の定義：“年齢≧75 歳”、“体重＜60kg”又は“CL_{CR}≦50mL/min”のいずれか
引用元：5.3.5.3.14 Integrated-GPh2/ Table0-6

以上のように、有効性に関する「DVT 又は PE の再発・悪化」、安全性に関する「重大な出血事象」とも、中等度腎障害患者における発現頻度は、リバーロキサバンの全集団及び対照群における中等度腎障害患者と同程度であった。これらの結果と、腎機能障害は出血だけでなく DVT 又は PE の独立した危険因子であることが知られていること[33)]、国外第Ⅱ相用量設定試験においてリバーロキサバンの各用量で CL_{CR} に比例した出血リスク増加は認められなかったこと、並びに DVT 及び PE を発症した患者では DVT 又は PE の再発リスクがきわめて高いことを勘案し、国外第

Ⅲ相試験では CL_{CR} の程度によって用法・用量を変更することなく、すべてのリバーロキサバン群の被験者に同一の用法・用量を用いることとした。

国外第Ⅲ相試験の検討用量に関する結論

以上、急性の血栓性イベント発症後の数週間は DVT 又は PE 再発率が高いことを考慮すると、初期の急性治療期にはより高いトラフ濃度を維持させることが重要であると考えられ、上述のデータをもとに、初期の急性治療期（最初の 3 週間）では 15mg 1 日 2 回投与を採用した。初期治療の後に継続する長期治療においては、服薬遵守の観点などから 1 日 1 回投与でより良好なベネフィット・リスクバランスを得られると考えられた。よって、第Ⅲ相試験で検討する維持用量として 20mg 1 日 1 回を採用した。

2.7.3.1.3.2 国内第Ⅲ相試験における用量設定

以下の根拠に基づき、国内第Ⅲ相試験で使用する治験薬の用量を設定した。

投与開始後 3 週間の初期治療期

上記のように、国外第Ⅲ相試験の試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE の初期治療期の用法・用量は、急性症候性 DVT 患者を対象とした 2 つの国外第Ⅱ相試験（試験 11223 及び 11528）の結果により設定された。

有効性の観点からは、国内第Ⅲ相試験の開始前に終了した試験 11702-DVT において、初期 21 日間は 15mg 1 日 2 回投与し、それ以降は 20mg 1 日 1 回を投与した場合の有効性が検証されたこと、また、試験 11223 で検討された 10、20、30mg 1 日 2 回投与の第 21 日における有効性主要評価項目の結果はほぼ同程度であったことから、最低限の有効性を確保できる用量は 10mg 1 日 2 回投与と考えられた。PE 患者については、国外第Ⅱ相試験では検討されておらず、DVT 患者と比較して PE 患者の治療初期における死亡率の高さ[16)] を含む疾患の重篤性を考慮した場合、PE 患者での有効性が確認されていない 10mg 1 日 2 回投与を使用すべきではないと考えた。これに対し、15mg 1 日 2 回という用量を PE 患者に投与することについては、試験 11702-PE の最初の 400 例における用量確認解析で、問題がないことが独立データモニタリング委員会で確認された。一方、安全性の観点からは、NVAF 患者を対象にした国内第Ⅱ相試験において、リバーロキサバン 2.5～10mg 1 日 2 回投与は用量調節ワルファリンと同程度の安全性を有することが示唆されたが（試験 12024）、20mg 1 日 2 回投与で出血事象などによる中止例が 11 例中 5 例（いずれも非重篤）あり、当該用法・用量のステップにて治験を中止された（試験 11390）ことを考慮した。中止理由となった有害事象がいずれも非重篤であったことから、日本人におけるリバーロキサバン 20mg 1 日 2 回投与の安全性を必ずしも否定するものではないが、臨床試験を行うにあたって十分に安全性を確保できる用量とも言えない。これに対し 15mg 1 日 2 回投与については、日本人 DVT 又は PE 患者における安全性を検討したデータはないものの、試験 11702-DVT の部分集団解析で、アジア人、高齢者、低体重、中等度腎障害などの集団でも特に安全性に問題はなかったことから、リバーロキサバン 15mg 1 日 2 回投与は日本人においても検討可能な用量と考えられた。

次いで、曝露量の観点からは、国外第Ⅱ相試験である試験 11223 及び 11528 から得られた成績より解析した母集団薬物動態モデルを基に、日本人 PE 患者及び DVT 患者を対象とした類薬フォンダパリヌクスの国内試験における被験者背景データ[34]を用い、白人患者に対してリバーロキサバン 15mg 1 日 2 回投与した場合と日本人患者に対してリバーロキサバン 15mg 1 日 2 回、10mg 1 日 2 回投与した場合のリバーロキサバンの推定曝露量を比較したところ、白人患者における

15mg 1 日 2 回投与に比べ、日本人患者における曝露量は 10mg 1 日 2 回ではやや低く、15mg 1 日 2 回ではやや高くなるものと推測された。

以上より、投与開始初期 3 週間において、最低限の有効性及び許容可能な安全性の確保を期待できる用量は、DVT 患者で 10mg 1 日 2 回投与、15mg 1 日 2 回投与の 2 用量、PE 患者では 15mg 1 日 2 回投与の 1 用量であり、PE を含む DVT 又は PE の疾患としての重篤性及び発症後初期における積極的な治療の必要性を考慮した場合、国外第Ⅲ相試験で検討されたこれらの用量をそれぞれの患者群を対象とした国内第Ⅲ相試験で設定することは妥当と判断した。

投与開始 3 週間後以降の維持期

次に、投与開始 3 週間後以降の維持期における用法・用量の検討を以下に示す。国外においては、心房細動及び DVT における血栓形成には病態生理学上の類似性があり、VKA を用いる抗凝固療法に関するガイドライン[35]における目標 PT-INR に関する推奨事項も類似していることから、「NVAF 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」と「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」を目的とする長期血栓予防療法に関して類似したリバーロキサバンの用法・用量を検討することは妥当と考え、急性症候性 DVT 患者に対する第Ⅱ相試験の成績に基づき、NVAF 患者及び急性症候性 DVT/PE 患者を対象とした第Ⅲ相試験（試験 11630、11702 及び 11899）における通常用法・用量として 20mg 1 日 1 回投与を設定した。

一方、国内の NVAF 患者を対象とした第Ⅲ相試験（J-ROCKET AF 試験：試験 12620）では、日本人と白人の曝露量の違いが第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験で示されたことや、国内外ガイドライン[35,36]での VKA の目標 INR の違いなどから、国外試験の 20mg より低い 15mg の 1 日 1 回投与を通常用法・用量と設定して試験を行った。

また、各試験の対照群には、それぞれの対象患者に対する標準治療を用いたが、国外第Ⅲ相試験では NVAF 患者を対象とした ROCKET AF 試験（試験 11630）、並びに急性症候性 DVT 患者を対象とした試験 11702-DVT 及び急性症候性 PE 患者を対象とした試験 11702-PE の維持期とも、対照薬は VKA であり、目標 INR は 2.0～3.0 と同一であった。NVAF 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験である J-ROCKET AF 試験（試験 12620）でも対照群は VKA のワルファリンであり、心房細動治療に関する国内ガイドライン[36]に準拠した INR 目標範囲（70 歳未満：2.0～3.0、70 歳以上：1.6～2.6）を設定した。

これらの国内外第Ⅲ相試験のうち、急性症候性 DVT 患者及び急性症候性 PE 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（試験 14568 及び試験 15960）の開始前に終了していた 3 試験（試験 12620、11630 及び 11702-DVT）における有効性及び安全性の成績を評価し、試験 14568 及び 15960 の維持期で設定するリバーロキサバンの検討用法・用量について考察した。

その結果、有効性主要評価項目（試験 12620 及び 11630：脳卒中又は非中枢神経系塞栓症の複合エンドポイント、試験 11702：「症候性 VTE」）について、標準治療に対するリバーロキサバンのハザード比の点推定値は 0.49～0.79 と類似し、その 95%信頼区間の上限は 1 付近であり、いずれの試験においてもほぼ一定してリバーロキサバンの標準治療に対する優れた位置関係が示された。また、安全性主要評価項目（いずれの試験も、「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイント）に関しても、ハザード比の点推定値は 0.97～1.11 といずれも 1 付近で、リバーロキサバンの標準治療に対する位置関係は 3 試験でほぼ一定しており、標準治療と同様の安全性が示された（図 2.7.3.1-1）。

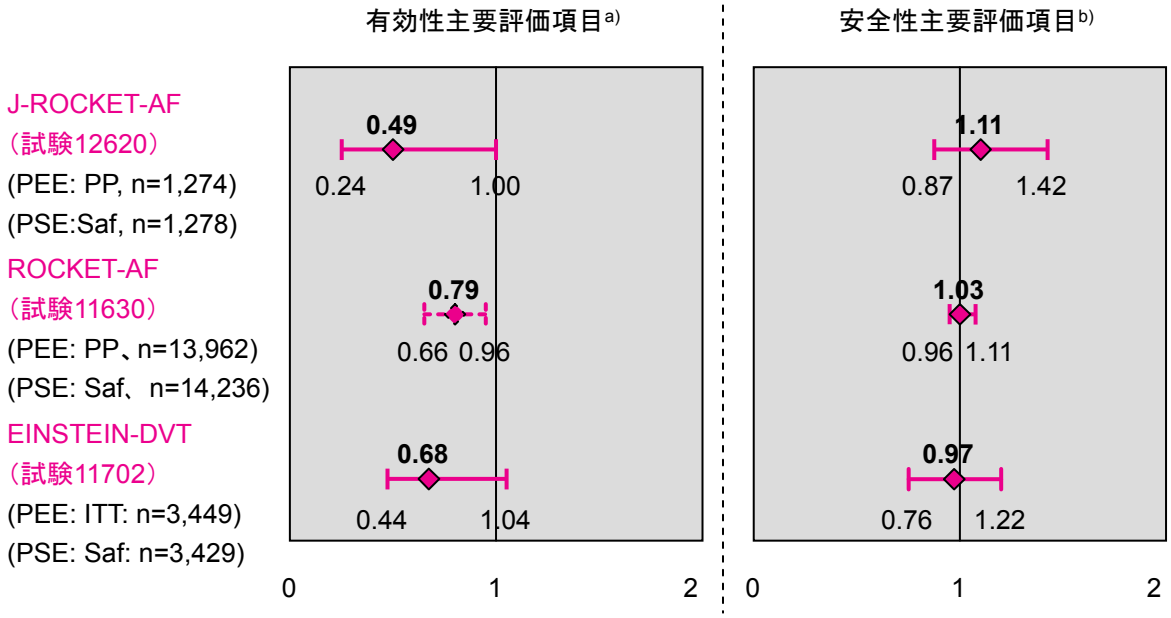


図 2.7.3.1-1　試験 12620、試験 11630 及び試験 11702 における有効性及び安全性成績の比較

PEE：有効性主要評価、PSE：安全性主要評価、PP：治験実施計画書にて適合した解析対象集団（per protocol 解析対象集団）、Saf：安全性解析対象集団、ITT：intention-to-treat 解析対象集団

a）有効性主要評価項目：試験 12620 及び 11630 では、脳卒中又は非中枢神経系塞栓症の複合エンドポイント 試験 11702 では、症候性 VTE〔「症候性 DVT」又は「症候性 PE（非致死的又は致死的）」の複合エンドポイント（ただし PE の可能性が否定できない原因不明の死亡を含む）〕

b）安全性主要評価項目：試験 12620、11630 及び 11702 ともに「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイント

引用元：初回承認時 CTD 5.3.5.1.3 A4970 /Table 14.3.1.3.1-1A、初回承認時 CTD 5.3.5.1.6 R-8570 study-report-390390afl-3001-01/Table25 及び Table53、5.3.5.1.1 MRR-00292/Table 14.2/243、Table 14.3.1/117

したがって、国外の NVAF 患者並びに DVT 患者（維持期）に対するリバーロキサバン 20mg 1 日 1 回投与と国内の NVAF 患者に対する 15mg 1 日 1 回投与のベネフィットとリスクのバランスは一致しており、国内の DVT 患者（維持期）に対する 15mg 1 日 1 回投与も同様であることが強く示唆された。すなわち、これら 3 試験の結果から、「NVAF 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」と同様に、「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」においても国外に比べて国内では VKA の目標 INR が低く設定されている安全性をより配慮した国内医療実態も踏まえ、日本人の急性症候性 DVT 及び PE 患者に対する国内第Ⅲ相試験における維持期の用法・用量を NVAF 領域で用いた国内外の用量比を基に、15mg 1 日 1 回投与と設定することは可能と考え、改めて維持期における用法・用量の検討を行う必要はないものと判断した。

なお、国外第Ⅱ相試験（試験 11223 及び 11528）から得られた成績より解析した母集団薬物動態モデルを基に、フォンダパリヌクスの PE 患者及び DVT 患者を対象とした国内試験における被験者背景データ[7]を用い、白人患者に対してリバーロキサバン 20mg 1 日 1 回投与した場合と日本人患者に対してリバーロキサバン 15mg 1 日 1 回投与した場合のリバーロキサバンの推定曝露量を比較したところ、曝露量は日本人と白人でほぼ同程度であった。

腎機能障害患者における用量調節の要否の検討

国内第Ⅲ相試験の腎機能障害患者におけるリバーロキサバン群の被験者の用法・用量は、国外試験に準じて腎障害の程度による用量調節は行わずに同一とすることとした。

2.7.3.1.4 個々の試験デザイン（第Ⅲ相試験）

2.7.3.1.4.1 試験 11702-DVT

2.7.3.1.4.1.1 試験の全般的デザイン

試験 11702-DVT は、症候性 PE を伴わない急性症候性 DVT 患者を対象に治験薬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、盲検下評価、並行群間比較、イベント主導型、非劣性検証試験である。本試験は、DVT の治療並びに DVT 又は PE の再発抑制におけるリバーロキサバンの標準治療（エノキサパリン／VKA 併用投与に続き VKA のみを投与）に対する非劣性を検証するためにデザインされた。

被験者は、リバーロキサバン群とエノキサパリン／VKA 群のいずれかに無作為に割り付けられた。予定投与期間は被験者のリスクプロファイルの評価、各治験実施医療機関の治療、各国ガイドラインなどを勘案し、無作為割り付け前に治験責任（分担）医師が、3、6 又は 12 ヵ月のいずれかに決定した。

2.7.3.1.4.1.2 試験対象集団

対象患者の選択基準は、（1）症候性 PE を伴わない急性症候性近位 DVT と確定診断されたもの、及び（2）文書による同意を得たものであった。

主な除外基準は以下のとおりであった。

- 無作為割り付け前に、（LMW）ヘパリン（LMWH を含むヘパリン）／フォンダパリヌクスの治療的投与が、48 時間を超えて行われた、又は無作為割り付け前に VKA が 2 回以上投与されたもの（治験実施計画書改訂 4 までの除外基準では、無作為割り付け前の 36 時間を超えた投与を受けたもの）
- 重度の腎障害を有するもの〔クレアチニンクリアランス（CL_{CR}）が 30mL/min 未満〕
- 臨床的に問題となる肝障害（例：急性肝炎、慢性活動性肝炎、肝硬変）、又は ALT が基準値上限の 3 倍を超えるもの
- 生命予後が 3 ヵ月未満と考えられるもの
- エノキサパリンあるいは VKA による治療が禁忌となる活動性出血又は高い出血リスクがあるもの
- コントロール不良の高血圧（収縮期血圧が 180mmHg を超える又は拡張期血圧が 110mmHg を超える）を合併しているもの
- 強力な CYP3A4 阻害薬又は誘導薬の投与が治験薬投与期間中に予定されているもの

選択除外基準の詳細は、治験総括報告書に記載した（5.3.5.1.1 MRR-00292/ Section 7.2 参照）。

2.7.3.1.4.1.3 治験薬の投与、前治療及び併用療法

リバーロキサバン群に無作為に割り付けられた被験者に対し、最初の 3 週間はリバーロキサバン 15mg 1 日 2 回、以後の投与期間は 20mg 1 日 1 回を固定用量で経口投与し、用量調節や血液凝固のモニタリングは行わなかった。エノキサパリン／VKA 群に割り付けられた被験者には、エノキサパリンを少なくとも 5 日間皮下投与（体重あたり 1mg/kg 1 日 2 回）した。24 時間以上間隔をおいた 2 回連続の測定で PT-INR が 2.0 以上となるまでエノキサパリンと VKA を併用投与し、それ以降は VKA 単独投与を行った。VKA は、最も頻用されているワルファリン又は acenocoumarol に限定して投与した。VKA の用量は、目標 PT-INR 値 2.5（目標範囲 2.0～3.0）に達するよう調整された。予定投与期間は、治験責任（分担）医師が 3、6 又は 12 ヵ月のいずれかに決定した。

前治療として、無作為割り付け前に最大 48 時間の治療用量の（LMW）ヘパリン／フォンダパリヌクスによる治療は許容した。無作為化割り付け前の VKA 投与は 1 回のみ可とした。なお、予防を目的とした（LMW）ヘパリンの投与期間は制限しないこととした。

無作為割り付け前の非経口抗凝固薬投与に関する規定は、以下に基づいて設定した。①地元の開業医で DVT 又は PE の疑いがあると診断された患者は、入院前に非経口抗凝固薬を使用していることがある、②多くの病院では、DVT 又は PE の疑いがあると診断された患者は標準的処置として DVT 又は PE の診断が確定する前に救急外来にて非経口抗凝固薬を投与されている、③外来診察を担当する医師は DVT 又は PE の疑いがある患者に対して、DVT 又は PE の確定診断を待つ間に非経口抗凝固薬を投与することが多い。確定診断の遅れは診察時間内に訪れた外来患者でも起こり得るが、診察時間外に入院した多くの患者については、翌朝又は週が明けるまで確定診断が得られない場合が多い、④患者から臨床試験への参加の同意を得るまでには時間を必要とし、迅速に同意が得られるとは限らないため、同意を得て、無作為割り付けを実施するまでの期間、医師は患者に非経口抗凝固薬を投与することが多い、⑤臨床試験への参加を依頼された患者は、家族やかかりつけ医に相談してから最終的な同意を示す場合が多いため、無作為割り付けを実施するまでの期間、患者に対して非経口抗凝固薬を投与することになる。

併用療法は、非ステロイド性解熱鎮痛消炎薬（NSAIDs）及び抗血小板薬の併用は避けるべきであるが、やむを得ない場合は、100mg/日までのアスピリン及び 75mg/日までのクロピドグレルの併用は許容することとした。経口アゾール系抗真菌薬（ケトコナゾールなど）、HIV-プロテアーゼ阻害薬（リトナビルなど）などの強力な CYP3A4 阻害薬は治験薬投与期間中の併用を禁止した。一方、強力な CYP3A4 誘導薬（リファンピシンなど）は、2 日以内の投与であれば許容した。CYP3A4 誘導薬による治療が 2 日を超えて必要となった場合には、治験薬投与を中止することとした。

2.7.3.1.4.1.4 有効性の評価項目

2.7.3.1.4.1.4.1 主要評価項目

有効性の主要評価項目は、症候性 VTE〔「症候性 DVT」又は「症候性 PE（非致死的及び致死的）」の複合エンドポイント（ただし PE の可能性が否定できない原因不明の死亡を含む）〕と規定した。有効性主要評価項目の各構成要素が発現した場合、高用量の抗凝固療法を長期間受け

る必要性が生じるため、再入院となることが多く、血栓後症候群や血栓塞栓性肺高血圧症など長期にわたる影響を及ぼすリスクが増加し、また PE が再発した場合死亡に至る割合が高いことが想定される。したがって、有効性主要評価項目のすべての構成要素は臨床的に重要なイベントと考えられる。

本試験の評価項目は各国ガイドラインに従っており[22,37,38]、また DVT 又は PE の評価で標準的に使用される項目を採用した[39]。

すべての評価項目は CIAC により盲検下で判定された。CIAC が適用したイベントの評価基準は以下のとおりである。

1. DVT の判定

過去に DVT の検査が 1 度も行われていない場合：

- 超音波検査（圧迫法）（CUS）の異常所見
- 静脈造影での血管内陰影欠損

スクリーニング時に DVT の検査を行った場合：

- スクリーニング時の CUS 所見が正常であった部位での異常所見、あるいはスクリーニング時の CUS 所見が異常であった場合、最大の圧迫による血栓の直径拡大所見（4mm 以上の拡大）
- 静脈造影での血管内陰影欠損の拡大、新規の血管内陰影欠損、あるいは突然の血管途絶を伴う静脈の不可視領域の拡大

2. PE の判定

- スパイラル CT（sCT）での肺区域又はより近位の（新規の）血管内陰影欠損
- 肺動脈造影での（新規の）血管内陰影欠損、既存の陰影欠損の範囲拡大、又は新規の 2.5mm を超える突然の血管途絶
- 肺換気／PLS での正常な換気像を認める区域の少なくとも 75%の（新規の）肺血流陰影欠損
- sCT、肺動脈造影及び肺換気／PLS で確定には至らないが CUS 又は静脈造影で下肢の DVT が確認されたもの

3. 致死的 PE の判定

- 客観的な診断方法、剖検によって診断された PE
- 明らかな死因が他に実証されておらず、PE の可能性が否定できない死亡（原因不明の死亡）

客観的な診断が行われていない場合でも、DVT 又は PE が疑われ、その治療のために治療用量での抗凝固療法を、48 時間を超えて行った場合は、DVT 又は PE と判定した。試験 11702-DVT では該当する所見はなかった。

2.7.3.1.4.1.4.2 副次的評価項目

有効性の副次的評価項目は以下の 3 項目であった。

- 症候性 VTE〔「症候性 DVT」又は「症候性 PE（非致死的）」〕又は全死亡の複合エンドポイント
- 総合有用性評価指標－1：有効性主要評価項目の各構成要素又は「重大な出血事象」の複合エンドポイント
- 総合有用性評価指標－2（事後解析）：有効性主要評価項目の各構成要素、「重大な出血事象」、心血管死、心筋梗塞、虚血性脳卒中又は非中枢神経系塞栓症の複合エンドポイント

2.7.3.1.4.1.5 統計手法

解析手法の詳細を SAP（最初の被験者組み入れ前に最終化）及び SAP 補遺（データベース固定前に最終化）に示す。SAP 補遺には、治験実施計画書及び SAP に詳述されていない、計画した解析及び追加した解析の詳細が記載されている。SAP 補遺の改訂事項は、計画された解析に実質的な変更を生じさせるものではなかった。SAP と SAP 補遺は 5.3.5.1.1 MRR-00292/16.1.9.1.2d 及び 16.1.9.1.2e を参照。

ITT 解析対象集団は、同意を取得し無作為割り付けされたすべての被験者とした。有効性の解析対象期間は、実際の治験薬投与の有無にかかわらず予定投与期間のすべてとした。試験結果の解析は、IVRS により割り付けられた投与群に従って行われた。

ITT on treatment 解析対象集団は、無作為に割り付けられ、無作為に割り付けに従って治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者とした。試験結果の解析は、無作為割り付けと異なる治験薬の投与を受けた被験者は除外され、実際に投与された治験薬に従った群分けに基づいて行われた。有効性の解析対象期間は治験薬投与終了後 2 日目までとした。

PP 解析対象集団は、同意を取得し無作為割り付けされたすべての被験者のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者とした。PP 解析対象集団を対象に実施した時間事象解析はすべて治験薬投与下の解析であり、有効性の解析対象期間は治験薬投与終了後 2 日目までとした。ベースライン時の DVT が CIAC により DVT と判定されなかった被験者は、PP 解析対象集団から除外した。

すべての有効性解析は、ITT 解析対象集団を対象に実施した。また、有効性の主要評価項目の補助的解析を、PP 解析対象集団及び ITT on treatment 解析対象集団を対象に実施した。

有効性解析の逐次的検定計画について、以下のとおり事前に SAP に規定した。有効性主要評価項目に関する非劣性が検証された場合、有効性主要評価項目に関する優越性について、ハザード比（リバーロキサバン／対照薬）の両側 95%信頼区間により検定する。更に、有効性主要評価項目の非劣性が示された場合、閉検定手順を以下のとおり実施する。

a) 安全性解析対象集団を対象とした、治験薬投与下での安全性主要評価項目（「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイント）に関する優越性

b）安全性解析対象集団を対象とした、治験薬投与下での「重大な出血事象」に関する優越性

有効性の主要解析では、実投与期間にかかわらず、CIAC で判定されたすべての有効性主要評価項目を予定投与期間（3、6 又は 12 ヵ月：無作為割り付けから第 98 日、第 185 日又は第 359 日まで）の終了まで検討した。予定投与期間以降に発現したイベントについては記述するのみとし、解析対象には含めなかった。また、治験薬投与終了後 30 日間に設定したフォローアップ期間中に発現したイベントについても記述した。

主要解析では、有効性主要評価項目の複合エンドポイントの最初のイベント発現までの時間を、予定投与期間（3、6 又は 12 ヵ月）を用いて層別し、ベースラインにおける悪性腫瘍の有無で調整した Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。

有効性の主要解析では、リバーロキサバンのエノキサパリン／VKA に対するハザード比及び両側 95%信頼区間を共に算出した。このモデルに基づき、ハザード比（リバーロキサバン／対照薬）の両側 95%信頼区間の上限が、事前に設定した非劣性マージンの 2.0 を下回った場合、リバーロキサバンはエノキサパリン／VKA に対して非劣性であると判断した。非劣性マージンの 2.0 は、過去の試験における急性 DVT 又は PE 患者で治療効果が 66%維持されていたデータを採用し、信頼区間の間接的な比較に基づき設定された。非劣性マージンの設定根拠については、治験実施計画書の Appendix（5.3.5.1.1 MRR-00292/Section 16.1.1/13.7）に詳述した。有効性主要評価項目の各構成要素の発現頻度を記載した。

累積イベント発現率は、すべての被験者及び予定投与期間別に Kaplan-Meier 推定値により示した。

有効性主要評価項目に関する部分集団における治療効果の調整ハザード比とその 95%信頼区間を算出し検討した。また、投与群と部分集団間の交互作用も検定した。交互作用が有意であった場合（両側α＜0.05）、Gail-Simon 法により交互作用が質的であるかどうかを検討した。

比例ハザード性の仮定は、Log（-Log)プロット〔Log（-Log）plots〕及びスケール化された Schoenfeld 残差プロットのグラフを作成し検証した。ベースラインの共変量が有効性主要評価項目に及ぼす影響を、治療効果の調整ハザード比とその 95%信頼区間を算出し検討した。有効性主要評価項目に寄与する各構成要素の発現頻度を検討した。

有効性の副次的評価項目は、治療効果のハザード比（ベースライン時の悪性腫瘍の有無で調整）とその 95%信頼区間の算出を含め有効性主要評価項目と同様に解析した。リバーロキサバンと各 VKA（acenocoumarol、ワルファリン）との比較についても同様の手法を適用した。

ITT 解析対象集団を用い、施設を 3 つの区分に分類し、施設 TTR（PT-INR が目標範囲内 2.0～3.0 であった期間割合）別の有効性主要評価項目に対する感度分析を実施した。施設は、ほぼ同例数となるように 3 区分に分類された。

特に記載しない限り、本報告書の仮説検定及び信頼区間は個々の有意水準及び信頼水準に基づき、多重性の調整は行わなかった。

2.7.3.1.4.2 試験 11702-PE

2.7.3.1.4.2.1 試験の全般的デザイン

試験 11702-PE の基本的な試験デザインは、試験 11702-DVT とほぼ同一であるが、記述の完全性のため、試験デザインと方法を個別に記述する。試験 11702-PE は、症候性 DVT の有無を問わない急性症候性 PE 患者を対象とした多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、盲検下評価、並行群間比較、イベント主導型、非劣性検証試験であり、3、6 又は 12 ヵ月の予定投与期間に PE の治療並びに DVT 又は PE の再発抑制におけるリバーロキサバンの標準治療（エノキサパリン／VKA 併用投与に続き VKA のみを投与）に対する非劣性を検証するためにデザインされた。被験者は、リバーロキサバン群とエノキサパリン／VKA 群のいずれかに無作為に割り付けられた。無作為割り付け前最大 48 時間（治験実施計画書改訂 4 までは 36 時間）までの（LMW）ヘパリン／フォンダパリヌクスの治療的投与は許容されたが、VKA の投与は 1 回のみとした。予定投与期間は、被験者のリスクプロファイルの評価、各治験実施医療機関の治療、各国ガイドラインなどを勘案し、無作為割り付け前に治験責任（分担）医師が 3、6 又は 12 ヵ月のいずれかに決定した。試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE は同時期に開始されたが、対象集団の組み入れ速度の違いとエノキサパリン／VKA 群において有効性主要評価項目の発現頻度がより高かったため、試験 11702-DVT は試験 11702-PE より早期に終了した。試験 11702-DVT の終了を受け、試験 11702-PE の試験手順や実施に関する変更はなかった。

用量確認解析

試験 11702-PE では用量確認解析を事前に規定し、最初に組み入れた被験者 400 例を対象に症候性 VTE 及び治験薬投与開始 3 週間後における無症候性肺血栓像の悪化の複合エンドポイントを評価した。この複合エンドポイントの発現頻度を、治験薬投与 3 週間後に肺画像検査を受けた被験者、又は 3 週間後の肺画像検査前に症候性 DVT 又は PE を発症した被験者について、対照群とリバーロキサバン群の間で比較した。以下のいずれかの項目に該当する被験者を用量確認解析の対象とした。

- 第 18 日～第 24 日の範囲内に PLS のスコアの変化に関する評価可能な判定が入手可能なもの
- 規定した評価期間の許容範囲の最終時点までに症候性 DVT 又は PE を発現したもの

独立用量確認委員会が用量確認解析を実施し、事前に仮定したバイアス（臨床的所見ではなく、治験実施計画書に規定した 3 週間後の PLS の再検査結果によって抗凝固薬が変更される）が認められるかについて評価を行った。同委員会により、治験実施方法の変更は不要であり、計画どおり試験を継続するよう勧告された。独立用量確認委員会による解析結果を受けた試験執行委員会の提言により、用量確認解析の対象となった被験者を主要解析に組み入れるよう治験実施計画書が改訂された（治験実施計画書改訂 5）。

2.7.3.1.4.2.2 試験対象集団

対象の選択基準は（1）症候性 DVT の有無を問わない急性症候性 PE と判定された患者、及び（2）文書による同意を得た患者であった。

主な除外基準は、試験 11702-DVT と同様であり、無作為割り付け前の抗凝固薬の投与期間、重度の腎障害（CL_{CR}＜30mL/min）、臨床的に問題となる肝障害又は ALT が基準値上限の 3 倍を超え

る肝機能異常、推定生命予後が 3 ヵ月未満、活動性出血又は高い出血リスク、コントロール不良の高血圧の合併（収縮期血圧＞180mmHg 又は拡張期血圧＞110mmHg）、強力な CYP3A4 阻害薬又は誘導薬の投与予定であった。

選択除外基準の詳細は、治験総括報告書に記載した（5.3.5.1.2 A53042/Section 7.2 参照）。

2.7.3.1.4.2.3 治験薬の投与、前治療及び併用療法

リバーロキサバン群に無作為に割り付けた被験者に対し、最初の 3 週間はリバーロキサバン 15mg 1 日 2 回、以後の投与期間は 20mg 1 日 1 回を固定用量で経口投与し、用量調節や血液凝固のモニタリングは行わなかった。エノキサパリン／VKA 群に割り付けた被験者には、エノキサパリンを少なくとも 5 日間皮下投与（体重あたり 1mg/kg 1 日 2 回）した。24 時間以上間隔をおいた 2 回連続の測定で PT-INR が 2.0 以上となるまでエノキサパリンと VKA を併用投与し、それ以降は VKA 単独投与を行った。VKA は、最も頻用されているワルファリン又は acenocoumarol に限定して投与した。VKA の用量は、目標 PT-INR 値 2.5（目標範囲 2.0～3.0）に達するよう調整された。予定投与期間は、治験責任（分担）医師の判断が 3、6 又は 12 ヵ月のいずれかに決定した。

無作為割り付け前の非経口抗凝固薬投与、前治療及び併用療法に関する規定については、試験 11702-DVT と同様とした（2.7.3.1.4.1.3 参照）。

2.7.3.1.4.2.4 有効性の評価項目

2.7.3.1.4.2.4.1 主要評価項目

有効性の主要評価項目は、症候性 VTE〔「症候性 DVT」又は「症候性 PE（非致死的及び致死的）」の複合エンドポイント（ただし PE の可能性が否定できない原因不明の死亡を含む）〕とした。本試験の評価項目は各地域の治療ガイドラインに従っており[40]、また DVT 又は PE の評価で標準的に使用される項目を採用した[7]。これらの評価項目については、国外第Ⅲ相試験の実施に先立ち、国外規制当局の科学的助言を仰ぎ、合意を得ている。

試験 11702-PE のすべての評価項目は CIAC により盲検下で判定された。また DVT 又は PE が疑われる被験者は、試験 11702-DVT と同じ基準を用いて評価された。

2.7.3.1.4.2.4.2 副次的評価項目

有効性の副次的評価項目は、以下の 3 項目であった。

- 症候性 VTE〔「症候性 DVT」又は「症候性 PE（非致死的）」〕又は全死亡の複合エンドポイント
- 総合有用性評価指標－1：有効性主要評価項目の各構成要素又は「重大な出血事象」の複合エンドポイント
- 総合有用性評価指標－2（事後解析）：有効性主要評価項目の各構成要素、「重大な出血事象」、心血管死、心筋梗塞、虚血性脳卒中又は非中枢神経系塞栓症の複合エンドポイント

2.7.3.1.4.2.4.3 統計手法

解析手法の詳細を SAP（最初の被験者組み入れ前に最終化）及び SAP 補遺（データベース固定前に最終化）に示す。SAP 補遺には、治験実施計画書及び SAP に詳述されていない、計画した解析及び追加した解析の詳細が記載されている。SAP 補遺の改訂事項は、計画された解析に実質的な変更を生じさせるものではなかった。SAP と SAP 補遺は 5.3.5.1.2 A53042/Section 16.1.9.1 を参照。

ITT 解析対象集団は、同意を取得し無作為割り付けされたすべての被験者とした。有効性の解析対象期間は、実際の治験薬投与の有無にかかわらず予定投与期間のすべてとした。試験結果の解析は、IVRS により割り付けられた投与群に従って行った。

ITT on treatment 解析対象集団は、無作為に割り付けられ、無作為に割り付けに従って治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者とした。試験結果の解析は、無作為割り付けと異なる治験薬の投与を受けた被験者は除外され、実際に投与された治験薬に従った群分けに基づいて行われた。有効性の解析対象期間は治験薬投与終了後 2 日目までとした。

PP 解析対象集団は、同意を取得し無作為割り付けされたすべての被験者のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者とした。PP 解析対象集団を対象に実施した時間事象解析はすべて治験薬投与下の解析であり、有効性の解析対象期間は治験薬投与終了後 2 日目までとした。更に、ベースライン時の PE が CIAC により PE と判定されなかった患者は PP 解析対象集団から除外した。

すべての有効性解析は、ITT 解析対象集団を対象に実施した。また、有効性の主要評価項目の補助的解析を、PP 解析対象集団及び ITT on treatment 解析対象集団を対象に実施した。

有効性解析の逐次的検定計画について、以下のとおり事前に SAP に規定した。有効性主要評価項目に関する非劣性が検証された場合、有効性主要評価項目に関する優越性について、ハザード比（リバーロキサバン／対照薬）の両側 95%信頼区間により検定する。更に、有効性主要評価項目の非劣性が示された場合、閉検定手順を以下のとおり実施する。

a）安全性解析対象集団を対象とした、治験薬投与下での安全性主要評価項目（「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイント）に関する優越性

b）安全性解析対象集団を対象とした、治験薬投与下での「重大な出血事象」に関する優越性

有効性の主要解析では、実投与期間にかかわらず、すべての有効性主要評価項目を予定投与期間（3、6 又は 12 ヵ月：無作為割り付けから第 98 日、第 185 日又は第 359 日まで）の終了まで検討した。予定投与期間以降に発現したイベントについては記述するのみとし、解析対象には含めなかった。また、治験薬投与終了後 30 日間に設定したフォローアップ期間中に発現したイベントについても記述した。

主要解析では、有効性主要評価項目の複合エンドポイントの最初のイベント発現までの時間を、予定投与期間（3、6 又は 12 ヵ月）で層別し、ベースラインにおける悪性腫瘍の有無で調整した Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。

有効性の主要解析では、リバーロキサバンのエノキサパリン／VKA に対するハザード比及び両側 95%信頼区間（両側検定）を共に算出した。このモデルに基づき、ハザード比（リバーロキサバン／対照薬）の両側 95%信頼区間の上限が、事前に設定した非劣性マージンの 2.0 を下

回った場合、リバーロキサバンはエノキサパリン／VKA に対して非劣性であると判断した。非劣性マージンの 2.0 は、過去の試験における急性 DVT 又は PE 患者で治療効果が 66%維持されていたデータを採用し、信頼区間の間接的な比較に基づき設定された。非劣性マージンの設定根拠については、治験実施計画書の添付資料 （5.3.5.1.2 A53042/Section 16.1.1 参照）に詳述した。有効性主要評価項目に寄与する各構成要素の発現頻度を記載した。

累積イベント発現率は、すべての被験者及び予定投与期間別に Kaplan-Meier 推定値により示した。

有効性主要評価項目に関する部分集団における治療効果の調整ハザード比とその 95%信頼区間を算出し検討した。また投与群と部分集団の間の交互作用も検定した。交互作用が有意であった場合（両側α＜0.05）、Gail-Simon 法により交互作用が質的なものであるかを検討した。

比例ハザード性の仮定は、Log (-Log)プロット及びスケール化された Schoenfeld 残差プロットのグラフを作成し検証した。ベースラインの共変量が有効性主要評価項目に及ぼす影響を、治療効果の調整ハザード比とその 95%信頼区間を算出し検討した。有効性主要評価項目に寄与する各構成要素の発現頻度を検討した。

有効性の副次的評価項目は、治療効果のハザード比（ベースライン時の悪性腫瘍の有無で調整）とその 95%信頼区間の算出を含め、有効性主要評価項目と同様に要約した。リバーロキサバンと各 VKA（acenocoumarol、ワルファリン）との比較についても同様の手法を適用した。

ITT 解析対象集団を用い、施設を 3 つの区分に分類し、施設 TTR（PT-INR が目標範囲内 2.0～3.0 であった期間割合）別の有効性主要評価項目に対する感度分析を実施した。施設は、ほぼ同例数となるように 3 区分に分類された。

特に記載しない限り、仮説検定及び信頼区間は個々の有意水準及び信頼水準に基づき、多重性の調整は行わなかった。

2.7.3.1.4.3 第Ⅲ相試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析

2.7.3.1.4.3.1 背景及び目的

試験 11702-DVT と試験 11702-PE の個々の被験者のデータに基づき、事前に規定した統合解析を実施した。DVT と PE の重症度は異なるものの、症状を引きおこす疾患は同じであると考えられており、両疾患に対して同様の治療が行われる。試験 11702-DVT と試験 11702-PE では、有効性評価及び患者集団は同様であることから、両試験から得られる結果を統合解析することは適切であると考えられた。また、両試験結果を統合し、より多くの症例数を検討することで、発症数の限られた事象に対する評価や部分集団間の差を検討する精度が向上すると考えられる。

2.7.3.1.4.3.2 統計手法

試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析の SAP は、両試験の最初の被験者組入れ前に最終化した。

SAP 補遺（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付、第 1.1 版）はデータベース固定前に最終化され、治験実施計画書及び SAP に詳述されていない、計画した解析及び追加した統合解析の詳細が記載されている。SAP 補遺の改訂事項は、計画された解析に実質的な変更を生じさせるものではなかった。統合解

析の SAP と統合解析の SAP 補遺は 5.3.5.3.7 PH-36746/Section15 に添付されている。解析報告書補遺を 5.3.5.3.8 PH-36763 に追加した。

すべての有効性の解析は、ITT 解析対象集団を対象に実施した。また、有効性主要評価項目の補助的解析を PP 解析対象集団で実施した。

統合解析における有効性主要評価項目は、症候性 VTE〔「症候性 DVT」又は「症候性 PE（非致死的及び致死的）」の複合エンドポイント（ただし PE の可能性が否定できない原因不明の死亡を含む）〕とした。無作為割り付けの時点から有効性主要評価項目の発現までの時間を、予定投与期間（3、6 又は 12 ヵ月）及び index イベント（DVT のみ、又は DVT の有無を問わない PE）で層別し、ベースラインにおける悪性腫瘍の有無で調整した Cox 比例ハザードモデルを用いて投与群間で比較した。このモデルに基づき、ハザード比（リバーロキサバン／対照薬）の両側 95%信頼区間の上限が事前に設定した非劣性マージンの 1.75 を下回った場合、リバーロキサバンはエノキサパリン／VKA に対して非劣性であると判断した。この非劣性マージンは、被験者集団全体における最小限の効果を 75%維持することに相当することから、統合解析に採用した。非劣性マージンの設定根拠については、5.3.5.1.2 A53042/Section 16.1.1 に詳述した。

投与群と index イベントの交互作用を、Cox 比例ハザードモデルを用いて検討した。両側α水準 5%を用いた（正確なα水準は SAP 補遺に明記した）。index イベントの代わりに試験（DVT 又は PE）を共変量として用い、交互作用を繰り返し検討し感度分析を行った。

統合解析の結果は、投与群と index イベントとの間に統計学的に有意な交互作用が認められない場合にのみ、検証的であると判断された（index イベントの違いにより、リバーロキサバンとエノキサパリン／VKA の効果の違いが生ずるという統計学的エビデンスはなかった）。

累積イベント発現率は、すべての被験者及び予定投与期間別に Kaplan-Meier 推定値により示した。

様々な部分集団に対する有効性の主要評価項目の解析を要約した。これらの解析では、部分集団ごとの推定ハザード比及びその 95%信頼区間を Cox 比例ハザードモデルにより求めた。このモデルでは、ベースラインの共変量及びそのほかの部分集団の影響を、ベースラインにおける悪性腫瘍の有無及び投与群のほかに 1 つの変数のみを加えて検討した。また、多変量モデルにはすべての変数を含めた。

試験 11702-DVT と試験 11702-PE で規定された有効性の副次的評価項目に加え、統合解析では PE が否定できない原因不明の死亡を除いた主要評価項目を有効性評価項目に追加することを事前に規定した。

特に指定しない限り、臨床的有効性の項における仮説検定又は信頼区間は、個々の有意水準又は信頼水準に基づき、多重性の調整は行わなかった。

2.7.3.1.4.4 試験 11899

2.7.3.1.4.4.1 試験の全般的デザイン

本試験は、症候性 DVT 又は PE 患者を対象に治験薬の長期投与の有効性及び安全性を検討する多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、イベント主導型、並行群間比較、優越性検証試験であった。適格基準として、試験 11702-DVT 又は試験 11702-PE においてリバーロキサバン

若しくはエノキサパリン／VKA を 6 又は 12 ヵ月投与された患者、あるいは試験 11702-DVT 又は試験 11702-PE の参加者以外の場合は、VKA を 6～14 ヵ月投与された患者を対象とし、抗凝固薬の投与継続に対して臨床的に equipoise なものとした。被験者は、リバーロキサバン群又はプラセボ群のいずれかに無作為に割り付けられた。用量調節や血液凝固のモニタリングは行わなかった。予定投与期間は、無作為割り付け前に治験責任（分担）医師が 6 又は 12 ヵ月に決定した。

2.7.3.1.4.4.2 試験対象集団

対象患者の選択基準は以下のとおりであった。

- 症候性 DVT 又は症候性 PE と客観的確定所見に基づき診断されたもの：試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE の参加者では、リバーロキサバン若しくはエノキサパリン／VKA を 6 又は 12 ヵ月投与されたもの、あるいは試験 11702-DVT 又は試験 11702-PE の参加者以外は VKA を 6～14 ヵ月投与されたもの
- 文書による同意を得たもの

主な除外基準は以下のとおりであった。

- DVT 又は PE 以外の VKA の適応があるもの
- index イベントに対して抗凝固薬による治療を継続しているもの
- 重度の腎障害を有するもの〔クレアチニンクリアランス（CL_{CR}）が 30mL/min 未満〕
- 臨床的に問題となる肝障害（例：急性肝炎、慢性活動性肝炎、肝硬変）、又は ALT が基準値上限の 3 倍を超えるもの
- 生命予後が 3 ヵ月未満と考えられるもの
- エノキサパリンあるいは VKA による治療が禁忌となる活動性出血又は高い出血リスクがあるもの
- コントロール不良の高血圧（収縮期血圧が 180mmHg を超える又は拡張期血圧が 110mmHg を超える）を合併しているもの
- 強力な CYP3A4 阻害薬又は誘導薬の投与が治験薬投与期間中に予定されているもの

2.7.3.1.4.4.3 治験薬の投与、前治療及び併用療法

被験者をリバーロキサバン群（20mg 1 日 1 回経口投与）、又はプラセボ群（プラセボ錠 1 日 1 回投与）のいずれかに無作為に割り付けた。予定投与期間は、被験者のリスクプロファイルの評価を勘案し、各実施医療機関の治験責任（分担）医師の判断により無作為割り付け前に 6 又は 12 ヵ月に決定した。有効性主要評価項目の発現が少なくとも 30 イベント確認された時点で被験者の組み入れを終了するものとした。被験者は最低 3 ヵ月間の投与を受けることとした。

前治療は、試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE の参加者では、リバーロキサバン若しくはエノキサパリン／VKA を 6 又は 12 ヵ月間投与、試験 11702-DVT 又は試験 11702-PE の参加者以外は VKA（ワルファリン又は acenocoumarol）を 6～14 ヵ月間投与を受けていることとした。

併用療法は、非ステロイド性解熱鎮痛消炎薬（NSAIDs）及び抗血小板薬の併用は避けるべきであるが、やむを得ない場合は、100mg/日までのアスピリン及び 75mg/日までのクロピドグレルの併用は許容することとした。経口アゾール系抗真菌薬（ケトコナゾールなど）、HIV-プロテアーゼ阻害薬（リトナビルなど）などの強力な CYP3A4 阻害薬は治験薬投与期間中の併用を禁止した。一方、強力な CYP3A4 誘導薬（リファンピシンなど）は、2 日以内の投与であれば許容した。

2.7.3.1.4.4.4 有効性の評価

2.7.3.1.4.4.4.1 主要評価項目

有効性主要評価項目は、症候性 VTE〔「症候性 DVT」又は「症候性 PE（非致死的及び致死的）」の複合エンドポイント（ただし PE の可能性が否定できない原因不明の死亡を含む）〕であった。

2.7.3.1.4.4.4.2 副次的評価項目

有効性の副次的評価項目は、以下の 3 項目であった。

- 副次的評価項目 - 1：症候性 VTE〔「症候性 DVT」又は「症候性 PE（非致死的）」〕又は全死亡の複合エンドポイント
- 副次的評価項目 - 2：症候性 VTE〔「症候性 DVT」又は「症候性 PE（非致死的）」〕、全死亡、虚血性脳卒中又は心筋梗塞の複合エンドポイント
- 副次的評価項目 - 3：有効性主要評価項目の各構成要素又は「重大な出血事象」の複合エンドポイントによる総合有用性評価指標

2.7.3.1.4.4.5 統計手法

すべての解析手法の詳細を SAP に示す（データベース固定前に最終化）。SAP は 5.3.5.1.3 MRR-00273/ Section 16.1.9.1 に添付されている。SAP 補遺を治験総括報告書の 5.3.5.1.19 PH-36768 に追加した。

有効性解析は、すべて ITT 解析対象集団を対象に実施した。また、有効性主要評価項目の補助的解析を ITT on treatment 解析対象集団及び PP 解析対象集団で実施した。

有効性解析の逐次的検定計画について、以下のとおり事前に SAP に規定した。

- 副次的評価項目 - 1：主要評価項目においてリバーロキサバンの優越性が両側 $p<0.05$ で検証された場合、VTE 関連死の代わりに全死亡を使用し、Cox 比例ハザードモデルにより複合エンドポイント発現までの時間に対する優越性の検証。
- 副次的評価項目 - 2：副次的評価項目-1 におけるリバーロキサバンの優越性が両側 $p<0.05$ で検証された場合、VTE 関連死の代わりに全死亡を使用し、虚血性脳卒中と心筋梗塞を加えた複合エンドポイントの優越性の検証。

- 副次的評価項目 - 3：副次的評価項目-2 におけるリバーロキサバンの優越性が両側 p＜0.05 で検証された場合、有効性主要評価項目と「重大な出血事象」の複合エンドポイントによる総合有用性評価指標の検証。

有効性の主要解析では、実投与期間にかかわらず、予定投与期間の終了まで（6 又は 12 ヵ月：無作為割り付けから第 185 日及び第 359 日まで）に確認されたすべての事象を評価した。有効性主要評価項目の複合エンドポイントの最初の発現までの時間を、予定投与期間（6 又は 12 ヵ月）で層別し、組み入れ前に投与された薬剤（リバーロキサバン又は VKA）で調整した層別 Cox 比例ハザードモデルにより解析した。この主要解析では、試験 11702 でリバーロキサバンの投与を受け、以後、試験 11702 以外で 30 日を超えて VKA の投与を受けた被験者は、ITT 解析対象集団では VKA 群として解析した。

主要解析では、リバーロキサバンのプラセボに対するハザード比、及び両側 95%信頼区間を共に算出した。このモデルに基づき、リバーロキサバン群における有効性主要評価項目の発現頻度が、有意水準 0.05（両側）でプラセボ群より統計学的に有意に低い場合、リバーロキサバンのプラセボに対する優越性が示されたと判断した。ベースラインの共変量が有効性主要評価項目に及ぼす影響は、治療効果の調整ハザード比とその 95%信頼区間を算出して検討した。有効性主要評価項目に寄与する各構成要素の発現頻度を検討した。

累積イベント発現率を、全被験者及び予定投与期間別に Kaplan-Meier 推定値により示した。

有効性主要評価項目に関する部分集団における投与効果について、調整ハザード比とその 95%信頼区間を算出し検討した。また、投与と部分集団の交互作用も検定した。交互作用が両側 $\alpha < 0.05$ で有意であった場合、Gail-Simon 法により交互作用が質的であるかどうかを検討した。

2.7.3.1.4.5 試験 14568（国内試験）

2.7.3.1.4.5.1 試験の全般的デザイン

試験 14568 は、症候性 PE を伴わない急性症候性 DVT 患者を対象に治験薬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（リバーロキサバンの用量群間のみ二重盲検）、実薬対照、盲検下評価、並行群間比較試験である。本試験の最初の 21 日間はリバーロキサバン群の 2 用量群についてのみ二重盲検にて実施した。本試験は、DVT の治療並びに DVT 又は PE の発症及び再発抑制におけるリバーロキサバンの有効性及び安全性、薬物動態（PK）、薬力学的効果（PD）を検討するためにデザインされた。

被験者は、リバーロキサバン群（2 用量）と UFH／ワルファリン群のいずれかに無作為に割り付けられた。予定投与期間は、治験責任（分担）医師が、危険因子の評価に出血の可能性も勘案し、割り付け時に 3、6 又は 12 ヵ月のいずれかに決定した。

2.7.3.1.4.5.2 試験対象集団

対象患者の主な選択基準は、（1）症候性 PE を伴わない急性症候性近位 DVT と確定診断されたもの、及び（2）文書による同意を得たものであった。

主な除外基準は以下のとおりであった。

- 試験対象として診断された DVT の治療のために、血栓除去術、下大静脈フィルター留置、あるいは血栓溶解薬による治療を受けたもの又は必要とするもの
- DVT 以外に、ワルファリン及び UFH の適応となる疾患を有するもの
- 試験対象として診断された DVT の治療のため、発症から無作為割り付け前までの間に、48 時間を超える治療用量での抗凝固薬の投与、あるいは 2 回以上のワルファリンの投与を受けたもの又は必要なもの
- 重度の腎障害〔クレアチニンクリアランス（CL_{CR}）の計算値が 30mL/min 未満：Cockcroft-Gault の式により算出〕を有するもの
- 臨床的に問題となる出血リスクがある凝固障害を伴う肝疾患のあるもの（急性肝炎、慢性活動性肝炎、肝硬変など）、又は ALT が施設基準値上限の 3 倍を超えるもの
- ワルファリンあるいは UFH による治療が禁忌となる活動性出血あるいは高い出血リスクを有するもの
- コントロール不良の高血圧（収縮期血圧が 180mmHg を超える又は拡張期血圧が 110mmHg を超える）を合併しているもの
- 強力な CYP3A4 阻害薬又は誘導薬の投与が治験薬投与期間中に予定されているもの

選択・除外基準の詳細は、治験総括報告書に記載した（5.3.5.1.20 PH-37602/Section 7.2 参照）。

2.7.3.1.4.5.3 治験薬の投与、前治療及び併用療法

リバーロキサバン群に無作為に割り付けられた被験者には、最初の 21 日間はリバーロキサバン 10mg 又は 15mg 1 日 2 回、以後の投与期間は 15mg 1 日 1 回を固定用量で 3、6 又は 12 ヵ月まで経口投与し、用量調節や血液凝固のモニタリングは行わなかった。UFH／ワルファリン群に割り付けられた被験者には、UFH を少なくとも 5 日間静脈内投与した。24 時間以上間隔をおいた 2 回連続の測定で PT-INR が 1.5 以上になるまで UFH とワルファリンを併用投与し、それ以降はワルファリン単独投与を行った。ワルファリンの投与量は、PT-INR が 1.5～2.5 を維持するように調節された。

前治療及び併用療法については、以下の規定を設けた。

前治療では、予防を目的とした抗凝固薬の投与は制限しないこととし、DVT の治療のため、割り付け前に最大 48 時間の抗凝固薬による治療は許容した。また、割り付け前のワルファリンの投与は 1 回のみ許容した。

併用療法は、非ステロイド性解熱鎮痛消炎薬（NSAIDs）及び抗血小板薬の併用は避けるべきであるが、やむを得ない場合は、100mg/日までのアスピリン及び 75mg/日までのクロピドグレルの併用は許容することとした。また、それ以外の NSAIDs に関しては、通常の 1 日用量で 2 週間を超えない期間の全身投与（内服又は坐剤など）及び外用薬について併用可能とした。経口アゾール系抗真菌薬（ケトコナゾールなど）、HIV-プロテアーゼ阻害薬（リトナビルなど）などの強力な CYP3A4 阻害薬は治験薬投与期間中の併用を禁止した。一方、強力な CYP3A4 誘導薬（リファンピシンなど）は、2 日以内の投与であれば許容した。CYP3A4 誘導薬による治療が 2 日を超えて必要となった場合には、治験薬投与を中止することとした。

2.7.3.1.4.5.4 有効性の評価項目

2.7.3.1.4.5.4.1 主要評価項目

有効性の主要評価項目は、予定投与期間中（3 ヵ月、6 ヵ月あるいは 12 ヵ月まで）の症候性 VTE〔「症候性 DVT」又は「症候性 PE（非致死的及び致死的）」の複合エンドポイント〕であった。

2.7.3.1.4.5.4.2 副次的評価項目

有効性の副次的評価項目は以下の 3 項目であった。

- 治験薬投与開始 21 日後の「血栓退縮効果」
- 治験薬予定投与終了時の「無症候性の血栓像の悪化」
- 治験薬予定投与期間中の「症候性 VTE」又は「無症候性の血栓像の悪化」の複合エンドポイント

「血栓退縮効果」及び「無症候性の血栓像の悪化」の定義を以下に示す。

「血栓退縮効果」の改善の定義：DVT に関しては、CUS により完全圧迫のもと、総大腿静脈、浅大腿静脈、膝窩静脈の直径を計測し、治験薬投与開始 21 日後に血栓の消失（完全な圧迫所見又は直径が 2 mm 以下）を認めた場合、あるいはスクリーニング時と比較して 50%を超える直径の縮小を認めた場合に「改善」と評価した。PE に関しては、sCT により肺の 6 葉それぞれを 0（血流なし）、0.25、0.5、0.75、1（正常）とスコア化し、治験薬投与開始 21 日後にすべての肺葉でスコアが 1 である場合、あるいはスクリーニング時と比較して血流欠損が 50%を超える減少を認めた場合に「改善」と評価した。治験薬投与開始 21 日後の「血栓退縮効果」における改善は、該当する評価時点で脚部と肺の両方で改善が認められた場合、若しくは脚部又は肺のいずれかに改善が認められ、かつ悪化が認められなかった場合とした。ただし、症候性 DVT 又は PE の発現がみられた場合は、画像の改善程度によらず悪化に含めた。

「無症候性の血栓像の悪化」の悪化の定義：DVT に関しては、CUS により完全圧迫のもと、総大腿静脈、浅大腿静脈、膝窩静脈の直径を計測し、スクリーニング時と治験薬投与期間中の直径を比較し、4mm 以上の拡大を認めた場合に「悪化」と評価した。PE に関しては、sCT により PE に関する「血栓退縮効果」の評価で用いた方法と同様のスコア化を行い、いずれかの肺葉又は合計のスコアがスクリーニング時と比較して 0.25 を超える減少を認めた場合に「悪化」と評価した。「無症候性の血栓像の悪化」の評価は予定投与終了時に行い、脚部と肺のいずれかに悪化が認められた場合とした。

2.7.3.1.4.5.5 統計手法

解析手法の詳細を SAP（データベース固定前に最終化）に示す（5.3.5.1.20 PH-37602/16.1.9 参照）。

Intention-to-treat（ITT）解析対象集団は無作為割り付けされたすべての被験者とし、IWRS で無作為割り付けされた投与群で解析した。安全性解析対象集団は、無作為割り付け後に治験薬（リバーロキサバン、UFH 又はワルファリン）を少なくとも 1 回以上投与された被験者とし、被

験者の解析は実際に受けた治験薬投与に従って行った。ITT on treatment 解析対象集団は、無作為割り付けされた被験者で、かつ治験薬投与を受けた被験者とし、割り付けられた投与群（割り付けられた薬剤ではない薬剤を投与された場合は除外する）で解析することとした。Per-protocol（PP）解析対象集団は、無作為割り付けされた被験者で治験実施計画書からの重大な逸脱がないものとした。ITT for secondary efficacy 解析対象集団は ITT 解析対象集団のうち、スクリーニング時、治験薬投与開始 3 週間後、及び予定投与期間の終了時（3 ヵ月、6 ヵ月又は 12 ヵ月後）に画像検査（CUS、sCT）を許容期間内（±14 日）に実施した被験者とした。

有効性主要評価項目については、主解析は ITT 解析対象集団で行い、補助的に ITT on treatment 解析対象集団、PP 解析対象集団についても解析した。治験薬投与に関係なく、予定投与期間の終了までに発生したイベントを ITT 解析対象集団における解析に用いた。治験薬の投与終了後 2 日目までに発生した治験薬投与下のイベントを ITT on treatment 解析対象集団及び PP 解析対象集団における解析に用いた。主解析として、有効性主要評価項目に対して、イベント発現頻度の点推定値とその正確な両側 95%信頼区間を投与群ごとに算出した。リバーロキサバンの各用量群と対照薬群との発現頻度の差について点推定値及び正確な両側 95%信頼区間を算出した。有効性の主解析では、実投与期間にかかわらず、すべての有効性主要評価項目を予定投与期間（3、6 又は 12 ヵ月）の終了まで検討した。

有効性副次的評価項目については、ITT 解析対象集団、ITT for secondary 解析対象集団及び PP for secondary 解析対象集団について評価を行った。有効性副次的評価項目の事後解析として、血栓像の評価において「正常化」について、リバーロキサバン群と対照群の比較検定を行った。また、血栓像の評価に関して、症候性 DVT 又は PE の発現がみられた場合は画像の改善程度によらず悪化に含めた。

2.7.3.1.4.6 試験 15960（国内試験）

2.7.3.1.4.6.1 試験の全般的デザイン

試験 15960 は、症候性深部静脈血栓症（DVT)の有無を問わない急性症候性肺塞栓症（PE）と確定診断された患者を対象に治験薬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、盲検下評価、並行群間比較試験である。本試験は、PE の治療並びに DVT 又は PE の発症及び再発の予防におけるリバーロキサバンの有効性及び安全性、PK、PD を検討するためにデザインされた。

被験者は、リバーロキサバン群と UFH／ワルファリン群のいずれかに無作為に割り付けられた。リバーロキサバン群に割り付けられた被験者には、最初の 21 日間は 15mg 1 日 2 回投与、以降は 15mg 1 日 1 回を投与した。予定投与期間は、治験責任（分担）医師が、危険因子の評価に出血の可能性も勘案し、割り付け時に 3、6 又は 12 ヵ月のいずれかに決定した。

2.7.3.1.4.6.2 試験対象集団

対象患者の主な選択基準は、（1）症候性 DVT の有無を問わない急性症候性 PE と確定診断されたもの、及び（2）文書による同意を得たものであった。

主な除外基準は以下のとおりであった。

- 試験対象として診断された PE の治療のために、血栓摘除術、下大静脈フィルター留置、あるいは血栓溶解薬による治療を受けたもの又は必要とするもの
- PE 以外に、ワルファリン及び UFH の適応となる疾患を有するもの
- 試験対象として診断された PE の治療のため、発症から無作為割り付け前までの間に、48 時間を超える治療用量での抗凝固薬の投与、あるいは 2 回以上のワルファリンの投与を受けたもの又は必要なもの
- 重度の腎障害〔クレアチニンクリアランス（CL_{CR}）の計算値が 30mL/min 未満：Cockcroft-Gault の式により算出〕を有するもの
- 臨床的に問題となる出血リスクがある凝固障害を伴う肝疾患のあるもの（急性肝炎、慢性活動性肝炎、肝硬変など）、又は ALT が施設基準値上限の 3 倍を超えるもの
- ワルファリンあるいは UFH による治療が禁忌となる活動性出血あるいは高い出血リスクを有するもの
- コントロール不良の高血圧（収縮期血圧が 180mmHg を超える又は拡張期血圧が 110mmHg を超える）を合併しているもの
- 強力な CYP3A4 阻害薬又は誘導薬の投与が治験薬投与期間中に予定されているもの

選択・除外基準の詳細は、治験総括報告書に記載した（5.3.5.1.21 PH-37586/Section 7.2 参照）。

2.7.3.1.4.6.3 治験薬の投与、前治療及び併用療法

リバーロキサバン群に無作為に割り付けられた被験者には、最初の 21 日間はリバーロキサバン 10mg 又は 15mg 1 日 2 回、以後の投与期間は 15mg 1 日 1 回を固定用量で 3、6 又は 12 ヵ月まで経口投与し、用量調節や血液凝固のモニタリングは行わなかった。UFH／ワルファリン群に割り付けられた被験者には、UFH を少なくとも 5 日間静脈内投与した。24 時間以上間隔をおいた 2 回連続の測定で PT-INR が 1.5 以上になるまで UFH とワルファリンを併用投与し、それ以降はワルファリン単独投与を行った。ワルファリンの投与量は、PT-INR が 1.5～2.5 を維持するように調節された。

前治療及び併用療法に関する規定については、試験 14568 と同一した（2.7.3.1.4.5.3 参照）。

2.7.3.1.4.6.4 有効性の評価項目

2.7.3.1.4.6.4.1 主要評価項目

有効性の主要評価項目は、予定投与期間中（3 ヵ月、6 ヵ月あるいは 12 ヵ月まで）の症候性 VTE〔「症候性 DVT」又は「症候性 PE（非致死的及び致死的）」の複合エンドポイント〕であった。

2.7.3.1.4.6.4.2 副次的評価項目

有効性の副次的評価項目は以下の 3 項目であった。

- 治験薬投与開始 21 日後の「血栓退縮効果」
- 治験薬予定投与終了時の「無症候性の血栓像の悪化」
- 治験薬予定投与期間中の「症候性 VTE」又は「無症候性の血栓像の悪化」の複合エンドポイント

「血栓退縮効果」及び「無症候性の血栓像の悪化」の定義は、試験 14568 と同一とした（2.7.3.1.4.5.4.2 参照）。

2.7.3.1.4.6.5 統計手法

解析手法の詳細を SAP（データベース固定前に最終化）に示す（5.3.5.1.21 PH-37586/16.1.9 参照）。

Intention-to-treat（ITT）解析対象集団は無作為割り付けされたすべての被験者とし、IWRS で無作為割り付けされた投与群で解析した。安全性解析対象集団は、無作為割り付け後に治験薬（リバーロキサバン、UFH 又はワルファリン）を少なくとも 1 回以上投与された被験者とし、被験者の解析は実際に受けた治験薬投与に従って行った。ITT on treatment 解析対象集団は、無作為割り付けされた被験者で、かつ治験薬投与を受けた被験者とし、割り付けられた投与群（割り付けられた薬剤ではない薬剤を投与された場合は除外する）で解析することとした。Per-protocol（PP）解析対象集団は、無作為割り付けされた被験者で治験実施計画書からの重大な逸脱がないものとした。ITT for secondary efficacy 解析対象集団は ITT 解析対象集団のうち、スクリーニング時、治験薬投与開始 3 週間後、及び予定投与期間の終了時（3 ヵ月、6 ヵ月又は 12 ヵ月後）に画像検査（CUS、sCT）を許容期間内（±14 日）に実施した被験者とした。

有効性主要評価項目については、主解析は ITT 解析対象集団で実施し、補助的に ITT on treatment 解析対象集団、PP 解析対象集団についても解析した。治験薬投与に関係なく、予定投与期間の終了までに発生したイベントを ITT 解析対象集団における解析に用いた。治験薬の投与終了後 2 日目までに発生した治験薬投与下のイベントを ITT on treatment 解析対象集団及び PP 解析対象集団における解析に用いた。主解析として、有効性主要評価項目に対して、イベント発現頻度の点推定値とその正確な両側 95%信頼区間を投与群ごとに算出した。リバーロキサバンの各用量群と対照薬群との発現頻度の差について点推定値及び正確な両側 95%信頼区間を算出した。有効性の主解析では、実投与期間にかかわらず、すべての有効性主要評価項目を予定投与期間（3、6 又は 12 ヵ月）の終了まで検討した。

有効性の副次的評価項目については、ITT 解析対象集団、ITT for secondary 解析対象集団及び PP for secondary 解析対象集団について評価を行った。有効性副次的評価項目の事後解析として、血栓像の評価において「正常化」について、リバーロキサバン群と対照群の比較検定を行った。また、血栓像の評価に関して、症候性 DVT 又は PE の発現がみられた場合は画像の改善程度によらず悪化に含めた解析も行った。

2.7.3.1.4.7 試験 14568 及び試験 15960 の統合解析

試験 14568 及び試験 15960 の有効性主要評価項目及び副次的評価項目について統合解析を実施した。各評価項目の統計解析手法は、併合解析の SAP に従って、それぞれの試験における解析手法に準じて同様に行った（5.3.5.3.12 Integrated-J）。統合解析を行った群は以下のとおりである。

- リバーロキサバン 15／15 併合群：試験 14568 のリバーロキサバン 15／15 群と試験 15960 のリバーロキサバン群の併合群
- リバーロキサバン全用量併合群：試験 14568 のリバーロキサバン 10／15 群及びリバーロキサバン 15／15 群、並びに試験 15960 のリバーロキサバン群の併合群
- UFH／ワルファリン併合群：試験 14568 の UFH／ワルファリン群及び試験 15960 の UFH／ワルファリン群の併合群

2.7.3.1.5 個々の試験デザイン（国外第Ⅱ相試験）

2.7.3.1.5.1 試験 11223

2.7.3.1.5.1.1 試験の全般的デザイン

試験 11223（2.7.6.12 参照）は、症候性 PE を伴わない急性症候性 DVT と判定された被験者を対象とした多施設共同、無作為化、非盲検（リバーロキサバンの用量群間は二重盲検）、実薬対照、盲検下評価、並行群間比較、用量設定試験であった。DVT の診断は完全圧迫超音波検査（CCUS）により客観的に確認された。投与期間を 12 週間（84 日間）、フォローアップ期間を 30 日間とした。

2.7.3.1.5.1.2 試験対象集団

対象患者は、症候性 PE を伴わない急性近位 DVT と確定診断された患者であった。無作為割り付け前の最長 36 時間の抗凝固薬による治療（治療用量の LMWH）は許容された。詳細を治験総括報告書に記載する。

2.7.3.1.5.1.3 治験薬の投与

被験者を、盲検下のリバーロキサバン投与群（10、20、又は 30mg を 1 日 2 回、若しくは 40mg を 1 日 1 回経口投与）、又は非盲検下の対照薬投与群（エノキサパリン／VKA）のいずれかに無作為に割り付けた。治験薬は、投与群に関係なく朝と夕方に投与した。予定投与期間は 84 日であり、フォローアップ期間を 30 日とした。

2.7.3.1.5.1.4 有効性の評価項目

2.7.3.1.5.1.4.1 主要評価項目

有効性主要評価項目は、治験薬投与 3 週間後の CCUS 評価による投与効果とした。ベースラインと比較した CCUS スコアの 4 ポイントの改善を「奏効」と定義した。なお、第 21 日に CCUS スコアが改善されていても、第 21 日までに症候性 DVT の再発／拡大、症候性 PE、あるいは VTE 関連死亡が確認された場合は「不奏効」と定義した。

2.7.3.1.5.1.4.2 副次的評価項目

有効性の副次的評価項目である CCUS 及び PLS 評価による第 21 日における投与効果では、CCUS、PLS のいずれか又は両方で改善が認められ、いずれの検査でも悪化が認められない場合を「奏効」と定義した。CCUS による第 84 日における投与効果、3 ヵ月の投与期間中に確認された症候性 DVT の再発又は拡大、及び症候性 PE についての評価も行った。

2.7.3.1.5.1.4.3 統計手法

有効性の主要解析は PP 解析対象集団において実施した。補助的解析として ITT 解析を実施した。奏効割合に関するリバーロキサバンの用量反応関係を傾向性検定（リバーロキサバンの 1 日総用量を共変量、国を固定効果とするロジスティック回帰モデルの尤度検定）により検討した。

2.7.3.1.5.2 試験 11528

2.7.3.1.5.2.1 試験の全般的デザイン

第Ⅱ相の試験 11528（2.7.6.13 参照）は、症候性 PE を伴わない急性症候性近位 DVT と判定された被験者を対象とした、多施設共同、無作為化、非盲検（リバーロキサバンの用量群間は二重盲検）、実薬対照、盲検下評価、並行群間比較、用量設定試験であった。投与期間は 12 週間（84 日間）、フォローアップ期間は 30 日間であった。

2.7.3.1.5.2.2 試験対象集団

症候性 PE を伴わない急性症候性 DVT と確定診断された患者を対象とした。腓腹静脈の少なくとも上側 3 分の 1 に及ぶ近位又は広範な腓腹静脈血栓症が確認され、症候性 PE を併発していないものとした。PE 又は DVT 以外の病態により VKA の適応となる患者は除外した。無作為割り付け前の最長 36 時間の抗凝固療法〔治療用量の（LMW）ヘパリン〕は許容された。

2.7.3.1.5.2.3 治験薬の投与

被験者を、盲検下のリバーロキサバン投与群（20、30 又は 40mg 1 日 1 回）又は非盲検下の対照薬投与群〔（LMW）ヘパリン／VKA 併用（PT-INR 2.0～3.0）〕のいずれかに無作為に割り付けた。治験薬の投与期間は 84 日であり、フォローアップ期間を 30 日とした。

2.7.3.1.5.2.4 有効性の評価項目

2.7.3.1.5.2.4.1 主要評価項目

有効性主要評価項目は、治験薬投与 12 週後の症候性 DVT 又は症候性非致死的及び致死的 PE（PE の可能性が否定できない原因不明の死亡を含む）、並びにベースラインと比較した投与 12 週後の CUS と肺血流スキャン（PLS）の評価による血栓像の悪化の複合エンドポイントであった。

2.7.3.1.5.2.4.2 副次的評価項目

有効性の副次的評価項目は、（1）有効性主要評価項目の個々の事象、及び（2）CUS 及び PLS による評価での「改善」、「変化なし」及び「悪化」の患者割合であった。

2.7.3.1.5.2.5 統計手法

有効性解析は、PP 解析対象集団（主要解析）及び ITT 解析対象集団において実施した。有効性主要評価項目に関するリバーロキサバン投与群間の傾向は、ロジスティック回帰分析を用いて評価した。リバーロキサバン群と（LMW）ヘパリン／VKA 群の各群間の対比較は、Fisher の直接確率検定を用いて行った。ベースラインの共変量が有効性主要評価項目に及ぼす影響を、投与効果の調整オッズ比と 95%信頼区間を算出して検討した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 第Ⅲ相試験

2.7.3.2.1.1 試験 11702-DVT

試験 11702-DVT では 3,459 例がスクリーニングを受けた（同意説明文書に署名）。3,459 例のうち 10 例が選択・除外基準を満たさず（スクリーニング不適格例）、これらを除く 3,449 例に無作為割り付けを行った。ITT 解析対象集団は、無作為割り付けされたすべての被験者集団（無作為割り付け例）とした（リバーロキサバン群 1,731 例、エノキサパリン／VKA 群 1,718 例）。これらの被験者の 99%に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた（リバーロキサバン群 1,718 例、エノキサパリン／VKA 群 1,711 例）。ITT 解析対象集団の約 90%が PP 解析対象集団であった（リバーロキサバン群 1,525 例、エノキサパリン／VKA 群 1,571 例）。本試験の詳細は 2.7.6.1 に示す。

リバーロキサバン群とエノキサパリン／VKA 群の被験者の人口統計学的特性及びベースライン時の特性は類似しており、ITT 解析対象集団、安全性解析対象集団及び PP 解析対象集団間の差は小さいものであった。ITT 解析対象集団において、全被験者の 76.7%が白人であり、13.0%がアジア人、2.4%が黒人、56.8%が男性であった。年齢、体重、体格指数（BMI）の平均（SD）値は、それぞれ 56.1（16.4）歳、81.86（18.67）kg、27.80（5.43）kg/m^2 であった（5.3.5.1.1 MRR-00292/Table 14.1/24）。

各投与群の予定投与期間は、3 ヵ月の被験者が約 12%、6 ヵ月が約 63%、12 ヵ月が約 25%であった。試験デザインがイベント主導型であったため、既に試験に組み入れた被験者内で、主要評価項目の目標イベント発現数に達する見込みが得られた時点で被験者の組み入れを終了した。実投与期間は、1 ヵ月を 30 日間として集計した場合、3 ヵ月以上がリバーロキサバン群 92.2%及びエノキサパリン／VKA 群 89.4%、6 ヵ月以上がリバーロキサバン群 68.4%及びエノキサパリン／VKA 群 63.0%、12 ヵ月以上がリバーロキサバン群 2.8%及びエノキサパリン／VKA 群 2.4%であった（5.3.5.1.1 MRR-00292/Table 14.2/31）。無作為割り付け例のうち、リバーロキサバン群で 17%、エノキサパリン／VKA 群で 20%が治験薬投与を中止し、約 81%の被験者が治験薬の投与を予定どおり終了した。

有効性主要評価項目は、症候性 VTE〔「症候性 DVT」又は「症候性 PE（非致死的及び致死的）」の複合エンドポイント〕であった。ITT 解析対象集団における予定投与期間終了までの有効性主要評価項目の発現頻度は、リバーロキサバン群で 2.1%（36/1,731 例）、エノキサパリン／VKA 群で 3.0%（51/1,718 例）であった。予定投与期間で層別しベースラインの活動性悪性腫瘍の有無で調整した Cox 比例ハザードモデルを用いた解析において、リバーロキサバン群のエノキサパリン／VKA 群に対するハザード比は 0.680（95%信頼区間：0.443～1.042）であった。信頼区間の上限が事前に設定した非劣性マージンの 2.0 を下回り、非劣性の片側 p 値が 0.0001 未満であったことから、リバーロキサバンのエノキサパリン／VKA に対する非劣性が検証された（表 2.7.3.2-1）。リバーロキサバンのエノキサパリン／VKA に対する優越性の評価では、統計学的な有意性は認められなかった（p＝0.0764）。イベント発現時期について、有効性主要評価項目及び各構成要素の最初の発現を 0～3 ヵ月、3～6 ヵ月及び 6～12 ヵ月ごとに評価した場合、大半のイベント発現は 0～3 ヵ月の期間に認められた。

有効性副次的評価項目の 1 つである、症候性 VTE〔「症候性 DVT」又は「症候性 PE（非致死的）」〕又は全死亡の複合エンドポイントの、ITT 解析対象集団における予定投与期間終了までの発現頻度は、リバーロキサバン群で 4.0%（69/1,731 例）、エノキサパリン／VKA 群で 5.1%（87/1,718 例）であった。予定投与期間で層別し、ベースラインの活動性悪性腫瘍の有無で調整した Cox 比例ハザードモデルにより、予定投与期間終了までのリバーロキサバン群とエノキサパリン／VKA 群を比較したときのハザード比は 0.722（95%信頼区間：0.526～0.991、p 値＝0.0436）であった。総合有用性評価指標 - 1 の評価項目は、有効性主要評価項目の各構成要素又は「重大な出血事象」の複合エンドポイントであった。予定投与期間終了までの総合有用性評価指標 - 1 の発現頻度は、リバーロキサバン群で 2.9%（51/1,731 例）、エノキサパリン／VKA 群で 4.2%（73/1,718 例）であった。Cox 比例ハザードモデルによるリバーロキサバン群とエノキサパリン／VKA 群を比較したハザード比は 0.667（95%信頼区間：0.466～0.954、p 値＝0.027）であった。総合有用性評価指標 - 2 の評価項目（事後解析）は、有効性主要評価項目の各構成要素、「重大な出血事象」、心血管死、心筋梗塞、虚血性脳卒中又は非中枢神経系塞栓症の複合エンドポイントであった。予定投与期間終了までの総合有用性評価指標 - 2 の発現頻度は、リバーロキサバン群で 3.6%（62/1,731 例）、エノキサパリン／VKA 群で 4.7%（81/1,718）であった。Cox 比例ハザードモデルによるリバーロキサバン群とエノキサパリン／VKA 群を比較したハザード比は 0.727（95%信頼区間：0.522～1.013、p＝0.059）であった。

表 2.7.3.2-1　有効性主要評価項目に対する解析結果の要約（試験 11702-DVT）

解析対象集団	ITT	ITT on treatment	PP
有効性主要評価項目の発現頻度			
リバーロキサバン群	36/1731 (2.1%)	34/1718 (2.0%)	32/1525 (2.1%)
エノキサパリン／VKA 群	51/1718 (3.0%)	49/1705 (2.9%)	46/1571 (2.9%)
Cox 比例ハザードモデルによるリバーロキサバン群とエノキサパリン／VKA 群の比較			
ハザード比	0.680	0.671	0.698
信頼区間	0.443-1.042	0.433-1.039	0.444-1.097
非劣性に関する p 値	<0.0001	<0.0001	<0.0001
優越性に関する p 値	0.0764	0.0737	0.1191

ITT：intention- to-treat、PP：治験実施計画書に適合した、VKA：ビタミン K 拮抗薬
予定投与期間で層別した層別比例ハザードモデルにより p 値とハザード比を推定した。対照薬に対するリバーロキサバンの対数ハザード比の推定値、標準誤差及び非劣性マージン 2.0 の対数値に基づき、非劣性に関する漸近的片側 p 値を算出した。
引用元：5.3.5.1.1 MRR-00292/Table 14.2/113、Table 14.2/125、Table 14.2/128、Table 14.2/243、Table 14.2/254、Table 14.2/258

2.7.3.2.1.2　試験 11702-PE

試験 11702-PE では 4,843 例がスクリーニングを受けた（同意説明文書に署名）。4,843 例のうち 10 例が選択・除外基準を満たさず（スクリーニング不適格例）、これらを除いた 4,833 例を無作為割り付けした。無作為割り付けされた 4,833 例（リバーロキサバン群 2,420 例、エノキサパリン／VKA 群 2,413 例）のうち同意書に不備のあった 1 例を除いた 4,832 例を ITT 解析の対

象とした。ITT 解析対象集団のうち、PP 解析対象集団はリバーロキサバン群 2,224 例、エノキサパリン／VKA 群 2,238 例であり、安全性解析対象集団はリバーロキサバン群 2,412 例、エノキサパリン／VKA 群 2,405 例であった。本試験の詳細は 2.7.6.2 に示す。

リバーロキサバン群とエノキサパリン／VKA 群の被験者の人口統計学的特性及びベースライン時の特性は類似しており、ITT 解析対象集団、安全性解析対象集団及び PP 解析対象集団間の差は小さいものであった。ITT 解析対象集団において、全被験者の 65.6%が白人で、6.6%がアジア人、2.8%が黒人であった。全体で 52.9%が男性であり、年齢、体重、BMI の平均（SD）は、57.7（17.3）歳、82.99（19.01）kg、28.324（5.827）kg/m^2 であった（5.3.5.1.2 A53042/Table 14.1/25）。

予定投与期間は、3 ヵ月の被験者が 5%、6 ヵ月が 57%、12 ヵ月が 37%であった。試験デザインがイベント主導型であったため、既に試験に組み入れた被験者内で、主要評価項目の目標イベント発現数に達する見込みを得た時点で被験者の組み入れを終了した。実投与期間は、1 ヵ月を 30 日間として集計した場合、約 92%の被験者が 3 ヵ月以上、約 72%が 6 ヵ月以上、約 4%が 12 ヵ月以上であった。全無作為割り付け例のうち、治験依頼者による試験終了の決定のための治験薬投与の未完了がリバーロキサバン群で 5.2%、エノキサパリン／VKA 群で 5.5%であり、そのほかの理由による治験薬投与の未完了は各々10.7%及び 12.3%であり、全体で約 82%の被験者が治験薬の投与を予定どおり終了した。

用量確認解析の結果、独立用量確認委員会により、治験実施計画の変更は不要であり、計画どおり試験を継続するよう勧告された（2.7.3.1.4.2.1 参照）。

有効性主要評価項目の 1 つである、症候性 VTE〔「症候性 DVT」又は「症候性 PE（非致死的及び致死的）」の複合エンドポイント〕の ITT 解析対象集団における予定投与期間終了までの発現頻度は、リバーロキサバン群で 2.1%（50/2,419 例）、エノキサパリン／VKA 群で 1.8%（44/2,413 例）であった（表 2.7.3.2-2）。予定投与期間で層別しベースラインの悪性腫瘍の有無で調整した Cox 比例ハザードモデルを用いた解析において、リバーロキサバン群のエノキサパリン/VKA 群に対するハザード比は 1.123 であった（95%信頼区間：0.749～1.684）。信頼区間の上限は事前に設定した非劣性マージンの 2.0 を下回り、非劣性の片側 p 値は 0.0026 であったことから、リバーロキサバンのエノキサパリン／VKA に対する非劣性が示された。リバーロキサバンのエノキサパリン／VKA に対する優越性の評価では、統計学的な有意差は認められなかった（p＝0.5737）。イベント発現時期について、有効性主要評価項目及び構成要素の最初の発現を 0～3 ヵ月、3～6 ヵ月及び 6～12 ヵ月ごとに評価した場合、大半のイベント発現は 0～3 ヵ月の期間に認められた。

有効性の副次的評価項目の症候性 VTE〔「症候性 DVT」又は「症候性 PE（非致死的）」〕又は全死亡の複合エンドポイントであった。ITT 解析対象集団における予定投与期間終了までの有効性の副次的評価項目の発現頻度は、リバーロキサバン群で 4.0%（97/2,419 例）、エノキサパリン／VKA 群で 3.4%（82/2,413 例）であった。予定投与期間で層別し、ベースラインの悪性腫瘍の有無で調整した Cox 比例ハザードモデルによる、予定投与期間終了までのリバーロキサバン群とエノキサパリン／VKA 群を比較したハザード比は 1.156（95%信頼区間：0.862～1.552、p＝0.3333）であった。総合有用性評価指標 - 1 の評価項目は、有効性主要評価項目の各構成要素又は「重大な出血事象」の複合エンドポイントであった。予定投与期間終了までの総合有用性評価指標 - 1 の発現頻度は、リバーロキサバン群で 3.4%（83/2,419 例）、エノキサパリン／VKA 群で 4.0%（96/2,413 例）であった。Cox 比例ハザードモデルによるリバーロキサバン群とエノキサパリン／VKA 群を比較したハザード比は 0.849（95%信頼区間：0.633～1.139、p＝0.2752）で

あった。総合有用性評価指標－2 の評価項目（事後解析）は、有効性主要評価項目の各構成要素、「重大な出血事象」、心血管死、心筋梗塞、虚血性脳卒中又は非中枢神経系塞栓症の複合エンドポイントであった。予定投与期間終了までの総合有用性評価指標－2 の発現頻度は、リバーロキサバン群で 4.5%（110/2,419 例）、エノキサパリン／VKA 群で 4.8%（115/2,413 例）であった。Cox 比例ハザードモデルによるリバーロキサバン群とエノキサパリン／VKA 群を比較したハザード比は 0.940（信頼区間：0.724～1.221、p＝0.6430）であった。

表 2.7.3.2-2 有効性主要評価項目に対する解析結果の要約（試験 11702-PE）

解析対象集団	ITT	ITT on treatment	PP
有効性主要評価項目の発現頻度			
リバーロキサバン群	50/2419（ 2.1%）	44/2412（ 1.8%）	38/2224（ 1.7%）
エノキサパリン／VKA 群	44/2413（ 1.8%）	39/2405（ 1.6%）	36/2238（ 1.6%）
Cox 比例ハザードモデルによるリバーロキサバン群とエノキサパリン／VKA 群の比較			
ハザード比	1.123	1.115	1.045
信頼区間	0.749-1.684	0.725-1.717	0.662-1.648
非劣性に関する p 値	0.0026	0.0040	0.0026
優越性に関する p 値	0.5737	0.6194	0.8504

ITT：intention-to-treat、PP：治験実施計画書に適合した、VKA：ビタミン K 拮抗薬
予定投与期間で層別した層別比例ハザードモデルにより p 値とハザード比を推定した。リバーロキサバンと対照薬の対数ハザード比の推定値、標準誤差及び非劣性マージンの対数 2.0 に基づき、非劣性に関する漸近的片側 p 値を算出した。
引用元：5.3.5.3.2 A53042/Table 14.2/128、Table 14.2/143、Table 14.2/146、Table 14.2/361、Table 14.2/380、Table 14.2/388

2.7.3.2.1.3 試験 11899

試験 11899 では、1,197 例をリバーロキサバン群（20mg 1 日 1 回投与）又はプラセボ群に無作為に割り付けた。その内訳はリバーロキサバン群 602 例、プラセボ群 595 例であった。ITT 解析対象集団は、同意書に不備のあった 1 例（プラセボ群）を除く無作為割り付け被験者とした。ITT 解析対象集団の 99%の被験者（リバーロキサバン群 598 例、プラセボ群 590 例）に治験薬を投与し、安全性解析対象集団とした。ITT 解析対象集団の約 90%が、PP 解析対象集団（リバーロキサバン群 550 例、プラセボ群 554 例）であった。無作為割り付けした全被験者のうち、リバーロキサバン群の 314 例（52%）とプラセボ群の 318 例（53%）は先行する試験 11702-DVT と試験 11702-PE に参加した被験者であり、一方、リバーロキサバン群の 286 例（47.5%）とプラセボ群の 274 例（46.1%）は試験 11702-DVT と試験 11702-PE 以外から参加した。また 5 例（リバーロキサバン群 2 例、プラセボ群 3 例）は試験 11702-PE 又は試験 11702-DVT に参加後、試験外で VKA 治療を受けていた（5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.1/24, Table 14.1/26, Table 14.1/28）。本試験の詳細は 2.7.6.3 に示す。

ITT 解析対象集団において、全被験者の 78%が白人で、8%がアジア人、2%が黒人であった。58%が男性であり、年齢、体重、BMI の平均（SD）は、それぞれ 58.3（15.8）歳、83.4（17.8）kg、28.3（5.2）kg/m^2 であり、ITT 解析対象集団と PP 解析対象集団で同様であった（5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.1/38、Table 14.1/30）。試験デザインがイベント主導型であったため、主

要評価項目の予定イベント発現数に達した時点で被験者の組み入れを終了し、その後は、最後に無作為に割り付けた被験者の投与期間が最低 3 ヵ月に達するまで治験薬を投与した。実投与期間は、1 ヵ月を 30 日間として集計した場合、3 ヵ月以上がリバーロキサバン群 91%及びプラセボ群 89.9%、6 ヵ月以上がリバーロキサバン群 61.8%及びプラセボ群 62.3%、12 ヵ月以上がリバーロキサバン群 2.0%及びプラセボ群 1.9%であった。安全性解析対象集団の約 60%が治験薬の投与を予定どおり終了した（5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.1/10）。

前治療については、リバーロキサバン群及びプラセボ群共に 54.5%の被験者がワルファリンの投与を受けており、acenocoumarol の前治療はそれぞれ 17.9%及び 18.4%であり、リバーロキサバンの前治療は 28.7%及び 26.9%であった（5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.1/133）。試験 11702-PE 又は試験 11702-DVT から参加した被験者では、約半数にあたる 52.1%の被験者（リバーロキサバン群 54.5%及びプラセボ群 49.8%）がリバーロキサバンの前治療を受けており、ワルファリンの前治療は 35.7%及び 38.2%、acenocoumarol の前治療は 13.7%及び 12.9%の被験者が受けていた。試験 11702 以外から参加した被験者では、リバーロキサバン群の 74.8%及びプラセボ群の 73.4%の被験者がワルファリンの前治療を受けており、acenocoumarol の前治療を受けていた被験者の割合は 22.7％及び 24.5％であった（5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.1/135）。

有効性の主要評価項目は、症候性 VTE〔「症候性 DVT」又は「症候性 PE（非致死的及び致死的）」の複合エンドポイント（ただし PE の可能性が否定できない原因不明の死亡を含む）〕であった。ITT 解析対象集団において、予定投与期間終了までの有効性主要評価項目の発現頻度は、リバーロキサバン群で 1.3%（8/602 例）、プラセボ群で 7.1%（42/594 例）であった。予定投与期間で層別し、前治療（リバーロキサバン対 VKA のみ又はリバーロキサバンと VKA の併用）で調整した Cox 比例ハザードモデルによるハザード比は 0.185（相対リスク減少率 81%）であった。95%信頼区間は 0.087～0.393 であり、リバーロキサバンのプラセボに対する優越性が検証された（p＜0.0001）（表 2.7.3.2-3）。

ITT 解析対象集団において、治験薬投与開始 6 ヵ月及び 12 ヵ月後の Kaplan-Meier 法による累積イベント発現率は、プラセボ群に比べてリバーロキサバン群で低く、その差（プラセボ群－リバーロキサバン群）は、6 ヵ月後で 6.04%（95%信頼区間：3.79～8.28%）、12 ヵ月後で 6.65%（95%信頼区間：2.46～10.84%）であった（図 2.7.3.2- 1）。

有効性の副次的評価項目 - 1 は、症候性 VTE〔「症候性 DVT」又は「症候性 PE（非致死的）」〕又は全死亡の複合エンドポイントあった。ITT 解析対象集団における予定投与期間終了までの発現頻度は、リバーロキサバン群で 1.3%（8/602 例）、プラセボ群で 7.2%（43/594 例）であった。有効性主要評価項目において、プラセボに対するリバーロキサバンの優越性が検証されたため、事前に設定した逐次的検定計画に従い、リバーロキサバンの優越性検定を、予定投与期間で層別し、前治療で調整した Cox 比例ハザードモデル（リバーロキサバン対 VKA）を用いて行った。リバーロキサバンとプラセボを比較したハザード比は 0.180、95%信頼区間は 0.085～0.383 であり、リバーロキサバンの優越性が示された（p＜0.0001）。

有効性の副次的評価項目 - 2 は、症候性 VTE〔「症候性 DVT」又は「症候性 PE（非致死的）」〕、全死亡、虚血性脳卒中又は心筋梗塞の複合エンドポイントであった。ITT 解析対象集団における予定投与期間終了までの発現頻度は、リバーロキサバン群で 1.5%（9/602 例）、プラセボ群で 7.4%（44/594 例）であった（5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.2/25）。有効性の副次的評価項目 - 1 において、プラセボに対するリバーロキサバンの優越性が検証されたため、事前に設定した逐次的検定計画に従い、リバーロキサバンの優越性検定を、予定投与期間で層別し、

前治療（リバーロキサバン対 VKA）で調整した Cox 比例ハザードモデルを用いて行った。リバーロキサバンとプラセボを比較したハザード比は、0.198、95%信頼区間は 0.096～0.405 であり、リバーロキサバンの優越性が示された（p＜0.0001）。

有効性の副次的評価項目-3 は、有効性主要評価項目の各構成要素又は「重大な出血事象」の複合エンドポイントによる総合有用性評価指標であった。ITT 解析対象集団における予定投与期間終了までの発現頻度は、リバーロキサバン群で 2.0%（12/602 例）、プラセボ群で 7.1%（42/594 例）であった（5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.2/25）。有効性の副次的評価項目 - 2 においてプラセボに対するリバーロキサバンの優越性が検証されたため、事前に設定した逐次的検定計画に従い、リバーロキサバン優越性検証を予定投与期間で層別し、前治療（リバーロキサバン対 VKA）で調整した Cox 比例ハザードモデルを用いて行った。リバーロキサバンとプラセボを比較したハザード比は、0.278、95%信頼区間は 0.146～0.528 であり、リバーロキサバンの優越性が示された（p＜0.0001）。

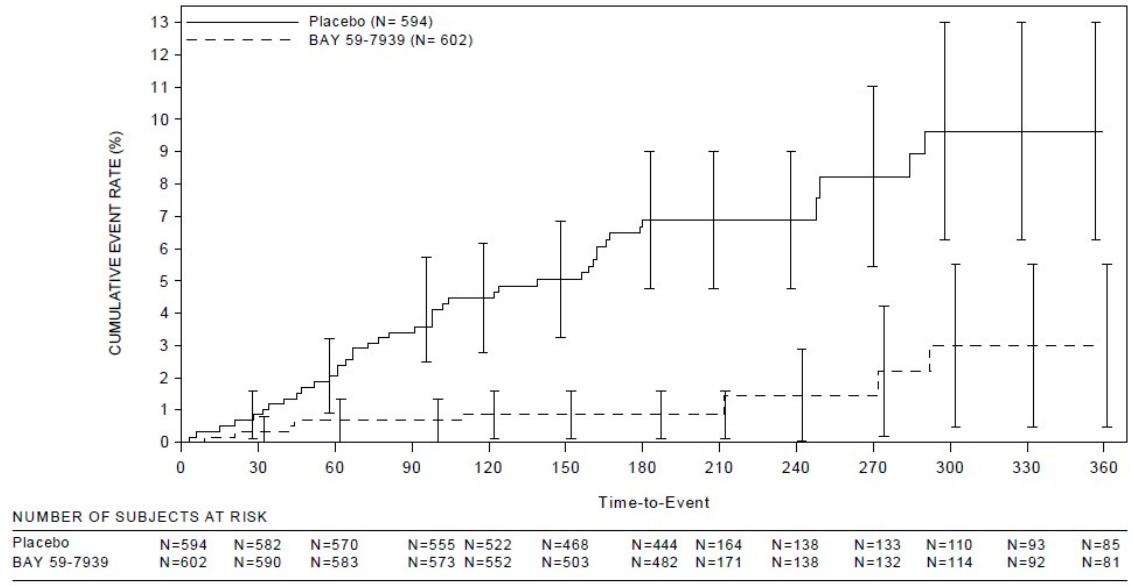
表 2.7.3.2-3　有効性主要評価項目に対する解析結果の要約（試験 11899）

解析対象集団	ITT	ITT on treatment	PP
有効性主要評価項目の発現頻度			
リバーロキサバン群	8 / 602 (1.3%)	4 / 598 (0.7%)	3 / 550 (0.5%)
プラセボ群	42 / 594 (7.1%)	40 / 590 (6.8%)	37 / 554 (6.7%)
Cox 比例ハザードモデルによるリバーロキサバンとプラセボの比較			
ハザード比	0.185	0.098	0.081
p 値	＜ 0.0001	＜ 0.0001	＜ 0.0001
信頼区間	0.087-0.393	0.035-0.274	0.025-0.263

ITT：intention-to-treat、PP：治験実施計画書に適合した

予定投与期間で層別した層別比例ハザードモデルにより p 値とハザード比を推定した。

引用元：5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.2/21、Table 14.2/25、Table 14.2/29、Table 14.2/137、Table 14.2/145、Table 14.2/149



BAY 59-7939：リバーロキサバン
引用元：5.3.5.1.3 MRR-00273/Figure 14.2/1

図 2.7.3.2- 1　Kaplan-Meier 法による有効性主要評価項目の累積イベント発現率（ITT 解析対象集団、試験 11899）

2.7.3.2.1.4　　試験 14568（国内試験）

試験 14568 では 60 例が無作為割り付けを受け、60 例全例（リバーロキサバン 10／15 群 23 例、リバーロキサバン 15／15 群 25 例、UFH／ワルファリン群 12 例）を ITT 解析の対象とした。ITT 解析対象集団のうち、PP 解析対象集団の対象となったのは、それぞれ 22 例、24 例及び 12 例であり、安全性解析対象集団の対象となったのは 22 例、25 例及び 12 例であった。本試験の詳細は 2.7.6.4 に示す。

リバーロキサバン群と UFH／ワルファリン群の被験者の人口統計学的特性及びベースライン時の特性は類似していた。ITT 解析対象集団において、全被験者の 61.7%が男性であり、年齢、体重、BMI の平均（SD）は、66.9（13.7）歳、61.44（13.51）kg、23.66（4.47）kg/m^2 であった（2.7.6.4.2.1 参照）。

予定投与期間は、3 ヵ月の被験者が 13 例（21.7%）、6 ヵ月が 30 例（50.0%）、12 ヵ月が 17 例（28.3%）であった。実投与期間は、3 ヵ月以上であった被験者は、リバーロキサバン 10／15 群で 87.0%、リバーロキサバン 15／15 群で 76.0%、及び UFH／ワルファリン群で 75.0%、6 ヵ月以上であった被験者はそれぞれ 39.1%、32.0%及び 25.0%であった。実投与期間の平均値は、リバーロキサバン 10／15 群 188.2 日間、リバーロキサバン 15／15 群 183.2 日間、UFH／ワルファリン群 190.7 日間であり、投与群間で同程度であった。全体で 78.3%の被験者が治験薬の投与を予定どおり終了し、最も多かった治験薬投与の未完了理由は「有害事象」（10.0%）であった。

有効性主要評価項目は、予定投与期間中の症候性 VTE〔「症候性 DVT」又は「症候性 PE（非致死的及び致死的）」の複合エンドポイント〕であった。ITT 解析対象集団における予定投与期間終了までの有効性主要評価項目を発現した被験者数は、リバーロキサバン 10／15 群及び UFH／ワルファリン群では認められず、リバーロキサバン 15／15 群で 1/25 例（4.0%）であった（表 2.7.3.2-4）。

ITT for secondary efficacy 解析対象集団において、有効性の副次的評価項目の治験薬投与開始 21 日後の「血栓退縮効果」において、「改善」であった被験者の割合は、リバーロキサバン 10／15 群で 78.9%、リバーロキサバン 15／15 群で 75.0%、及び UFH／ワルファリン群で 83.3%であった（2.7.6.4.2.2.2 参照）。そのうち、「正常化」に至った被験者の割合は、それぞれ 21.1%、30.0%及び 16.7%であった。「悪化」は、リバーロキサバン 10／15 群で 1 例（5.3%）に認められた。

治験薬予定投与終了時の「無症候性の血栓像の悪化」において、「悪化」であった被験者は、いずれの投与群でも認められず、「改善」であった被験者は、それぞれ 100.0%、90.0%及び 91.7%であった。そのうち、「正常化」に至った被験者の割合は、それぞれ 52.6%、50.0%及び 33.3%であった。

治験薬予定投与期間中の「症候性 VTE」又は「無症候性の血栓像の悪化」の複合エンドポイントの発現は、いずれの投与群でも認められなかった。

有効性の副次的評価項目について ITT 解析対象集団における結果は、ITT for secondary efficacy 解析対象集団の結果と同様であった（2.7.6.4.2.2.2 参照）。

表 2.7.3.2-4　有効性主要評価項目の発現頻度（試験 14568、ITT 解析対象集団）

	被験者数		発現頻度		UFH／ワルファリン群からの差	
	全体	イベント	推定値	95%信頼区間	推定値	95%信頼区間
主要評価項目						
リバーロキサバン 10/15	23	0	0.0%	0.0% - 4.8%	0.0%	-14.6% - 7.8%
リバーロキサバン 15/15	25	1	4.0%	0.1% - 20.4%	4.0%	-23.8% - 20.5%
UFH／ワルファリン	12	0	0.0%	0.0% - 26.5%	.	

UFH：未分画ヘパリン
割合と割合の差の 95%信頼区間は正確な方法を用いて算出した。
検定の多重性のため、統計的に有意な結果の解釈には注意を要する。
引用元：5.3.5.1.20 PH-37602/Table 14.2/89

2.7.3.2.1.5　　試験 15960（国内試験）

試験 15960 では 40 例が無作為割り付けを受け、重大な GCP 違反のあった 3 例を除いた 37 例（リバーロキサバン群 30 例、UFH／ワルファリン群 7 例）を ITT 解析の対象とした。ITT 解析対象集団のうち、全例が PP 解析対象集団及び安全性解析対象集団の対象となった。本試験の詳細は 2.7.6.5 に示す。

リバーロキサバン群と UFH／ワルファリン群の被験者の人口統計学的特性及びベースライン時の特性は類似していた。ITT 解析対象集団において、全被験者の 37.8%が男性であり、年齢、体重、BMI の平均（SD）は、66.9（12.4）歳、63.32（15.17）kg、25.45（5.66）kg/m^2 であった（2.7.6.5.2.1 参照）。

予定投与期間は、3 ヵ月の被験者が 5 例（13.5%）、6 ヵ月が 17 例（45.9%）、12 ヵ月が 15 例（40.5%）であった。実投与期間は、3 ヵ月以上であった被験者は、リバーロキサバン群で 83.3%及び UFH／ワルファリン群で 85.7%、6 ヵ月以上であった被験者はそれぞれ 33.3%及び 28.6%であった。実投与期間の平均値は、リバーロキサバン群が 201.9 日間、UFH／ワルファリン群が 209.4 日間であり、両投与群で同程度であった。全体で 78.4%の被験者が治験薬の投与を予定どおり終了し、最も多かった治験薬投与の未完了理由は「有害事象」（13.5%）であった。

有効性主要評価項目は、予定投与期間中の症候性 VTE〔「症候性 DVT」又は「症候性 PE（非致死的及び致死的）」の複合エンドポイント〕であった。ITT 解析対象集団における予定投与期間終了までの有効性主要評価項目を発現した被験者数は、リバーロキサバン群及び UFH／ワルファリン群で共に認められなかった（表 2.7.3.2-5）。

有効性の副次的評価項目の治験薬投与開始 21 日後の「血栓退縮効果」が「改善」であった被験者の割合は、ITT for secondary efficacy 対象集団において、リバーロキサバン群で 96.3%及び UFH／ワルファリン群で 100.0%であった（2.7.6.5.2.2.2 参照）。そのうち、「正常化」に至った被験者の割合は、リバーロキサバン群で 14.8%であり、UFH／ワルファリン群では認められなかった。「悪化」は、リバーロキサバン群で 1 例（3.7%）に認められたが、これは CUS による下肢静脈の悪化であり、PE 病変は改善していた。

治験薬予定投与終了時の「無症候性の血栓像の悪化」において、「悪化」であった被験者は、UFH／ワルファリン群で 1 例（14.3%）に認められ、リバーロキサバン群では認められなかった。この「悪化」は、CUS による下肢静脈の悪化であり、PE 病変は改善していた。「改善」であった被験者は、リバーロキサバン群で 100.0%及び UFH／ワルファリン群で 85.7%であった。そのうち、「正常化」に至った被験者の割合は、それぞれ 55.6%及び 14.3%であった。

治験薬予定投与期間中の「症候性 VTE」又は「無症候性の血栓像の悪化」の複合エンドポイントの発現頻度は、リバーロキサバン群では認められず、UFH／ワルファリン群で 14.3%であった。

有効性の副次的評価項目について ITT 解析対象集団における結果は、ITT for secondary efficacy 解析対象集団の結果と同様であった（2.7.6.5.2.2.2 参照）。

表 2.7.3.2-5　有効性主要評価項目の発現頻度（試験 15960、ITT 解析対象集団）

	被験者数		発現頻度		UFH／ワルファリン群からの差	
	全体	イベント	推定値	95%信頼区間	推定値	95%信頼区間
主要評価項目						
リバーロキサバン	30	0	0.0%	0.0% - 11.6%	0.0%	-25.0% - 6.2%
UFH／ワルファリン	7	0	0.0%	0.0% - 41.0%	.	

UFH：未分画ヘパリン
割合と割合の差の 95%信頼区間は正確な方法を用いて算出した。
検定の多重性のため、統計的に有意な結果の解釈には注意を要する。
引用元：5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.2/89

2.7.3.2.2　第Ⅱ相試験

2.7.3.2.2.1　試験 11223

本試験には、被験者 636 例が組み入れられ、613 例を無作為に割り付けた。そのうち、543 例を ITT 解析対象集団、528 例を PP 解析対象集団とした。全被験者の 92%が白人で、女性の割合は 37%であった。平均年齢は 59.1 歳であった。

有効性主要評価項目は、治験薬投与 3 週後の CCUS 評価による血栓退縮効果であった。CCUS 評価では、ベースラインと比較した CCUS スコアの 4 ポイントの改善を「奏効」と定義した。なお、第 21 日までに CCUS スコアが改善されていても、症候性 DVT の再発／拡大、症候性 PE、あるいは VTE 関連死亡が確認された場合は「不奏効」と定義した（2.7.6.12 参照）。有効性主要評価項目の事前に規定した判定結果、並びに CCUS による血栓像の相対的変化 30%をカットオフ値として試験終了前に判定した補足的な解析結果を表 2.7.3.2-6に示す。PP 解析対象集団と ITT 解析対象集団で得られた結果は同様であった。PP 解析対象集団で、リバーロキサバン群において奏効例の割合は 43.8%（リバーロキサバン 40mg 1 日 1 回投与群）から 59.2%（リバーロキサバン 20mg 1 日 2 回投与群）であり、エノキサパリン／VKA 群は 45.9%であった（エノキサパリン／VKA 群と各リバーロキサバン群の対比較において統計学的な有意差は認められなかった）。症候性 VTE と判定されたイベントの発現件数が少なかったため（ITT 解析対象集団 3 件：DVT が 10mg 1 日 2 回投与群及び 20mg 1 日 2 回投与群でそれぞれ 1 件、非致死的 PE が 30mg 1 日 2 回投与群で 1 件）、症候性 DVT 又は PE を評価した場合でも有効性主要評価項目と症候性 VTE の複合エンドポイントの結果が特段大きく影響を受けるものではなかった。有効性主要評価項目の結果は、すべてのリバーロキサバン群で類似していた〔詳細は 5.3.5.1.44 MRR-00150 参照〕。

主な有効性副次的評価項目である第 21 日における CCUS 及び PLS 評価による投与効果（CCUS、PLS のいずれか又は両方で改善が認められ、いずれの検査でも悪化が認められない場合を「奏効」と定義）の評価結果は、PP 解析対象集団と ITT 解析対象集団の間で同様であった（表 2.7.3.2-7）。PP 解析対象集団において奏効が認められた被験者の割合は、エノキサパリン／VKA 群では 61.2%、リバーロキサバン 40mg 1 日 1 回投与群では 58.1%、リバーロキサバン 10mg 1 日 2 回投与群では 71.7%であった。ITT 解析対象集団では、エノキサパリン／VKA 群 62.3%、リバーロキサバン 40mg 1 日 1 回投与群 58.9%、リバーロキサバン 10mg 1 日 2 回投与群 73.3%であった（5.3.5.1.44 MRR-00150/ Table 14.2/2.4.2）。更なる解析では、リバーロキサバン群と対照薬群の間に統計学的な有意差は認められず、有効性の副次的評価項目におけるリバーロキサバンの用量反応関係に傾向は認められなかった。第 98 日までの症候性 VTE 並びに全死亡、症候性 VTE による死亡及び VTE 関連死の発現頻度は、全投与群で低く、投与群間に差は認められなかった。

第 21 日における CCUS 及び PLS による血栓退縮効果で「改善」であった被験者の割合は、リバーロキサバンの各投与群でエノキサパリン／VKA 群に比べて同程度又は若干高い傾向がみられた。第 84 日における CCUS による評価では、リバーロキサバン投与群とエノキサパリン／VKA 群でいずれも同程度の効果がみられた（2.7.6.12.2.5 参照）。

以上より、試験 11223 では、有効性の主要評価項目及び副次的評価項目のいずれにおいてもリバーロキサバンの用量反応関係はみられなかった。ただし、第 21 日目の時点で、1 日 2 回投与が 1 日 1 回投与に比べて血栓退縮効果が高い傾向が示された。

表 2.7.3.2-6　第 21 日の来院時における CCUS の血栓スコア及び VTE イベントによる投与効果の判定結果（試験 11223）

カットオフスコア		リバーロキサバン 10mg b.i.d.	リバーロキサバン 20mg b.i.d.	リバーロキサバン 40mg o.d	リバーロキサバン 30mg b.i.d.	エノキサパリン／VKA
PP 解析対象集団[a]		(N=100)	(N=98)	(N=112)	(N=109)	(N=109)
4 ポイント[b]	変化なし	46 (46.0%)	39 (39.8%)	63 (56.3%)	47 (43.1%)	59 (54.1%)
	改善	53 (53.0%)	58 (59.2%)	49 (43.8%)	62 (56.9%)	50 (45.9%)
	悪化	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
30%変化	変化なし	44 (44.0%)	50 (51.0%)	68 (60.7%)	52 (47.7%)	64 (58.7%)
	改善	54 (54.0%)	47 (48.0%)	42 (37.5%)	57 (52.3%)	45 (41.3%)
	悪化	2 (2.0%)	1 (1.0%)	2 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ITT 解析対象集団		(N=106)	(N=100)	(N=114)	(N=111)	(N=112)
4 ポイント[b]	変化なし	48 (45.3%)	40 (40.0%)	65 (57.0%)	47 (42.3%)	60 (53.6%)
	改善	57 (53.8%)	59 (59.0%)	49 (43.0%)	63 (56.8%)	52 (46.4%)
	悪化	1 (0.9%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
30%変化	変化なし	48 (45.3%)	51 (51.0%)	69 (60.5%)	52 (46.8%)	67 (59.8%)
	改善	56 (52.8%)	48 (48.0%)	43 (37.7%)	58 (52.3%)	45 (40.2%)
	悪化	2 (1.9%)	1 (1.0%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)

b.i.d.：1 日 2 回、o.d.：1 日 1 回、VKA：ビタミン K 拮抗薬、ITT：intention-to-treat、PP：治験実施計画書に適合した、CCUS：超音波検査（完全圧迫法）
a：PP 解析対象集団に関しては、投与終了後 3 日以内の測定値と発現イベントのみを検討した。
b：ベースラインと比較した CCUS スコアの 4 ポイントの改善を「奏効」と定義した。
引用元：5.3.5.1.44 MRR-00150/Table 14.2/2.3.1、Table 14.2/2.3.2

表 2.7.3.2-7　第 21 日の来院時における CCUS の血栓スコア、肺血流シンチグラフィ及び VTE イベントによる治療効果の判定結果（試験 11223、PP 解析対象集団）[a]

カットオフ値		リバーロキサバン 10mg bid (N＝100) n (%)	リバーロキサバン 20mg bid (N＝98) n (%)	リバーロキサバン 40mg od (N＝112) n (%)	リバーロキサバン 30mg bid (N＝109) n (%)	エノキサパリン/VKA (N＝109) n (%)
1 ポイント	データなし	1	4	7	3	6
	変化なし	7 (7.1)	3 (3.2)	11 (10.5)	10 (9.4)	11 (10.7)
	改善	87 (87.9)	87 (92.6)	85 (81.0)	88 (83.0)	87 (84.5)
	悪化	5 (5.1)	4 (4.3)	9 (8.6)	8 (7.5)	5 (4.9)
2 ポイント	データなし	1	4	7	3	6
	変化なし	11 (11.1)	11 (11.7)	17 (16.2)	15 (14.2)	18 (17.5)
	改善	84 (84.8)	79 (84.0)	80 (76.2)	85 (80.2)	82 (79.6)
	悪化	4 (4.0)	4 (4.3)	8 (7.6)	6 (5.7)	3 (2.9)
3 ポイント	データなし	1	4	7	3	6
	変化なし	21 (21.2)	18 (19.1)	32 (30.5)	24 (22.6)	33 (32.0)
	改善	75 (75.8)	72 (76.6)	67 (63.8)	76 (71.7)	67 (65.0)
	悪化	3 (3.0)	4 (4.3)	6 (5.7)	6 (5.7)	3 (2.9)
4 ポイント	データなし	1	4	7	3	6
	変化なし	25 (25.3)	25 (26.6)	39 (37.1)	28 (26.4)	37 (35.9)
	改善	71 (71.7)	65 (69.1)	61 (58.1)	72 (67.9)	63 (61.2)
	悪化	3 (3.0)	4 (4.3)	5 (4.8)	6 (5.7)	3 (2.9)
30%変化	データなし	1	4	7	3	6
	変化なし	21 (21.2)	30 (31.9)	43 (41.0)	28 (26.4)	38 (36.9)
	改善	74 (74.7)	60 (63.8)	55 (52.4)	72 (67.9)	62 (60.2)
	悪化	4 (4.0)	4 (4.3)	7 (6.7)	6 (5.7)	3 (2.9)

bid：1 日 2 回、od：1 日 1 回、VKA：ビタミン K 拮抗剤、CCUS：完全圧迫超音波検査、VTE：静脈血栓塞栓症

a：PP 解析対象集団では、治験薬投与終了後 3 日以内の測定値及び事象のみを検討に含めた。

引用元：5.3.5.1.44 MRR-00150/Table 14.2/2.4.1

2.7.3.2.2.2 試験 11528

本試験では、被験者 543 例を無作為に割り付け、542 例に治験薬を投与した（リバーロキサバン群に 405 例、（LMW）ヘパリン／VKA 群に 137 例）。そのうち、487 例を ITT 解析対象集団、449 例を PP 解析対象集団とした。全被験者の 93%が白人で、女性の割合は 47%であった。平均年齢は 57.2 歳であった。

有効性の主要評価項目は、治験薬投与 12 週後における症候性 VTE（再発性 DVT、非致死的 PE 又は、PE の可能性が否定できない原因不明の死亡を含む致死的 PE）又は CUS 若しくは肺血流スキャン（PLS）による悪化の複合エンドポイントであった（治験実施計画書で規定した第 84 日の許容範囲は第 84 日から第 91 日であったが、盲検下評価にて第 70 日から第 98 日に変更した）。有効性主要評価項目の解析は、CIAC の判定のみに基づいて行われた。ITT 解析対象集団は、ベースライン時に DVT と確定診断され、有効性主要評価項目の評価が可能な安全性解析対象集団の全被験者（無作為割り付けされ、治験薬を 1 回以上投与された被験者）であった。PP 解析対象集団は、ITT 解析対象集団のうち治験実施計画書からの重大な逸脱がないすべての被験者であった。

有効性主要評価項目の評価結果は、PP 解析対象集団と ITT 解析対象集団と同様であった（表 2.7.3.2-8における「悪化」）。PP 解析対象集団における有効性主要評価項目の発現は、リバーロキサバン群では 5～7%、（LMW）ヘパリン／VKA 群では 10%に認められた。全体的にみて、改善率はリバーロキサバン群で 74～83%、（LMW）ヘパリン／VKA 群で 68%であった。リバーロキサバンに用量反応の傾向はみられなかった。症候性 VTE 及び死亡（PP 解析対象集団）は、（LMW）ヘパリン／VKA 群（6.9%）と比べてリバーロキサバン群では発現頻度が低かった（1.7～3.6%）。試験 11528 では、有効性の主要評価項目と副次的評価項目のいずれにおいてもリバーロキサバンの用量反応関係に傾向は認められなかった。

30 日間のフォローアップ期間中に、リバーロキサバン 30mg 1 日 1 回投与群において DVT 2 件、リバーロキサバン 20mg 1 日 1 回投与群において非致死的 PE 1 件の再発が認められた。

表 2.7.3.2-8 第 12 週における CUS、PLS 又は症候性 VTE の複合エンドポイント（試験 11528）

複合エンドポイント	リバーロキサバン 20mg o.d.	リバーロキサバン 30mg o.d.	リバーロキサバン 40mg o.d.	（LMW） ヘパリン /VKA
PP 解析対象集団	(N=115)	(N=112)	(N=121)	(N=101)
改善	89 (77%)	93 (83%)	89 (74%)	69 (68%)
変化なし	19 (17%)	13 (12%)	24 (20%)	22 (22%)
悪化	7 (6%)	6 (5%)	8 (7%)	10 (10%)
ITT 解析対象集団	(N=123)	(N=119)	(N=126)	(N=119)
改善	95 (77%)	98 (82%)	93 (74%)	82 (69%)
変化なし	19 (15%)	14 (12%)	25 (20%)	26 (22%)
悪化	9 (7%)	7 (6%)	8 (6%)	11 (9%)

o.d.： 1 日 1 回、(LMW) ヘパリン：未分画又は低分子量ヘパリン、VKA：ビタミン K 拮抗薬、
CUS：超音波検査（圧迫法）、PLS：肺血流スキャン、VTE：静脈血栓塞栓症
引用元：5.3.5.1.45 MRR-00223/Table 14.2/3.1.1、Table 14.2/3.1.2

第 12 週における CUS 及び PLS による血栓退縮効果で「改善」であった被験者の割合は、リバーロキサバンの各投与群でエノキサパリン／VKA 群に比べて同程度又は若干高い傾向がみられた（2.7.6.13.2.5 参照）。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

国外第Ⅲ相試験について、試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE、並びに試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析データを並べて提示し比較した。国内第Ⅲ相試験についても同様に、試験 14568 及び試験 15960、並びに試験 14568 と試験 15960 の統合解析データを並べて提示し比較した。

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳

国外第Ⅲ相試験

試験 11702-PE では 4,833 例（リバーロキサバン群 2,420 例、エノキサパリン／VKA 群 2,413 例）、試験 11702-DVT では 3,449 例（リバーロキサバン群 1,731 例、エノキサパリン／VKA 群 1,718 例）の被験者を無作為に割り付け、両試験の統合解析は合計 8,282 例の被験者を対象に検討した。両試験では、無作為割り付けされた被験者の 99%以上が ITT 解析対象集団と ITT on treatment 解析対象集団に含まれた。PP 解析対象集団には両試験のそれぞれ約 92%及び 90%の被験者が含まれた（表 2.7.3.3-1）。

表 2.7.3.3-1 被験者集団（試験 11702-PE、試験 11702-DVT 及び両試験の統合解析）

被験者集団 試験名	リバーロキサバン n （%）	エノキサパリン／VKA n （%）	合計 n （%）
無作為割り付け総数			
試験 11702-PE	2420 (100)	2413 (100)	4833 (100)
試験 11702-DVT	1731 (100)	1718 (100)	3449 (100)
統合解析	4151 (100)	4131 (100)	8282 (100)
ITT 解析対象集団			
試験 11702-PE	2419 (>99)	2413 (100)	4832 (>99)
試験 11702-DVT	1731 (100)	1718 (100)	3449 (100)
統合解析	4150 (>99)	4131 (100)	8281 (>99)
ITT on treatment 解析対象集団			
試験 11702-PE	2412 (>99)	2405 (>99)	4817 (>99)
試験 11702-DVT	1718 (>99)	1705 (>99)	3423 (>99)
統合解析	4130 (99)	4110 (99)	8240 (99)
PP 解析対象集団			
試験 11702-PE	2224 (92)	2238 (93)	4462 (92)
試験 11702-DVT	1525 (88)	1571 (91)	3096 (90)
統合解析	3749 (90)	3809 (92)	7558 (91)

ITT：intention-to-treat、PP：治験実施計画書に適合した、VKA：ビタミン K 拮抗薬
引用元：5.3.5.1.2 A53042/Figure 8-2、5.3.5.1.1 MRR-00292/Figure 8-1、5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.1/1、Table 14.2/96

治験薬投与を完了した被験者の割合は、試験 11702-PE と試験 11702-DVT で同程度であった（表 2.7.3.3-2）。リバーロキサバン群の 82.7%（試験 11702-PE）及び 82.4%（試験 11702-DVT）、エノキサパリン／VKA 群の 81.0%及び 79.6%が治験薬投与を完了した。

治験薬投与の未完了の理由で多かったものは、有効性主要評価項目の目標イベント発現数が得られた時点での治験依頼者による試験終了の決定（両試験及び両投与群で約 5～6%）であった（表 2.7.3.3-2）。

表 2.7.3.3-2　治験薬投与の完了及び未完了の内訳（試験 11702-PE、試験 11702-DVT 及び両試験の統合解析、無作為割り付け例）

項目 試験	リバーロキサバン n （%）	エノキサパリン／VKA n （%）
治験薬投与の完了		
試験 11702-PE	2001 (82.7%)	1954 (81.0%)
試験 11702-DVT	1426 (82.4%)	1367 (79.6%)
統合解析	3427 (82.6%)	3321 (80.4%)
死亡		
試験 11702-PE	29 (1.2%)	21 (0.9%)
試験 11702-DVT	19 (1.1%)	22 (1.3%)
統合解析	48 (1.2%)	43 (1.0%)
治験依頼者による試験終了の決定[a]		
試験 11702-PE	125 (5.2%)	132 (5.5%)
試験 11702-DVT	102 (5.9%)	94 (5.5%)
統合解析	227 (5.5%)	226 (5.5%)
治験責任（分担）医師による施設の試験中止[b]		
試験 11702-PE	0	1 (<0.1%)
試験 11702-DVT	0	2 (0.1%)
統合解析	0	3 (<0.1%)
治験薬未投与		
試験 11702-PE	7 (0.3%)	8 (0.3%)
試験 11702-DVT	7 (0.4%)	13 (0.8%)
統合解析	14 (0.3%)	21 (0.5%)
そのほかの理由による治験薬投与の未完了		
試験 11702-PE	258 (10.7%)	297 (12.3%)
試験 11702-DVT	177 (10.2%)	220 (12.8%)
統合解析	435 (10.5%)	517 (12.5%)

VKA：ビタミン K 拮抗薬
a イベント発現予定数に達した場合に治験依頼者による試験終了の決定（事前に治験実施計画書に規定）
b　実施管理上の理由
引用元：5.3.5.1.2 A53042/Table 14.1/8、5.3.5.3.2 PH-36346/Table 1.5/1、5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.1/6

「そのほかの理由による治験薬投与の未完了」に分類された被験者（治験薬投与中止扱い）の割合は、両試験において、リバーロキサバン群（試験 11702-PE 10.7%、試験 11702-DVT 10.2%）のほうがエノキサパリン／VKA 群（12.3%、12.8%）より数値的に低かった（表 2.7.3.3-3）。報告の多かった治験薬投与未完了の理由を以下に示す。

- 有害事象〔リバーロキサバン群 4.6%（試験 11702-PE）及び 4.3%（試験 11702-DVT）、エノキサパリン／VKA 群 3.8%（試験 11702-PE）及び 3.9%（試験 11702-DVT）〕

- 同意撤回〔リバーロキサバン群 2.7%（試験 11702-PE）及び 2.1%（試験 11702-DVT）、エノキサパリン／VKA 群 4.9%（試験 11702-PE）及び 4.5%（試験 11702-DVT）〕
- 評価項目の発現〔リバーロキサバン群 1.1%（試験 11702-PE）及び 1.6%（試験 11702-DVT）、エノキサパリン／VKA 群 0.5%（試験 11702-PE）及びエノキサパリン／VKA 群 1.5%（試験 11702-DVT）〕

「追跡不能」は、リバーロキサバン群 0.3%（試験 11702-PE）及び 0.7%（試験 11702-DVT）、エノキサパリン／VKA 群 0.4%（試験 11702-PE）及び 1.0%（試験 11702-DVT）に報告され、投与群間では数値上の差はわずかであった。

表 2.7.3.3-3 「そのほかの理由による治験薬投与未完了」の内訳（試験 11702-PE、試験 11702-DVT 及び両試験の統合解析、無作為割り付け例）

	試験 11702-PE		試験 11702-DVT		統合解析	
項目	リバーロキサバン (N=2420)	エノキサパリン／VKA (N=2413)	リバーロキサバン (N=1731)	エノキサパリン／VKA (N=1718)	リバーロキサバン (N=4151)	エノキサパリン／VKA (N=4131)
そのほかの理由による治験薬投与の未完了	258 (10.7%)	297 (12.3%)	177 (10.2%)	220 (12.8%)	435 (10.5%)	517 (12.5%)
有害事象	111 (4.6%)	92 (3.8%)	74 (4.3%)	67 (3.9%)	185 (4.5%)	159 (3.8%)
治験薬投与へのコンプライアンス不十分	11 (0.5%)	25 (1.0%)	8 (0.5%)	15 (0.9%)	19 (0.5%)	40 (1.0%)
同意撤回	66 (2.7%)	118 (4.9%)	36 (2.1%)	77 (4.5%)	102 (2.5%)	195 (4.7%)
治療効果不十分	0 (0.0%)	4 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0	5 (0.1%)
追跡不能	8 (0.3%)	10 (0.4%)	12 (0.7%)	18 (1.0%)	20 (0.5%)	28 (0.7%)
治験実施計画書からの逸脱	12 (0.5%)	5 (0.2%)	8 (0.5%)	4 (0.2%)	20 (0.5%)	9 (0.2%)
治験実施計画書の規定によるもの	1 (<0.1%)	3 (0.1%)	2 (0.1%)	2 (0.1%)	3 (<0.1%)	5 (0.1%)
疾患の進行又は再発	1 (<0.1%)	0 (0.0%)	-	-	1 (<0.1%)	0
市販薬へ切り替え	-	-	0	2 (0.1%)	0	2 (<0.1%)
治験責任（分担）医師による判断（治験実施計画書の規定によるものではない）	7 (0.3%)	18 (0.7%)	3 (0.2%)	6 (0.3%)	10 (0.2%)	24 (0.6%)
評価項目の発現[a]	26 (1.1%)	13 (0.5%)	28 (1.6%)	25 (1.5%)	54 (1.3%)	38 (0.9%)
技術的問題	3 (0.1%)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	4 (<0.1%)	2 (<0.1%)
被験者都合	12[b] (0.5%)	8[b] (0.3%)	5[c] (0.3%)	2[c] (0.1%)	17 (0.4%)	10 (0.2%)

VKA：ビタミン K 拮抗薬
治験責任（分担）医師の判断が中止の主な理由であるため、有害事象による投与中止例数は、有害事象を発現し、講じた処置が「治験薬の中止」と記録された被験者の数と一致しない場合がある。本表中に記載されているのは治験責任（分担）医師の判断であり、CIAC による判定及びその他の解析による理由と異なる場合がある。
a 評価項目の発現後、治験責任（分担）医師により治験薬投与の継続又は中止が判断された。治験責任（分担）医師の判断による中止例のみを対象とする。
b 被験者の転居又は予約の不一致（収監された被験者 2 例を含む）のため、治験薬投与終了時来院が治験実施計画書で予定された時期よりも早期に実施された。
c 入手したその他の資料より。リバーロキサバン群：同意撤回（n＝4）、被験者の国外移動（n＝1）；エノキサパリン／VKA 群：転院（n＝2）
引用元： 5.3.5.1.2 A53042/Table 14.1/8、5.3.5.3.2 PH-36346/ Table 1.5/1、5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.1/6

治験薬投与の有無にかかわらず、以下の場合に「予定した治験薬投与期間を完了」したこととした：a)被験者が予定投与期間の最終来院の許容範囲のうち最短の日又はそれ以降のコンタクトレポートを有していた、b)最終来院の許容範囲の最長の日（3、6 及び 12 ヵ月について、それぞれ第 98 日、第 185 日及び第 359 日）までに有効性評価項目の発現又は死亡が判定された、c)治験依頼者が試験を終了した場合。

大多数の被験者〔リバーロキサバン群 97%及びエノキサパリン／VKA 群 96%（試験 11702-PE）、リバーロキサバン群 95%及びエノキサパリン／VKA 群 92%（試験 11702-DVT）〕は、上記定義における予定した治験薬投与期間の完了例であった（表 2.7.3.3-4）。

また、被験者が予定した治験薬投与期間を完了しなかった、主な理由は以下のとおりであった。

- 同意撤回〔リバーロキサバン群約 2%（両試験）、エノキサパリン群約 3%（試験 11702-PE）及び約 4%（試験 11702-DVT）〕
- 治験実施計画書に規定される治験薬投与期間の許容範囲には達しないが、治験責任（分担）医師の申告により予定した治験薬投与期間を完了し、その後フォローアップ期間に移行せず、試験 11899 に参加〔リバーロキサバン群 0.2%（両試験）、エノキサパリン群＜0.1%（試験 11702-PE）及び 0.5%（試験 11702-DVT）〕。
- 試験の実施管理上の理由から治験責任（分担）医師による施設の試験中止〔エノキサパリン／VKA 群の被験者 1 例（試験 11702-DVT）のみ〕

「そのほかの理由による予定した治験薬投与期間未完了」に分類された被験者の割合は、試験 11702-PE（リバーロキサバン群 0.7%、エノキサパリン／VKA 群 0.8%）と試験 11702-DVT（リバーロキサバン群 3.2%、エノキサパリン／VKA 群 3.7%）で顕著に異なった（表 2.7.3.3-5）。

表 2.7.3.3-4　予定した治験薬投与期間の完了及び未完了の内訳（試験 11702-PE、試験 11702-DVT 及び両試験の統合解析、無作為割り付けされた被験者）

項目 試験名	リバーロキサバン n	エノキサパリン／VKA n
コンタクトレポートを有する、有効性主要評価項目の発現、予定投与期間終了前に死亡、治験依頼者による試験終了[a]		
試験 11702-PE	2346 (96.9%)	2320 (96.1%)
試験 11702-DVT	1639 (94.7%)	1579 (91.9%)
統合解析	3985 (96.0%)	3899 (94.4%)
同意撤回		
試験 11702-PE	51 (2.1%)	71 (2.9%)
試験 11702-DVT	34 (2.0%)	67 (3.9%)
統合解析	85 (2.0%)	138 (3.3%)
治験責任（分担）医師による施設の試験中止[b]		
試験 11702-PE	0	0
試験 11702-DVT	0	1 (<0.1%)
統合解析	0	1 (<0.1%)
治験責任（分担）医師の申告により予定した治験薬投与期間の許容範囲前に終了し、フォローアップ期間に移行せず試験 11899 に参加		
試験 11702-PE	5 (0.2%)	2 (<0.1%)
試験 11702-DVT	3 (0.2%)	8 (0.5%)
統合解析	8 (0.2%)	10 (0.2%)
そのほかの理由による予定した治験薬投与期間未完了		
試験 11702-PE	18 (0.7%)	20 (0.8%)
試験 11702-DVT	55 (3.2%)	63 (3.7%)
統合解析	73 (1.8%)	83 (2.0%)

VKA：ビタミン K 拮抗薬
被験者数は無作為割り付けされた投与群におけるものである。予定投与期間の最終来院は、治験実施計画書に従い、3 ヵ月のコホートで第 91 日から第 98 日、6 ヵ月のコホートで第 178 日から第 185 日、12 ヵ月のコホートで第 352 日から第 359 日の範囲と規定した。
予定した治験薬投与期間を完了：被験者が予定投与期間の最終来院の許容範囲のうち最短の日又はそれ以降のコンタクトレポートを有していた、最終来院の許容範囲の最長の日（3、6 及び 12 ヵ月について、それぞれ第 98 日、第 185 日及び第 359 日）までに有効性評価項目の発現又は死亡が判定された、治験依頼者が試験を終了した場合
a：既に試験に組み入れられた被験者でイベント発現予定数に達すると見込まれたため、治験依頼者が試験終了を決定した（事前に治験実施計画書に規定）。
b：実施管理上の理由
引用元：5.3.5.1.2 A53042/Table 14.1/14、5.3.5.1.1 MRR-00292/Table 14.1/14、5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.1/10

そのほかの理由による予定した治験薬投与期間未完了の内訳を表 2.7.3.3-5に示す。

表 2.7.3.3-5 そのほかの理由による予定した治験薬投与期間未完了の内訳（試験 11702-PE、試験 11702-DVT 及び両試験の統合解析、無作為割り付け例）

項目	試験 11702-PE		試験 11702-DVT		統合解析	
	リバーロキサバン (N=2420)	エノキサパリン／VKA (N=2413)	リバーロキサバン (N=1731)	エノキサパリン／VKA (N=1718)	リバーロキサバン (N=4151)	エノキサパリン／VKA (N=4131)
そのほかの理由による予定した治験薬投与期間未完了	18 (0.7%)	20 (0.8%)	55 (3.2%)	63 (3.7%)	73 (1.8%)	83 (2.0%)
有害事象	4 (0.2%)	3 (0.1%)	20 (1.2%)	16 (0.9%)	24 (0.6%)	19 (0.5%)
治験薬投与へのコンプライアンス不十分	1 (<0.1%)	0 (0.0%)	3 (0.2%)	8 (0.5%)	4 (<0.1%)	8 (0.2%)
追跡不能	9 (0.4%)	12 (0.5%)	15 (0.9%)	18 (1.0%)	24 (0.6%)	30 (0.7%)
治験実施計画書からの逸脱	1 (<0.1%)	3 (0.1%)	8 (0.5%)	7 (0.4%)	9 (0.2%)	10 (0.2%)
治験実施計画書に基づく判断	-	-	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
治験責任（分担）医師 による判断（治験実施計画書の規定によるものではない）	0 (0.0%)	1 (<0.1%)	0	8 (0.5%)	0	9 (0.2%)
市販薬への切り替え	-	-	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
評価項目の発現	0 (0.0%)	1 (<0.1%)	2 (0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)
技術的問題	1 (<0.1%)	0 (0.0%)	1 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)	0
被験者都合	1[a] (<0.1%)	0 (0.0%)	4[b] (0.2%)	3[b] (0.2%)	5 (0.1%)	3 (<0.1%)
治験責任（分担）医師の判断により予定投与期間終了前に治験薬投与期間を終了	1 (<0.1%)	0 (0.0%)	2 (0.1%)	0	3 (<0.1%)	0

VKA：ビタミン K 拮抗薬
a：被験者の来院予約の不一致のため、試験終了時来院を治験実施計画書に規定した時期より早期に実施した。
b： 入手したその他の資料より：リバーロキサバン群：同意撤回（n＝2）、被験者の国外移動（n＝2）；エノキサパリン／VKA 群：転院（n＝2）、手術による入院（n＝1）
引用元：5.3.5.1.2 A53042/Table 14.1/14、5.3.5.1.1 MRR-00292/Table 8-4、5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.1/10

国内第Ⅲ相試験

試験 14568 では 60 例（リバーロキサバン 10／15 群 23 例、リバーロキサバン 15／15 群 25 例、UFH／ワルファリン群 12 例）の被験者を無作為に割り付けた。試験 14568 では、無作為割り付けされた被験者のうち全例が ITT 解析対象集団に、58 例が PP 解析対象集団に含まれた（表 2.7.3.3-6）。

試験 15960 では 40 例（リバーロキサバン群 33 例、UFH／ワルファリン群 7 例）を無作為に割り付けた。3 例に GCP 違反がみられたため、この 3 例を除く 37 例（リバーロキサバン群 30 例、UFH／ワルファリン群 7 例）を ITT 解析対象集団とした。ITT 解析対象集団のうち全例が PP 解析対象集団に含まれた。

表 2.7.3.3-6　被験者集団（試験 14568 及び試験 15960）

被験者集団	試験 14568			試験 15960		統合解析		
	リバーロキサバン 10/15 n（%）	リバーロキサバン 15/15 n（%）	UFH／ワルファリン n（%）	リバーロキサバン n（%）	UFH／ワルファリン n（%）	リバーロキサバン 15/15 併合 n（%）	リバーロキサバン全用量併合 n（%）	UFH／ワルファリン併合 n（%）
ITT 解析対象集団	23 (100.0)	25 (100.0)	12 (100.0)	30 (100.0)	7 (100.0)	55 (100.0%)	78 (100.0%)	19 (100.0%)
PP 解析対象集団	22 (95.7)	24 (96.0)	12 (100.0)	30 (100.0)	7 (100.0)	54 (98.2%)	76 (97.4%)	19 (100.0%)
ITT for secondary efficacy 解析対象集団	19 (82.6)	20 (80.0)	12 (100.0)	27 (90.0)	7 (100.0)	47 (85.5%)	66 (84.6%)	19 (100.0%)

UFH：未分画ヘパリン、ITT：intention-to-treat、PP：治験実施計画書に適合した
引用元：5.3.5.1.20 PH-37602/Table 14.1/7、5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.1/7、5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.1/7

治験薬投与を完了した被験者の割合は、投与群間で若干相違がみられた（表 2.7.3.3-7）。リバーロキサバンを投与した被験者では、試験 14568 のリバーロキサバン 10／15 群の 69.6%、リバーロキサバン 15／15 群の 80.0%、及び試験 15960 のリバーロキサバン群の 76.7%、UFH／ワルファリン群では試験 14568 で 91.7%及び試験 15960 で 85.7%が治験薬投与を完了した。

治験薬投与の未完了の理由で多かったものは、「有害事象」であった（表 2.7.3.3-7）。

表 2.7.3.3-7 治験薬投与の完了及び未完了の内訳（試験 14568、試験 15960 及び両試験の統合解析、ITT 解析対象集団）

	試験 14568			試験 15960		統合解析		
被験者集団	リバーロキサバン 10/15 (N=23)	リバーロキサバン 15/15 (N=25)	UFH／ワルファリン (N=12)	リバーロキサバン (N=30)	UFH／ワルファリン (N=7)	リバーロキサバン 15/15 併合 (N=55)	リバーロキサバン 全用量 併合 (N=78)	UFH／ワルファリン 併合 (N=19)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
治験薬投与の完了	16 (69.6%)	20 (80.0%)	11 (91.7%)	23 (76.7%)	6 (85.7%)	43 (78.2%)	59 (75.6%)	17 (89.5%)
有害事象	5 (21.7%)	0	1 (8.3%)	5 (16.7%)	0 (0.0%)	5 (9.1%)	10 (12.8%)	1 (5.3%)
同意撤回	1 (4.3%)	1 (4.0%)	0	1 (3.3%)	1 (14.3%)	2 (3.6%)	3 (3.8%)	1 (5.3%)
治験実施計画書の規定によるもの	0	0	0	1 (3.3%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (1.3%)	0
治験責任（分担）医師 による判断	1 (4.3%)	1 (4.0%)	0	0	0	1 (1.8%)	2 (2.6%)	0
治験薬の入手困難	0	2 (8.0%)	0	0	0	2 (3.6%)	2 (2.6%)	0
評価項目の発現	0	1 (4.0%)	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.3%)	0

UFH：未分画ヘパリン、ITT：intention-to-treat、PP：治験実施計画書に適合した
引用元：5.3.5.1.20 PH-37602/Table 14.1/3、5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.1/3、5.3.5.3.12 Integrated-J Table 14.1/3

2.7.3.3.1.1.1 人口統計学的特性及びベースライン特性

国外第Ⅲ相試験

試験 11702-PE 及び試験 11702-DVT において、リバーロキサバン群とエノキサパリン／VKA 群の間の人口統計学的特性及びベースライン特性は類似していた（表 2.7.3.3-8）。

両試験では共に男性のほうが女性よりわずかに多かった（試験 11702-PE：リバーロキサバン群 54.1%及びエノキサパリン／VKA 群 51.7%、試験 11702-DVT：リバーロキサバン群 57.4%及びエノキサパリン／VKA 群 56.3%）。白人の割合は、試験 11702-PE（約 66%）のほうが試験 11702-DVT（約 77%）より数値的に低かった。また、アジア人の割合は、試験 11702-PE（約 7%）のほうが試験 11702-DVT（約 13%）より数値的に低かった。なお、試験 11702-PE（約 24%）には、試験 11702-DVT（約 7%）に比べて、被験者の人種に関する記録が許可されていないフランスから多くの被験者が参加した。

両試験の被験者の平均年齢は、ほぼ同じであった（試験 11702-PE 約 58 歳、試験 11702-DVT 約 56 歳）。65～75 歳の割合は同程度（両試験共に約 22%）であったのに対し、75 歳超の割合は、試験 11702-PE（約 17%）のほうが試験 11702-DVT（約 13%）より数値的に高かった。平均

体重（試験 11702-PE で 83kg、試験 11702-DVT で 82kg）及び平均体格指数（BMI）（両試験共に約 28kg/m^2）は、両試験間で同程度であった。

Cockcroft-Gault の式に従って計算した CL_{CR} が 30mL/min 以上 50mL/min 未満の被験者の割合（試験 11702-PE 約 8%、試験 11702-DVT 約 7%）及び 30mL/min 未満の被験者の割合（試験 11702-PE 約 0.1%、試験 11702-DVT 約 0.4%：これらの被験者の組み入れは治験実施計画書からの逸脱となる）に数値的にわずかな差が認められた。

無作為割り付け前に（LMW）ヘパリン／フォンダパリヌクスを使用した被験者数は、試験 11702-DVT では 2,477 例（71.8%）（リバーロキサバン群 1,264 例、エノキサパリン／VKA 群 1,213 例）であった（5.3.5.1.1 MRR-00292/Table 14.1/81）。非経口抗凝固薬を投与された被験者の大半〔全体で 2,331 例（67.6%）〕の投与期間は 2 日未満であった。投与期間が 2 日間及び 3 日以上であった被験者は、それぞれ 135 例（3.9%）及び 11 例（0.3%）であった。試験 11702-PE では、4,832 例のうち無作為割り付け前に（LMW）ヘパリン／フォンダパリヌクスを使用した被験者数は 4460 例（92.3%）（リバーロキサバン群 2,237 例、エノキサパリン／VKA 群 2,223 例）であった（5.3.5.1.2 A53042/Table 14.1/139）。非経口抗凝固薬を投与された被験者の大半〔全体で 3,514 例（72.7%）〕の投与期間は 2 日未満であった。投与期間が 2 日間及び 3 日以上であった被験者は、それぞれ 903 例（18.7%）及び 43 例（0.9%）であった。index イベントの発症から無作為割り付けまでの平均期間は、試験 11702-DVT では、リバーロキサバン群で 10.4 日（中央値 5.0 日）、エノキサパリン／VKA 群で 11.1 日（中央値 5.0 日）であり、試験 11702-PE では、それぞれ 8.7 日（中央値 4.0 日）及び 8.6 日（中央値 4.0 日）であった（5.3.5.1.1 MRR-00292/Table 14.1/62、5.3.5.1.2 A53042/Table 14.1/102）。

表 2.7.3.3-8　人口統計学的特性及びベースライン特性（試験 11702-PE、試験 11702-DVT 及び両試験の統合解析、ITT 解析対象集団）

	試験 11702-PE		試験 11702-DVT		統合解析	
人口統計学的項目	リバーロキサバン (N=2419)	エノキサパリン／VKA (N=2413)	リバーロキサバン (N=1731)	エノキサパリン／VKA (N=1718)	リバーロキサバン (N=4150)	エノキサパリン／VKA (N=4131)
性別、n （%）						
男性	1309 (54.1%)	1247 (51.7%)	993 (57.4%)	967 (56.3%)	2302 (55.5%)	2214 (53.6%)
女性	1110 (45.9%)	1166 (48.3%)	738 (42.6%)	751 (43.7%)	1848 (44.5%)	1917 (46.4%)
人種						
白人	1585 (65.5%)	1587 (65.8%)	1327 (76.7%)	1319 (76.8%)	2912 (70.2%)	2906 (70.3%)
黒人	66 (2.7%)	68 (2.8%)	38 (2.2%)	44 (2.6%)	104 (2.5%)	112 (2.7%)
アジア人	163 (6.7%)	156 (6.5%)	229 (13.2%)	219 (12.7%)	392 (9.4%)	375 (9.1%)
アメリカ先住民又はアラスカ先住民	0	3 (0.1%)	1 (<0.1%)	2 (0.1%)	1 (<0.1%)	5 (0.1%)
ヒスパニック系	10 (0.4%)	11 (0.5%)	9 (0.5%)	9 (0.5%)	19 (0.5%)	20 (0.5%)
ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島系住民	4 (0.2%)	2 (<0.1%)	0	0	4 (<0.1%)	2 (<0.1%)
不明	5 (0.2%)	3 (0.1%)	5 (0.3%)	2 (0.1%)	10 (0.2%)	5 (0.1%)
該当せず a	586 (24.2%)	583 (24.2%)	122 (7.0%)	123 (7.2%)	708 (17.1%)	706 (17.1%)
組み入れ時の年齢						
（平均±SD）	57.9 ± 17.3	57.5 ± 17.2	55.8 ± 16.4	56.4 ± 16.3	57.0 ± 17.0	57.0 ± 16.8
年齢区分						
18～40 歳	436 (18.0%)	458 (19.0%)	337 (19.5%)	312 (18.2%)	n.d.	n.d.
40 歳～＜65 歳	1025 (42.4%)	1021 (42.3%)	808 (46.7%)	799 (46.5%)	n.d.	n.d.
18～＜65 歳	1461 (60.4%)	1479 (61.3%)	1145 (66.1%)	1111 (64.7%)	2606 (62.8%)	2590 (62.7%)
65～75 歳	517 (21.4%)	532 (22.0%)	371 (21.4%)	382 (22.2%)	888 (21.4%)	914 (22.1%)
75 歳＜	441 (18.2%)	402 (16.7%)	215 (12.4%)	225 (13.1%)	656 (15.8%)	627 (15.2%)

表 2.7.3.3-8　人口統計学的特性及びベースライン特性（試験 11702-PE、試験 11702-DVT 及び両試験の統合解析、ITT 解析対象集団）（続き）

	試験 11702-PE		試験 11702-DVT		11702-PE 及び-DVT の統合解析	
人口統計学的項目	リバーロキサバン (N=2419)	エノキサパリン／VKA (N=2413)	リバーロキサバン (N=1731)	エノキサパリン／VKA (N=1718)	リバーロキサバン (N=4150)	エノキサパリン／VKA (N=4131)
体重（kg）						
（平均±SD）	82.94 ± 19.18	83.04 ± 18.84	82.10 ± 18.40	81.61 ± 18.94	82.59 ± 18.86	82.45 ± 18.89
体格指数（kg/m²）						
（平均±SD）	28.28 ± 5.92	28.37 ± 5.74	27.82 ± 5.35	27.78 ± 5.52	28.09 ± 5.69	28.12 ± 5.66
BMI 区分						
＜18.5kg/m²	23 (1.0%)	31 (1.3%)	21 (1.2%)	24 (1.4%)	44 (1.1%)	55 (1.3%)
18.5～＜25kg/m²	697 (28.8%)	624 (25.9%)	525 (30.3%)	536 (31.2%)	1222 (29.4%)	1160 (28.1%)
25～＜30kg/m²	948 (39.2%)	988 (40.9%)	660 (38.1%)	662 (38.5%)	1608 (38.7%)	1650 (39.9%)
30～＜35kg/m²	469 (19.4%)	493 (20.4%)	356 (20.6%)	312 (18.2%)	825 (19.9%)	805 (19.5%)
35～＜40kg/m²	169 (7.0%)	162 (6.7%)	103 (6.0%)	122 (7.1%)	272 (6.6%)	284 (6.9%)
40kg/m²＜	103 (4.3%)	100 (4.1%)	52 (3.0%)	50 (2.9%)	155 (3.7%)	150 (3.6%)
クレアチニンクリアランス						
＜30mL/min	4 (0.2%) [b]	2 (<0.1%) [b]	6 (0.3%) [c]	9 (0.5%) [c]	10 (0.2%) [d]	11 (0.3%) [d]
30～＜50mL/min	207 (8.6%)	191 (7.9%)	115 (6.6%)	120 (7.0%)	322 (7.8%)	311 (7.5%)
50～＜80mL/min	637 (26.3%)	593 (24.6%)	393 (22.7%)	399 (23.2%)	1030 (24.8%)	992 (24.0%)
80mL/min≦	1555 (64.3%)	1617 (67.0%)	1193 (68.9%)	1170 (68.1%)	2748 (66.2%)	2787 (67.5%)

BMI：体格指数、n.d.：測定せず、VKA：ビタミン K 拮抗薬
欠測値は表中には示さず、治験総括報告書に記載した。
a　人種区分の「該当せず」は、法的理由によりデータが得られなかった例を示す。
b　計算値の範囲：16.6mL/min～29.4mL/min
c　計算値の範囲：22.3mL/min～29.9mL/min
d　計算値の範囲：16.6mL/min～29.9mL/min
引用元：5.3.5.1.2 A53042/Table 14.1/25、Table 16.1.9.3/35、5.3.5.1.1 MRR-00292/Table 14.1/24、/Table 16.1.9.1/27、5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.1/20

国内第Ⅲ相試験

試験 14568 及び試験 15960 における各リバーロキサバン群と UFH／ワルファリン群の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.3.3-9に示す。

試験 14568 では男性のほうが女性より多く、試験 15960 では男性の割合のほうが低かった（男性の割合：試験 14968；リバーロキサバン併合群 60.4%及び UFH／ワルファリン群 66.7%、試験 15960；リバーロキサバン群 40.0%及び UFH／ワルファリン群 28.6%）。

両試験の被験者の平均年齢はほぼ同程度であったが、試験 14568 ではリバーロキサバン 15／15 群で 70.6 歳、UFH/ワルファリン群で 62.6 歳であり若干の違いがみられた。年齢区分では試験間で違いがみられ、それぞれの試験の各投与群で最も多かった年齢区分は、試験 14568 ではリバーロキサバン 10／15 群で 65～75 歳（47.8%）、リバーロキサバン 15／15 群で 75 歳超（48.0%）、及び UFH／ワルファリン群で 65 歳未満（41.7%）であり、試験 15960 ではリバーロキサバン群で 65～75 歳（53.3%）及び UFH／ワルファリン群で 75 歳超（42.9%）であった。平均体重は両試験間でほぼ同程度であり、平均体格指数（BMI）は、試験 14568 のほうが若干低い傾向がみられた。

無作為割り付け前にヘパリン／フォンダパリヌクスを使用した被験者数は、試験 14568 では全被験者 60 例のうち 35 例（58.3%）（リバーロキサバン 10／15 群 13 例、リバーロキサバン 15／15 群 15 例、UFH／ワルファリン群 7 例）であった(5.3.5.1.20 PH-37602 /Table 14.1/89)。非経口抗凝固薬を投与された被験者の 46.7%（28 例）の投与期間は 2 日未満であった。投与期間が 2 日以上であった被験者は、それぞれ 2 例（8.7%）、5 例（20.0%）及び 0 例であった。試験 15960 では、全被験者 37 例のうち、34 例（91.9%）（リバーロキサバン群 28 例、UFH／ワルファリン群 6 例）が無作為割り付け前に非経口抗凝固薬を使用していた。非経口抗凝固薬を投与された被験者の 62.2%（23 例）の投与期間は 2 日未満であった。投与期間が 2 日以上であった被験者は、リバーロキサバン群 9 例（30.0%）及び UFH／ワルファリン群 2 例（28.6%）であった(5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.1/89)。index イベントの発症から無作為割り付けまでの平均期間は、試験 14568 では、リバーロキサバン 10／15 群で 7.6 日（中央値 6.0 日）、リバーロキサバン 15／15 群で 5.7 日（中央値 4.0 日）、UFH／ワルファリン群 9.2 日（中央値 3.5 日）であり、試験 15960 では、リバーロキサバン群で 5.1 日（中央値 3.0 日）及び UFH／ワルファリン群で 3.3 日（中央値 2.0 日）であった(5.3.5.1.20 PH-37602 /Table 14.1/59、5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.1/53)。無作為割り付け前に非経口抗凝固薬の投与を受けた被験者は、試験 14568 よりも試験 15960 で多く、index イベント発症から無作為割り付けまでの期間は試験 15960 よりも試験 14568 で長い傾向がみられた。

Cockcroft-Gault の式に従って計算した CL_{CR} において、両試験共に大部分の被験者は 50mL/min 以上であり、30mL/min 以上 50mL/min 未満であった被験者は、試験 14568 ではリバーロキサバン 15／15 群 5 例（20.0%）、試験 15960 ではリバーロキサバン群 4 例（13.3%）であった。30mL/min 未満の被験者は、試験 14568 及び試験 15960 共にいなかった（CL_{CR} が 30mL/min 未満の被験者の組み入れは治験実施計画書からの逸脱となる）。

表 2.7.3.3-9 人口統計学的特性及びベースライン特性（試験 14568、試験 15960 及び両試験の統合解析、ITT 解析対象集団）

	試験 14568			試験 15960		統合解析		
人口統計学的項目	リバーロキサバン 10/15 (N=23) n (%)	リバーロキサバン 15/15 (N=25) n (%)	UFH／ワルファリン (N=12) n (%)	リバーロキサバン (N=30) n (%)	UFH／ワルファリン (N=7) n (%)	リバーロキサバン 15/15 併合群 (N=55) n (%)	リバーロキサバン全用量 併合群 (N=78) n (%)	UFH／ワルファリン 併合群 (N=19) n (%)
性別								
男性	16 (69.6%)	13 (52.0%)	8 (66.7%)	12 (40.0%)	2 (28.6%)	25 (45.5%)	41 (52.6%)	10 (52.6%)
女性	7 (30.4%)	12 (48.0%)	4 (33.3%)	18 (60.0%)	5 (71.4%)	30 (54.5%)	37 (47.4%)	9 (47.4%)
組み入れ時の年齢								
(平均±SD)	65.0 ± 9.9	70.6 ± 13.9	62.6 ± 18.3	67.4 ± 10.5	64.9 ± 19.7	68.8 ± 12.2	67.7 ± 11.6	63.4 ± 18.3
年齢区分								
<65 歳	10 (43.5%)	7 (28.0%)	5 (41.7%)	8 (26.7%)	2 (28.6%)	15 (27.3%)	25 (32.1%)	7 (36.8%)
65～75 歳	11 (47.8%)	6 (24.0%)	4 (33.3%)	16 (53.3%)	2 (28.6%)	22 (40.0%)	33 (42.3%)	6 (31.6%)
75 歳<	2 (8.7%)	12 (48.0%)	3 (25.0%)	6 (20.0%)	3 (42.9%)	18 (32.7%)	20 (25.6%)	6 (31.6%)
体重 (kg)								
(平均±SD)	63.51 ± 13.29	60.00 ± 14.19	60.46 ± 13.07	63.34 ± 15.66	63.23 ± 13.97	61.82 ± 14.97	62.32 ± 14.43	61.48 ± 13.09
体重区分								
≦50kg	4 (17.4%)	6 (24.0%)	2 (16.7%)	4 (13.3%)	1 (14.3%)	10 (18.2%)	14 (17.9%)	3 (15.8%)
50～≦70kg	11 (47.8%)	14 (56.0%)	7 (58.3%)	1 (56.7%)	5 (71.4%)	31 (56.4%)	42 (53.8%)	12 (63.2%)
70～≦90kg	7 (30.4%)	4 (16.0%)	3 (25.0%)	6 (20.0%)	0 (0.0%)	10 (18.2%)	17 (21.8%)	3 (15.8%)
90kg<	1 (4.3%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	3 (10.0%)	1 (14.3%)	4 (7.3%)	5 (6.4%)	1 (5.3%)
体格指数 (kg/m2)								
(平均±SD)	24.31 ± 4.59	23.43 ± 4.45	22.88 ± 4.53	25.46 ± 5.95	25.40 ± 4.60	24.53 ± 5.37	24.47 ± 5.12	23.81 ± 4.60

表 2.7.3.3-9 人口統計学的特性及びベースライン特性（試験 14568、試験 15960 及び両試験の統合解析、ITT 解析対象集団）（続き）

	試験 14568			試験 15960		統合解析		
人口統計学的項目	リバーロキサバン 10/15 (N=23)	リバーロキサバン 15/15 (N=25)	UFH／ワルファリン (N=12)	リバーロキサバン (N=30)	UFH／ワルファリン (N=7)	リバーロキサバン 15/15 併合群 (N=55)	リバーロキサバン全用量 併合群 (N=78)	UFH／ワルファリン 併合群 (N=19)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
BMI 区分								
≦18.5kg/m²	2 (8.7%)	3 (12.0%)	2 (16.7%)	0	0	3 (5.5%)	5 (6.4%)	2 (10.5%)
18.5～≦25kg/m²	13 (56.5%)	13 (52.0%)	7 (58.3%)	16 (53.3%)	5 (71.4%)	29 (52.7%)	42 (53.8%)	12 (63.2%)
25～≦30kg/m²	5 (21.7%)	8 (32.0%)	1 (8.3%)	11 (36.7%)	0	19 (34.5%)	24 (30.8%)	1 (5.3%)
30～≦35kg/m²	2 (8.7%)	0	2 (16.7%)	1 (3.3%)	2 (28.6%)	1 (1.8%)	3 (3.8%)	4 (21.1%)
35kg/m²<	1 (4.3%)	1 (4.0%)	0	2 (6.7%)	0	3 (5.5%)	4 (5.1%)	0
クレアチニンクリアランス								
30～<50mL/min	0	5 (20.0%)	0	4 (13.3%)	0	9 (16.4%)	9 (11.5%)	0
50～<80mL/min	9 (39.1%)	11 (44.0%)	7 (58.3%)	16 (53.3%)	4 (57.1%)	27 (49.1%)	36 (46.2%)	11 (57.9%)
80mL/min≦	14 (60.9%)	9 (36.0%)	5 (41.7%)	10 (33.3%)	3 (42.9%)	19 (34.5%)	33 (42.3%)	8 (42.1%)

UFH：未分画ヘパリン、BMI：体格指数
CL_{CR}は、無作為割り付け日までの直近の測定値を基に、Cockcroft Gault 式を用いて算出した。
割合（%）は欠測値も含めて算出した。
引用元：5.3.5.1.20 PH-37602/Table 14.1/11、5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.1/11、5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.1/9

2.7.3.3.1.1.2 曝露状況

国外第Ⅲ相試験

予定投与期間が 3 ヵ月の被験者の割合（表 2.7.3.3-10）は、試験 11702-PE で 5.3%、試験 11702-DVT で 12.0%であった。予定投与期間が 6 ヵ月の被験者の割合は、試験 11702-PE で 57.3%、試験 11702-DVT で 62.6%であった。予定投与期間が 12 ヵ月の被験者は、試験 11702-PE（37.4%）のほうが試験 11702-DVT（25.4%）より多かった。

実投与期間が 6 ヵ月以上であった被験者は、リバーロキサバン群では試験 11702-PE で 73.5%、試験 11702-DVT で 68.4%であった。一方、エノキサパリン／VKA 群では、試験 11702-PE で 69.7%、試験 11702-DVT で 63.0%であった。実投与期間が 12 ヵ月以上であった被験者は、両試験において約 2～4%であった。この実投与期間の解析では、1 ヵ月は 30 日間で計算しており、一方、予定投与期間の治験薬投与完了の判断基準はこれとは異なり、12 ヵ月の場合は 352 日間以上投与を受けた被験者を完了とした。この判断基準に従えば、予定投与期間 12 ヵ月のコホートの被験者の 70.0%が完了例であった（5.3.5.3.7/PH-36746/Table 14.1/7）。

実投与期間の中央値は、両試験及び両投与群で 181～183 日であった。実投与期間の平均値は、試験 11702-PE（リバーロキサバン群 217 日、エノキサパリン／VKA 群 215 日）のほうが試験 11702-DVT（リバーロキサバン群 194 日、エノキサパリン／VKA 群 189 日）より数値的に長かった。これは、試験 11702-DVT と比較して、試験 11702-PE では予定投与期間が 12 ヵ月の被験者の割合が高かったためと考えられる。

予定投与期間を完了した被験者で、治験薬の投与終了後に試験 11899 に移行しなかった 2427 例のうち、投与終了後に他の抗凝固薬の投与を受けた被験者の割合は、試験 11702-DVT では両投与群で 26.0%（644/2474 例）であり、リバーロキサバン群 18.3%（230/1260 例）及びエノキサパリン／VKA 群 34.1%（414/1214 例）であった。抗凝固薬の内訳は、VKA が 23.4%、LMWH が 6.1%、UFH が 0.4%及びフォンダパリヌクスが 0.5%であった（5.3.5.1.43 Additional_22 Table/23）。試験 11702-PE では、治験薬の投与終了後に試験 11899 に移行しなかった 4000 例のうち、投与終了後に他の抗凝固薬の投与を受けた被験者の割合は、両投与群で 34.4%（1376/4000 例）であり、リバーロキサバン群 26.8%（537/2003 例）及びエノキサパリン／VKA 群 42.0%（839/1997 例）であった。抗凝固薬の内訳は、VKA が 30.4%、LMWH が 8.4%、UFH が 0.7%及びフォンダパリヌクスが 1.3%であった（5.3.5.1.43 Additional_22 Table/24）。

表 2.7.3.3-10 投与期間（試験 11702-PE、試験 11702-DVT 及び両試験の統合解析、ITT 解析対象集団）

	リバーロキサバン	エノキサパリン／VKA
予定投与期間別の被験者数（%） [a]		
3 ヵ月		
試験 11702-PE	127 (5.3%)	122 (5.1%)
試験 11702-DVT	208 (12.0%)	203 (11.8%)
統合解析	335 (8.1%)	325 (7.9%)
6 ヵ月		
試験 11702-PE	1387 (57.3%)	1387 (57.5%)
試験 11702-DVT	1083 (62.6%)	1083 (63.0%)
統合解析	2470 (59.5%)	2470 (59.8%)
12 ヵ月		
試験 11702-PE	905 (37.4%)	904 (37.5%)
試験 11702-DVT	440 (25.4%)	432 (25.1%)
統合解析	1345 (32.4%)	1336 (32.3%)
実投与期間別の被験者数（%） [b]		
3 ヵ月以上		
試験 11702-PE	2238 (92.5%)	2213 (91.7%)
試験 11702-DVT	1596 (92.2%)	1536 (89.4%)
統合解析	3834 (92.4%)	3749 (90.8%)
6 ヵ月以上		
試験 11702-PE	1779 (73.5%)	1682 (69.7%)
試験 11702-DVT	1184 (68.4%)	1082 (63.0%)
統合解析	2963 (71.4%)	2764 (66.9%)
12 ヵ月以上		
試験 11702-PE	95 (3.9%)	83 (3.4%)
試験 11702-DVT	49 (2.8%)	41 (2.4%)
統合解析	144 (3.5%)	124 (3.0%)
投与期間（日）		
N		
試験 11702-PE	2412	2405
試験 11702-DVT	1718	1705
統合解析	4130	4110
不明		
試験 11702-PE	7	8
試験 11702-DVT	13	13
統合解析	20	21
中央値及び IQR		
試験 11702-PE	183 (179-352)	182 (178-351)
試験 11702-DVT	182 (178-190)	181 (176-189)
統合解析	183 (179-269)	182 (178-266)
平均±SD		
試験 11702-PE	216.9 ± 99.1	214.9 ± 99.1
試験 11702-DVT	194.4 ± 89.7	188.7 ± 92.5
統合解析	207.6 ± 95.9	204.0 ± 97.2

IQR：四分位範囲、ITT：intention-to-treat、VKA：ビタミン K 拮抗薬
a:無作為割り付け前に決定
b:投与期間の計算は 30 日間を 1 ヵ月とした。したがって、投与期間の区分には、最低 90 日、180 日、360 日を適用した。予定投与期間の完了又は未完了はこれとは異なり、最低 91 日、178 日及び 352 日の投与期間を終了した場合に予定投与期間を完了したと判断した。

引用元：5.3.5.1.2 A53042/Table 14.1/2、Table 14.2/43、5.3.5.1.1 MRR-00292/Table 14.1/2、Table 14.2/31、5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.1/2、Table 14.2/30

国内第Ⅲ相試験

予定投与期間が 3 ヵ月の被験者（表 2.7.3.3-11）は、試験 14568 で 13 例、試験 15960 で 5 例であった。予定投与期間が 6 ヵ月の被験者は、試験 14568 で 30 例、試験 15960 で 17 例であった。予定投与期間が 12 ヵ月の被験者は、試験 14568 で 17 例、試験 15960 で 15 例であった。

実投与期間が 6 ヵ月以上であった被験者は、リバーロキサバン群では、試験 14568 のリバーロキサバン 10／15 群で 39.1%、リバーロキサバン 15／15 群で 32.0%であり、試験 15960 で 33.3%であった。一方、UFH／ワルファリン群では、試験 14568 で 25.0%、試験 15960 で 28.6%であった。

実投与期間の中央値は、両試験及び両投与群で 167.0～170.0 日であった。実投与期間の平均値は、試験 14568 では、リバーロキサバン 10／15 群で 188.2 日、リバーロキサバン 15／15 群で 183.2 日、UFH／ワルファリン群 190.7 日であり、試験 15960 では、リバーロキサバン群 201.9 日日、UFH／ワルファリン群 209.4 日であった。実投与期間は、中央値では両群間で同程度であり、平均値は試験 15960 のほうが試験 14568 よりも長い傾向がみられた。

予定投与期間を完了した被験者で、治験薬の投与終了後に他の抗凝固薬の投与を受けた被験者の割合は、試験 14568 では、全投与群で 51.1%（24/47 例）であり、リバーロキサバン 10／15 群 43.8%（7/16 例）、リバーロキサバン 15／15 群 40.0%（8/20 例）及び UFH／ワルファリン群 81.8%（9/11 例）であった。抗凝固薬の内訳は、VKA が 48.9%（23/47 例）及びフォンダパリヌクスが 2.1%（1/47 例）であった（5.3.5.1.43 Additional_22 Table/25）。試験 15960 では、全体で 44.8%（13/29 例）であり、リバーロキサバン群 30.4%（7/23 例）及び UFH／ワルファリン群 100.0%（6/6 例）であった。抗凝固薬の内訳は、VKA が 41.4%（12/29 例）及び UFH が 3.4%（1/29 例）であった（5.3.5.1.43 Additional_22 Table/26）。予定投与期間を完了した被験者で治験薬の投与終了後に、他の抗凝固薬の投与を受けた被験者の割合は、いずれの試験においてもリバーロキサバン投与群よりも UFH／ワルファリン群のほうが高く、試験間で類似した傾向がみられた。

表 2.7.3.3-11 投与期間（試験 14568、試験 15960 及び両試験の統合解析、ITT 解析対象集団）

	リバーロキサバン		UFH／ワルファリン
	10/15 群	15/15 群	
予定投与期間別の被験者数			
3 ヵ月			
試験 14568	4	6	3
試験 15960	-	4	1
統合解析	4	10	4
6 ヵ月			
試験 14568	12	12	6
試験 15960	-	14	3
統合解析	12	26	9
12 ヵ月			
試験 14568	7	7	3
試験 15960	-	12	3
統合解析	7	19	6
実投与期間別の被験者数（%）			
3 ヵ月以上			
試験 14568	20 (87.0%)	19 (76.0%)	9 (75.0%)
試験 15960	-	25 (83.3%)	6 (85.7%)
統合解析	20 (87.0%)	44 (80.0%)	15 (78.9%)
6 ヵ月以上			
試験 14568	9 (39.1%)	8 (32.0%)	3 (25.0%)
試験 15960	-	10 (33.3%)	2 (28.6%)
統合解析	9 (39.1%)	18 (32.7%)	5 (26.3%)
9～12 ヵ月			
試験 14568	5 (21.7%)	6 (24.0%)	3 (25.0%)
試験 15960	-	10 (33.3%)	2 (28.6%)
統合解析	5 (21.7%)	16 (29.1%)	5 (26.3%)
投与期間（日）			
N			
試験 14568	22	25	12
試験 15960	-	30	7
統合解析	22	55	19
不明			
試験 14568	1	0	0
試験 15960	-	0	0
統合解析	1	0	0
中央値及び IQR			
試験 14568	168.5 (110.0-224.0)	170.0 (91.0-186.0)	169.5 (125.0-239.5)
試験 15960	-	168.5 (127.0-358.0)	167.0 (162.0-357.0)
統合解析	168.5 (110.0-224.0)	169.0 (95.0-358.0)	168.0 (161.0-304.0)
平均±SD			
試験 14568	188.2 ± 105.0	183.2 ± 111.7	190.7 ± 97.9
試験 15960	-	201.9 ± 123.0	209.4 ± 105.0
統合解析	188.2 ± 105.0	193.4 ± 117.3	197.6 ± 98.0

IQR：四分位範囲、ITT：intention-to-treat、UFH：未分画ヘパリン
投与期間(日)は、データが得られた場合は最終投与日又は予定投与期間の最短の日から最初の投与日を引いた値に 1 を加えることで算出した。予定投与期間の終了は、治験実施計画書の許容範囲に従って、3 ヵ月には最長 98 日、6 ヵ月には 185 日、12 ヵ月には 359 日を適用した。
引用元：5.3.5.1.20 PH-37602/Table 14.1/2、Table 14.2/2、5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.1/2、Table 14.2/2、5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.1/2、Table 14.2/2

2.7.3.3.1.1.3 危険因子

国外第Ⅲ相試験

試験 11702-DVT の対象集団は症候性 PE を伴わない急性症候性 DVT 患者であり、試験 11702-PE の対象集団は症候性 DVT の有無を問わない急性症候性 PE 患者であった。

血栓塞栓症に対する永続的及び一過性危険因子の保有割合のパターンは、試験 11702-PE と試験 11702-DVT の間でおおむね類似していた（表 2.7.3.3-12）。予定投与期間が 3 ヵ月のコホート（n＝660、ITT 解析対象集団を統合）において、特発性 DVT/PE の保有割合は低く、永続的危険因子である DVT/PE の既往も低かった。このコホートでは、一過性危険因子である最近の手術又は外傷の保有割合が高く、活動性の制限の報告も多かった。また、活動性悪性腫瘍の保有割合は、予定投与期間が 6 及び 12 ヵ月のコホートと同程度であった。

予定投与期間が 6 ヵ月のコホート（4,940 例）では、3 ヵ月のコホートと比べ永続的危険因子の保有割合が高く、一過性危険因子の保有割合が低かった（エストロゲン含有薬の使用を除く）。また、予定投与期間が 12 ヵ月のコホート（2,681 例）においても、3 ヵ月のコホートと比べ永続的危険因子の保有割合が高く、一過性危険因子の保有割合が低かった。予定投与期間が 12 ヵ月のコホートは、予定投与期間が 6 ヵ月のコホートに比べ永続的危険因子である DVT/PE の既往と既知の血栓性素因の保有割合が高かった。

予定投与期間が 6 及び 12 ヵ月のコホートにおける永続的危険因子である DVT/PE の既往及び既知の血栓性素因の保有割合は、試験 11702-DVT よりも試験 11702-PE のほうが数値的に低い傾向がみられた。一方、予定投与期間が 12 ヵ月のコホートにおいては、永続的危険因子である特発性 DVT/PE の保有割合は、試験 11702-PE のほうが試験 11702-DVT より数値的に高かった。

表 2.7.3.3-12 予定投与期間別の血栓塞栓症の危険因子（試験 11702-PE、試験 11702-DVT 及び両試験の統合解析、保有割合 4%以上のみ、ITT 解析対象集団）

	試験 11702-PE		試験 11702-DVT		統合解析	
予定投与期間 項目	リバーロキサバン	エノキサパリン／VKA	リバーロキサバン	エノキサパリン／VKA	リバーロキサバン	エノキサパリン／VKA
3 ヵ月	(n = 127)	(n = 122)	(n=208)	(n=203)	(n=335)	(n=325)
最近の手術又は外傷	55 (43.3%)	58 (47.5%)	102 (49.0%)	104 (51.2%)	157 (46.9%)	162 (49.8%)
特発性 DVT/PE	43 (33.9%)	33 (27.0%)	49 (23.6%)	54 (26.6%)	92 (27.5%)	87 (26.8%)
活動性の制限	30 (23.6%)	37 (30.3%)	71 (34.1%)	54 (26.6%)	101 (30.1%)	91 (28.0%)
エストロゲン含有薬の使用	12 (9.4%)	14 (11.5%)	24 (11.5%)	22 (10.8%)	36 (10.7%)	36 (11.1%)
活動性悪性腫瘍	7 (5.5%)	6 (4.9%)	9 (4.3%)	6 (3.0%)	16 (4.8%)	12 (3.7%)
DVT/PE の既往	8 (6.3%)	3 (2.5%)	6 (2.9%)	14 (6.9%)	14 (4.2%)	17 (5.2%)
6 ヵ月	(n = 1387)	(n = 1387)	(n=1083)	(n=1083)	(n=2470)	(n=2470)
最近の手術又は外傷	272 (19.6%)	259 (18.7%)	187 (17.3%)	196 (18.1%)	459 (18.6%)	455 (18.4%)
特発性 DVT/PE	684 (49.3%)	699 50.4%)	571 (52.7%)	597 (55.1%)	1255 (50.8%)	1296 (52.5%)
活動性の制限	254 (18.3%)	266 (19.2%)	164 (15.1%)	166 (15.3%)	418 (16.9%)	432 (17.5%)
エストロゲン含有薬の使用	151 (10.9%)	152 (11.0%)	102 (9.4%)	77 (7.1%)	253 (10.2%)	229 (9.3%)
活動性悪性腫瘍	68 (4.9%)	62 (4.5%)	83 (7.7%)	63 (5.8%)	151 (6.1%)	125 (5.1%)
DVT/PE の既往	142 (10.2%)	147 (10.6%)	142 (13.1%)	135 (12.5%)	284 (11.5%)	282 (11.4%)
既知の血栓性素因 a	65 (4.7%)	47 (3.4%)	49 (4.5%)	62 (5.7%)	114 (4.6%)	109 (4.4%)
12 ヵ月	(n=905)	(n=904)	(n=440)	(n=432)	(n=1345)	(n=1336)
最近の手術又は外傷	88 (9.7%)	81 (9.0%)	49 (11.1%)	35 (8.1%)	137 (10.2%)	116 (8.7%)
特発性 DVT/PE	469 (51.8%)	454 (50.2%)	187 (42.5%)	211 (48.8%)	656 (48.8%)	665 (49.8%)
活動性の制限	100 (11.0%)	77 (8.5%)	30 (6.8%)	40 (9.3%)	130 (9.7%)	117 (8.8%)
エストロゲン含有薬の使用	44 (4.9%)	57 (6.3%)	14 (3.2%)	16 (3.7%)	58 (4.3%)	73 (5.5%)
活動性悪性腫瘍	39 (4.3%)	41 (4.5%)	26 (5.9%)	20 (4.6%)	65 (4.8%)	61 (4.6%)
DVT/PE の既往	305 (33.7%)	339 (37.5%)	188 (42.7%)	181 (41.9%)	493 (36.7%)	520 (38.9%)
VTE の家族歴	8 (0.9%)	4 (0.4%)	21 (4.8%)	12 (2.8%)	29 (2.2%)	16 (1.2%)
既知の血栓性素因 a	72 (8.0%)	71 (7.9%)	56 (12.7%)	52 (12.0%)	128 (9.5%)	123 (9.2%)
肥満	42 (4.6%)	46 (5.1%)	9 (2.0%)	5 (1.2%)	51 (3.8%)	51 (3.8%)

DVT：深部静脈血栓症、ITT：intention-to-treat、PE：肺塞栓症、VKA：ビタミンK拮抗薬
1人の被験者が危険因子や既知の血栓性素因のタイプを2つ以上有する場合がある。合計が合わない場合がある。特発性 DVT/PE は治験責任（分担）医師の評価に従った。
a：既知の血栓性素因のタイプはコホートごとに評価しなかった。
　引用元：5.3.5.1.2 A53042/Table 14.1/38、5.3.5.1.1 MRR-00292/Table 14.1/35、5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.1/31

国内第Ⅲ相試験

試験 14568 の対象集団は症候性 PE を伴わない急性症候性 DVT 患者であり、試験 15960 の対象集団は症候性 DVT の有無を問わない急性症候性 PE 患者であった。

血栓塞栓症に対する永続的及び一過性危険因子の保有割合のパターンは、試験 14568 と試験 15960 の間でほぼ同様であった（表 2.7.3.3-13）。

予定投与期間が 3 ヵ月のコホートにおいて、両試験共に一過性危険因子である最近の手術又は外傷及び活動性の制限の保有割合が高かった。試験 14568 では活動性悪性腫瘍を有する被験者が合計 4 例であったが、試験 15960 ではいずれの投与群でも認められなかった。

予定投与期間が 6 ヵ月のコホートにおいて、3 ヵ月のコホートと比べ永続的危険因子である特発性 DVT の保有割合が高く、次いで既知の血栓性素因並びに一過性危険因子の最近の手術又は外傷の保有割合が高かった。

予定投与期間が 12 ヵ月のコホートにおいて、比較的保有割合の高かった危険因子は特発性 DVT と DVT/PE の既往であった。

表 2.7.3.3-13　予定投与期間別の血栓塞栓症の危険因子（試験 14568、試験 15960 及び両試験の統合解析、ITT 解析対象集団）

	試験 14568			試験 15960		統合解析		
予定投与期間 項目	リバーロキサバン 10/15 n（%）	リバーロキサバン 15/15 n（%）	UFH／ワルファリン n（%）	リバーロキサバン n（%）	UFH／ワルファリン n（%）	リバーロキサバン 15/15 併合群 n（%）	リバーロキサバン全用量 併合群 n（%）	UFH／ワルファリン 併合群 n（%）
3ヵ月	(n = 4)	(n = 6)	(n = 3)	(n = 4)	(n = 1)	(n = 10)	(n = 14)	(n = 4)
DVT/PE の既往	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (10.0%)	1 (7.1%)	0
特発性 DVT	1 (25.0%)	1 (16.7%)	1 (33.3%)	1 (25.0%)	0	2 (20.0%)	3 (21.4%)	1 (25.0%)
最近の手術又は外傷	2 (50.0%)	1 (16.7%)	0	1 (25.0%)	1 (100.0%)	2 (20.0%)	4 (28.6%)	1 (25.0%)
活動性の制限	1 (25.0%)	3 (50.0%)	1 (33.3%)	1 (25.0%)	0	4 (40.0%)	5 (35.7%)	1 (25.0%)
エストロゲン含有薬の使用	0	0	0	0	0	0	0	0
産褥	0	0	0	0	0	0	0	0
活動性悪性腫瘍	0	3 (50.0%)	1 (33.3%)	0	0	3 (30.0%)	3 (21.4%)	1 (25.0%)
既知の血栓性素因	0	0	0	0	0	0	0	0
6ヵ月	(n = 12)	(n = 12)	(n = 6)	(n = 14)	(n = 3)	(n = 26)	(n = 38)	(n = 9)
DVT/PE の既往	0	0	0	1 (7.1%)	0	1 (3.8%)	1 (2.6%)	0
特発性 DVT	4 (33.3%)	8 (66.7%)	4 (66.7%)	7 (50.0%)	2 (66.7%)	15 (57.7%)	19 (50.0%)	6 (66.7%)
最近の手術又は外傷	3 (25.0%)	2 (16.7%)	1 (16.7%)	3 (21.4%)	0	5 (19.2%)	8 (21.1%)	1 (11.1%)
活動性の延長	2 (16.7%)	0	1 (16.7%)	1 (7.1%)	1 (33.3%)	1 (3.8%)	3 (7.9%)	2 (22.2%)
エストロゲン含有薬の使用	0	0	0	0	0	0	0	0
産褥	0	0	0	0	0	0	0	0
活動性悪性腫瘍	1 (8.3%)	0	0	0	0	0	1 (2.6%)	0
既知の血栓性素因	2 (16.7%)	1 (8.3%)	0	0	2 (66.7%)	1 (3.8%)	3 (7.9%)	2 (22.2%)

表 2.7.3.3-13　予定投与期間別の血栓塞栓症の危険因子（試験 14568、試験 15960 及び両試験の統合解析、ITT 解析対象集団）（続き）

	試験 14568			試験 15960		統合解析		
	リバーロキサバン	リバーロキサバン	UFH／ワルファリン	リバーロキサバン	UFH／ワルファリン	リバーロキサバン 15/15	リバーロキサバン全用量	UFH／ワルファリン
予定投与期間	10/15	15/15	併合群	併合群	併合群	併合群	併合群	併合群
項目	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
12 ヵ月	(n = 7)	(n = 7)	(n = 3)	(n = 12)	(n = 3)	(n = 19)	(n = 26)	(n = 6)
DVT/PE の既往	0	4 (57.1%)	1 (33.3%)	2 (16.7%)	0	6 (31.6%)	6 (23.1%)	1 (16.7%)
特発性 DVT	4 (57.1%)	2 (28.6%)	1 (33.3%)	9 (75.0%)	0	11 (57.9%)	15 (57.7%)	1 (16.7%)
最近の手術又は外傷	1 (14.3%)	2 (28.6%)	0	2 (16.7%)	0	4 (21.1%)	5 (19.2%)	0
活動性の延長	0	2 (28.6%)	1 (33.3%)	1 (8.3%)	0	3 (15.8%)	3 (11.5%)	1 (16.7%)
エストロゲン含有薬の使用	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	1 (16.7%)
産褥	0	0	0	0	0	0	0	0
活動性悪性腫瘍	1 (14.3%)	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (3.8%)	1 (16.7%)
既知の血栓性素因	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	1 (16.7%)

DVT：深部静脈血栓症、ITT：intention-to-treat、PE：肺塞栓症、UFH：未分画ヘパリン
引用元：5.3.5.1.20 PH-37602/Table 14.1/24、5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.1/24、5.3.5.3.12 Integrated-J/ Table 14.1/22

2.7.3.3.1.1.4 目標 PT-INR 範囲の達成

国外第Ⅲ相試験

試験 11702-PE と試験 11702-DVT の VKA 投与期間中における TTR〔被験者の PT-INR が目標範囲内（2.0～3.0）であった期間の割合〕を表 2.7.3.3-14に示す。VKA 投与期間は、VKA 投与開始後の初期治療の LMWH 投与中止から VKA 最終投与までの期間と規定した。試験 11702-DVT の治験総括報告書に記載されている TTR 解析は未調整であり、試験 11702-PE の解析結果との比較のために試験 11702-DVT では調整 TTR を事後解析した。未調整 TTR と調整 TTR の主な違いは、調整 TTR では、治験責任（分担）医師により意図的に VKA が中断された期間（CIAC の判断による）及びそれに相当する VKA 投与再開後の 8 日間、別の抗凝固薬を追加使用した期間（ヘパリン、フォンダパリヌクス、その他の VKA）、及び有効性の主要評価項目又は「重大な出血事象」報告後の期間を除外してあることである。

全 VKA 投与期間の調整 TTR は、試験 11702-PE で 63%、試験 11702-DVT で 60%であった。調整 TTR は、予定投与期間 6 ヵ月のコホート（試験 11702-PE と試験 11702-DVT の統合解析で 61%、2,449 例）及び 12 ヵ月のコホート（統合解析で 64%、1,327 例）に比べ、3 ヵ月のコホートで低く（統合解析で 56%、322 例）、投与期間が長くなるのに伴い調整 TTR が上昇することが示された（5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.2/406）。

両試験の VKA 投与期間の大半の期間において、調整 TTR は試験 11702-PE のほうが試験 11702-DVT より高い傾向がみられ、特に第 11 ヵ月（試験 11702-PE で 71%、試験 11702-DVT で 65%）及び 12 ヵ月（試験 11702-PE で 69%、試験 11702-DVT で 59%）で顕著であった。試験 11702-PE のほうが試験 11702-DVT より高い調整 TTR 値が認められた理由は、試験 11702-PE のほうが試験 11702-DVT よりも予定投与期間 12 ヵ月のコホートの割合が高く（表 2.7.3.3-10）、これは長期間投与を受けた被験者数が多くなったためであると考えられる。

調整 TTR の解析において、PT-INR が目標範囲外であった期間割合は、全 VKA 投与期間で、試験 11702-DVT では、2.0 未満が 23.0%、3.0 超が 16.7%であり、試験 11702-PE では、2.0 未満が 21.8%、3.0 超が 15.5%であった（5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.2/414、Table 14.2/419）。

表 2.7.3.3-14 試験 11702-PE と試験 11702-DVT における PT-INR が目標範囲内であった期間割合（調整 TTR、試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE、ITT on treatment 解析対象集団）

VKA 投与期間	試験 11702-PE n=2394 [a]	試験 11702-DVT n=1704 [a]
1 週目	57.4%	58.8%
2 週目	53.4%	52.4%
3 週目	57.8%	56.5%
4 週目	59.2%	56.3%
1 ヵ月目	56.6%	55.8%
2 ヵ月目	61.2%	59.1%
3 ヵ月目	63.0%	62.3%
4 ヵ月目	67.0%	62.1%
5 ヵ月目	67.1%	63.1%
6 ヵ月目	68.3%	63.8%
7 ヵ月目	66.4%	64.3%
8 ヵ月目	67.3%	67.4%
9 ヵ月目	68.8%	66.3%
10 ヵ月目	69.0%	68.0%
11 ヵ月目	70.6%	65.3%
12 ヵ月目	68.8%	59.1%
全 VKA 投与期間	62.7%	60.3%

VKA：ビタミン K 拮抗薬
VKA 投与期間の PT-INR 実測値及び補正値（線形補間法による）に基づき算出した PT-INR の目標範囲内（2.0～3.0）であった平均期間を示す。VKA 投与期間は、VKA 投与開始後の初期治療の LMWH 投与中止から VKA 最終投与までの期間と規定した。
a：表中の結果に関する被験者数はデータを入手できた被験者の総数を示し、全投与期間に全被験者からデータを得られたことを意味するわけではない。
引用元：5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.2/409

国内第Ⅲ相試験

試験 14568 と試験 15960 のワルファリン投与期間中における調整 TTR を表 2.7.3.3-15に示す。

全ワルファリン投与期間の調整 TTR は、試験 14560 で 69.020%、試験 15960 で 78.895%であった。予定投与期間別の調整 TTR は、予定投与期間 6 ヵ月のコホート（試験 14568：78.476%、試験 15960：74.624%）及び 12 ヵ月のコホート（試験 14568：72.101%、試験 15960：89.388%）に比べ、3 ヵ月のコホートで低く（試験 14568：47.030%、試験 15960：60.227%）、投与期間が 6 カ月以上では調整 TTR が高くなることが示された（5.3.5.1.20 PH-37602 Table 14.2/121、5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.2/121）。

調整 TTR の解析において、PT-INR が目標範囲外であった期間割合（ITT on treatment 解析対象集団）は、全 VKA 投与期間で、試験 14568 では、1.5 未満が 10.259%、2.5 超が 8.983%であり、試験 15960 では、1.5 未満が 6.890%、2.5 超が 6.238%であった（5.3.5.1.20 PH-37602/Table 14.2/122、Table 14.2/124、5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.2/122、Table 14.2/124）。

表 2.7.3.3-15　PT-INR が目標範囲内であった期間割合（調整 TTR、試験 14568 及び試験 15960、ITT on treatment 解析対象集団）

ワルファリン投与期間	試験 14560			試験 15960
	N=12		n	N=7
1 週目	12	58.333%	7	59.184%
2 週目	12	51.190%	7	75.510%
3 週目	12	66.667%	7	73.469%
4 週目	12	70.238%	7	77.551%
1 ヵ月目	12	61.607%	7	71.429%
2 ヵ月目	12	68.333%	7	90.000%
3 ヵ月目	12	65.556%	7	78.571%
4 ヵ月目	9	91.852%	6	90.000%
5 ヵ月目	9	88.148%	6	85.000%
6 ヵ月目	9	36.296%	6	29.444%
7 ヵ月目	3	100.000%	2	100.000%
8 ヵ月目	3	70.000%	2	96.667%
9 ヵ月目	3	55.556%	2	86.667%
10 ヵ月目	3	76.667%	2	100.000%
11 ヵ月目	3	35.556%	2	100.000%
12 ヵ月目	2	80.000%	2	68.333%
全ワルファリン投与期間	12	69.020%	7	78.895%

UFH：未分画ヘパリン
実測及び全実測値により線形補間された調整 PT-INR を基に目標範囲内であった期間を示した。
引用元：5.3.5.1.20 PH-37602/Table 14.2/120、5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.2/120

2.7.3.3.2　第Ⅲ相試験の有効性評価の結果の比較

2.7.3.3.2.1　有効性の主要評価項目

国外第Ⅲ相試験

両試験（試験 11702-PE 及び試験 11702-DVT）の有効性主要評価項目は、症候性 VTE〔「症候性 DVT」又は「症候性 PE（非致死的及び致死的）」の複合エンドポイント〕と規定した。

両試験及び統合解析における有効性主要評価項目の予定投与期間終了までの発現頻度を表 2.7.3.3-16に示す。リバーロキサバン群の有効性主要評価項目の発現頻度は、試験 11702-PE、試験 11702-DVT 及び両試験の統合解析において同程度（2.1%）であった。一方、エノキサパリン／VKA 群の有効性主要評価項目の発現頻度は、試験 11702-PE（1.8%）と試験 11702-DVT（3.0%）で異なっており、統合解析では 2.3%であった。

Cox 比例ハザードモデルによるリバーロキサバンのエノキサパリン／VKA に対するハザード比は、試験 11702-PE でエノキサパリン／VKA に好ましい結果であり（1.123、95%信頼区間：0.749～1.684）、試験 11702-DVT ではリバーロキサバンに好ましい結果であった（0.680、95%信頼区間：0.443～1.042）。統合解析では、ハザード比は 1 を下回っていた（0.886、95%信頼区間：0.661～1.186）。試験 11702-PE（$p=0.0026$）、試験 11702-DVT（$p<0.0001$）及び両試験の統合解析（$p<0.0001$）において、95%信頼区間の上限は事前に設定した非劣性マージン（試験 11702-PE 及び 11702-DVT：2.0、統合解析：1.75）を上回ることはなく、リバーロキサバンのエノキサパリン／VKA に対する非劣性が統計学的に検証された。優越性に関する p 値はいずれの

試験においても統計学的な有意差はみられなかった（試験 11702-PE：0.5737、試験 11702-DVT：0.0764、統合解析：0.4143）。

試験 11702-PE と試験 11702-DVT の統合解析に関して、ITT 解析対象集団における予定投与期間終了までの有効性主要評価項目の index イベントによる交互作用の検定の結果、p 値は 0.097 であった。有意水準 0.05（正確な有意水準 は SAP 補遺に明記した）に対して、p 値は統計学的に有意ではなかった（5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.2/278）。

ITT on treatment 解析対象集団及び PP 解析対象集団における結果は、ITT 解析対象集団と類似していた（表 2.7.3.3-16）。

試験 11702-PE の有効性主要評価項目において、客観的な検査所見のみにより判定されたイベントに限定した場合（すなわち、抗血栓薬処方の変更のみで確認されたイベントを除く）、結果は全イベントを含む場合と同様であった。［リバーロキサバン群 1.9％（限定した場合）、2.1％（全イベントを含む場合）、エノキサパリン/VKA 群それぞれ 1.7％、1.8％］。リバーロキサバンのエノキサパリン／VKA に対するハザード比も同様であった（1.108 対 1.123、95％信頼区間：0.728～1.688 対 0.749～1.684）。試験 11702-DVT では、抗血栓薬処方の変更のみで確認されたイベントは無かったため、結果は同一であった（表 2.7.3.3-21）。

表 2.7.3.3-16 有効性主要評価項目に対する解析結果の要約（試験 11702-PE、試験 11702-DVT 及び両試験の統合解析）

項目 試験	ITT	ITT on treatment	PP
予定投与期間終了までの有効性主要評価項目の発現頻度			
リバーロキサバン群			
試験 11702-PE	50/2419 (2.1%)	44/2412 (1.8%)	38/2224 (1.7%)
試験 11702-DVT	36/1731 (2.1%)	34/1718 (2.0%)	32/1525 (2.1%)
統合解析	86/4150 (2.1%)	78/4130 (1.9%)	70/3749 (1.9%)
エノキサパリン／VKA 群			
試験 11702-PE	44/2413 (1.8%)	39/2405 (1.6%)	36/2238 (1.6%)
試験 11702-DVT	51/1718 (3.0%)	49/1705 (2.9%)	46/1571 (2.9%)
統合解析	95/4131 (2.3%)	88/4110 (2.1%)	82/3809 (2.2%)
Cox 比例ハザードモデルによるリバーロキサバンとエノキサパリン／VKA の比較			
ハザード比			
試験 11702-PE	1.123	1.115	1.045
試験 11702-DVT	0.680	0.671	0.698
統合解析	0.886	0.867	0.851
信頼区間			
試験 11702-PE	0.749-1.684	0.725-1.717	0.662-1.648
試験 11702-DVT	0.443-1.042	0.433-1.039	0.444-1.097
統合解析	0.661-1.186	0.639-1.176	0.619-1.171
非劣性に関する p 値			
試験 11702-PE	0.0026	0.0040	0.0026
試験 11702-DVT	<0.0001	<0.0001	<0.0001
統合解析	<0.0001	<0.0001	<0.0001
優越性に関する p 値			
試験 11702-PE	0.5737	0.6194	0.8504
試験 11702-DVT	0.0764	0.0737	0.1191
統合解析	0.4143	0.3590	0.3222

ITT：intention-to-treat、PP：治験実施計画書に適合した、VKA：ビタミン K 拮抗薬
p 値及びハザード比は、予定投与期間で層別した層別比例ハザードモデルによって推定した。統合解析に関しては、index イベント（DVT 又は PE）による層別も含めた。治験薬の予定投与期間終了までのイベントは、無作為割り付けから予定投与期間終了までのイベントを対象とした。リバーロキサバンと対照薬の対数ハザード比の推定値、標準誤差及び非劣性マージンの対数 2.0（統合解析は 1.75）に基づき、非劣性に関する漸近的片側 p 値を算出した。
引用元：5.3.5.1.2 A53042/ Table 14.2/128、Table 14.2/143、Table 14.2/146、Table 14.2/361、Table 14.2/380、Table 14.2/388、5.3.5.1.1 MRR-00292/Table 14.2/113、Table 14.2/125、Table 14.2/128、Table 14.2/243、Table 14.2/254、Table 14.2/258、5.3.5.3.7 PH-36746/ Table 14.2/90、Table 14.2/104、Table 14.2/106、Table 14.2/282、Table 14.2/314、Table 14.2/335

国内第Ⅲ相試験

試験 14568 及び試験 15960 の有効性主要評価項目は、予定投与期間中の症候性 VTE〔「症候性 DVT」又は「症候性 PE（非致死的及び致死的）」の複合エンドポイント〕と規定した。

両試験及び統合解析における有効性主要評価項目の予定投与期間終了までの発現頻度を表 2.7.3.3-17に示す。有効性主要評価項目の発現は、試験 14568 のリバーロキサバン群 15／15 群に 1 例が認められたのみであり、そのほかの投与群ではいずれも発現は認められなかった。

表 2.7.3.3-17　有効性主要評価項目の解析結果の要約（試験 14568、試験 15960 及び両試験の統合解析、ITT 解析対象集団）

	被験者数		発現頻度			UFH／ワルファリン群からの差	
	全被験者	イベントを発現した被験者	点推定値	95%信頼区間		点推定値	95%信頼区間
試験 14568							
リバーロキサバン 10/15	23	0	0.0%	0.0%	14.8%	0.0%	-14.6% - 7.8%
リバーロキサバン 15/15	25	1	4.0%	0.1%	20.4%	4.0%	-23.8% - 20.5%
UFH／ワルファリン	12	0	0.0%	0.0%	26.5%	.	
試験 15960							
リバーロキサバン	30	0	0.0%	0.0%	11.6%	0.0%	-25.0% - 6.2%
UFH／ワルファリン	7	0	0.0%	0.0%	41.0%	.	
統合解析							
リバーロキサバン 15/15 併合	55	1	1.8%	0.0%	9.7%	1.8%	-15.7% - 9.7%
リバーロキサバン全用量併合	78	1	1.3%	0.0%	6.9%	1.3%	-15.9% - 7.1%
UFH／ワルファリン併合	19	0	0.0%	0.0%	17.6%	.	

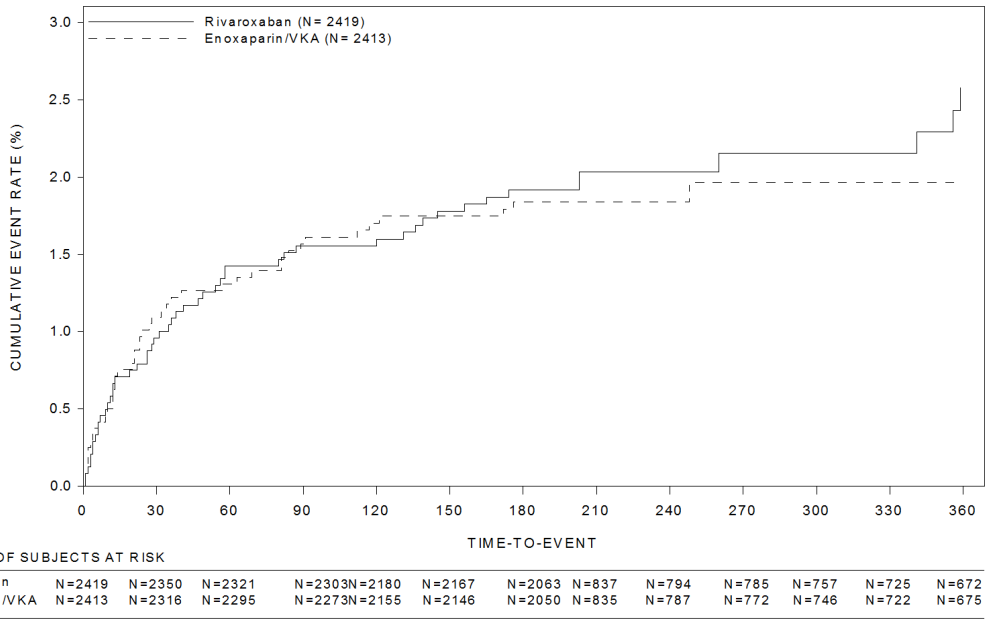
割合と割合の差の 95%信頼区間は正確な方法を用いて算出した。
検定の多重性のため、統計学的に有意な結果の解釈には注意を要する。
引用元：5.3.5.1.20 PH-37602/Table 14.2/89、5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.2/89、5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.2/93

2.7.3.3.2.1.1 累積リスクの解析

試験 11702-DVT と試験 11702-PE 及び両試験の統合解析における、有効性主要評価項目の累積イベント発現率（ITT 解析対象集団）に関する Kaplan-Meier 曲線を、投与群ごとに図 2.7.3.3-1に示す。試験 11702-PE において、Kaplan-Meier 法による累積イベント発現率は、リバーロキサバン群で第 330 日から第 360 日までの間に有効性主要評価項目の発現が 3 件みられたのを除き、投与群間で同様な推移がみられた。一方、試験 11702-DVT では、Kaplan-Meier 法による累積イベント発現率は、およそ投与開始 20 日後まで同様に推移し、それ以降、エノキサパリン／VKA 群に比べリバーロキサバン群が低値で推移した。

Kaplan-Meier 法による累積イベント発現率の試験間における差については、リバーロキサバン群において、試験 11702-PE と試験 11702-DVT でほぼ重なり、差は認められなかったが、エノキサパリン／VKA 群においては、両試験間に顕著な差が認められた。また、統合解析において、Kaplan-Meier 法によるエノキサパリン／VKA 群の累積イベント発現率は、およそ投与第 20 日まで同様に推移し、それ以降は試験 11702-DVT より程度は低いものの乖離がみられた。

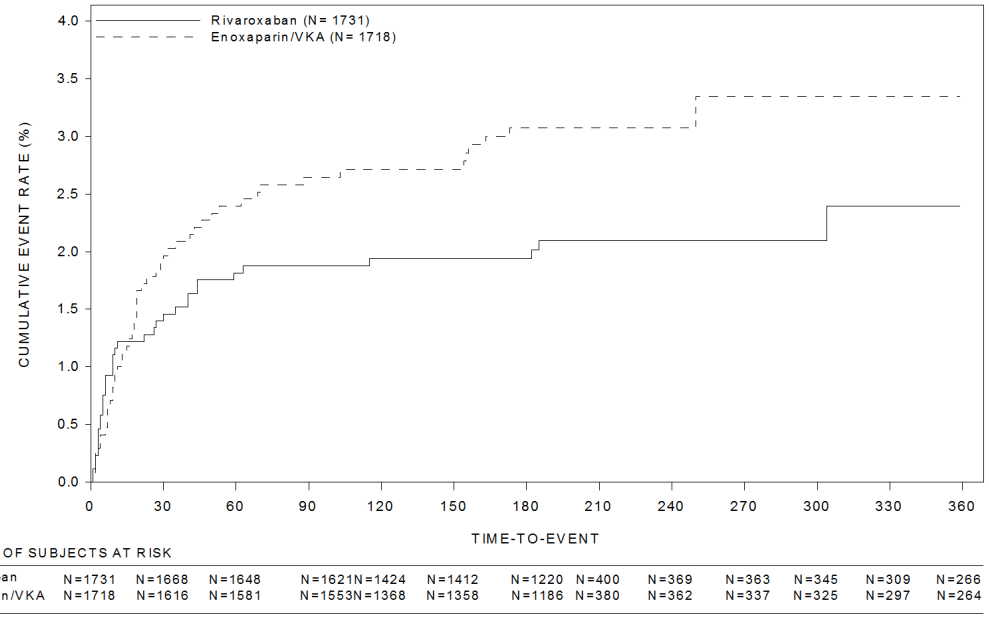
Graphic: Kaplan-Meier Cumulative Rate of the Primary efficacy outcome
Timepoint: Event or censoring up to the intended treatment duration
Population: Intent to treat



NUMBER OF SUBJECTS AT RISK

Rivaroxaban	N=2419	N=2350	N=2321	N=2303	N=2180	N=2167	N=2063	N=837	N=794	N=785	N=757	N=725	N=672
Enoxaparin/VKA	N=2413	N=2316	N=2295	N=2273	N=2155	N=2146	N=2050	N=835	N=787	N=772	N=746	N=722	N=675

Study 11702 PE



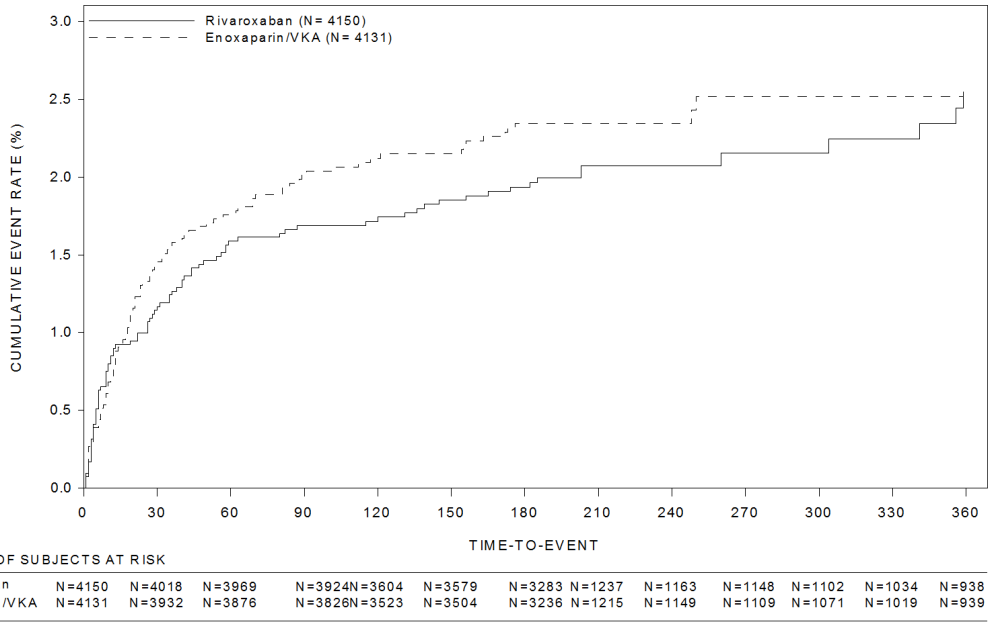
IMBER OF SUBJECTS AT RISK

varoxaban	N=1731	N=1668	N=1648	N=1621	N=1424	N=1412	N=1220	N=400	N=369	N=363	N=345	N=309	N=266
oxaparin/VKA	N=1718	N=1616	N=1581	N=1553	N=1368	N=1358	N=1186	N=380	N=362	N=337	N=325	N=297	N=264

Study 11702 DVT

図 2.7.3.3-1 Kaplan-Meier 法による有効性主要評価項目の累積イベント発現率（ITT 解析対象集団）（試験 11702-PE、試験 11702-DVT 及び両試験の統合解析）

Graphic: Kaplan-Meier Cumulative Rate of the Primary efficacy outcome
Timepoint: Event or censoring up to the intended treatment duration
Population: Intent to treat



NUMBER OF SUBJECTS AT RISK

Rivaroxaban	N=4150	N=4018	N=3969	N=3924	N=3604	N=3579	N=3283	N=1237	N=1163	N=1148	N=1102	N=1034	N=938
Enoxaparin/VKA	N=4131	N=3932	N=3876	N=3826	N=3523	N=3504	N=3236	N=1215	N=1149	N=1109	N=1071	N=1019	N=939

Pooled analysis studies 11702 PE and 11702 DVT

引用元：5.3.5.1.2 A53042/Figure 14.2/1、5.3.5.1.1 MRR-00292/Figure 14.2/1、5.3.5.3.7 PH-36746/Figure 14.2/1

図 2.7.3.3-1　Kaplan-Meier 法による有効性主要評価項目の累積イベント発現率（ITT 解析対象集団）（試験 11702-PE、試験 11702-DVT 及び両試験の統合解析）（続き）

次に、国外第Ⅲ相試験（11702-DVT 及び 11702-PE 試験）の有効性主要評価項目について、リバーロキサバンの用法・用量の変更前（最初の 3 週間まで）と変更後（最初の 3 週間以降）に分けて解析を行った。

試験 11702-DVT の ITT 解析対象集団における用法・用量の変更前後での有効性主要評価項目のイベント発現頻度を表 2.7.3.3-18に示す。予定投与期間終了時までの有効性主要評価項目のイベント発現頻度は、リバーロキサバン群では 2.1%（36/1,731 例）、エノキサパリン／VKA 群では 3.0%（51/1,718 例）であった（5.3.5.1.1　MRR-00292/Table 14.2/113）。Kaplan-Meier 法による有効性主要評価項目の最初の 3 週間（第 21 日）までの累積イベント発現率の推定値は、リバーロキサバン群では 1.2%(95%信頼区間：0.7～1.7)、エノキサパリン／VKA 群では 1.7%(95%信頼区間：1.1～2.4)であった（5.3.5.1.1　MRR-00292/Table 14.2/146）。一方、Kaplan-Meier 法による有効性主要評価項目の最初の 3 週間以降の 3、6 又は 12 ヵ月（それぞれ第 98 日、第 185 日、第 359 日）までの累積イベント発現率は、リバーロキサバン群で、それぞれ 0.7%（95%信頼区間：0.3～1.0）、0.9%（95%信頼区間：0.4～1.3）、1.2%（95%信頼区間：0.4～1.9）で、エノキサパリン／VKA 群では、0.9%（95%信頼区間：0.5～1.4）、1.4%（95%信頼区間：0.8～2.0）、1.6%（95%信頼区間：0.9～2.4）であった（5.3.5.1.26 Additional_5/ Table /1、_最初の 3 週間以降の Kaplan-Meier 曲線、図 2.7.3.3-2）。更に、最初の 3 週間以降から予定投与終了までのイベント発現頻度の層別 Cox 比例ハザードモデルによるハザード比は 0.641（95%信頼区間：0.3～1.2）であった（5.3.5.1.23 Additional_2/ DEFF1033Aa）。有効性主要評価項目の累積イベント発現率について、最初の 21 日間までの両群の 95%信頼区間は重なっていた。また、最初の 3 週間以降の 2 群間の累積イベント発現率のハザード比は 95%信頼区間が 1.0 を含む結果が示された。

試験 11702-PE の ITT 解析対象集団における、用法・用量の変更前後での有効性主要評価項目のイベント発現頻度を表 2.7.3.3-19に示す。予定投与期間終了時までの有効性主要評価項目のイベント発現頻度は、リバーロキサバン群で 2.1%（50/2,419 例）、エノキサパリン／VKA 群は 1.8%（44/2,413 例）であった（5.3.5.1.2　A53042/Table 14.2/128）。Kaplan-Meier 法による有効性主要評価項目の最初の 3 週間まで（第 21 日）の累積イベント発現率の推定値は、リバーロキサバン群では 0.7%(95%信頼区間：0.4～1.1)、エノキサパリン／VKA 群では 0.9%(95%信頼区間：0.5～1.3)であった(5.3.5.1.2　A53042/Table 14.2/167）。一方、Kaplan-Meier 法による有効性主要評価項目の最初の 3 週間以降の 3、6 又は 12 ヵ月の累積イベント発現率は、リバーロキサバン群で、それぞれ 0.8%（95%信頼区間：0.4～1.2）、1.2%（95%信頼区間：0.7～1.6）、1.8%（95%信頼区間：1.1～2.6）で、エノキサパリン／VKA 群では、0.7%（95%信頼区間：0.4～1.1）、1.0%（95%信頼区間：0.6～1.4）、1.1%（95%信頼区間：0.6～1.6）であった（5.3.5.1.27 Additional_6/ Table /1、_最初の 3 週間以降の Kaplan-Meier 曲線、図 2.7.3.3-3）。更に、最初の 3 週間以降から予定投与終了までのイベント発現頻度の層別 Cox 比例ハザードモデルによるハザード比は 1.374（95%信頼区間：0.8～2.3）であった(5.3.5.1.24 Additional_3/ DEFF1033Ba)。有効性主要評価項目の累積イベント発現率について、最初の 3 週間までの両群の 95%信頼区間は重なっていた。また、最初の 3 週間以降の 2 群間の累積イベント発現率のハザード比は 95%信頼区間が 1.0 を含む結果が示された。

以上のとおり、試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE の有効性主要評価項目の累積イベント発現率について用法・用量の変更の前後で分けて検討した結果、いずれの期間においても、累積イベントの発現についてリバーロキサバン群とエノキサパリン／VKA 群との間に統計的に有意な差は認められなかった。

表 2.7.3.3-18　投与期間別の有効性評価項目の発現頻度（試験 11702-DVT、ITT 解析対象集団）

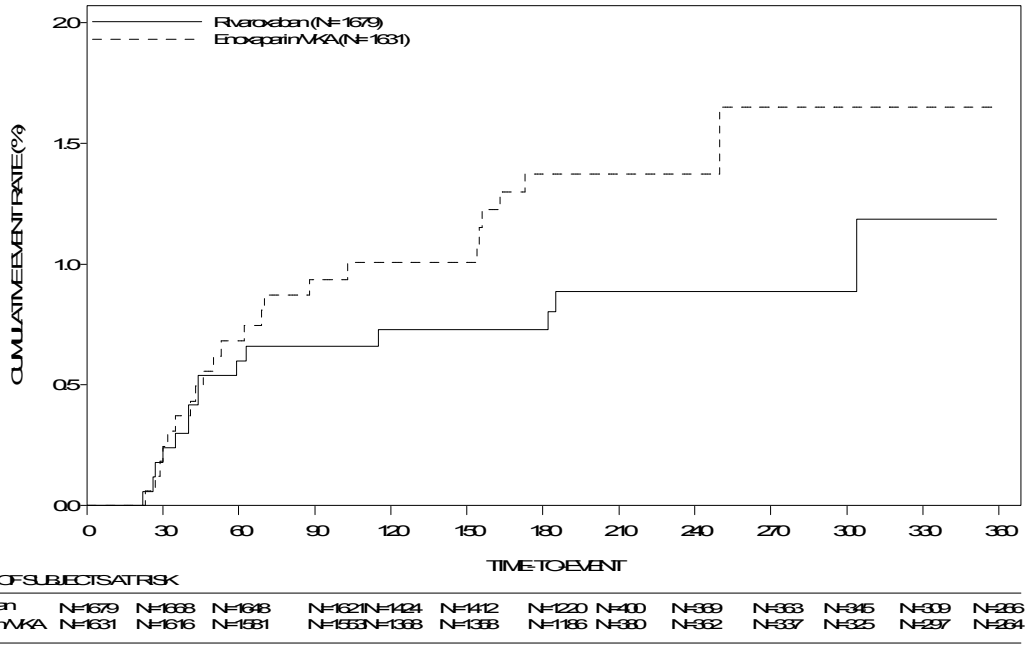
評価項目/構成要素	リバーロキサバン		エノキサパリン／VKA	
	最初の 3 週間まで N＝1,731（100%）	最初の 3 週間以降 N＝1,679（100%）	最初の 3 週間まで N＝1,718（100%）	最初の 3 週間以降 N＝1,631（100%）
有効性主要評価項目（事前に規定）	21（ 1.2%）	15（ 0.9%）	29（ 1.7%）	22（ 1.3%）
死亡（PE）	0	1（<0.1%）	0	0
死亡（PE の可能性を否定できない）	1（<0.1%）	2（ 0.1%）	2（ 0.1%）	4（ 0.2%）
症候性 PE 及び DVT	0	1（<0.1%）	0	0
症候性 PE のみ	14（ 0.8%）	6（ 0.4%）	13（ 0.8%）	5（ 0.3%）
症候性 DVT のみ	6（ 0.3%）	8（ 0.5%）	14（ 0.8%）	14（ 0.9%）

ITT：intention-to-treat、DVT：深部静脈血栓症、PE：肺塞栓症

発現頻度：割り付けから治験薬投与終了までにイベントが報告された例数/各群の例数、同一症例に複数のイベントが発現した場合、該当症例はいくつかの構成要素で数えられ、構成要素の合計と複合エンドポイントが合わないことがある。

引用元：5.3.5.1.22 Additional_1/ Table/1

Graphic: Kaplan-Meier Cumulative Rate of the Primary efficacy outcome
Timepoint: Event or censoring up to the intended treatment duration
Population: Intent to treat



算出時点：最初の 3 週間以降からイベント発現又は予定投与期間終了まで
引用元：5.3.5.1.26 Additional_5/ Figure/1

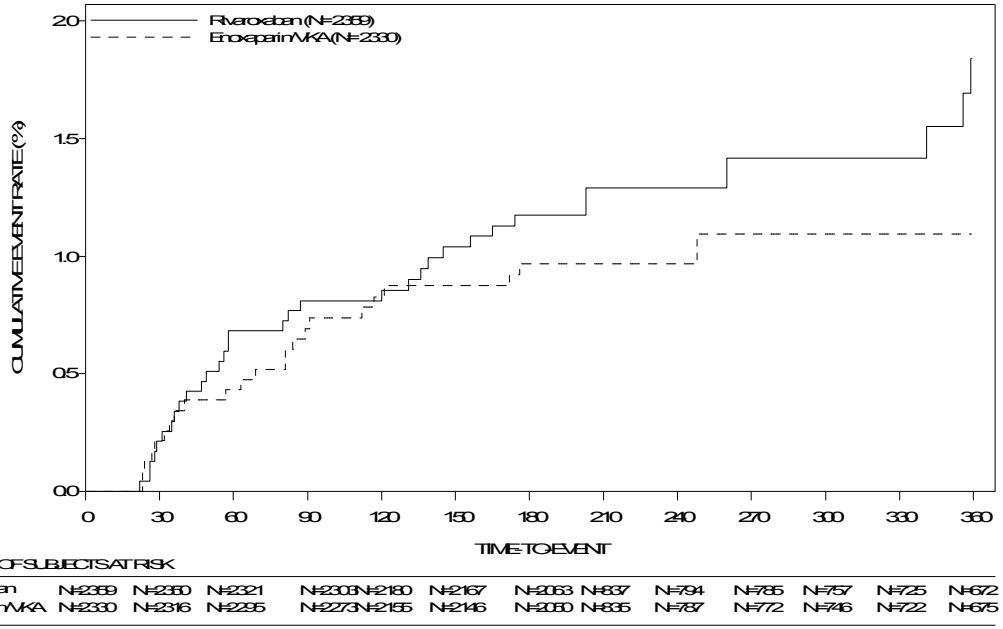
図 2.7.3.3-2 最初の 3 週間以降からイベント発現又は投与予定期間終了までにおける Kaplan-Meier 法による有効性主要評価項目の累積イベント発現率（試験 11702-DVT、ITT 解析対象集団）

表 2.7.3.3-19　投与期間別の有効性評価項目の発現頻度（試験 11702-PE、ITT 解析対象集団）

評価項目/構成要素	リバーロキサバン		エノキサパリン／VKA	
	最初の 3 週間まで N＝2,419（100%）	最初の 3 週間以降 N＝2,359（100%）	最初の 3 週間まで N＝2,413（100%）	最初の 3 週間以降 N＝2,330（100%）
有効性主要評価項目（事前に規定）	18　(0.7%)	32　(1.4%)	21　(0.9%)	23　(1.0%)
死亡（PE）	1（<0.1%）	2（<0.1%）	1（<0.1%）	0
死亡（PE の可能性を否定できない）	1（<0.1%）	7　(0.3%)	5　(0.2%)	1（<0.1%）
症候性 PE 及び DVT	0	0	2（<0.1%）	0
症候性 PE のみ	11　(0.5%)	12　(0.5%)	6　(0.2%)	14　(0.6%)
症候性 DVT のみ	5　(0.2%)	13　(0.6%)	8　(0.3%)	9　(0.4%)

DVT：深部静脈血栓症、ITT：intention-to-treat、PE：肺塞栓症、VKA：ビタミン K 拮抗薬
発現頻度：割り付けから治験薬投与終了までにイベントが報告された例数／各群の例数、同一症例に複数のイベントが発現した場合、該当症例はいくつかの構成要素で数えられ、構成要素の合計と複合エンドポイントが合わないことがある。
引用元：5.3.5.1.22 Additional_1/ Table/2

Graphic: Kaplan-Meier Cumulative Rate of the Primary efficacy outcome
Timepoint: Event or censoring up to the intended treatment duration
Population: Intent to treat



NUMBER OF SUBJECTS AT RISK

Rivaroxaban	N=2359	N=2350	N=2321	N=2303	N=2180	N=2167	N=2063	N=837	N=794	N=785	N=757	N=725	N=672
Enoxaparin/VKA	N=2330	N=2316	N=2295	N=2273	N=2155	N=2146	N=2050	N=835	N=787	N=772	N=746	N=722	N=675

算出時点：最初の 3 週間以降からイベント発現又は予定投与期間終了まで
引用元：5.3.5.1.27 Additional_6/ Figure/1

図 2.7.3.3-3 最初の 3 週間以降からイベント発現又は投与予定期間終了までによる Kaplan-Meier 法による有効性主要評価項目の累積イベント発現率（試験 11702-PE、ITT 解析対象集団）

国内第Ⅲ相試験については、発現したイベント数が少なかったために、累積イベント発現率の結果は本項に示さなかった。

2.7.3.3.2.1.2 フォローアップ期間

国外第Ⅲ相試験

実投与期間にかかわらず、治験薬投与期間に引き続き 30 日間のフォローアップ期間を設けた。

試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析において、投与終了後 2 日目から 30 日目までの期間の有効性主要評価項目の発現頻度は、リバーロキサバン群で 0.9%（32/3,636 例）、エノキサパリン／VKA 群で 0.6%（22/3,609 例）であった（5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.2/108）。

投与終了後 3 日目から 30 日目までにおける事後解析を実施した。この解析における有効性主要評価項目の発現頻度は、リバーロキサバン群で 0.9%（31/3,636 例）、エノキサパリン／VKA 群で 0.6%（22/3,609 例）であった（表 2.7.3.3-20）。

リバーロキサバン群において、投与終了後 2 日目からの解析では、投与終了後 3 日目からの解析に比べて症候性 PE が 1 件多く発現したが、結果の解釈に意味のある影響は認められなかった。

表 2.7.3.3-20 投与終了後 3 日目から 30 日目までの期間における有効性評価項目及び構成要素の発現頻度（試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析、ITT 解析対象集団、事後解析）

評価項目 構成要素	リバーロキサバン	エノキサパリン／VKA
有効性主要評価項目	31/3636 (0.9%)	22/3609 (0.6%)
死亡（PE）	2/3636 (<0.1%)	0/3609
死亡（PE の可能性が除外できない）	1/3636 (<0.1%)	2/3609 (<0.1%)
症候性 PE 及び DVT	2/3636 (<0.1%)	0/3609
症候性 PE のみ	15/3636 (0.4%)	13/3609 (0.4%)
症候性 DVT のみ	13/3636 (0.4%)	7/3609 (0.2%)
有効性主要評価項目から死亡（PE の可能性が否定できない）を除いた複合エンドポイント	31/3636 (0.9%)	20/3609 (0.6%)
死亡（PE）	2/3636 (<0.1%)	0/3609
症候性 PE 及び DVT	2/3636 (<0.1%)	0/3609
症候性 PE のみ	15/3636 (0.4%)	13/3609 (0.4%)
症候性 DVT のみ	13/3636 (0.4%)	7/3609 (0.2%)

発現頻度＝イベント発現例件数/発現する可能性がある例数
イベント発現例数＝投与終了後 3 日目から投与終了後 30 日目までにイベントが発現した被験者数
発現する可能性がある例数＝該当集団の被験者数
フォローアップ期間に移行した被験者：治験責任（分担）医師が、フォローアップ期間に入った旨を CRF 入力した者か、投与終了後 3 日目から 30 日目に複合エンドポイントの構成イベントの発現を判定されたもの
引用元：5.3.5.3.8 PH-36763/ Table 1/5

国内第Ⅲ相試験

試験 14568 において、フォローアップ期間に症候性 DVT の発現はリバーロキサバン 15／15 群で 1 例に認められた。試験 15960 ではいずれの群でも認められなかった（5.3.5.1.20 PH-37602/ Table 14.2/55、5.3.5.1.21 PH-37586/ Table 14.2/55）。

2.7.3.3.2.2　有効性の副次的評価項目及びその他の有効性評価項目

国外第Ⅲ相試験

1）副次的評価項目

有効性の副次的評価項目に関して、正式な検定を規定しなかったため、有効性の副次的評価項目の投与群間の比較に関し、名目上の p 値を記述的に示した。1 人の被験者に 2 種類以上の構成要素イベントが発現した場合、その被験者はそれぞれの構成要素イベントの対象として集計された。したがって、各構成要素の被験者数の合計と複合エンドポイントの被験者数が一致しない場合がある。有効性の副次的評価項目である以下の 3 項目の結果を表 2.7.3.3-21に示す。

有効性の副次的評価項目の一つである、症候性 VTE〔「症候性 DVT」又は「症候性 PE（非致死的）」〕又は全死亡の複合エンドポイントのリバーロキサバン群における発現頻度は、試験 11702-PE、試験 11702-DVT 及び両試験の統合解析において同様（4.0%）であった。一方、エノキサパリン／VKA 群においては、試験 11702-PE（3.4%）と試験 11702-DVT（5.1%）で異なり、統合解析では 4.1%であった。Cox 比例ハザードモデルによるリバーロキサバンのエノキサパリン／VKA に対するハザード比は、試験 11702-PE においては 1 を上回っていた（1.156、95%信頼区間：0.862～1.552、p＝0.3333）。試験 11702-DVT 及び統合解析においては、ハザード比は 1 を下回っていた〔試験 11702-DVT（0.722、95%信頼区間：0.526～0.991、p＝0.0436）、統合解析（0.930、95%信頼区間：0.751～1.153、p＝0.5086）〕。

総合有用性評価指標 - 1 の評価項目は、有効性主要評価項目又は「重大な出血事象」の複合エンドポイントであった。リバーロキサバン群では、総合有用性評価指標 - 1 の発現頻度は、試験 11702-PE（3.4%）のほうが試験 11702-DVT（2.9%）よりも数値的に高かった。統合解析では、発現頻度は 3.2%であった。エノキサパリン／VKA 群では、総合有用性評価指標 - 1 の発現頻度は、試験 11702-PE（4.0%）と試験 11702-DVT（4.2%）で同程度であった。リバーロキサバンのエノキサパリン／VKA に対するハザード比は、いずれの試験においても 1 を下回っていた〔試験 11702-PE（ハザード比 0.849、95%信頼区間：0.633～1.139、p＝0.2752）、試験 11702-DVT（ハザード比 0.667、95%信頼区間：0.466～0.954、p＝0.0265）、統合解析（ハザード比 0.771、95%信頼区間：0.614～0.967、p＝0.0244）〕。

総合有用性評価指標 - 2 の評価項目（事後解析）は、有効性主要評価項目、「重大な出血事象」、心血管死、心筋梗塞、虚血性脳卒中又は非中枢神経系塞栓症の複合エンドポイントであった。リバーロキサバン群における総合有用性評価指標 - 2 の発現頻度は、試験 11702-PE（4.5%）のほうが試験 11702-DVT（3.6%）よりも数値的に高く、統合解析で発現頻度は 4.1%であった。エノキサパリン／VKA 群における総合有用性評価指標 - 2 の発現頻度は、試験 11702-PE（4.8%）と試験 11702-DVT（4.7%）で同程度であり、統合解析では 4.7%であった。リバーロキサバンのエノキサパリン／VKA に対するハザード比は、いずれの試験においても 1 を下回っていた〔試験 11702-PE（ハザード比 0.940、95%信頼区間：0.724～1.221）、試験 11702-DVT（ハザード比 0.727、95%信頼区間：0.522～1.013）、統合解析（ハザード比 0.853、95%信頼区間：0.695～1.047）〕。

表 2.7.3.3-21 有効性評価項目の結果の要約（試験 11702-PE、試験 11702-DVT 及び両試験の統合解析、ITT 解析対象集団）

項目 **試験**	発現頻度		Cox 比例ハザードモデル[a]によるリバーロキサバンのエノキサパリン/VKA に対するハザード比	95%信頼区間
	リバーロキサバン	エノキサパリン／VKA		
有効性の主要評価項目（事前に規定）				
試験 11702-PE	50/2419 (2.1%)	44/2413 (1.8%)	1.123 (p=0.0026) [b] (p=0.5737) [c]	0.749-1.684
試験 11702-DVT	36/1731 (2.1%)	51/1718 (3.0%)	0.680 (p<0.0001) [b] (p=0.0764) [c]	0.443-1.042
統合解析	86/4150 (2.1%)	95/4131 (2.3%)	0.886 (p<0.0001) [b] (p=0.4143) [c]	0.661-1.186
有効性の主要評価項目（客観的な検査所見により確定されたイベントのみ）[d]				
試験 11702-PE	46/2419 (1.9%)	41/2413 (1.7%)	1.108 (p=0.0030) [b] (p=0.6321) [c]	0.728-1.688
試験 11702-DVT	*有効性主要評価項目と同じ（全イベントは客観的な検査所見により確定された）*			
統合解析	82/4150 (2.0%)	92/4131 (2.2%)	0.871 (p<0.0001) [b] (p=0.3628) [c]	0.647-1.173
有効性の副次的評価項目				
症候性 VTE〔「症候性 DVT」又は「症候性 PE（非致死的）」〕又は全死亡の複合エンドポイント（事前に規定）				
試験 11702-PE	97/2419 (4.0%)	82/2413 (3.4%)	1.156 (p=0.3333) [e]	0.862-1.552
試験 11702-DVT	69/1731 (4.0%)	87/1718 (5.1%)	0.722 (p=0.0436) [e]	0.526-0.991
統合解析	166/4150 (4.0%)	169/4131 (4.1%)	0.930 (p=0.5086) [e]	0.751-1.153
総合有用性評価指標－1：有効性主要評価項目又は「重大な出血事象」の複合エンドポイント（事前に規定）				
試験 11702-PE	83/2419 (3.4%)	96/2413 (4.0%)	0.849 (p=0.2752) [e]	0.633-1.139
試験 11702-DVT	51/1731 (2.9%)	73/1718 (4.2%)	0.667 (p=0.0265) [e]	0.466-0.954
統合解析	134/4150 (3.2%)	169/4131 (4.1%)	0.771 (p=0.0244) [e]	0.614-0.967
総合有用性評価指標－2：有効性主要評価項目、「重大な出血事象」、心血管死、心筋梗塞、虚血性脳卒中又は非中枢神経系塞栓症の複合エンドポイント（事後解析）				
試験 11702-PE	110/2419 (4.5%)	115/2413 (4.8%)	0.940 (p=0.6430) [e]	0.724-1.221
試験 11702-DVT	62/1731 (3.6%)	81/1718 (4.7%)	0.727 (p=0.0594) [e]	0.522-1.013
統合解析	172/4150 (4.1%)	196/4131 (4.7%)	0.853 (p=0.1275) [e]	0.695-1.047

ITT：intention-to-treat、VKA：ビタミン K 拮抗薬
有効性主要評価項目を除き、各 p 値と信頼区間を示した。
a 統合解析においては p 値とハザード比の推定値は、予定投与期間及び index イベントで層別しベースライン時の活動性悪性腫瘍の有無で調整した

b 非劣性に関するｐ値（片側）
c 優越性に関するｐ値（両側）
d 有効性主要評価項目のイベント発現を抗血栓療法の変化のみで確定された被験者は除く
e 名目上のｐ値、多重性の調整は行わなかった
引用元：5.3.5.1.2 A53042/Table 14.2/128、Table 14.2/361、Table 14.2/363、Table 14.2/364、Table 14.2/365、Table 14.2/366、5.3.5.1.1 MRR-00292/Table 14.2/113、Table 14.2/243、Table 14.2/245、Table 14.2/246、Table 14.2/247、5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.2/90、Table 14.2/282、Table 14.2/283、Table 14.2/286、Table 14.2/287、Table 14.2/288

各投与群における有効性評価項目の各構成要素に関しては、試験 11702-PE と試験 11702-DVT の発現頻度のパターンは、以下の項目を除いてほぼ同様であった（表 2.7.3.3-22）。

- リバーロキサバン群における心血管死（有効性副次的評価項目及び総合有用性評価指標-2 の構成要素）の発現頻度は、試験 11702-PE で 0.4%（10/2,419 例）、試験 11702-DVT で 0.1%（2/1,731 例）であったのに対し、エノキサパリン／VKA 群においては試験間に明らかな差は認められなかった〔試験 11702-PE：0.1%（3/2,413 例）、試験 11702-DVT：0.2%（4/1,718 例）〕。

- エノキサパリン／VKA 群における症候性 DVT のみ（有効性評価項目の構成要素）の発現頻度は、試験 11702-PE〔0.7%（17/2,413 例）〕のほうが試験 11702-DVT〔1.6%（28/1,718 例）〕より数値的に低かったのに対し、リバーロキサバン群においては試験間に明らかな差は認められなかった〔試験 11702-PE：0.7%（18/2,419 例）、試験 11702-DVT：0.8%（14/1,731 例）〕。

- リバーロキサバン群における「重大な出血事象」（総合有用性評価指標－1 及び－2 の構成要素）の発現頻度は、試験 11702-PE で 1.4%（33/2,419 例）、試験 11702-DVT で 0.9%（15/1,731 例）であった。エノキサパリン／VKA 群では、試験 11702-PE〔2.4%（57/2,413 例）〕と試験 11702-DVT〔1.3%（23/1,718 例）〕の数値的な差がリバーロキサバン群より大きかった。

- リバーロキサバン群における虚血性脳卒中（総合有用性評価指標－2 の構成要素）の発現頻度は、試験 11702-PE で 0.5%（11/2,419 例）、試験 11702-DVT で 0.2%（3/1,731 例）であったのに対し、エノキサパリン／VKA 群においては試験間に明らかな差は認められなかった〔試験 11702-PE：0.3%（7/2,413 例）、試験 11702-DVT：0.3%（5/1,718 例）〕。

表 2.7.3.3-22　有効性評価項目の構成要素に関する結果の要約（試験 11702-PE、試験 11702-DVT 及び両試験の統合解析）

ITT 解析対象集団	試験 11702-PE		試験 11702-DVT		統合解析	
評価項目	リバーロキサバン	エノキサパリン／VKA	リバーロキサバン	エノキサパリン／VKA	リバーロキサバン	エノキサパリン／VKA
構成要素	(N=2419)	(N=2413)	(N=1731)	(N=1718)	(N=4150)	(N=4131)
有効性の主要評価項目						
死亡（PE）	3 (0.1%)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	4 (<0.1%)	1 (<0.1%)
死亡（PE の可能性が否定できない）	8 (0.3%)	6 (0.2%)	3 (0.2%)	6 (0.3%)	11 (0.3%)	12 (0.3%)
症候性 PE 及び DVT	0	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
症候性 PE のみ	23 (1.0%)	20 (0.8%)	20 (1.2%)	18 (1.0%)	43 (1.0%)	38 (0.9%)
症候性 DVT のみ	18 (0.7%)	17 (0.7%)	14 (0.8%)	28 (1.6%)	32 (0.8%)	45 (1.1%)
有効性の主要評価項目（抗血栓療法の変化のみで確定されたイベントを除く）						
死亡（PE）	3 (0.1%)	1 (<0.1%)	有効性主要評価項目の構成要素と同じ（全イベントは客観的な検査所見により確定された）		4 (<0.1%)	1 (<0.1%)
死亡（PE の可能性が否定できない）	8 (0.3%)	6 (0.2%)			11 (0.3%)	12 (0.3%)
症候性 PE 及び DVT	0	2 (<0.1%)			1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
症候性 PE のみ	18 (0.7%)	17 (0.7%)			38 (0.9%)	35 (0.8%)
症候性 DVT のみ	18 (0.7%)	17 (0.7%)			32 (0.8%)	45 (1.1%)
症候性 VTE〔「症候性 DVT」又は「症候性 PE（非致死的）」〕又は全死亡の複合エンドポイント（事前に規定）						
死亡（PE）	3 (0.1%)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	4 (<0.1%)	1 (<0.1%)
死亡（PE の可能性が否定できない）	8 (0.3%)	6 (0.2%)	3 (0.2%)	6 (0.3%)	11 (0.3%)	12 (0.3%)
死亡（出血）	5 (0.2%)	4 (0.2%)	1 (<0.1%)	5 (0.3%)	6 (0.1%)	9 (0.2%)
死亡（心血管系）	10 (0.4%)	3 (0.1%)	2 (0.1%)	4 (0.2%)	12 (0.3%)	7 (0.2%)
死亡（その他）	32 (1.3%)	36 (1.5%)	31 (1.8%)	34 (2.0%)	63 (1.5%)	70 (1.7%)
症候性 PE 及び DVT	0	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
症候性 PE のみ	23 (1.0%)	20 (0.8%)	20 (1.2%)	18 (1.0%)	43 (1.0%)	38 (0.9%)
症候性 DVT のみ	18 (0.7%)	17 (0.7%)	14 (0.8%)	28 (1.6%)	32 (0.8%)	45 (1.1%)

表 2.7.3.3-22　有効性評価項目の構成要素に関する結果の要約（試験 11702-PE、試験 11702-DVT 及び両試験の統合解析）（続き）

ITT 解析対象集団	試験 11702-PE		試験 11702-DVT		統合解析	
評価項目	リバーロキサバン	エノキサパリン／VKA	リバーロキサバン	エノキサパリン／VKA	リバーロキサバン	エノキサパリン／VKA
構成要素	(N=2419)	(N=2413)	(N=1731)	(N=1718)	(N=4150)	(N=4131)
総合有用性評価指標-1：有効性主要評価項目又は「重大な出血事象」の複合エンドポイント（事前に規定）						
死亡（PE）	3（ 0.1%）	1（<0.1%）	1（<0.1%）	0	4（ <0.1%）	1（<0.1%）
死亡（PE の可能性が否定できない）	8（ 0.3%）	6（ 0.2%）	3（ 0.2%）	6（ 0.3%）	11（ 0.3%）	12（ 0.3%）
症候性 PE 及び DVT	0	2（<0.1%）	1（<0.1%）	0	1（ <0.1%）	2（<0.1%）
症候性 PE のみ	23（ 1.0%）	20（ 0.8%）	20（ 1.2%）	18（ 1.0%）	43（ 1.0%）	38（ 0.9%）
症候性 DVT のみ	18（ 0.7%）	17（ 0.7%）	14（ 0.8%）	28（ 1.6%）	32（ 0.8%）	45（ 1.1%）
重大な出血事象	33（ 1.4%）	57（ 2.4%）	15（ 0.9%）	23（ 1.3%）	48（ 1.2%）	80（ 1.9%）
総合有用性評価指標-2：有効性主要評価項目、「重大な出血事象」、心血管死、心筋梗塞、虚血性脳卒中又は非中枢神経系塞栓症の複合エンドポイント（事後解析）						
死亡（PE）	3（ 0.1%）	1（<0.1%）	1（<0.1%）	0	4（<0.1%）	1（<0.1%）
死亡（PE の可能性が否定できない）	8（ 0.3%）	6（ 0.2%）	3（ 0.2%）	6（ 0.3%）	11（ 0.3%）	12（ 0.3%）
死亡（心血管系）	10（ 0.4%）	3（ 0.1%）	2（ 0.1%）	4（ 0.2%）	12（ 0.3%）	7（ 0.2%）
症候性 PE 及び DVT	0	2（<0.1%）	1（<0.1%）	0	1（<0.1%）	2（<0.1%）
症候性 PE のみ	23（ 1.0%）	20（ 0.8%）	20（ 1.2%）	18（ 1.0%）	43（ 1.0%）	38（ 0.9%）
症候性 DVT のみ	18（ 0.7%）	17（ 0.7%）	14（ 0.8%）	28（ 1.6%）	32（ 0.8%）	45（ 1.1%）
重大な出血事象	33（ 1.4%）	57（ 2.4%）	15（ 0.9%）	23（ 1.3%）	48（ 1.2%）	80（ 1.9%）
STEMI	5（ 0.2%）	2（<0.1%）	1（<0.1%）	0	6（ 0.1%）	2（<0.1%）
NSTEMI	2（<0.1%）	11（ 0.5%）	5（ 0.3%）	1（<0.1%）	7（ 0.2%）	12（ 0.3%）
虚血性脳卒中	11（ 0.5%）	7（ 0.3%）	3（ 0.2%）	5（ 0.3%）	14（ 0.3%）	12（ 0.3%）
非中枢神経系塞栓症	6（ 0.2%）	3（ 0.1%）	2（ 0.1%）	2（ 0.1%）	8（ 0.2%）	5（ 0.1%）

DVT：深部静脈血栓症、PE：肺塞栓症、(N)STEMI：（非）ST 上昇型心筋梗塞、VKA：ビタミン K 拮抗薬
発現頻度＝無作為割付から予定投与期間終了までにイベント発現が報告された被験者数/ITT 解析対象集団の被験者数。同じ被験者に複数回のイベントが発現した場合、被験者は複数の構成要素の対象として計算され、各構成要素の合計と複合エンドポイントの合計が一致しない場合がある。
引用元：5.3.5.1.2 A53042/Table 14.2/128、5.3.5.1.1 MRR-00292/Table 14.2/113、5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.2/90

2）血栓退縮効果

試験 11702-PE の用量確認解析において、第 26 日までの肺血流スキャンによる血栓退縮効果に関する成績を表 2.7.3.3-23に示す。

肺血流スキャンによる血栓退縮効果の判定で「改善」であった被験者の割合は、リバーロキサバン群で 86.6%、エノキサパリン／VKA 群で 85.7%であり、投与群間で同程度であった。

表 2.7.3.3-23　第 26 日までの肺血流スキャンによる血栓退縮効果（試験 11702-PE、用量確認解析に適格であった全被験者）

	リバーロキサバン	エノキサパリン／VKA
被験者数	179 (100.0%)	175 (100.0%)
肺血流スキャンによる判定		
改善	155 (86.6%)	150 (85.7%)
変化なし	22 (12.3%)	24 (13.7%)
悪化	2 (1.1%)	0 (0.0%)
規定期間外	0 (0.0%)	1 (0.6%)

引用元：5.3.5.1.2 A53042/Table 16.1.9-35

国内第Ⅲ相試験

1）副次的評価項目

有効性の副次的評価項目は、治験薬投与開始 21 日後の「血栓退縮効果」、治験薬予定投与終了時の「無症候性の血栓像の悪化」、及び治験薬予定投与期間中の「症候性 VTE」又は「無症候性の血栓像の悪化」の複合エンドポイントであった。

試験 14568、試験 15960 及び両試験の統合解析における副次的評価項目の結果を表 2.7.3.3-24に示す。

ITT for secondary efficacy 解析対象集団において、治験薬投与開始 21 日後の「血栓退縮効果」で「改善」を示した被験者の割合はいずれの群でも高く、試験 14568 のリバーロキサバン 10／15 群で 78.9%、統合解析ではリバーロキサバン 15／15 併合群で 87.2%及び UFH／ワルファリン併合群で 89.5%であった。そのうち「正常化」であった被験者の割合は、それぞれ 21.1%、21.3%及び 10.5%であった。治験薬予定投与終了時の「無症候性の血栓像の悪化」において、「悪化」であった被験者は、試験 15960 の UFH／ワルファリン群に認められた 1 例のみであった。「改善」であった被験者は、リバーロキサバン 10／15 群で 100.0%であり、統合解析ではリバーロキサバン 15／15 併合群で 95.7%及び UFH／ワルファリン併合群で 89.5%であった。そのうち「正常化」であった被験者の割合は、それぞれ 52.6%、53.2%及び 26.3%であった。治験薬予定投与期間中の「症候性 VTE」又は「無症候性の血栓像の悪化」の複合エンドポイントが認められた被験者数は、UFH／ワルファリン併合群の 1 例のみであった。試験 14568 及び試験 15960 の各投与群において、大部分の被験者が、治験薬投与開始 21 日後の「血栓退縮効果」及び治験薬予定投与終了時の「無症候性の血栓像の悪化」で「改善」を示し、治験薬予定投与期間中の「症候性 VTE」又は「無症候性の血栓像の悪化」の複合エンドポイントも大部分の被験者で認められなかった。

ITT 解析対象集団においても、同様の結果が得られた。

表 2.7.3.3-24　有効性の副次的評価項目の要約（試験 14568、試験 15960 及び両試験の統合解析）

	試験 14568			試験 15960		統合解析		
ITT for secondary efficacy 解析対象集団	リバーロキサバン 10/15	リバーロキサバン 15/15	UFH／ワルファリン	リバーロキサバン	UFH／ワルファリン	リバーロキサバン 15/15 併合	リバーロキサバン全用量併合	UFH／ワルファリン併合
治験薬投与開始 21 日後の「血栓退縮効果」								
全被験者数	19 (100.0%)	20 (100.0%)	12 (100.0%)	27 (100.0%)	7 (100.0%)	47 (100.0%)	66 (100.0%)	19 (100.0%)
スキャン未実施又は評価不能	0	0	0	0	0	0	0	0
評価可能な被験者数	19 (100.0%)	20 (100.0%)	12 (100.0%)	27 (100.0%)	7 (100.0%)	47 (100.0%)	66 (100.0%)	19 (100.0%)
改善（正常化を含む）	15 (78.9%)	15 (75.0%)	10 (83.3%)	26 (96.3%)	7 (100.0%)	41 (87.2%)	56 (84.8%)	17 (89.5%)
正常化	4 (21.1%)	6 (30.0%)	2 (16.7%)	4 (14.8%)	0	10 (21.3%)	14 (21.2%)	2 (10.5%)
変化なし	3 (15.8%)	5 (25.0%)	2 (16.7%)	0	0	5 (10.6%)	8 (12.1%)	2 (10.5%)
悪化	1 (5.3%)	0	0	1 (3.7%)	0	1 (2.1%)	2 (3.0%)	0
無症候性の血栓像の悪化	1 (5.3%)	0	0	1 (3.7%)	0	1 (2.1%)	2 (3.0%)	0
症候性 VTE	0	0	0	0	0	0	0	0
治験薬予定投与終了時の「無症候性の血栓像の悪化」								
3 週間後まで症候性 VTE の発現が認められなかった被験者数	19 (100.0%)	20 (100.0%)	12 (100.0%)	27 (100.0%)	7 (100.0%)	47 (100.0%)	66 (100.0%)	19 (100.0%)
スキャン未実施又は評価不能	0	0	0	0	0	0	0	0
評価可能な被験者数	19 (100.0%)	20 (100.0%)	12 (100.0%)	27 (100.0%)	7 (100.0%)	47 (100.0%)	66 (100.0%)	19 (100.0%)
改善（正常化を含む）	19 (100.0%)	18 (90.0%)	11 (91.7%)	27 (100.0%)	6 (85.7%)	45 (95.7%)	64 (97.0%)	17 (89.5%)
正常化	10 (52.6%)	10 (50.0%)	4 (33.3%)	15 (55.6%)	1 (14.3%)	25 (53.2%)	35 (53.0%)	5 (26.3%)
変化なし	0	2 (10.0%)	1 (8.3%)	0	0	2 (4.3%)	2 (3.0%)	1 (5.3%)
悪化	0	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	1 (5.3%)
無症候性の血栓像の悪化	0	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	1 (5.3%)
3 週目のスキャン以降の症候性 VTE	0	0	0	0	0	0	0	0
治験薬予定投与期間中の「症候性 VTE」又は「無症候性の血栓像の悪化」の複合エンドポイント								
全被験者数	19 (100.0%)	20 (100.0%)	12 (100.0%)	27 (100.0%)	7 (100.0%)	47 (100.0%)	66 (100.0%)	19 (100.0%)
症候性 VTE の発現なし／終了時のスキャン未実施の被験者	0	0	0	0	0	0	0	0
評価可能な被験者数	19 (100.0%)	20 (100.0%)	12 (100.0%)	27 (100.0%)	7 (100.0%)	47 (100.0%)	66 (100.0%)	19 (100.0%)
なし	19 (100.0%)	20 (100.0%)	12 (100.0%)	27 (100.0%)	6 (85.7%)	47 (100.0%)	66 (100.0%)	18 (94.7%)
あり	0	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	1 (5.3%)

表 2.7.3.3-24　有効性の副次的評価項目の要約（試験 14568、試験 15960 及び両試験の統合解析）（続き）

	試験 14568			試験 15960		統合解析		
ITT 解析対象集団	リバーロキサバン 10/15	リバーロキサバン 15/15	UFH／ワルファリン	リバーロキサバン	UFH／ワルファリン	リバーロキサバン 15/15 併合	リバーロキサバン全用量併合	UFH／ワルファリン併合
治験薬投与開始 21 日後の「血栓退縮効果」								
全被験者数	23 (100.0%)	25 (100.0%)	12 (100.0%)	30 (100.0%)	7 (100.0%)	55 (100.0%)	78 (100.0%)	19 (100.0%)
スキャン未実施又は評価不能	1 (4.3%)	1 (4.0%)	0	2 (6.7%)	0	3 (5.5%)	4 (5.1%)	0
評価可能な被験者数	22 (100.0%)	24 (100.0%)	12 (100.0%)	28 (100.0%)	7 (100.0%)	52 (100.0%)	74 (100.0%)	19 (100.0%)
改善（正常化を含む）	17 (77.3%)	18 (75.0%)	10 (83.3%)	27 (96.4%)	7 (100.0%)	45 (86.5%)	62 (83.8%)	17 (89.5%)
正常化	4 (18.2%)	6 (25.0%)	2 (16.7%)	4 (14.3%)	0	10 (19.2%)	14 (18.9%)	2 (10.5%)
変化なし	4 (18.2%)	5 (20.8%)	2 (16.7%)	0	0	5 (9.6%)	9 (12.2%)	2 (10.5%)
悪化	1 (4.5%)	1 (4.2%)	0	1 (3.6%)	0	2 (3.8%)	3 (4.1%)	0
無症候性の血栓像の悪化	1 (4.5%)	0	0	1 (3.6%)	0	1 (1.9%)	2 (2.7%)	0
症候性 VTE	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)	0
治験薬予定投与終了時の「無症候性の血栓像の悪化」								
3 週間後まで症候性 VTE の発現が認められなかった被験者数	23 (100.0%)	24 (100.0%)	12 (100.0%)	30 (100.0%)	7 (100.0%)	54 (100.0%)	77 (100.0%)	19 (100.0%)
スキャン未実施又は評価不能	3 (13.0%)	2 (8.3%)	0	2 (6.7%)	0	4 (7.4%)	7 (9.1%)	0
評価可能な被験者数	20 (100.0%)	22 (100.0%)	12 (100.0%)	28 (100.0%)	7 (100.0%)	50 (100.0%)	70 (100.0%)	19 (100.0%)
改善（正常化を含む）	20 (100.0%)	20 (90.9%)	11 (91.7%)	28 (100.0%)	6 (85.7%)	48 (96.0%)	68 (97.1%)	17 (89.5%)
正常化	10 (50.0%)	10 (45.5%)	4 (33.3%)	15 (53.6%)	1 (14.3%)	25 (50.0%)	35 (50.0%)	5 (26.3%)
変化なし	0	2 (9.1%)	1 (8.3%)	0	0	2 (4.0%)	2 (2.9%)	1 (5.3%)
悪化	0	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	1 (5.3%)
無症候性の血栓像の悪化	0	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	1 (5.3%)
3 週目のスキャン以降の症候性 VTE	0	0	0	0	0	0	0	0
治験薬予定投与期間中の「症候性 VTE」又は「無症候性の血栓像の悪化」の複合エンドポイント								
全被験者数	23 (100.0%)	25 (100.0%)	12 (100.0%)	30 (100.0%)	7 (100.0%)	55 (100.0%)	78 (100.0%)	19 (100.0%)
症候性 VTE の発現なし／終了時のスキャン未実施の被験者	3 (13.0%)	2 (8.0%)	0	2 (6.7%)	0	4 (7.3%)	7 (9.0%)	0
評価可能な被験者数	20 (100.0%)	23 (100.0%)	12 (100.0%)	28 (100.0%)	7 (100.0%)	51 (100.0%)	71 (100.0%)	19 (100.0%)
なし	20 (100.0%)	22 (95.7%)	12 (100.0%)	28 (100.0%)	6 (85.7%)	50 (98.0%)	70 (98.6%)	18 (94.7%)
あり	0	1 (4.3%)	0	0	1 (14.3%)	1 (2.0%)	1 (1.4%)	1 (5.3%)

正常化の判定は、各評価時点において、下肢、肺共に「血栓が認められない」被験者とした。各評価時点において、下肢はCIAC判定が「改善」かつ血栓がない被験者、肺は血栓がない被験者を「血栓が認められない」被験者として抽出した。そのため、下肢のベースラインに血栓がない被験者は、CIAC判定が「不変」（すなわち血栓がない）であった場合、正常化例に含まれなかった。
治験薬投与開始21日後の「血栓退縮効果」のおける「改善」は、該当する評価時点で脚部と肺の両方で改善が認められた場合、若しくは脚部又は肺のいずれかに改善が認められかつ悪化が認められなかった場合とした。治験薬投与期間終了時の「無症候性の血栓像の悪化」は、該当する評価時点で脚部と肺のいずれかに悪化が認められた場合とした。発現頻度 = 該当する評価時点でイベントが発現した被験者数／各群の全被験者数
引用元：5.3.5.1.20 PH-37602/Table 14.2/139、Table 14.2/140、5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.2/139、Table 14.2/140、5.3.5.3.12 Integrated-J/ Table 14.2/142、Table 14.2/143

2）探索的評価項目

国内第Ⅲ相試験において、国外第Ⅲ相試験の副次的評価項目と比較するために、有効性の探索的評価として、症候性 VTE〔「症候性 DVT」又は「症候性 PE（非致死的）」〕又は全死亡の複合エンドポイント、総合有用性評価指標-1 及び総合有用性評価指標-2 について検討した（試験 14568 及び試験 15960：表 2.7.3.3-25、統合解析：表 2.7.3.3-26）。

試験 14568 及び試験 15960 の統合解析において、症候性 VTE〔「症候性 DVT」又は「症候性 PE（非致死的）」〕又は全死亡の複合エンドポイントの発現は、リバーロキサバン 15／15 併合群で 5.5%（3/55 例）に認められ、リバーロキサバン 10／15 群及び UFH／ワルファリン併合群では認められなかった。リバーロキサバン全用量併合群での発現頻度は 3.8%（3/78 例）であった。

総合有用性評価指標-1 である有効性主要評価項目の各構成要素又は「重大な出血事象」の複合エンドポイントは、リバーロキサバン 15／15 併合群で 3.6%（2/55 例）に認められ、リバーロキサバン 10／15 群及び UFH／ワルファリン併合群では認められなかった。リバーロキサバン全用量併合群での発現頻度は 2.6%（2/78 例）であった。

総合有用性評価指標-2 である有効性主要評価項目の各構成要素、「重大な出血事象」、心血管死、心筋梗塞、虚血性脳卒中又は非中枢神経系塞栓症の複合エンドポイントは、リバーロキサバン 15／15 併合群で 10.9%（6/55 例）に認められ、リバーロキサバン 10／15 群及び UFH／ワルファリン併合群では認められなかった。リバーロキサバン全用量併合群での発現頻度は 7.7%（6/78 例）であった。

リバーロキサバン 15／15 併合群で認められたイベントは、症候性 VTE〔「症候性 DVT」又は「症候性 PE（非致死的）」〕又は全死亡の複合エンドポイントでは、症候性 PE、死亡（心血管系）及び死亡（出血）（各 1 例：1.8%）、総合有用性評価指標-1 では、「重大な出血」及び症候性 PE（各 1 例：1.8%）、総合有用性評価指標-2 では、「重大な出血」、症候性 PE、死亡（心血管系）（各 1 例：1.8%）及び虚血性脳卒中（3 例：5.5%）であった（5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.2/39）。

表 2.7.3.3-25　有効性探索的評価項目の解析結果の要約（試験 14568、試験 15960、ITT 解析対象集団）

	被験者数		発現頻度		UFH／ワルファリン群との差	
	全被験者	イベントを発現した被験者	点推定値	95%信頼区間	点推定値	95%信頼区間
試験 14568						
症候性 VTE〔「症候性 DVT」又は「症候性 PE（非致死的）」〕又は全死亡の複合エンドポイント						
リバーロキサバン 10/15	23	0	0.0%	0.0% － 14.8%	0.0%	-14.6% － 7.8%
リバーロキサバン 15/15	25	1	4.0%	0.1% － 20.4%	4.0%	-23.8% － 20.5%
UFH／ワルファリン	12	0	0.0%	0.0% － 26.5%	－	
総合有用性評価指標-1						
リバーロキサバン 10/15	23	0	0.0%	0.0% － 14.8%	0.0%	-14.6% － 7.8%
リバーロキサバン 15/15	25	1	4.0%	0.1% － 20.4%	4.0%	-23.8% － 20.5%
UFH／ワルファリン	12	0	0.0%	0.0% － 26.5%	－	
総合有用性評価指標-2						
リバーロキサバン 10/15	23	0	0.0%	0.0% － 14.8%	0.0%	-14.6% － 7.8%
リバーロキサバン 15/15	25	3	12.0%	2.5% － 31.2%	12.0%	-13.7% － 31.0%
UFH／ワルファリン	12	0	0.0%	0.0% － 26.5%	－	
試験 15960						
症候性 VTE〔「症候性 DVT」又は「症候性 PE（非致死的）」〕又は全死亡の複合エンドポイント						
リバーロキサバン	30	2	6.7%	0.8% － 22.1%	6.7%	-30.7% － 23.2%
UFH／ワルファリン	7	0	0.0%	0.0% － 41.0%	－	
総合有用性評価指標-1						
リバーロキサバン	30	1	3.3%	0.1% － 17.2%	3.3%	-34.6% － 17.2%
UFH／ワルファリン	7	0	0.0%	0.0% － 41.0%	－	
総合有用性評価指標-2						
リバーロキサバン	30	3	10.0%	2.1% － 26.5%	10.0%	-27.0% － 26.2%
UFH／ワルファリン	7	0	0.0%	0.0% － 41.0%	－	

割合と割合の差の 95%信頼区間は正確な方法を用いて算出した。検定の多重性のため、統計学的に有意な結果の解釈には注意を要する。
引用元：5.3.5.1.20 PH-37602/Table 14.2/89、5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.2/89

表 2.7.3.3-26　有効性探索的評価項目の解析結果の要約（試験 14568 と試験 15960 の統合解析、ITT 解析対象集団）

	被験者数		発現頻度		UFH／ワルファリン群との差異	
	全被験者	イベントを発現した被験者	点推定値	95%信頼区間	点推定値	95%信頼区間
「症候性 DVT」又は「症候性 PE（非致死的）」又は全死亡の複合エンドポイント						
リバーロキサバン 15/15 併合	55	3	5.5%	1.1% - 15.1%	5.5%	-12.0% - 15.0%
リバーロキサバン全用量併合	78	3	3.8%	0.8% - 10.8%	3.8%	-13.6% - 10.9%
UFH／ワルファリン併合	19	0	0.0%	0.0% - 17.6%	.	
総合有用性評価指標-1						
リバーロキサバン 15/15 併合	55	2	3.6%	0.4% - 12.5%	3.6%	-13.9% - 12.6%
リバーロキサバン全用量併合	78	2	2.6%	0.3% - 9.0%	2.6%	-15.1% - 8.9%
UFH／ワルファリン併合	19	0	0.0%	0.0% - 17.6%	.	
総合有用性評価指標-2						
リバーロキサバン 15/15 併合	55	6	10.9%	4.1% - 22.2%	10.9%	-8.1% - 22.0%
リバーロキサバン全用量併合	78	6	7.7%	2.9% - 16.0%	7.7%	-11.2% - 16.0%
UFH／ワルファリン併合	19	0	0.0%	0.0% - 17.6%	.	

割合と割合の差の 95%信頼区間は正確な方法を用いて算出した。検定の多重性のため、統計的に有意な結果の解釈には注意を要する。
引用元：5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.2/93

2.7.3.3.2.3　施設 TTR による感度分析

PT-INR が目標範囲内（2.0～3.0）であった期間（TTR）は、被験者、施設及び国で異なり、このことが試験の結果に影響を及ぼした可能性が考えられる。そこで、試験 11702 - DVT 及び試験 11702 - PE それぞれについて、各施設でエノキサパリン/VKA 群の調整 TTR の平均値を求め、施設 TTR を算出した。エノキサパリン／VKA 群の被験者がほぼ同数となるように 3 つの部分集団に施設を分類し検討した。

試験 11702 - DVT における、有効性主要評価項目の施設 TTR 別（施設 TTR＜55.9%、55.9%～65.3%、＞65.3%の 3 つに区分）発現頻度を表 2.7.3.3-27に示す。

表 2.7.3.3-27　施設 TTR 別の有効性主要評価項目の発現頻度（試験 11702-DVT、ITT 解析対象集団）

施設 TTR	発現頻度		リバーロキサバンのエノキサパリン/VKA に対するハザード比	交互作用の p 値
	リバーロキサバン	エノキサパリン/VKA	(95%信頼区間)	
＜55.9%	13/544 (2.39%)	16/562 (2.85%)	0.783 (0.376 - 1.630)	0.932
55.9%～65.3%	9/583 (1.54%)	13/577 (2.25%)	0.678 (0.290 - 1.586)	
＞65.3%	14/560 (2.50%)	21/574 (3.66%)	0.688 (0.350 - 1.353)	
施設 TTR が得られなかった被験者	0/44 (0.00%)	1/5 (20.00%)		

PT-INR：プロトロンビン時間国際標準比、ITT：intention-to-treat、VKA：ビタミン K 拮抗薬
TTR：PT-INR が目標範囲内（2～3）であった期間割合。
同一施設内の各被験者の調整 TTR の平均値を求め、施設 TTR を算出した。エノキサパリン／VKA 群の PT-INR が得られない施設は除外した。施設 TTR を 3 つに区分し、各施設 TTR 内の被験者数がほぼ同数となるように施設を 3 つの部分集団に分類した。各カテゴリーに 5 件以上のイベント数が認められる場合、予定投与期間で層別し、ベースライン時の活動性悪性腫瘍（有／無）を共変量として各モデルに採用した層別 Cox 比例回帰分析を行った。交互作用の p 値は、投与群、部分集団、投与群*部分集団及びベースライン時の活動性悪性腫瘍を共変量としたモデルを用い算出した。交互作用の p 値は、施設 TTR が得られなかった被験者を除いて算出した。
引用元：5.3.5.1.12　PH-36754/Table 1/17

試験 11702 - PE における、有効性主要評価項目の施設 TTR 別（施設 TTR＜58.7%、58.7%～67.7%、＞67.7%の 3 つに区分）発現頻度を表 2.7.3.3-28に示す。

表 2.7.3.3-28　施設 TTR 別の有効性主要評価項目の発現頻度（試験 11702-PE、ITT 解析対象集団）

施設 TTR	発現頻度		リバーロキサバンのエノキサパリン／VKA に対するハザード比	交互作用の p 値
	リバーロキサバン	エノキサパリン／VKA	(95%信頼区間)	
＜58.7%	17/793 (2.14%)	19/802 (2.37%)	0.903 (0.470 - 1.738)	0.082
58.7%～67.7%	23/808 (2.85%)	11/800 (1.38%)	2.081 (1.014 - 4.270)	
＞67.7%	9/790 (1.14%)	14/807 (1.73%)	0.642 (0.277 - 1.484)	
施設 TTR が得られなかった被験者	1/28 (3.57%)	0/4 (0.00%)		

PT-INR：プロトロンビン時間国際標準比、ITT：intention-to-treat、VKA：ビタミン K 拮抗薬
TTR：目標 PT-INR 範囲内（2～3）であった期間割合
同一施設内の各被験者の調整 TTR の平均値を求め、施設 TTR を算出した。対照薬群の PT-INR が得られない施設は除外した。施設 TTR を 3 つに区分し、各施設 TTR 内の被験者数がほぼ同数となるように施設を 3 つの部分集団に分類した。各カテゴリーに 5 件以上のイベント数が認められる場合、予定投与期間で層別し、ベースライン時の活動性悪性腫瘍を共変量として各モデルに採用した層別 Cox 比例回帰分析を行った。交互作用の p 値は、投与群、部分集団、投与群*部分集団及びベースライン時の活動性悪性腫瘍を共変量としたモデルを用い算出した。交互作用の p 値は、施設 TTR が得られなかった被験者を除いて算出した。
引用元：5.3.5.1.2 A53042/Table 14.2/453

以上より、施設 TTR と有効性主要評価項目の発現頻度には明らかな関係は認められなかった。

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

国外第Ⅲ相試験

人口統計学的特性に基づいた部分集団解析

試験 11702-PE と試験 11702-DVT の統合解析において、ベースライン及び人口統計学的因子に関して、予定投与期間終了までの有効性主要評価項目の発現頻度並びに Cox 比例ハザードモデルについて部分集団解析を行った（図 2.7.3.3-4）。部分集団解析の結果は、全体集団における結果とほぼ同様であった。

75 歳超、体重≦50kg 又は CL_{CR}（計算値）＜50mL/min に該当する被験者に関して、有効性主要評価項目の発現頻度は、リバーロキサバン群〔試験 11702-PE：2.7%（14/510 例）、試験 11702-DVT：2.5%（7/281 例）〕及びエノキサパリン／VKA 群〔試験 11702-PE：3.6%（17/477 例）、試験 11702-DVT：4.3%（13/305 例）〕共に、試験 11702-PE と試験 11702-DVT の間で同程度であった（5.3.5.1.2 A53042 Table 14.2/407、Figure 14.2/391、5.3.5.1.1 MRR-00292/Table 16.1.9.1/19）。

ベースライン時に活動性の悪性腫瘍を有していた被験者のベースライン時に活動性の悪性腫瘍を有していなかった被験者に対する有効性主要評価項目のハザード比は、試験 11702-PE で 1.225（95%信頼区間：0.497～3.015）、試験 11702-DVT で 1.971（95%信頼区間：0.987～3.937）であった（5.3.5.1.2 A53042/Table 14.2/361、5.3.5.1.1 MRR-00292/Table 14.2/243）。

統合解析において、リバーロキサバンのエノキサパリン／VKA に対するハザード比の 95%信頼区間に 1 を含まなかった部分集団は以下のとおりである（5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.2/363）。

- 人種（不明）：フランスでは法的理由により人種に関する情報を入手できなかったため不明とした。リバーロキサバン群の人種(不明)における発現頻度は 2.4%（17/708 例）、エノキサパリン／VKA 群の発現頻度は 1.0%（7/706 例）、リバーロキサバンのエノキサパリン／VKA に対するハザード比は 2.448 で、95%信頼区間は 1.015～5.906 であった。いくつかの人種区分でイベントが発現しなかったため、交互作用の p 値は算出しなかった。

- DVT／PE の既往あり：リバーロキサバン群の発現頻度は 1.4%（11/791 例）、エノキサパリン／VKA 群の発現頻度は 3.1%（25/819 例）、リバーロキサバンのエノキサパリン／VKA に対するハザード比は 0.445、95%信頼区間は 0.219～0.905 であった。交互作用の p 値（0.032）は 0.05 を下回った。

予定投与期間別のイベント発現頻度：ITT 解析対象集団の予定投与期間別のコホートにおける有効性主要評価項目の発現頻度を以下に示す（5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.2/365）。

- 3 ヵ月：リバーロキサバン群 3.3%（11/335 例）、エノキサパリン／VKA 群 1.5%（5/325 例）、ハザード比 2.114、95%信頼区間：0.734～6.085

- 6 ヵ月：リバーロキサバン群 2.1%（52/2,470 例）、エノキサパリン／VKA 群 2.1%（53/2,470 例）、ハザード比 0.969、95%信頼区間：0.661～1.421

- 12 ヵ月：リバーロキサバン群 1.7%（23/1,345 例）、エノキサパリン／VKA 群 2.8%（37/1,336 例）、ハザード比 0.607、95%信頼区間：0.360～1.021

投与群と予定投与期間の間の交互作用の p 値は 0.094 であった。

腎機能別の部分集団解析では、いずれの CL_{CR} のカテゴリーでもハザード比は 1 を若干下回る値であり、95%信頼区間は 1 を含んでいたが、リバーロキサバン群及びエノキサパリン／VKA 群共に CL_{CR} が低下するにつれてイベント発現頻度が高くなる傾向がみられた。無作為割り付け後に CL_{CR}＜30ml/min が観察された被験者のうち、有効性主要評価項目を発現した被験者数は、試験 110702-DVT では、リバーロキサバン群 4/6 例及びエノキサパリン／VKA 群 3/7 例、試験 110702-PE では、リバーロキサバン群 0/3 例及びエノキサパリン／VKA 群 0/2 例、試験 11899 のリバーロキサバン群では該当被験者（CL_{CR}＜30mL/min）はなく、プラセボ群では 1/5 例であった（5.3.5.1.43 Additional_22Table/44、Table/45、Table/46）。

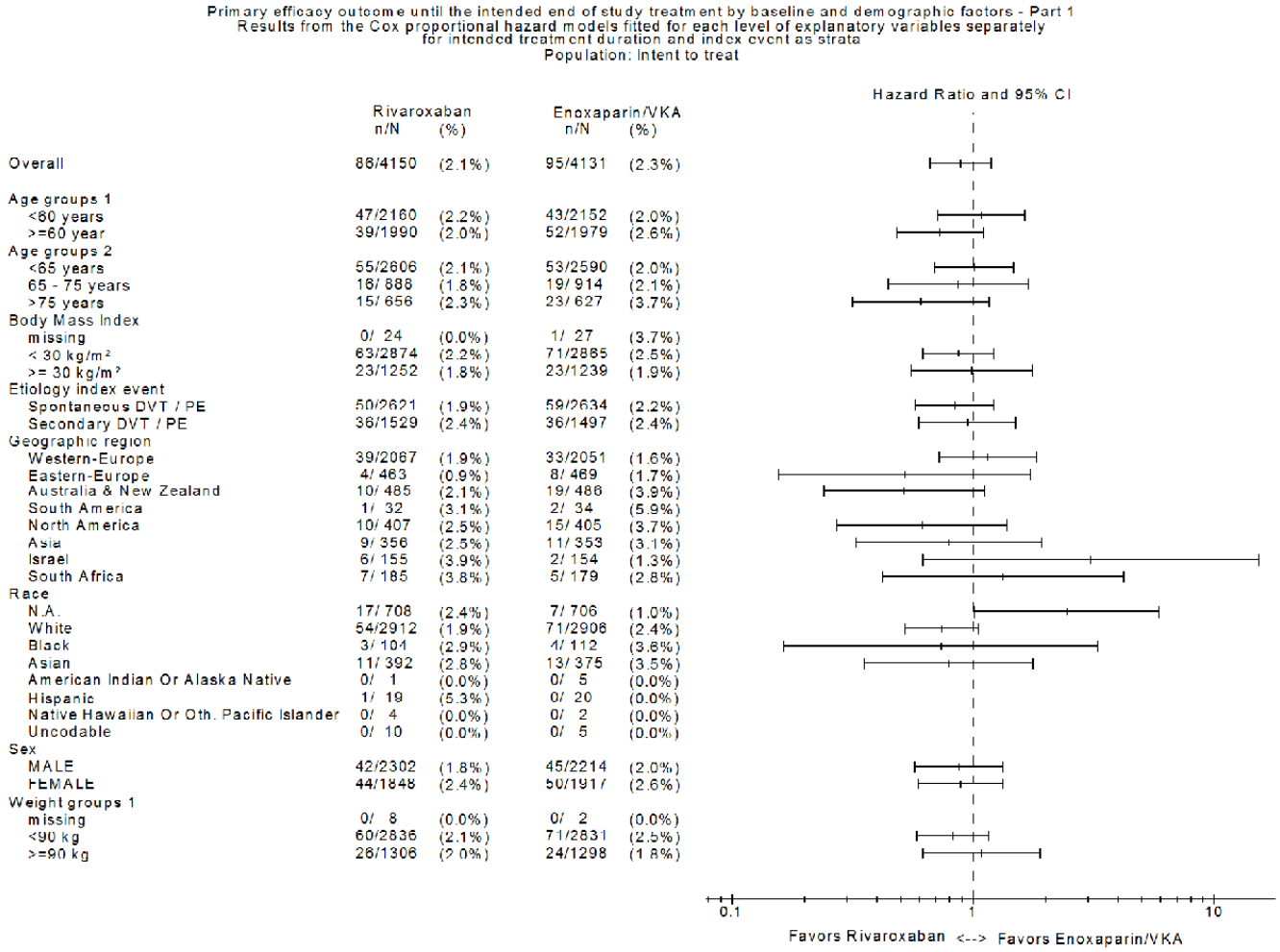


図 2.7.3.3-4 有効性主要評価項目のベースライン及び人口統計学的因子別解析（試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析、ITT 解析対象集団）

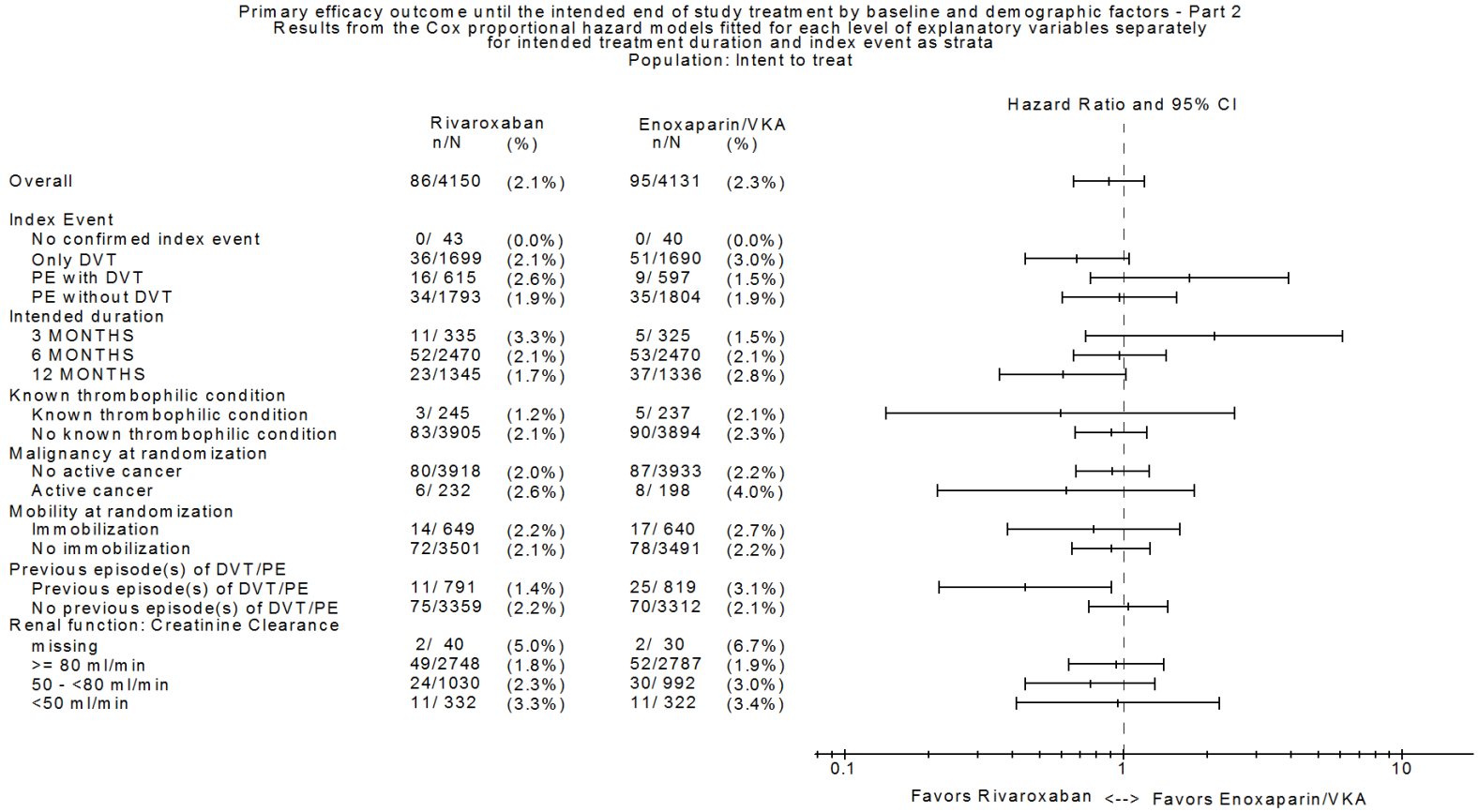
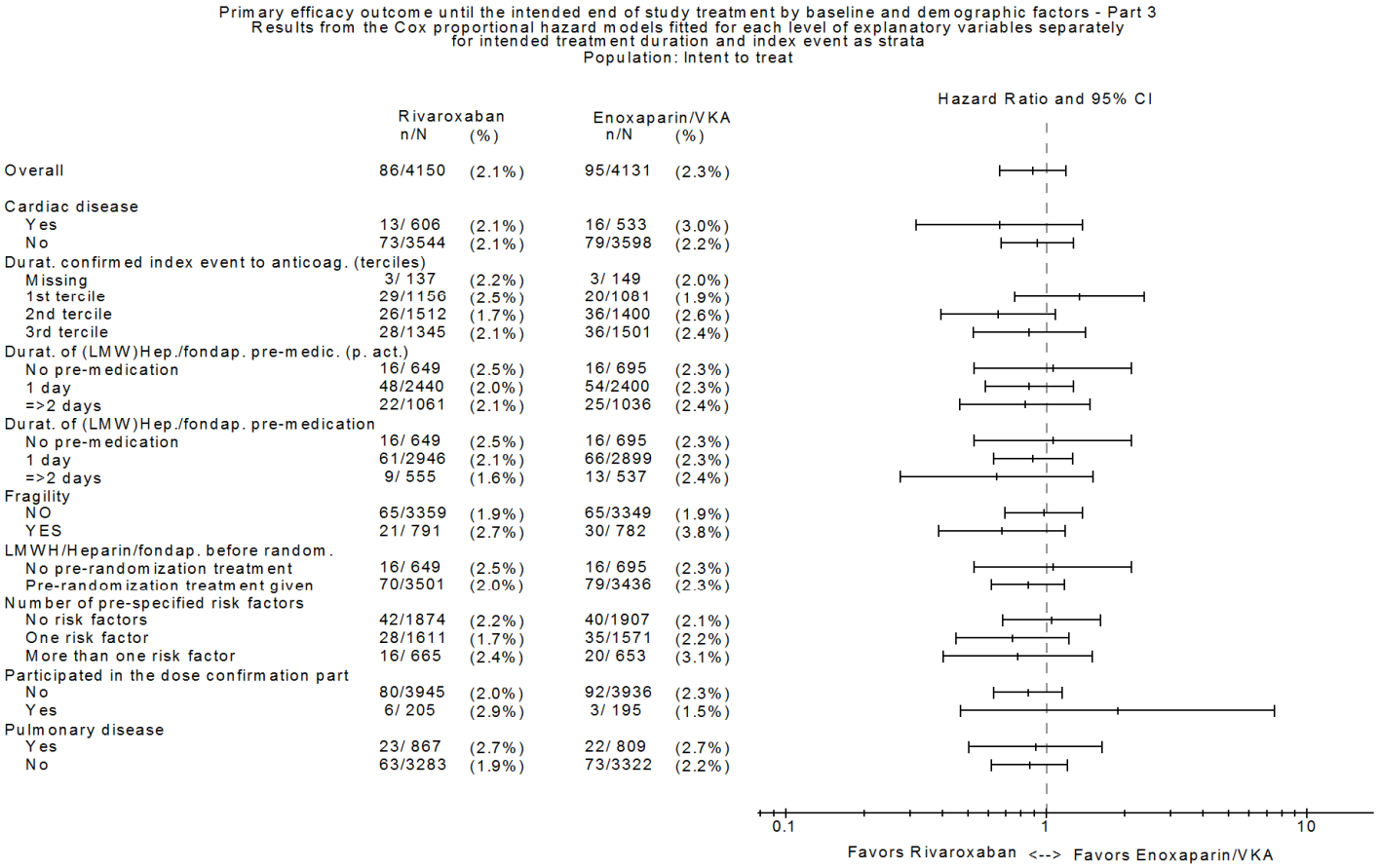


図 2.7.3.3-4 有効性主要評価項目のベースライン及び人口統計学的因子別解析（試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析、ITT 解析対象集団）（続き）



引用元：5.3.5.3.7 PH-36746/Figure 14.2/310、Figure 14.2/311、Figure 14.2/312

図 2.7.3.3-4　有効性主要評価項目のベースライン及び人口統計学的因子別解析（試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析、ITT 解析対象集団）（続き）

総合有用性評価指標 - 1 の評価項目に関する部分集団解析

国外第Ⅲ相試験における統合解析において、種々の部分集団に対する総合有用性評価指標 - 1 の評価項目（有効性主要評価項目と「重大な出血」の複合エンドポイント）の結果は、集団全体の解析結果とほぼ同様であり、リバーロキサバン群の総合有用性評価指標-1 における発現頻度は、エノキサパリン／VKA 群と比較して数値的に低いことが示された。各部分集団におけるリバーロキサバンのエノキサパリン／VKA に対するハザード比は、いずれも 1 を下回っていた（5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.2/359）。

無作為割り付け前の LMWH／フォンダパリヌクスの前治療の有無別の有効性評価項目の解析：試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE

有効性主要評価項目について、試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE で無作為割り付け前の LMWH／フォンダパリヌクスの使用の有無別で評価した結果を、それぞれ表 2.7.3.3-29及び表 2.7.3.3-30に示す。両試験共に、有効性主要評価項目の結果には、各群間において無作為割り付け前の抗凝固薬の使用による大きな違いは認められなかった。

表 2.7.3.3-29　無作為割り付け前における非経口抗凝固薬使用の有無別による有効性主要評価項目の結果の要約（試験 11702-DVT、ITT 解析対象集団）

因子	区分	リバーロキサバン	エノキサパリン／VKA	ハザード比	ハザード比の95%信頼区間		交互作用のｐ値 [a]
					下限値	上限値	
（LMW）ヘパリン/フォンダパリヌクスの割り付け前の治療	なし	9/467 (1.9%)	10/505 (2.0%)	0.979	0.397	2.414	0.415
	あり	27/1,264 (2.1%)	41/1,213 (3.4%)	0.611	0.376	0.993	

a：交互作用項に対するｐ値は投与群、投与群と部分集団の交互作用、ベースライン時の活動性悪性腫瘍の有無を含めたモデルで計算された。交互作用に対するｐ値は、ベースライン及び人口統計学的特性に関する記録が欠測のものを除いて算出された。

引用元：5.3.5.1.1 MR-00292/Table 14.2/271

表 2.7.3.3-30　無作為割り付け前における非経口抗凝固薬の使用の有無別による有効性主要評価項目の結果の要約（試験 11702-PE、ITT 解析対象集団）

因子	区分	リバーロキサバン	エノキサパリン／VKA	ハザード比	ハザード比の95%信頼区間		交互作用のp値 [a]
					下限値	上限値	
（LMW）ヘパリン/フォンダパリヌクスの割り付け前の治療	なし	7/182 (3.8%)	6/190 (3.2%)	1.177	0.395	3.508	0.960
	あり	43/2,237 (1.9%)	38/2,223 (1.7%)	1.117	0.722	1.729	

a：交互作用項に対するp値は投与群、投与群と部分集団の交互作用、ベースライン時の活動性悪性腫瘍の有無を含めたモデルで計算された。交互作用に対するp値は、ベースライン及び人口統計学的特性に関する記録が欠測のものを除いて算出された。

引用元：5.3.5.1.2 A53042/Table 14.2/407

<u>無作為割り付け前の非経口抗凝固薬の前治療別の有効性主要評価項目の解析：試験 11899</u>

有効性主要評価項目のイベント発現頻度を、試験 11899 参加前の前治療別の部分集団で検討した（表 2.7.3.3-31）。リバーロキサバンの前治療を受けた被験者におけるリバーロキサバンとプラセボのハザード比は 0.071（95%信頼区間：0.009～0.544）であり、VKA の前治療を受けた被験者におけるハザード比は 0.211（95%信頼区間：0.087～0.509）であった。いずれの部分集団においても、ハザード比の点推定値は、リバーロキサバンに好ましいものであり、両側 95%信頼区間ではハザード比 1 を含まなかった。

表 2.7.3.3-31　抗凝固薬による前治療別の予定投与期間終了までの有効性主要評価項目の発現（試験 11899、ITT 解析対象集団）

区分	発現頻度		Wald 検定統計量	DF	p 値	ハザード比	ハザード比の95%信頼区間の下限値	ハザード比の95%信頼区間の上限値
	リバーロキサバン	プラセボ						
リバーロキサバンによる前治療	1/171	13/158	6.4817	1	0.0109	0.071	0.009	0.544
VKA による前治療	6/429	28/434	11.9795	1	0.0005	0.211	0.087	0.509
リバーロキサバン投与後に VKA 投与	1/2	1/2	-	-	-	-	-	-

VKA：ビタミン K 拮抗薬
COX 回帰は変量毎に少なくても 5 事象かつカテゴリ毎に少なくても 1 事象存在するときだけ実施された。欠測値は解析から除外された。
引用元：5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.2/170

国内第Ⅲ相試験

国内第Ⅲ相試験については、発現したイベント数が少なかったために、有効性主要評価項目の部分集団解析に関して十分な評価はできなかった。試験 14568 と試験 15960 の統合解析で有効性主要評価項目を発現した被験者 1 例（リバーロキサバン 15／15 群）のベースライン特性は、性別は女性、年齢区分は 65 歳未満、CL_{CR} が 50～80mL/min、無作為割り付け前のフォンダパリヌクス又はワルファリンによる前治療はなく、リスクファクターはいずれも保有していなかった（5.3.5.3.12 Integrated-J/ Table 14.2/83）。

国内第Ⅲ相試験の統合解析の有効性副次的評価項目について、無作為割り付け前の非経口抗凝固薬による前治療の有無別の評価を行った。ITT for sedoncary efficacy 解析対象集団において、治験薬投与開始 21 日後の「血栓退縮効果」において、いずれの投与群においても大部分の被験者が「改善」であり、「改善」であった被験者の割合は、リバーロキサバン 10／15 群では前治療なしの集団で 71.4%（5/7 例）及び前治療ありの集団で 83.3%（10/12 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群ではそれぞれ 44.4%（4/9 例）及び 97.4%（37/38 例）、UFH／ワルファリン併合群ではそれぞれ 83.3%（5/6 例）及び 92.3%（12/13 例）であった（5.3.5.3.12. Integrated-J/ Table14.2/87）。治験薬予定投与終了時の「無症候性の血栓像の悪化」において、「悪化」であった被験者は UFH／ワルファリン併合群の 1 例のみであり、本被験者は非経口抗凝固薬の前治療を受けていた。

2.7.3.4 有効性結果の一貫性と外挿可能性

国外第Ⅲ相試験（試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE）及び国内第Ⅲ相試験（試験 14568 及び試験 15960）における、人口統計学的特性及びベースライン特性は概ね類似していた。人口統計学的特性に関して、国外第Ⅲ相試験では、男性の割合が若干高く、平均年齢は各投与群で 55.8 歳～57.9 歳であり、平均体重は 81.61kg～83.04kg であったのに対して、国内第Ⅲ相試験では、試験 14568 では男性の割合が高く、試験 15960 では女性の割合が高く、平均年齢は各投与群で 62.6 歳～70.6 歳、平均体重は 60.00kg～63.51kg であり、国内試験では国外試験と比べて、被験者の年齢が高く、体重は軽かった。CL_{CR} は国内外試験とも、大部分の被験者が 50mL/min 以上であった（2.7.3.3.1.1.1 参照）。ベースライン特性に関して、Index イベントはいずれの試験も原発性 VTE が優位をしめ、血栓塞栓症の危険因子は、特発性 DVT/PE、最近の手術又は外傷及び DVT／PE の既往が比較的多かった（2.7.3.3.1.1.3 参照）。大部分の被験者は割り付け前に非経口抗凝固薬を中心とした前治療を受けていた（2.7.3.3.1.1.1 参照）。国内外とも予定投与期間は、6 ヵ月が最も多く、12 ヵ月の被験者は PE 試験でより多かった。治験薬の平均実投与期間に試験間で大きな差はなかった（2.7.3.3.1.1.2 参照）。

国内第Ⅲ相試験のデザイン、評価項目、評価方法について、可能な限り国外第Ⅲ相試験と同じものを用いた。すべての試験デザインは、前向き、多施設共同、無作為化、実薬対照、並行群間比較であった（試験 14568 では治験薬開始後 21 日目まではリバーロキサバン用量に関して盲検）。有効性及び安全性の主要評価項目、副次的評価項目（国内試験では探索的項目として解析した）も両試験で同一とし、独立した独立中央判定委員会を設置し、同一メンバー、同一手順で評価を行った（2.7.3.1.1、2.7.3.1.4 参照）。

ITT 解析対象集団でのリバーロキサバン群の有効性主要評価項目(症候性 VTE)の発現頻度は、試験 11702-PE、試験 11702-DVT 及び両試験の統合解析において同程度（2.1%）であった（2.7.3.3.2.1 参照）。一方、エノキサパリン／VKA 群の有効性主要評価項目の発現頻度は、試験 11702-PE（1.8%）と試験 11702-DVT（3.0%）で異なっており、統合解析では 2.3%であった。Cox 比例ハザードモデルによるリバーロキサバンのエノキサパリン／VKA に対するハザード比は、試験 11702-PE でエノキサパリン／VKA に好ましい結果であり（1.123、95%信頼区間：0.749～1.684）、試験 11702-DVT ではリバーロキサバンに好ましい結果であった（0.680、95%信頼区間：0.443～1.042）。統合解析では、ハザード比は 1 を下回っていた（0.886、95%信頼区間：0.661～1.186）。両試験並びに統合解析で、ハザード比の 95%信頼区間の上限は事前に設定した非劣性マージン（試験 11702-PE 及び 11702-DVT：2.0、統合解析：1.75）を上回ることはなく、リバーロキサバンのエノキサパリン／VKA に対する非劣性が統計学的に検証された。ITT on treatment 解析対象集団及び PP 解析対象集団における結果は、ITT 解析対象集団と類似していた。国外第Ⅲ相試験の部分集団解析では、国内外被験者で差異がみられた年齢、体重、性別、及び腎機能等の予め規定した人口統計学的特性、Index イベントのタイプ、血栓塞栓性リスク因子の有無、抗凝固薬による前治療の有無、予定治験薬投与期間で層別した集団において、全体成績と一貫した有効性が示された（2.7.3.3.3 参照）。国外第Ⅲ試験で設定された副次的評価項目についても、主要評価項目と同様、試験 11702-PE でエノキサパリン／VKA に好ましく、試験 11702-DVT ではリバーロキサバンに好ましい傾向であったが、両群間に明らかな差は見られなかった（2.7.3.3.2.2 参照）。

国内第Ⅲ相試験では、有効性主要評価項目が両試験を通じて 1 例（試験 15960 のリバーロキサバン 15／15 群）と少なく、リバーロキサバン群と UFH/ワルファリン群の間に明らかな差はなく、統合解析のリバーロキサバン 15／15 併合群における発現頻度（1.8%）は、国外試験の発現頻度と大きく異ならなかった（2.7.3.3.2.1 参照）。国内第Ⅲ相試験では、国外第Ⅲ相試験の有効性

副次的評価項目については、探索的項目として解析を行った。国内第Ⅲ相 2 試験を通じて構成イベントの発現例数が極めて少なく、UFH/ワルファリン群では発現がなく、リバーロキサバン群の1～3 例の発現がみられたが、両群間の差は明らかではなかった（2.7.3.3.2.2 参照）。また、国内第Ⅲ相試験の副次的評価項目として、国外第Ⅱ相試験の有効性評価項目であった、治験薬投与開始 21 日後の血栓退縮効果、治験薬予定投与終了時の無症候性の血栓像の悪化、及び治験薬予定投与期間中の症候性 VTE 又は無症候性の血栓像の悪化の複合エンドポイントを評価した（2.7.3.3.2.2 参照）。有効性副次的評価項目の「血栓退縮効果」について、国内第Ⅲ相試験（試験 14568 及び試験 15960）において、第 21 日時点で、リバーロキサバン群及び対照薬群共に大部分の被験者において「改善」が認められ、「悪化」は少なかった。国外第Ⅱ相試験（試験 11223 及び試験 11528）においても、CUS による脚部及び PLS による肺における血栓像の変化において、リバーロキサバンは対照薬と比べて同程度の血栓退縮効果を示しており、また、試験 11702-PE の用量確認解析で PLS 又は CT で確認された良好な血栓退縮に対する改善効果が示されている。国内試験成績はそれらの所見と一致するものであった。更に、試験 14568 のリバーロキサバン 10／15 群とリバーロキサバン 15／15 群において、「血栓退縮効果」で「改善」を示した被験者の割合は同程度であり、これは「正常化」について検討した場合にも同様の結果が得られた。また、国内第Ⅲ相試験の治験薬予定投与期間中の「症候性 VTE」又は「無症候性の血栓像の悪化」の複合エンドポイントにおけるリバーロキサバン投与群の効果は、国外第Ⅱ相試験の第 12 週における血栓スコアの結果と比べて、同様に良好な成績が得られ、いずれの試験でも対照薬と同程度の効果が認められた。これらの成績より、国内第Ⅲ相試験で検討したリバーロキサバンの 10／15 群及び 15／15 群並びに国内標準治療で大きな違いはなく、その成績は国外試験と一貫していると考えられた。

国内外の成績の一貫性を評価するに当たり、考慮すべき試験デザインの主な相違点として、リバーロキサバン群の用量、対照薬〔国外はエノキサパリンと VKA（ワルファリン又は acenocoumarol）、国内は UFH とワルファリン〕及び、VKA(ワルファリン)の目標 PT-INR がある（2.7.3.1.4 参照）。

リバーロキサバンの用量としては、国外第Ⅲ相試験では、最初の 3 週間は 15mg 1 日 2 回投与し、以後 20mg を 1 日 1 回投与とした。国内試験では、最初の 3 週間を試験 14568 では 10mg 1 日 2 回又は 15mg 1 日 2 回投与のいずれか、試験 15960 では 15mg 1 日 2 回投与し、以後両試験とも 15mg 1 日 1 回投与とした。前相までに得られた情報に基づく薬物動態シミュレーションより、各試験で用いた用法用量におけるリバーロキサバンの曝露量は国内外で同程度になるものと想定されていた。試験実施後に、日本人 VTE 患者の薬物動態については、国内第Ⅲ相試験から得られた母集団薬物動態モデル解析結果から、対象患者について定常状態下における曝露量の事後推定値を算出した。一方、非日本人 VTE 患者の薬物動態については、急性症候性 DVT 患者を対象とした国外第Ⅱ相試験（試験 11223 及び試験 11528）から得られた成績に基づき解析した母集団薬物動態モデルを用いてシミュレーションした。日本人 VTE 患者に 10mg 1 日 2 回投与した際の定常状態時の AUC(0-24)ss 及び Cmax の幾何平均値は、それぞれ 3970μg･h/L 及び 242μg/L であり、15mg 1 日 2 回投与時ではそれぞれ 5960μg･h/L 及び 363μg/L であった。一方、非日本人 VTE 患者における 15mg 1 日 2 回投与した際の推定曝露量は 4550μg･h/L 及び 279μg/L であり、非日本人患者における 15mg 1 日 2 回投与時と比較した場合、日本人 VTE 患者における 10mg 1 日 2 回投与時の曝露量の幾何平均値はやや低く、一方 15mg 1 日 2 回投与時の曝露量はやや高かった。しかしながら、日本人 VTE 患者における 10mg 及び 15mg 1 日 2 回投与時の曝露量の範囲と非日本人 15mg 1 日 2 回投与時の曝露量の範囲は、おおむね重複していた（2.7.2.3.3.1 参照）。

国外第Ⅲ相試験で、対照群の初期治療に用いられたエノキサパリンは、国内では DVT 又は PE の治療に関する効能・効果に対して承認されていないが、ACCP ガイドラインにおける位置付けと推奨の勧告レベルは、国内既承認薬である UFH 及びフォンダパリヌクスと同様であり、各非経

口抗凝固薬の臨床的位置付けに違いはないと考えられる。また、国外ではワルファリンに加えて acenocoumarol も用いられたが、ワルファリンと acenocoumarol で層別した部分集団における成績は投与薬剤によらず一貫していた（2.7.6.1.2.2.3、2.7.6.2.2.2.3 参照）。

ワルファリンの目標 PT-INR については、国内外のガイドラインに基づき、国外試験では 2.0～3.0、国内では 1.5～2.5 とした。その結果、PT-INR 値が目標範囲内であった期間割合（TTR）の全投与期間における値は、国外試験では試験 11702-DVT で 60.3%及び試験 11702-PE で 62.7%、国内試験では試験 14568 で 69.020%及び試験 15960 で 78.895%であった（2.7.3.3.1.1.4 参照）。国外第Ⅲ相試験では、PT-INR 値が目標範囲内であった期間割合（TTR）に関して、施設ごとに算出した TTR 値を用いて施設を層別し、区分ごとにリバーロキサバン群の有効性主要評価項目の発現頻度を対照群と比較検討した結果、施設 TTR で分類した区分と投与群の間に統計学的な交互作用は認められなかった（2.7.3.3.2.3 参照）。これより、試験全体で示されたリバーロキサバンの標準治療に対する有効性は、VKA の PT-INR のコントロール状況に影響を受けないことが示された。

以上のように、国外第Ⅲ相試験と国内第Ⅲ相試験は、ほぼ同一の試験デザインで実施され、各地域で適切に管理された標準治療を対照に比較検討が行われており、被験者背景も類似していた。国内外でみられた年齢、体重、リバーロキサバンの用法・用量、対照薬及びその目標凝固強度の差異が試験成績に与える影響も限定的であった。国内第Ⅲ相試験の被験者数は限られており、有効性主要評価項目の発現について結論することは困難であるが、少なくともイベント発現に関して対照群を大きく上回るものではなかった。また、血栓退縮効果及び無症候性血栓像悪化に関して、2 つの国外第Ⅱ相試験、試験 11702-PE の用量確認解析期の成績同様、対照薬と同程度の効果が示された。これらを踏まえ、試験 11702-PE、試験 11702-DVT で示された標準治療に対するリバーロキサバンの有効性を国内承認申請に際して外挿することは可能と考えた。

DVT 又は PE 発症後の抗凝固療法をいつまで継続するかについて、国内、国外ガイドラインとも、最低 3 ヵ月以上の抗凝固療法を行った後、個々の患者について DVT 又は PE 再発と出血のリスクを勘案して決定する事としている。試験 11899 では、被験者は本試験への組み入れられる前に 6～14 ヵ月の抗凝固薬による治療を受けており、本試験においてさらなる 6 又は 12 ヵ月間の抗凝固薬投与の有用性が検討された。その結果の予定投与期間終了までの有効性主要評価項目の発現頻度は、全体ではリバーロキサバン群 1.3%、プラセボ群 7.1%であり、リバーロキサバンのプラセボに対する優越性が検証された（2.7.3.2.1.3 参照）。国内第Ⅲ相試験では、12 ヵ月を超える治験薬の投与を行っていないが、予定投与期間を完了した被験者のうち、治験薬投与終了後に他の抗凝固薬の投与を受けた被験者の割合は、試験 14568 で 51.1%（24/47 例）、試験 15960 で 44.8%(13/29 例)であり（2.7.3.3.1.1.2 参照）、予定投与期間が 6 ヵ月又は 12 ヵ月だったものが大部分であった。国内においても 6 又は 12 ヵ月を超えて継続する抗凝固療法のニーズが示唆された。これらの被験者における他の抗凝固薬投与の有無別の被験者特性では、性別、平均年齢、平均体重、平均 BMI、危険因子の保有割合に特定の傾向は認められなかった（5.3.5.1.43 Additional_22 Table/31、Table/32、Table/33、Table/34）。また、国外第Ⅲ相試験では、治験薬の投与終了後に試験 11899 に移行せずに他の抗凝固薬の投与受けた被験者の割合は、試験 11702-DVT で 26.0%、試験 11702-PE で 34.4%であった（2.7.3.3.1.1.2 参照）。試験終了後に引き続いて抗凝固薬による治療を要した被験者の割合に、国内と国外第Ⅲ相試験で大きな違いはなく、国内外で、抗凝固薬の治療の継続に関する治療状況については類似しているものと考えられ、試験 11899 で認められたリバーロキサバンの継続投与の有用性も考慮すると、同試験を国内申請に利用することは妥当と考える。

2.7.3.5　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

国外第Ⅲ相試験では、急性 DVT（試験 11702-DVT）及び急性 PE（試験 11702-PE）において、リバーロキサバンを最初の 3 週間は 15mg 1 日 2 回投与し、以後 20mg を 1 日 1 回投与する投与方法のエノキサパリン／VKA 療法に対する非劣性が検証された。更に、DVT 又は PE の初期治療後の DVT 又は PE の長期再発抑制（試験 11899）において、リバーロキサバン 20mg 1 日 1 回投与群のプラセボ群に対する優越性が検証された。

国外第Ⅲ相試験の有効性副次的評価項目及び部分集団に関する解析結果は、有効性の主要解析の結果を裏付けるものであった。部分集団解析は、年齢区分及び体重区分、腎機能障害の程度、男女別、地域ごとの被験者、凝固異常症の有無、活動性の悪性腫瘍の有無、肺疾患の有無、index イベント（PE/DVT）、原発性又は二次性 index DVT、などの項目を対象に検討したが、各部分集団の成績は全体集団の成績とほぼ同様であった。試験 11702-DVT と試験 11702-PE を統合解析における有効性の結果は各試験の結果と同様であり、統合解析におけるリバーロキサバンの安全性プロファイルは、各試験の結果と同様であった。試験 11899 におけるリバーロキサバンの有害事象の発現状況は、全体的に試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE に比べて若干低い傾向がみられた（2.7.4.2.1.1 参照）。次に、リバーロキサバンの投与量を投与開始 3 週後に変更することの妥当性を、試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE における有効性及び安全性の観点から検討した。有効性主要評価項目のイベント発現率についてリバーロキサバンの用法・用量の変更前後に分けた解析を行ったところ、いずれの期間においても、累積イベント発現率についてリバーロキサバン群とエノキサパリン／VKA 群との間に統計的な有意な差は認められなかった（2.7.3.3.2.1.1 参照）。安全性に関する検討として、安全性主要評価項目の「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイントの発現頻度を、用法・用量の変更前後で比較した。リバーロキサバン群、エノキサパリン／VKA 群の安全性主要評価項目の発現頻度は、最初の 3 週間まで及び最初の 3 週間以降とも、いずれも同程度であった（2.7.4.2.1.4.2.1.10 参照）。以上より、最初の 3 週間投与終了時にリバーロキサバンの用法・用量を変更することは、有効性及び安全性の検討から特段の問題はないと考えた。

国内第Ⅲ相試験におけるリバーロキサバンの投与開始後 21 日間の用法・用量は、急性 DVT 患者を対象とした試験 14568 では 10 mg又は 15 mg 1 日 2 回投与、急性 PE 患者を対象とした試験 15960 では 15 mg 1 日 2 回投与であり、リバーロキサバンの投与開始後 21 日間以降の用法・用量は両試験共に 15 mg 1 日 1 回投与であった。両試験において、有効性主要評価項目及び副次的評価項目は、リバーロキサバンと対照薬で同程度の結果が得られた。更に、試験 14568 におけるリバーロキサバンの 2 用量における有効性の結果も同様であり、この結果は、2.7.3.4 項に述べたように国外第Ⅱ相、及び第Ⅲ相とも類似していた。10 mg 1 日 2 回投与に比べて 15 mg 1 日 2 回投与により安全性上問題となる所見は特に認められなかった（2.7.6.4.2.3.1 参照）。

曝露量の観点からは、日本人 DVT 患者におけるリバーロキサバン 10mg 1 日 2 回投与時及び 15mg 1 日 2 回投与時の曝露量は、非日本人 VTE 患者に 15mg 1 日 2 回投与した際の推定曝露量と比較して、10mg 1 日 2 回投与では若干低く、15mg 1 日 2 回投与では若干高かったものの、曝露量の推定範囲は重複しており、日本人に対して同用量を投与することが問題となる程度ではなかった。また、日本人 VTE 患者に 15mg 1 日 1 回投与した際の定常状態時の AUC(0-24)及び Cmax の平均値は、非日本人 VTE 患者における 20mg 1 日 1 回投与した際の推定曝露量とおおむね同程度であった。

腎機能障害患者において、リバーロキサバンの曝露量が上昇することが示されているが、今回の一変申請の効能・効果に関する臨床プログラムでは、腎機能による用量調節を行わなかった。

腎機能障害は出血及び DVT 又は PE の両方に対する危険因子[41,42] である。試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析において、両投与群とも、CL_{CR}＜50mL/min の被験者における有効性主要評価項目の発現頻度は、CL_{CR}≧80mL/min の被験者における発現頻度の約 1.8 倍であり、試験 11899 におけるリバーロキサバン群及びプラセボ群でも CL_{CR} の低い集団における発現頻度は CL_{CR} の高い集団より高い傾向が認められた。試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析において、リバーロキサバン群で CL_{CR} の低下に伴い、安全性主要評価項目（「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」）及び「重大な出血事象」の発現頻度は増加したが、増加の程度はエノキサパリン／VKA 群でより大きく認められた。安全性主要評価項目の発現頻度の増加には、リバーロキサバン群では主として「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の増加が寄与していたのに対して、エノキサパリン／VKA 群では「重大な出血事象」の増加が寄与していた。試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE において、CL_{CR}＜50mL/min の腎障害患者に対してリバーロキサバンを投与した場合に、安全性主要評価項目の発現頻度の増加が認められたが、「重大な出血事象」のリスクについては更なる増加は認められず、リバーロキサバン群でエノキサパリン/VKA 群と比較して有意な相対リスクの減少が認められた。

国内において得られている成績は限定的ではある。国内試験における CL_{CR}＜50mL/min の被験者数は両試験でリバーロキサバン 15／15 併合群の 9 例と限られていたが、安全性主要評価項目の発現は 1 例であり、重大な出血は認められなかった（5.3.5.3.12 Integrated-J/ Table 14.3.1/164）。

DVT 及び PE 患者を対象とした一連の臨床試験成績から、DVT 又は PE 患者における治療及び再発抑制に関する、国内におけるリバーロキサバンの用法・用量として、投与開始後 21 日間は 15 mg 1 日 2 回投与し、投与開始後 21 日間以降は 15 mg 1 日 1 回投与とすることは有効性及び安全性の観点から支持される。

2.7.3.6 効果の持続、耐薬性

試験 11702-PE 及び試験 11702-DVT から得られた有効性の結果から、DVT 及び PE の再発は、その多くが DVT 又は PE の発症後の投与期間中早期に発現することが示された。試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE にみられた経時的なイベント発現の分布は、治験実施計画書に記述した予測と合致するものであり、ほかの試験でみられる分布と一貫している。これらの試験における投与開始 12 ヵ月後までリバーロキサバンの投与を受けた被験者から得られた全体的な結果で確認されたとおり、リバーロキサバンの効果は長期にわたり持続することが示された。また、投与終了後 30 日間のフォローアップ期間において、有効性主要評価項目の発現頻度に投与群間差は認められなかった（5.3.5.1.2 A53042/Table 14.2/149、5.3.5.1.1 MRR-00292/Table 14.2/131）。フォローアップ期間におけるイベントの発現頻度は低く、試験 11899 のプラセボ群における発現頻度と同程度と考えられた。国内第Ⅲ相試験の試験 14568 及び試験 15960 においては、被験者数が少なかったものの、予定投与期間中のイベント発現は 1 例に認められたのみであったことから、リバーロキサバンの効果は国外第Ⅲ相試験と同様に持続するものと考えられた。

リバーロキサバンによる抗凝固作用の持続に関して想定される懸念として、リバーロキサバン投与時の抜歯若しくは侵襲的処置に対して、リバーロキサバンの投与継続又は中止・再開の判断をいかに行うかが挙げられる。これについては、手術は、リバーロキサバンの投与後 24 時間以上経過後に開始、投薬の再開は手術・侵襲的処置後、患者の臨床症状に問題なく、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を注意喚起することが望ましい。

試験 11899 の結果から、DVT 又は PE のリスクは、現行の抗凝固治療の推奨投与期間を終了し、更に継続することの妥当性に関する結論が得られていない患者においても持続することが確認され、抗凝固治療を継続する必要性が示された。試験 11899 の結果により、DVT 又は PE のリスクが持続する限り、リバーロキサバンの効果が継続して期待できることが示された。

参考文献

1) Oger E et al., Rev Prat. 2007:57(7):711-713, 716, 719-720

2) Spencer FA et al., Am J Med. 2007:120(8):678-684

3) Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ Publication No. 08-0075, August 2008

4) Stein PD et al., Am J Cardiol. 2005:95(12):1525-1526

5) Goldhaber SZ et al., Am J Cardiol. 2004:93(2):259-262

6) Cohen AT et al., Thromb Haemost. 2007:98(4):756-764

7) White RH et al., Circulation. 2003:107(23 Suppl 1):I4-I8

8) Pengo V et al., N Engl J Med. 2004:350(22):2257-2264

9) Lensing AW et al., Lancet. 1999:353(9151):479-485

10) Prandoni P et al., Blood. 2002:100(10):3484-3488

11) Weitz JI et al., Expert Opin Investig Drugs. 2007:16(3):271-282

12) Sakuma M et al., Circ J 2002:66:1144-1149

13) 厚生労働省大臣官房統計情報部、平成23年度厚生労働省患者調査

14) 財団法人難病医学研究財団/難病情報センター、肺血栓塞栓症、深部静脈血栓症、平成21年度研究奨励分野研究班名簿・疾患概要

15) Kearon C et al., Chest. 2008:133(6 Suppl):454S-545S

16) 安藤泰三, 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン（2009年改訂版）

17) Snow V et al., Ann Intern Med. 2007:146:204-210

18) Lowen P et al., Ann Hematol. 2011:90(10):1191-1200

19) Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) (now: Committee for Medicinal Products for Human Use [CHMP]). ICH Topic E9, Statisticle Principles for Clinical Trials: The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA)1998

20) Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) (now: Committee for Medicinal Products for Human Use [CHMP]). Committee for proprietary medicinal products (CPMP) Note for guidance on clinical investigation of medicinal products for the

treatment of venous thromboembolic disease (CPMP/EWP/563/98): European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA)1999

21) Casteels M et al., J Thromb Haemost. 2008:6(2):232-234

22) Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) (now: Committee for Medicinal Products for Human Use [CHMP]). Points to consider on clinical investigation of medicinal products for prophylaxis of intra- and post-operative venous thromboembolic risk. CPMP/EWP/707/98: The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA)2000

23) Brandjes DP et al., N Engl J Med. 1992:327(21):1485-1489

24) Eriksson BI et al., N Engl J Med. 1992:358:2765-2775

25) Kakkar AK et al., Lancet. 2008:372:31-39

26) Lassen MR et al., N Engl J Med. 2008:358:2776-2786

27) Trupie ACG et al., Lancet. 2009:373:1673-1680

28) Eriksson BI et al., Thromb Res. 2007:120:685-693

29) Gerotziafas G et al., J Thromb Haemost. 2007:5:886-888

30) Breddin HK et al., N Engl J Med 2001:344:626-631

31) Fiessinger JN et al., JAMA. 2005:293(6):681-689

32) Buller HR et al., N Engl J Med. 2007:357(11):1094-1104

33) Pavord S and Myers B, Blood Reviews 25 (2011) 271–278

34) グラクソスミスクライン株式会社. アリクストラ皮下注 5mg、同 7.5mg 承認時申請資料概要. http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201100009/index.html

35) Singer DE et al., Chest 2008;133;546-592

36) Ogawa S et al., Circ J 2008:72 (Suppl. IV): 1639-1658

37) Kahn SR et al., Chest 2012;141;e195S-e226S

38) Qassem A et al., Ann Intern Med. 2011:155(9):625-633

39) Hutten BA et al., Cochrane Database Syst Rev. 2006:1:CD001367

40) Erkens PM et al., Cochrane Database Syst Rev. 2010:9 CD001100

41) Ocak G et al., J Thromb Haemost 2010; 8: 2428–35

42) Wells PS et al., Arch Intern Med. 2003:163:917-920

2.7.4　臨床的安全性の目次

略語一覧 6
用語の定義 7
2.7.4.1　医薬品への曝露 8
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 8
2.7.4.1.1.1　第Ⅲ相試験 13
2.7.4.1.1.1.1　各試験の概要 13
2.7.4.1.1.2　第Ⅱ相試験（試験 13238） 25
2.7.4.1.1.3　第Ⅰ相試験 27
2.7.4.1.1.3.1　試験 15921 27
2.7.4.1.1.3.2　試験 12361 28
2.7.4.1.1.3.3　試験 16151 28
2.7.4.1.1.3.4　試験 15692 29
2.7.4.1.1.3.5　試験 15923 30
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 30
2.7.4.1.2.1　第Ⅲ相試験 30
2.7.4.1.2.1.1　試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE の統合解析 30
2.7.4.1.2.1.2　試験 11899 33
2.7.4.1.2.1.3　ロールオーバー被験者 34
2.7.4.1.2.1.4　試験 14568 及び試験 15960 の統合解析（国内統合解析） 35
2.7.4.1.2.2　第Ⅱ相試験（試験 13238） 38
2.7.4.1.2.2.1　被験者の内訳 38
2.7.4.1.2.2.2　リバーロキサバンの曝露量 38
2.7.4.1.2.3　第Ⅰ相試験 39
2.7.4.1.2.3.1　試験 15921 39
2.7.4.1.2.3.2　試験 12361 39
2.7.4.1.2.3.3　試験 16151 39
2.7.4.1.2.3.4　試験 15692 39
2.7.4.1.2.3.5　試験 15923 40
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 40
2.7.4.1.3.1　第Ⅲ相試験 40
2.7.4.1.3.1.1　試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE の統合解析 40
2.7.4.1.3.1.2　試験 11899 42

2.7.4.1.3.1.3 試験 14568 及び試験 15960 の統合解析（国内統合解析） 42
2.7.4.1.3.2 第Ⅱ相試験（試験 13238） 45
2.7.4.1.3.3 第Ⅰ相試験 46
2.7.4.1.3.3.1 試験 15921 46
2.7.4.1.3.3.2 試験 12361 46
2.7.4.1.3.3.3 試験 16151 46
2.7.4.1.3.3.4 試験 15692 46
2.7.4.1.3.3.5 試験 15923 46
2.7.4.2 有害事象 47
2.7.4.2.1 有害事象の解析 47
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 48
2.7.4.2.1.1.1 第Ⅲ相試験 48
2.7.4.2.1.1.2 第Ⅱ相試験（試験 13238） 63
2.7.4.2.1.1.3 第Ⅰ相試験 63
2.7.4.2.1.2 死亡 66
2.7.4.2.1.2.1 第Ⅲ相試験 66
2.7.4.2.1.2.2 第Ⅱ相試験（試験 13238） 70
2.7.4.2.1.2.3 第Ⅰ相試験 70
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 70
2.7.4.2.1.3.1 第Ⅲ相試験 70
2.7.4.2.1.3.2 第Ⅱ相試験（試験 13238） 73
2.7.4.2.1.3.3 第Ⅰ相試験 74
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 74
2.7.4.2.1.4.1 治験薬の投与中止に至った有害事象 74
2.7.4.2.1.4.2 出血事象 76
2.7.4.2.1.4.3 心血管事象 130
2.7.4.2.1.4.4 肝臓安全性 137
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 140
2.7.4.2.1.5.1 第Ⅲ相試験 140
2.7.4.2.1.5.2 第Ⅱ相試験（試験 13238） 144
2.7.4.2.1.5.3 第Ⅰ相試験 144
2.7.4.2.2 個別有害事象の文書による説明 145
2.7.4.3 臨床検査値の評価 145
2.7.4.3.1 第Ⅲ相試験 145
2.7.4.3.1.1 試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE の統合解析 145

2.7.4.3.1.1.1 肝臓関連臨床検査値異常 145
2.7.4.3.1.1.2 ALT が基準値上限の 3 倍超かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超の被験者 150
2.7.4.3.1.1.3 非肝臓関連臨床検査値評価 155
2.7.4.3.1.2 試験 11899 155
2.7.4.3.1.2.1 肝臓関連臨床検査値異常 155
2.7.4.3.1.2.2 ALT が基準値上限の 3 倍超かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超の被験者 159
2.7.4.3.1.2.3 非肝臓関連臨床検査値評価 161
2.7.4.3.1.3 試験 14568 及び試験 15960 の統合解析（国内統合解析） 161
2.7.4.3.1.3.1 肝臓関連臨床検査値異常 161
2.7.4.3.1.3.2 ALT が基準値上限の 3 倍超かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超の被験者 165
2.7.4.3.1.3.3 非肝臓関連臨床検査値評価 165
2.7.4.3.2 第Ⅱ相試験（試験 13238） 165
2.7.4.3.3 第Ⅰ相試験 165
2.7.4.3.3.1 試験 15921 165
2.7.4.3.3.2 試験 12361 165
2.7.4.3.3.3 試験 16151 165
2.7.4.3.3.4 試験 15692 166
2.7.4.3.3.5 試験 15923 166
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 166
2.7.4.4.1 バイタルサイン及び心電図 166
2.7.4.4.1.1 第Ⅲ相試験 166
2.7.4.4.1.1.1 試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE の統合解析 166
2.7.4.4.1.1.2 試験 11899 167
2.7.4.4.1.1.3 試験 14568 及び試験 15960 の統合解析 167
2.7.4.4.1.2 第Ⅱ相試験（試験 13238） 167
2.7.4.4.1.3 第Ⅰ相試験 168
2.7.4.4.1.3.1 試験 15921 168
2.7.4.4.1.3.2 試験 12361 168
2.7.4.4.1.3.3 試験 16151 168
2.7.4.4.1.3.4 試験 15692 168
2.7.4.4.1.3.5 試験 15923 168
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 169
2.7.4.5.1 内因性要因 169

2.7.4.5.1.1 小児 169
2.7.4.5.1.2 高齢者 169
2.7.4.5.1.3 性別 170
2.7.4.5.1.4 体重 170
2.7.4.5.1.5 人種 170
2.7.4.5.1.6 肝障害 171
2.7.4.5.1.7 腎障害 171
2.7.4.5.2 外因性要因 172
2.7.4.5.3 薬物相互作用 172
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 172
2.7.4.5.5 過量投与 173
2.7.4.5.6 薬物乱用 173
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 174
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 174
2.7.4.6 市販後データ 174
2.7.4.6.1 国内状況 174
2.7.4.6.1.1 使用成績調査 174
2.7.4.6.1.2 特定使用成績調査 174
2.7.4.6.1.2.1 特定使用成績調査 174
2.7.4.6.1.2.2 特定使用成績調査（SPAF-QOL） 183
2.7.4.6.1.2.3 肝機能障害患者への投与に関する国内調査状況 184
2.7.4.6.1.3 製造販売後臨床試験 185
2.7.4.6.1.4 総合機構に報告した副作用・感染症報告のまとめ 185
2.7.4.6.1.4.1 死亡例 188
2.7.4.6.1.4.2 「使用上の注意」から予測できない、注意すべきと考えられる事象（死亡例以外） 189
2.7.4.6.1.5 調査結果を踏まえた今後の安全対策 191
2.7.4.6.1.5.1 未知・重篤な副作用について 191
2.7.4.6.1.5.2 肝臓関連有害事象について 192
2.7.4.6.1.5.3 PBRER（Periodic Benefit-Risk Evaluation Report: 定期的ベネフィット・リスク評価報告）について 192
2.7.4.6.2 全世界における状況 193
2.7.4.6.2.1 推定患者及び使用パターン 193
2.7.4.6.2.1.1 臨床試験における累積被験者数 193
2.7.4.6.2.1.2 市販後の使用経験に基づく累積及び期間別使用患者数 193
2.7.4.6.2.2 国外非介入試験の結果 195
2.7.4.6.2.2.1 実施済みの国外非介入試験 195

2.7.4.6.2.2.2　現在継続中の国外非介入試験 196
2.7.4.6.2.3　シグナル検出及びリスク評価 200
2.7.4.6.2.3.1　安全性上の懸念のまとめ 200
2.7.4.6.2.3.2　シグナル検出 200
2.7.4.6.2.3.3　リスク評価及び新規情報 200
2.7.4.6.3　市販後データのまとめ 218
参考文献 218

略語一覧

略語	英語名称	日本語名称
AE	adverse event	有害事象
ALT	alanine aminotransferase	アラニン・アミノトランスフェラーゼ
aPTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the curve	曲線下面積
b.i.d.	*bis in die*, twice daily	*bis in die*、1日2回
BMI	body mass index	体格指数
CI	confidence interval	信頼区間
CIAC	Central Independent Adjudication Committee	独立中央判定委員会
C_{max}	maximum drug concentration in plasma after single dose administration	単回投与後の最高血漿中濃度
cm^2	square centimeter	平方センチメートル
CNS	central nervous system	中枢神経系
CT	computed tomography	コンピューター断層撮影法
CYP3A4	cytochrome P450 isoenzyme 3A4	チトクローム P450 アイソザイム 3A4
DCC	Dose Confirmation Committee	独立用量確認委員会
DMC	Data Monitoring Committee	データモニタリング委員会
DSMB	Data Safety and Monitoring Board	独立データ安全性及びモニタリング委員会
DILI	drug-induced liver injury	薬物性肝障害
DVT	deep vein thrombosis	深部静脈血栓
EC	Executive Committee	試験執行委員会
ECG	electrocardiogram	心電図
Hb	hemoglobin	ヘモグロビン
HEAC	Hepatic Event Assessment Committee	肝臓関連事象評価委員会
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HR	hazard ratio	ハザード比
ICTOM	International Clinical Trial Organization and Management B.V.	International Clinical Trial Organization and Management B.V.
INR	international normalized ratio	（プロトロンビン時間の）国際標準比
ITT	intention-to-treat	－
LAP	Liver Advisory Panel	肝臓諮問委員会
LMW	low molecular weight	低分子量
LMWH	low molecular weight heparin	低分子量ヘパリン
LPLV	last patient last visit	最終投与被験者の最終来院
m^2	square meter	平方メートル
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MI	myocardial infarction	心筋梗塞
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
MRR	sponsor’s internal number for clinical study reports	治験依頼者の治験総括報告書社内番号

N/A	not applicable	該当なし
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drug	非ステロイド性解熱鎮痛消炎薬
NSTEMI	non-ST segment elevation myocardial infarction	非 ST 上昇心筋梗塞
PE	pulmonary embolism	肺塞栓症
P-gp	P-glycoprotein	P－糖たん白質
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PT	prothrombin time	プロトロンビン時間
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SD	standard deviation	標準偏差
SMCC	Study Management and Coordination Committee	試験管理及び調整委員会
SMQ	standardized MedDRA query	MedDRA 標準検索式
STEMI	ST segment elevation myocardial infarction	ST 上昇心筋梗塞
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
TESAE	treatment-emergent serious adverse event	治験薬投与下で発現した重篤な有害事象
TIA	transient ischemic attack	一過性脳虚血発作
UA	unstable angina	不安定狭心症
UFH	unfractionated heparin	未分画ヘパリン
ULN	upper limit of normal	基準値上限
VKA	vitamin K antagonist	ビタミン K 拮抗薬
VTE	venous thromboembolism	静脈血栓塞栓症

用語の定義

用語	用語の定義
$C_{max,norm}$	リバーロキサバン 10mg に標準化した最高血漿中濃度
CL_{CR}	特に明記しない限り、本資料中のクレアチニンクリアランスは Cockroft-Gault 法により計算した。
治験薬投与下	無作為割り付けから投与終了後 2 日目まで（試験 11702-DVT、試験 11702-PE 及び両試験の統合解析、試験 14568、試験 15960 及び両試験の統合解析） 治験薬投与開始から投与終了後 2 日目まで（試験 11899）
「投与中」	心血管事象について、無作為割り付けから治験薬投与終了後 1 日目まで
「投与終了後」	心血管事象について、治験薬投与終了後 2 日目から 30 日目まで（試験 11702-DVT、試験 11702-PE 及び両試験の統合解析、試験 14568、試験 15960 及び両試験の統合解析） 心血管事象について、治験薬投与終了後 2 日目以降（試験 11899）

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」に対するリバーロキサバンの臨床開発プログラムには、以下の第Ⅲ相試験が含まれる。

- 症候性肺塞栓症（PE）を伴わない急性症候性深部静脈血栓症（DVT）患者を対象とした国外で実施した試験 11702（試験 11702-DVT）
- 症候性 DVT の有無を問わない急性症候性 PE 患者を対象とした国外で実施した試験 11702 EINSTEIN-PE（試験 11702-PE）
- 過去に治療を受けたことのある急性症候性 DVT 又は PE 患者を対象とし静脈血栓塞栓症（VTE）再発抑制効果を検討した国外で実施した試験 11899
- 症候性 PE を伴わない急性症候性 DVT 日本人患者を対象とした国内で実施した試験 14568
- 症候性 DVT の有無を問わない急性症候性 PE 日本人患者を対象とした国内で実施した試験 15960

試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE は、試験 11702-PE の用量確認期（最初の 400 例を対象にリバーロキサバンの第 21 日までの効果を確認する）を除き試験デザインがほぼ同じであったため、単一の治験実施計画書に基づいて実施された。両試験は同じ委員会（2.7.4.1.1.1.1.1 参照）の監視と指導の下で実施され、参加施設もほとんどが共通していた。両試験の対象集団は相補的であることから事前に統合解析が規定され、実施されたが、個々の試験結果は別々の治験総括報告書にまとめられた。

試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE の開始時期は同じであったが、対象集団の組み入れ速度が異なったため試験 11702-DVT が先に終了し、試験 11702-PE は遅れて終了した。試験 11702-DVT 終了後に行った試験 11702-PE の手順又は試験実施にかかわる変更は治験実施計画書の改訂 5 のみであった。改訂 5 において、用量確認解析の対象となる被験者を主要解析に含めることを明記した。

試験 11899 は試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE と同時期に開始した。

試験 14568 及び試験 15960 は、それぞれ試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE に準じた試験デザインになっているが、国外第Ⅲ相試験との主な相違点は、対照薬として UFH／ワルファリンを用いたこと、リバーロキサバン群に関しては、試験 14568 では投与開始後 21 日間を 10mg 又は 15mg の 2 用量の 1 日 2 回投与の二重盲検期とし、試験 15960 では 15mg の 1 日 2 回 21 日間投与とし、それ以降は共に 15mg の 1 日 1 回投与であったことであった。また、試験 14568 及び試験 15960 では、有効性副次的評価項目として、投与開始 21 日後の血栓退縮効果、治験薬予定投与期間終了時の無症候性の血栓像の悪化、及び治験薬投与期間中（3、6 又は 12 ヵ月まで）の「症候性 VTE」又は「無症候性の血栓像の悪化」の複合エンドポイントを評価した（表 2.7.4.1-2）。

第Ⅲ相臨床試験での検討用法・用量を選択するため第Ⅱ相用量設定試験 2 試験（試験 11223 及び試験 11528）が行われた。これらの試験は症候性 PE を伴わない急性症候性 DVT であることが客観的に確認された患者を対象とした。リバーロキサバン群の 1 日投与回数は 2 回又は 1 回で、1 日用量の範囲は 20～60mg であった。また、強力な CYP 3A4 誘導薬（カルバマゼピン、フェニ

トイン、リファンピシン／リファンピン又はリファブチン）を併用する急性症候性 DVT 又は PE 患者におけるリバーロキサバンの調整用法・用量を検討する前期第Ⅱ相コホート試験（試験 13238）が行われた。なお、用量設定根拠の詳細は 2.7.3.1.3.2 に示した。

- 急性症候性 DVT 患者を対象としたリバーロキサバンの用量設定及び Proof of Principle 試験である試験 11223
- 急性症候性 DVT 患者を対象としたリバーロキサバン 1 日 1 回投与時の用量設定試験である試験 11528
- 急性症候性 DVT 又は PE 患者で強力な CYP3A4 誘導薬を併用した患者に対するリバーロキサバン 1 日 2 回投与時の用量を検討した試験 13238

第Ⅱ相用量設定試験の 2 試験（試験 11223 及び試験 11528）の安全性評価は、初回承認時申請資料（2012 年 1 月承認、今回承認申請資料第 1 部 1.13.1、初回承認時 CTD）2.7.4 に示しており、臨床的安全性の項での記載は省略した。

第Ⅰ相試験として、初回承認申請に含まれなかった以下の 5 試験の安全性成績について検討した。

- リバーロキサバン 15mg 錠を用いた日本人健康男性被験者における食事の影響試験（試験 15921）
- リバーロキサバン 2.5mg、5mg 及び 10mg 錠を非日本人健康男性被験者に空腹時投与したときの用量比例性を検討した試験（試験 12361）
- リバーロキサバン錠を非日本人健康成人男女被験者に粉砕投与したときの相対バイオアベイラビリティ及び薬物動態の評価（試験 16151）
- 腎機能障害被験者及び腎機能が正常な被験者を対象としたリバーロキサバン単回投与時のリバーロキサバンの薬物動態、薬力学及び安全性に対するエリスロマイシン反復投与の影響の検討（試験 15692）
- 健康成人男女被験者を対象としたリバーロキサバンからワルファリンへ切り替えたときの薬力学的特性に関する相互作用試験（試験 15923）

VTE 患者を対象とした臨床開発プログラムに含まれる第Ⅲ相及び第Ⅱ相試験（合計 8 試験）並びに第Ⅰ相試験（5 試験）に関する試験デザイン及び投与群ごとの安全性解析対象集団の被験者数などの概要を表 2.7.4.1-1、表 2.7.4.1-2、及び表 2.7.4.1-3 に示す。

表 2.7.4.1-1 DVT 及び PE 患者における国外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の概要

試験番号／参照項目／資料区分	試験デザイン	主な対象疾患	リバーロキサバンの投与方法／予定投与期間	対照薬の投与方法／予定投与期間	被験者数：リバーロキサバン/対照薬
第Ⅲ相試験					
11702-DVT（試験番号 11702）／5.3.5.1.1 MRR-00292／評価資料	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、盲検下評価、並行群間比較、イベント主導型、非劣性検証	症候性 PE を伴わない急性症候性 DVT 患者	最初の 3 週間は 15mg 1 日 2 回、以降 20mg 1 日 1 回／3、6 又は 12 ヵ月間[a]	最初の最低 5 日間はエノキサパリン 1mg/kg 1 日 2 回と VKA を併用、以降 VKA 単独（目標 PT-INR：2.0～3.0）／3、6 又は 12 ヵ月[a]	R 1731/1718 ITT 1731/1718 SAF 1718/1711 PP 1525/1571
11702-PE（試験番号 11702 EINSTEIN-PE）／5.3.5.1.2 A53042／評価資料	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、盲検下評価、並行群間比較、イベント主導型、非劣性検証	症候性 DVT の有無を問わない急性症候性 PE 患者	最初の 3 週間は 15mg 1 日 2 回、以降 20mg 1 日 1 回／3、6 又は 12 ヵ月間[a]	最初の最低 5 日間はエノキサパリン 1mg/kg 1 日 2 回と VKA を併用、以降 VKA 単独（目標 PT-INR：2.0～3.0）／3、6 又は 12 ヵ月[a]	R 2420/2413 ITT 2419/2413 SAF 2412/2405 PP 2224/2238
11899／5.3.5.1.3 MRR-00273／評価資料	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、盲検下評価、並行群間比較、イベント主導型、優越性検証	症候性 DVT 又は PE に対する抗凝固薬投与を 6～14 ヵ月[b]受けた患者	20mg 1 日 1 回／6 又は 12 ヵ月間[a]	プラセボ 1 日 1 回／6 又は 12 ヵ月間[a]	R 602/595 ITT 602/594 SAF 598/590 PP 550/554
第Ⅱ相試験					
13238／5.3.5.2.1 A50672／参考資料	多施設共同、非盲検、コホート	強力な CYP3A4 誘導薬を併用する急性症候性 DVT 又は PE 患者	30mg 1 日 2 回 3 週間、以降 20mg 1 日 2 回／3 ヵ月間	該当なし	SAF 25/- PK 19/-
11223／5.3.5.1.44 MRR-00150／参考資料	多施設共同、無作為化、非盲検（リバーロキサバンの用量群間は二重盲検）、実薬対照、盲検下評価、並行群間比較、用量設定	症候性 PE を伴わない急性症候性 DVT 患者	10、20、30mg 1 日 2 回、40mg 1 日 1 回／12 週間	最初の 5～7 日間はエノキサパリン 1mg/kg 1 日 2 回と VKA を併用、以降 VKA 単独（目標 PT-INR：2.0～3.0）／12 週間	R 487/126 ITT 431/112 SAF 478/126 PP 419/109
11528／5.3.5.1.45 MRR-00223／参考資料	多施設共同、無作為化、非盲検（リバーロキサバンの用量群間は二重盲検）、実薬対照、盲検下評価、並行群間比較、用量設定	症候性 PE を伴わない急性症候性 DVT 患者	20、30、40mg 1 日 1 回／12 週間	最初の最低 5 日間は（LMW）ヘパリン[c]と VKA を併用、以降 VKA 単独（目標 PT-INR：2.0～3.0）／12 週間	R 406/137 ITT 368/119 SAF 405/137 PP 348/101

DVT：深部静脈血栓症、VKA：ビタミン K 拮抗薬、PT-INR：プロトロンビン時間の国際標準比、LMW：低分子量、R：無作為割り付け、ITT：intention-to-treat 解析対象集団、SAF：安全性解析対象集団、PE：肺塞栓症、PP：治験実施計画書に適合した解析対象集団、PK：薬物動態解析対象集団
a：個々の被験者のリスクプロファイルに応じて治験責任（分担）医師が無作為割り付け前に決定
b：試験 11702-DVT 又は試験 11702-PE で治験薬を 6 又 12 ヵ月、それ以外では VKA 投与を 6～14 ヵ月
c：LMWH を含むヘパリン〔未分画ヘパリン（UFH）、tinzaparin、エノキサパリンのいずれか〕

表 2.7.4.1-2　DVT 及び PE 患者における国内第Ⅲ相試験の概要

試験番号／参照項目／資料区分	試験デザイン	主な対象疾患	リバーロキサバンの投与方法／予定投与期間	対照薬の投与方法／予定投与期間	被験者数：リバーロキサバン/対照薬[c]
第Ⅲ相試験					
14568／5.3.5.1.20 PH-37602／評価資料	多施設共同、無作為化、非盲検（リバーロキサバンの用量群間は二重盲検）、実薬対照、盲検下評価、並行群間比較	症候性 PE を伴わない急性症候性 DVT 患者	最初の 3 週間は 10 又は 15mg 1 日 2 回、以降 15mg 1 日 1 回／3、6 又は 12 ヵ月間[a]	最初の最低 5 日間は UFH （aPTT：正常対照 1.5～2.5 倍）と VKA[a] を併用、以降 VKA[a] 単独（目標 PT-INR：1.5～2.5）／3、6 又は 12 ヵ月[b]	R　23/25/12 ITT 23/25/12 SAF 22/25/12 PP　22/24/12
15960／5.3.5.1.21 PH-37586／評価資料	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、盲検下評価、並行群間比較	症候性 DVT の有無を問わない急性症候性 PE 患者	最初の 3 週間は 15mg 1 日 2 回、以降 15mg 1 日 1 回／3、6 又は 12 ヵ月間[a]	最初の最低 5 日間は UFH（aPTT：正常対照 1.5～2.5 倍）と VKA[a] を併用、以降 VKA[a] 単独（目標 PT-INR：1.5～2.5）／3、6 又は 12 ヵ月[b]	R　33/7 ITT 30/7 SAF 30/7 PP　30/7

aPTT：活性化部分トロンボプラスチン時間、DVT：深部静脈血栓症、VKA：ビタミン K 拮抗薬、PT-INR：プロトロンビン時間の国際標準比、R：無作為割り付け、ITT：intention-to-treat 解析対象集団、SAF：安全性解析対象集団、PE：肺塞栓症、PP：治験実施計画書に適合した解析対象集団、UFH：未分画ヘパリン
a：ワルファリン
b：個々の被験者のリスクプロファイルに応じて治験責任（分担）医師が無作為割り付け前に決定
c：試験 14568 については、リバーロキサバン 10／15 群、リバーロキサバン 15／15 群、UFH／ワルファリン群の順に記載

表 2.7.4.1-3 国内外第 I 相試験の概要

試験番号／参照項目／資料区分	試験デザイン	対象被験者	リバーロキサバンの投与方法	安全性解析対象被験者数
第 I 相試験				
15921／5.3.1.1.1 A57650／評価資料	単一施設、無作為化、非盲検、2 期クロスオーバー試験	日本人健康成人男性（20～40 歳）	15mg 単回投与（比較条件） 空腹時投与／食後投与	12 例
12361／5.3.1.1.2 PH-36607／参考資料	単一施設、無作為化、非盲検、3 期クロスオーバー試験	白人健康成人男性（18～45 歳）	2.5mg、5mg、10mg 単回投与	24 例
16151／5.3.1.2.1 R-8736／参考資料	単一施設、無作為化、非盲検、3 期クロスオーバー相対的バイオアベイラビリティ試験	非日本人健康成人男女（18～55 歳）	20mg 単回投与（比較条件／投与方法） • 完全な錠剤を経口投与 • アップルソースに混ぜた粉砕錠剤を経口投与 • 水性懸濁液にした粉砕錠剤を経鼻胃管投与	55 例
15692／5.3.3.4.1 R-8735／参考資料	多施設共同、非無作為化、非盲検、2 期又は 3 期クロスオーバー試験	非日本人、正常腎機能（CL_{CR}：80mL/min 超）、軽度腎障害（CL_{CR}：50～79mL/min）又は中等度腎障害（CL_{CR}：30～49mL/min）を有する男女（35～75 歳）	正常腎機能群 1 期： リバーロキサバン 10mg 単回投与 2 期： エリスロマイシン 500mg 1 日 3 回 6 日間の投与期間中 5 日目にリバーロキサバン 10mg の併用投与 軽度腎障害群及び中等度腎障害群： 1 期： リバーロキサバン 10mg 単回投与 2 期及び 3 期： エリスロマイシン 500mg 1 日 3 回 6 日間の投与期間中 5 日目にそれぞれリバーロキサバン 5mg 又は 10mg の併用投与	29 例
15923／5.3.3.4.2 R-8743／参考資料	単一施設、非無作為化、非盲検、2 期クロスオーバー試験	非日本人健康成人男女（18～60 歳）	1 期： リバーロキサバン 20mg 錠 1 日 1 回 5 日間単独投与後、リバーロキサバン 20mg 錠 1 日 1 回とワルファリン 10mg 1 日 1 回の併用投与 2～4 日間、及びワルファリン（0～15mg）1 日 1 回 4 日間投与。ワルファリンの最終投与後ビタミン K 1mg 単回投与 2 期： ワルファリン 10mg 1 日 1 回 2～4 日間投与後、ワルファリン（0～15mg）1 日 1 回 4 日間投与。ワルファリンの最終投与後ビタミン K 5mg 単回投与	46 例

2.7.4.1.1.1 第Ⅲ相試験

2.7.4.1.1.1.1 各試験の概要

試験 11702-DVT は、症候性 PE を伴わない急性症候性 DVT 患者を対象に治験薬の有効性及び安全性を検討した多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、盲検下評価、並行群間比較、イベント主導型、非劣性検証、第Ⅲ相試験である（5.3.5.1.1 MRR-00292）。DVT の治療並びに DVT 又は PE の再発抑制におけるリバーロキサバンの標準治療〔エノキサパリンナトリウム（エノキサパリン）／VKA 併用投与に続き VKA のみを投与〕に対する非劣性を検証するためにデザインされた。

被験者は、リバーロキサバン群と標準治療（エノキサパリン／VKA）群のいずれかに無作為に割り付けられた。予定投与期間は被験者のリスクプロファイルの評価、各治験実施医療機関の治療、各国ガイドラインなどを勘案し、無作為割り付け前に治験責任(分担)医師の判断により、3、6 又は 12 ヵ月のいずれかに決定した。

試験 11702-PE は、症候性 DVT の有無を問わない急性症候性 PE 患者を対象に治験薬の有効性及び安全性を検討した多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、盲検下評価、並行群間比較、イベント主導型、非劣性検証、第Ⅲ相試験である（5.3.5.1.2 A53042）。PE の治療並びに DVT 又は PE の再発抑制におけるリバーロキサバンの標準治療（エノキサパリン／VKA 併用投与に続き VKA のみを投与）に対する非劣性を検証するためにデザインされた。

被験者は、リバーロキサバン群とエノキサパリン／VKA 群のいずれかに無作為に割り付けられた。予定投与期間は、被験者のリスクプロファイルの評価、各治験実施医療機関の治療、各国ガイドラインなどを勘案し、無作為割り付け前に治験責任（分担）医師により、3、6 又は 12 ヵ月のいずれかに決定した。

試験 11899 は、症候性 DVT 又は PE 患者を対象に治験薬の有効性及び安全性を検討した多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、イベント主導型 、優越性検証、第Ⅲ相試験である（5.3.5.1.3 MRR-00273）。適格基準として、試験 11702-DVT 又は試験 11702-PE においてリバーロキサバン若しくはエノキサパリン／VKA を 6 又は 12 ヵ月投与された被験者、あるいは試験 11702-DVT 又は試験 11702-PE の参加者以外の場合は、VKA を 6～14 ヵ月投与された患者を対象とし、臨床的に equipoise にある患者（抗凝固療法の継続に対し適応が有るわけではないが、禁忌とも判断されない患者）を組み入れた。被験者は、リバーロキサバン群又はプラセボ群のいずれかに無作為に割り付けられた。用量調節や凝固能のモニタリングは行わなかった。投与期間は、治験責任(分担)医師の判断により 6 又は 12 ヵ月のいずれかに決定した。

試験 14568 は、症候性 PE を伴わない急性症候性近位 DVT 患者を対象に治験薬の有効性及び安全性を検討した多施設共同、無作為化、非盲検（投与開始 3 週間はリバーロキサバンの用量群のみ二重盲検）、盲検下評価、実薬対照、並行群間比較、国内第Ⅲ相試験である（5.3.5.1.20 PH-37602）。被験者は、リバーロキサバン群と UFH／ワルファリン群のいずれかに無作為に割り付けられた。予定投与期間は被験者のリスクプロファイルの評価、各治験実施医療機関の治療、ガイドラインなどを勘案し、無作為割り付け前に治験責任(分担)医師の判断により、3、6 又は 12 ヵ月のいずれかに決定した。

試験 15960 は、症候性 DVT の有無を問わない急性症候性 PE 患者を対象に治験薬の有効性及び安全性を検討した多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、盲検下評価、並行群間比較、国内第Ⅲ相試験である（5.3.5.1.21 PH-37586）。被験者は、リバーロキサバン群と UFH／ワルファリン群のいずれかに無作為に割り付けられた。予定投与期間は被験者のリスクプロファイルの評

価、各治験実施医療機関の治療、ガイドラインなどを勘案し、無作為割り付け前に治験責任(分担)医師の判断により、3、6 又は 12 ヵ月のいずれかに決定した。

2.7.4.1.1.1.1.1 試験監視委員会

試験のために以下に示す試験監視委員会を設置した。詳細は個別の治験実施計画書及び各治験総括報告書に示す（5.3.5.1.1 MRR-00292、5.3.5.1.2 A53042、5.3.5.1.3 MRR-00273）。これらの監視委員会の主要な役割を以下に示す。

試験執行委員会（EC）：国外試験に使用する最終の治験実施計画書の承認を含めた試験に関する全般的な責任を有し、試験の科学的に適切かつ安全な実施を担保した。

試験管理及び調整委員会（SMCC）：国外試験の臨床全般にわたる責任を負う。

独立データ安全性モニタリング委員会（DSMB）：個々の試験実施中の安全性モニタリングに対し責任を負い、組み入れ中止及び試験治療中止を含む被験者の安全確保に関する勧告を執行委員会に提言した。独立データ安全性モニタリング委員会は、治験依頼者から独立した委員会として国外第Ⅲ相試験において設置された（5.3.5.1.2 A53042/Section 16.1.9.7）。

データモニタリング委員会（DMC）：国内第Ⅲ相試験（試験 14568 及び試験 15960）で設置された本委員会は、治験依頼者に対して被験者保護の観点から、治験の継続、変更又は中止を提言した。DMC は治験期間中に報告されたすべての重篤な有害事象、CIAC にて判定されていない PE 又は DVT 及び出血も含めて定期的に評価した。治験の進行に伴って得られる安全性データの評価方法、中止基準、本委員会の形態、責任範囲及び本業務を実施する上での手順については、本委員会の業務手順書に記載した。本委員会の業務手順書は、5.3.5.1.20 PH-37602/Section 16.1.4 及び 5.3.5.1.21 PH-37586/Section 16.1.4 に示す。

独立中央判定委員会（CIAC）：試験期間中及びフォローアップ期間中の DVT 又は PE の再発、出血、心血管事象が疑われるイベント、死亡の全被験者を独立に盲検下で評価及び判定した。国内外の試験で、同一の CIAC により評価及び判定を行った。試験 11702-DVT、試験 11702-PE 及び試験 11899 の合同の CIAC マニュアルと改訂版は 5.3.5.1.2 A53042/Section 16.1.9.7 に示す。試験 14568 及び試験 15960 の CIAC マニュアルは、5.3.5.1.20 PH-37602/Section 16.1.4.及び 5.3.5.1.21 PH-37586/Section 16.1.4 に示す。

独立用量確認委員会（DCC）：試験 11702-PE の最初に組み入れた被験者 400 例の解析を実施した。同委員会の提言により試験執行委員会が試験 11702-PE を継続した（5.3.5.1.2 A53042/Section 16.1.9.7）。

肝臓諮問委員会（LAP）：第Ⅱ相試験期間中、薬剤性肝障害に関する外部専門家により、必要に応じて注目すべき被験者（薬剤性肝障害：DILI）の評価が行われた。事前に規定した基準に合致する被験者について、独立した専門家による評価を行うため、第Ⅲ相の各試験が始まる前に LAP を立ち上げた。LAP の運営マニュアルは初回承認時 CTD 5.3.5.3.2 R-8569/Appendix 1.2 に示す。また、試験期間中、LAP に相談することが可能であった。この専門家委員会の目的は、Bayer HealthCare 社 Pharmacovigilance 部門の要請に応じて、リバーロキサバンの臨床試験でみられた潜在的肝障害に関連する徴候を独立して盲検下で評価することであった。この専門家委員会は試験 11702-DVT、試験 11702-PE 及び試験 11899 の開始時に設置され、後に肝臓関連事象評価委員会（HEAC）に交代した。

肝臓関連事象評価委員会（HEAC）：国外第Ⅲ相試験（試験 11702-DVT、試験 11702-PE 及び試験 11899）では、HEAC は臨床医 3 名と病理学者 2 名（生検又は剖検が行われた場合に限り関与）からなる肝臓学の専門家 5 名で構成された、治験依頼者から独立した外部専門家委員会を設置した。この委員会は、事前に規定した基準に基づき、国外第Ⅲ相試験で観察された潜在的肝障害に関する安全性データをレビューし、それを評価するために第Ⅲ相試験期間中に設立された（初回承認時 CTD 5.3.5.3.2 R-8569/Appendix 1.3）。HEAC は、その運営マニュアルに基づき、試験 11702-DVT、試験 11702-PE 及び試験 11899 の被験者のうち基準を満たす被験者のすべてを評価した。HEAC の個々の評価担当者が臨床試験実施中、盲検下で個々の被験者（非盲検試験の被験者も含む）の評価を独立して行った（試験進行中に評価）。他のリバーロキサバンの臨床試験についても同じ HEAC が担当した。委員会の運用マニュアルは 5.3.5.1.1 MRR-00292/Section 16.4.1.1 及び 5.3.5.1.2 A53042/Section 16.4.3 に示す。

CIAC、EC、SMCC 及び LAP／HEAC はすべての投与の割り付けに対して盲検下に置かれた。治験責任（分担）医師を兼ねる EC 及び SMCC のメンバーは、自施設の被験者を除き、割り付けに対して盲検下に置かれた。DSMB、DCC 及び DMC は割り付けを知ることができた。

2.7.4.1.1.1.1.2　　安全性評価

安全性評価方法の概略

安全性は有害事象（AE）、出血事象、死亡例、心血管事象及び肝臓関連臨床検査値を含む臨床検査値に基づいて評価した。臨床的安全性の項に提示した AE は特に明記しない限り治験薬投与下で発現した AE（TEAE）である。臨床的安全性の項で使用する「治験薬投与下」は特に明記しない限り、無作為割り付け（試験 11702-DVT、試験 11702-PE、試験 14568 及び試験 15960）又は治験薬の初回投与（試験 11899）から治験薬投与終了後 2 日目までの期間を表す。試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE の個々の試験では、治験薬投与終了後 7 日目までの解析も実施した。治験薬投与終了後 7 日目までの AE の解析結果は、治験総括報告書中にのみ示す。

第Ⅲ相試験（試験 11702-DVT、試験 11702-PE、試験 11899、試験 14568 及び試験 15960）では、試験の有効性評価項目である DVT 及び非致死的 PE は AE 又は重篤な AE としては報告されなかった。

AE のコード化は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）に基づいて行い、試験 11702-DVT には Version 13.0、試験 11702-PE には Version 14.1、試験 11899 には Version 12.0、試験 14568 には Version 16.1、試験 15960 には Version 16.1、試験 14568 及び試験 15960 の統合解析には Version 16.1 を用いた。試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE のデータ統合に際しては、MedDRA Version 14.1 に基づき AE を再度コード化した。

試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE

試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE の安全性主要評価項目は、「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイントであった。「重大な出血事象」は試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE では副次的評価項目であった。その他の安全性評価項目には、すべての死亡、その他の心血管事象すなわち一過性脳虚血発作、非中枢神経系塞栓症、心血管死、急性冠症候群〔心筋梗塞（MI）、不安定狭心症〕、虚血性脳卒中が含まれた。

試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE の予定投与期間 6 ヵ月の安全性評価スケジュールを表 2.7.4.1-4 に要約する。その他の予定投与期間の安全性評価スケジュール及び詳細は各治験総括報告書に示す（2.7.6.1.1 表 2.7.6.1-1 及び 2.7.6.2.1 表 2.7.6.2-1）。

表 2.7.4.1-4　投与期間 6 ヵ月の安全性評価スケジュール
（試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE）

試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE	1 日目	8±1 日目	15±1 日目	30±7 日目	60±7 日目	91～98 日目	120±7 日目	150±7 日目	178～185 日目	フォローアップ来院
連絡の種類	V	P	V(L)	V(L)	V(L)	V(L)	V(L)	V(L)	V(L)	V(L)
治験薬の交付	X					X				
AE 評価	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
DVT 又は PE の発現、悪化又は症状再発	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
出血事象及び心血管事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

AE：有害事象
再発性 DVT／PE 及び出血を示唆する症状はすべて治験責任（分担）医師に速やかに報告するよう全被験者に指示された。
フォローアップ来院の予定は治験薬投与終了後 30 日目。
DVT：深部静脈血栓症、V（L）：臨床検査（肝機能中央検査を含む）を含む来院、P：電話、PE：肺塞栓症、V：来院
引用元：初回承認時 CTD 5.3.5.3.2 R-8569
詳細は 2.7.6.1.1 表 2.7.6.1-1 及び 2.7.6.2.1 表 2.7.6.2-1 参照

すべての被験者は治験薬投与終了後 30 日目にフォローアップ来院することとした。更に、治験薬の投与を中止した被験者はフォローアップ来院後少なくとも 1 回、予定投与期間終了時に来院することとした。

試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE で中央測定した、肝機能検査以外の臨床検査項目はアミラーゼのみであった。

試験 11899

試験 11899 の安全性主要評価項目は「重大な出血事象」であった。試験 11899 では、「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイントは、安全性の副次的な評価項目であった。その他の安全性の評価項目には、すべての死亡及び心血管事象〔虚血性脳卒中、一過性脳虚血発作、心血管死、非中枢神経系塞栓症、急性冠症候群（MI、不安定狭心症）〕が含まれた。

試験 11899 の予定投与期間 6 ヵ月の安全性評価スケジュールを表 2.7.4.1-5 に要約する。予定投与期間 12 ヵ月のスケジュール及び詳細は各治験総括報告書に示す（2.7.6.3.1 表 2.7.6.3-1）。

表 2.7.4.1-5　投与期間 6 ヵ月の安全性評価スケジュール（試験 11899）

試験 11899	1 日目	8±1 日目	15±1 日目	30±7 日目	91～98 日目	178～185 日目	フォローアップ来院
連絡の種類	V	P	V(L)	V(L)	V(L)	V(L)	V(L)
治験薬の交付	X				X		
AE 評価	X	X	X	X	X	X	X
DVT 又は PE の発現、悪化又は症状再発	X	X	X	X	X	X	X
出血事象及び心血管事象	X	X	X	X	X	X	X
併用薬	X	X	X	X	X	X	X

AE：有害事象、DVT：深部静脈血栓症、V（L）：臨床検査（肝機能中央検査を含む）を含む来院、P：電話、PE：肺塞栓症、V：来院
再発性 DVT／PE 及び出血を示唆する症状はすべて治験責任（分担）医師に速やかに報告するよう全被験者に指示された。
フォローアップ来院の予定は治験薬投与終了後 30 日目。
引用元：初回承認時 CTD 5.3.5.3.2 R-8569
詳細は 2.7.6.3.1 表 2.7.6.3-1 参照

すべての被験者は治験薬投与終了後 30 日目にフォローアップ来院することとした。更に、治験薬の投与を中止した被験者は観察来院後少なくとも 1 回、予定投与期間終了時に来院することとした。

試験 11899 において中央測定した、肝機能検査以外の臨床検査項目はアミラーゼのみであった。

試験 14568 及び試験 15960

試験 14568 及び試験 15960 の安全性の主要評価項目は、臨床的に問題となる事象（「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」）の複合エンドポイントであった。その他の安全性評価項目には、出血事象の各分類、すべての死亡、その他の心血管事象すなわち一過性脳虚血発作、非中枢神経系塞栓症、心血管死、急性冠症候群〔心筋梗塞（MI）、不安定狭心症〕、虚血性脳卒中が含まれた。

表 2.7.4.1-6　安全性評価スケジュール（試験 14568 及び試験 15960）

試験日	スクリーニング	治験薬投与第 1 期（第 1～21 日）		治験薬投与第 2 期（最大 12 ヵ月）					フォローアップ期	治験薬投与中止時来院
		1	8	22	36	57	85	4 週間ごと	終了（中止）30 日後	
許容期間		+1 日	±2 日	±2 日	±7 日	±7 日	±7 日	±7 日	±7 日	
DVT／PE の診断	○	PE が疑われる場合：sCT、PA 又は肺換気／血流スキャンを実施 DVT が疑われる場合：CUS 又は静脈造影を実施								
選択除外基準の確認	○									
VTE 危険因子	○									
病歴	○									
抗血小板薬・抗凝固薬投与の確認	○									
人口統計学的特性	○									
被験者同意	○									
血小板数、Hb、aPTT、PT-INR（治験実施医療機関）	○	出血が疑われた場合： 血小板数、 Hb、 aPTT、 PT-INR PE/DVT が疑われた場合： 血小板数、 aPTT、 PT-INR ワルファリン投与後の PT-INR の測定（対照薬群）：投与初期は 2～3 日ごと、測定値の安定後は少なくとも月 1 回実施								
血液学的検査・血液生化学的検査[a]（治験実施医療機関）	○						○[b]	○[b]		○
肝機能検査[c]（治験実施医療機関）	○			○	○	○	○	○	○	○
バイタルサイン	○						○[b]	○[b]		○
12 誘導心電図	○									
PK、PD(中央測定)[d]	○			○						○[e]
無作為割り付け		○								
HCRU			○	○	○	○	○	○		○
ACTS				○	○	○	○	○[f]		○
TSQM				○	○	○	○	○[f]		○
コンタクトレポート			○	○	○	○	○	○	○	○
併用薬・療法の確認	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
画像検査(CUS、sCT)	○			○			○[b]	○[b]		○[g]
尿妊娠検査	○									
SPO2、呼吸数	○[h]									
有害事象の確認		○	○	○	○	○	○	○	○	○
対照薬群		UFH を最初の少なくとも 5 日間投与、ワルファリンは無作為割り付け後 48 時間以内に開始し継続投与								
リバーロキサバン群（試験 14568）		10mg 又は 15mg 1 日 2 回		15mg 1 日 1 回						
リバーロキサバン群（試験 15960）		15mg 1 日 2 回		15mg 1 日 1 回						

aPTT：活性化部分トロンボプラスチン時間、CUS：圧迫超音波検査、DVT：深部静脈血栓、Hb：ヘモグロビン、HCRU：医療資源の利用、INR：国際標準比、ACTS：抗凝固薬治療に関する評価尺度、PA：肺血管造影、PE：肺塞栓症、PT：プロトロンビン時間、PD：薬力学、PK：薬物動態、sCT：スパイラルコンピューター断層撮影法、SPO2:動脈血酸素飽和度、UFH：未分画ヘパリン、TSQM：薬物治療の満足度に関する質問票

a：血液学的検査：Hb、ヘマトクリット、RBC、WBC、白血球分画（好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球）、血小板数
　血液生化学的検査：Na、K、Cl、クレアチニン、アルブミン、BUN、アミラーゼ、リパーゼ

b：予定投与期間の終了時のみ（3、6 又は 12 ヵ月）
c：肝機能検査：AST、ALT、GGT、総ビリルビン、直接ビリルビン、ALP、LDH
d：すべての被験者を対象に、スクリーニング時における PD 検討用検体を採取する。リバーロキサバン投与群の被験者を対象に、第 22 日のリバーロキサバン投与前（リバーロキサバンの服用前に来院するように指示する）及び投与後 2～4 時間目（ピーク）に PK 及び PD 検討用検体を採取する。
e：第 22 日までに治験薬投与中止となった場合のみ PD 検討用検体を採取する。
f：予定投与期間が 6 ヵ月の場合は第 169 日のみ、予定投与期間が 12 ヵ月の場合は第 169 日及び第 365 日のみ
g：VTE の発症により治験薬の投与を中止した場合
h：試験 15960 のみ実施

2.7.4.1.1.1.1.3 注目する有害事象

リバーロキサバンの臨床試験及び市販後調査における安全性評価の結果、「特に注目する AE」が特定された。注目する AE の特定と評価を行うため MedDRA 標準検索式（SMQ）を用いた。

試験 11702-DVT、試験 11702-PE、試験 11899、試験 14568 及び試験 15960 における特に注目する事象を以下に示す。

- 出血事象
- 心血管事象
- 肝臓関連事象

2.7.4.1.1.1.1.3.1 出血事象

出血事象と疑われた事象は、AE 又は重篤な AE として報告され、CIAC により「重大な出血事象」、「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」、「軽微な出血事象」又は「出血事象ではない」に分類された。特に記述しない限り、CIAC が判定した出血事象に基づき出血イベントを解析した。第Ⅲ相試験で使用した「重大な出血事象」の定義は、国際血栓止血学会（International Society on Thrombosis and Hemostasis）の定義と同じである。

以下に定義する明らかな出血を「重大な出血事象」とする。

- 2g/dL 以上のヘモグロビン量の低下を伴う出血
- 2 単位以上の輸血（濃厚赤血球又は全血）を必要とする出血
- 重要な臓器出血：出血部位が、頭蓋内、脊髄内、眼内、心膜（心嚢）内、関節内、コンパートメント症候群を伴う筋肉内、又は後腹膜内である場合
- 死因となった出血

「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」とは、「重大な出血事象」の定義を満たさないが、医学的な介入、規定外の来院又は電話による問診や治験薬の投与中止（中断）を必要とする、痛みなどの不快な症状を伴う、あるいは日常生活に支障を来す明らかな出血事象と定義した。

「重大な出血事象」及び「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の基準を満たさないその他のすべての明らかな出血事象は、「軽微な出血事象」に分類した。

出血事象の判定

出血事象をはじめ、再発性 DVT／PE、死亡及び心血管事象に関するすべてのイベント発現（疑い）は、治験責任（分担）医師により特定され、事象発見から 24 時間以内に International Clinical Trial Organization and Management B.V.（ICTOM）にファックス又は電子メールで報告された。盲検下での CIAC による評価のため、事象発現後 2 週間以内に判定用パッケージが施設でまとめられ ICTOM に送付された。CIAC にパッケージが送付される前に施設及び ICTOM の双方は盲検解除につながる情報を取り除くように務めた。特に明記しない限り、臨床的安全性の項に記述する再発性 DVT／PE、出血事象、死亡及び心血管事象は CIAC の判定と検証を経たものである。詳細は 5.3.5.1.2 A53042/Section 16.1.9.7 Adjudication Manual 11702、5.3.5.1.20 PH-37602/Section 16.1.4 Adjudication Charter、及び 5.3.5.1.21 PH-37586/Section 16.1.4 Adjudication Charter に示す。

複数回発現した出血事象

VTE 患者を対象とした臨床開発プログラムでは、被験者に発現した各出血事象は CIAC により個別に判定された。治験責任（分担）医師間で出血事象の報告が異なる可能性があるため、1 被験者に複数回出血があった場合、各々の出血が出血事象であるかは CIAC が判定し、初回発現以外の事象についても CIAC が中央で評価した。初回出血事象の後に発現した CIAC で判定された出血事象については、それが「新規事象」であるか以前の出血に関連している「非新規事象」であるかは CIAC が判定した。CIAC による複数回発現した出血事象の評価プロセスの詳細は 5.3.5.1.2 A53042/Section 16.1.9.7 Adjudication Manual 11702、5.3.5.1.20 PH-37602/Section 16.1.4 Adjudication Charter、及び 5.3.5.1.21 PH-37586/Section 16.1.4 Adjudication Charter に示す。

評価に際しては以下のガイドラインを採用した。

- 別の部位の出血〔器官別大分類〕は別の出血事象とみなした。
- 出血重症度の悪化（「軽微な出血事象」から「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」又は「重大な出血事象」への悪化、又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」から「重大な出血事象」への悪化）は新規出血事象とみなした。
- 同じ部位／状況で 4 週間以内（通常の試験報告間隔）に発現した出血事象は関連しているとみなした。具体的には、繰り返し発現する軽い鼻出血、歯磨き時の歯肉出血、経血量のわずかな増加などである。

治験責任（分担）医師の報告による出血事象は出血に関する MedDRA SMQ を用いて特定し、2.7.4.2.1.4.2 に試験ごとに示した。これらはリバーロキサバン安全性プロファイルの安全性評価のために、副次的に用いた。

2.7.4.1.1.1.1.3.2 心血管事象

第Ⅲ相試験において、心血管事象には、心血管死、ST 上昇心筋梗塞（STEMI）、非 ST 上昇心筋梗塞（NSTEMI）、不安定狭心症（UA）、虚血性脳卒中、一過性脳虚血発作（TIA）又は非中枢神経系塞栓症が含まれた。すべての心血管事象については CIAC がその評価と判定を行った。特に明記しない限り、臨床的安全性の項で用いる用語「心血管事象」には CIAC 判定によるイベントを用いた。

心血管事象の発現頻度は、無作為割り付け（試験 11702-DVT、試験 11702-PE、試験 14568 及び試験 15960）又は治験薬の初回投与（試験 11899）から治験薬投与終了後 1 日目までの期間と、治験薬投与終了後 2 日目から 30 日目までの期間について解析した。

以下に示す定義は CIAC マニュアルで規定され、心血管事象の評価に適用された。

死亡：死亡例は、CIAC により「VTE」、「不明」、「VTE の可能性が排除できない」、「出血」、「癌」、「心筋梗塞」、「虚血性脳卒中」、「その他の心血管事象」、「感染症」又は「CIAC が判定したその他既知の原因が死亡原因」のいずれかに分類された。これらの原因に基づき、死亡は心血管死又は非心血管死に分類された。

脳卒中：脳卒中の定義は、巣状神経脱落症状の突然の発症であり、コンベンショナル又はコンピューター断層撮影法（CT）若しくは磁気共鳴画像法（MRI）上に症状と整合する異常が認められることが望ましいとした。症状持続時間が 24 時間未満の場合、脳卒中と判定するには症状と整合する病変が CT 又は MRI スキャンで観察されることが必要とした。

脳卒中が疑われた事象は CIAC により以下のいずれかに分類された。

- 虚血性脳卒中
- 出血性脳卒中（この場合、血栓塞栓症ではなく「重大な出血事象」とした）
- 分類不明の脳卒中
- 脳卒中ではない

客観的診断検査法はないが、臨床像が脳卒中に一致すれば脳卒中と推定された。

非中枢神経系塞栓症：非中枢神経系塞栓症の定義は、突然発現した頭蓋外の動脈閉塞で、客観的診断検査法で確認されたものとした。非中枢神経系塞栓症が疑われた事象について、CIAC が以下のいずれかに分類した。

- 下肢
- 上肢
- 眼内
- 腹腔内内臓
- その他（部位を記載すること）
- 非中枢神経系塞栓症ではない

容認される検証法は、眼底撮影法、従来型の断層撮影法又は CT／MRI、血管造影法、外科手術あるいは剖検とした。

急性冠症候群：

心筋梗塞

以下に示す 2 つの基準のいずれかに該当すれば、急性、進行性、又は最近の心筋梗塞として判定した。

- 心筋壊死に関する生化学的マーカーの典型的な上昇及び穏やかな下降（トロポニン）又はより速い上昇及び下降〔クレアチニンホスホキナーゼ（筋肉－脳）〕、並びに以下の 1 つ以上に該当する。
  - 虚血症状
  - 心電図（ECG）上に異常 Q 波の発現
  - 虚血を示す ECG の変化（ST 上昇又は下降）
  - 冠動脈インターベンション
- 急性心筋梗塞の病理所見

不安定狭心症

以下に示す 3 つの基準のいずれかに該当すれば、狭心症（又は同種の虚血性不快感）として判定した。

- 安静時に発症し、持続性で通常 20 分間以上持続
- 初発狭心症で、Canadian Cardiovascular Society（CCS）の重症度分類クラスⅢ以上
- 最近進行した狭心症で、重症度が CCS の 1 クラス以上悪化し、重症度分類が CCS クラスⅢ以上

狭心症の判定には、壊死を示す生化学的エビデンスが認められない、すなわち確実な又は可能性が高い不安定狭心症であること、病歴が上述した不安定狭心症の診断に一致し、初回 ECG 上の ST 部分の変化、再発性安静時痛を伴いストレステスト陽性、又は心筋梗塞の基準には合致しないトロポニンのわずかな増加によりその虚血が確認されていることが必要である。

2.7.4.1.1.1.1.3.3 肝臓関連事象

VTE 患者を対象とした臨床開発プログラムで行われた肝臓安全性評価は、リバーロキサバン臨床プログラムに含まれる他の試験で行われた肝臓安全性評価と共通している。肝臓安全性は VTE 患者を対象とした臨床開発プログラムの個別試験ごとに評価され、またリバーロキサバン臨床プログラム全体で解析された。肝臓関連評価には以下が含まれる。

- 肝臓関連臨床検査値異常
- 肝臓関連有害事象
- LAP 及び HEAC のような外部の独立した DILI 専門家による評価（2.7.4.1.1.1.1.1 参照）。

肝臓関連臨床検査値異常を評価するため、試験期間を通して定期的にアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、ビリルビン（総及び抱合型）及びアルカリホスファターゼの測定が行われた。ALT が基準値上限の 3 倍を超える場合、ALT、AST、総ビリルビン及びアルカリホスファターゼの再検査を行うことが治験実施計画書に規定された。肝臓安全性解析の焦点は臨床検査値の解析、すなわち事前に規定した閾値（基準値上限の 3 倍、5 倍、8 倍、10 倍、20 倍を超える値）に基づく ALT 増加及び基準値上限の 3 倍を超える ALT 増加と基準値上限の 2 倍を超える総ビリルビン増加の合併とした。

これらの試験では、基準値上限の 3 倍を超える ALT 増加と基準値上限の 2 倍を超える総ビリルビン増加の合併を、ALT 増加及び総ビリルビン増加の発現時期の相互の時間関係により「同時」又は「同時ではない」と分類した。このような被験者を特定するため、試験期間中に収集した利用可能な臨床検査データで作成した散布図（eDISH プロット）を用いた。

肝臓関連有害事象の特定には肝障害に関する MedDRA SMQ を用いた。また「肝臓に関連する凝固および出血障害」のサブ SMQ を除外した肝臓関連有害事象、「肝臓に関連する臨床検査値」のサブ SMQ を除外した肝臓関連有害事象、及び両サブ SMQ を除外した肝臓関連有害事象についての解析も行った。

第Ⅲ相試験の個別試験の肝安全性解析は試験ごとに 2.7.4.1.1.1.1.5 に示す。リバーロキサバンプログラム全体にわたる肝安全性の統合解析は 2.7.4.2.1.4.4 に示す。

2.7.4.1.1.1.1.4 叙述の基準

第Ⅲ相試験 5 試験の被験者で、以下に示す分類に該当するものについて叙述を治験総括報告書に示す（5.3.5.1.1 MRR-00292/Section 15、5.3.5.1.2 A53042/Section 15、5.3.5.1.3 MRR-00273/Section 15、5.3.5.1.20 PH-37602/Section 15、及び 5.3.5.1.21 PH-37586/Section 15）。

- 全死亡例
- 重篤な AE 全例
- AE による治験薬の投与中止例
- 以下に規定する臨床的に問題となる事象
  - 「重大な出血事象」と判定された全出血事象
  - HEAC 規定該当例：基準値上限の 8 倍を超える ALT 増加、死亡の 30 日以内に ALT が基準値上限の 3 倍を超えた死亡すべて、基準値上限の 3 倍を超える ALT 増加と基準値上限の 2 倍を超える総ビリルビン増加の合併〔同時増加（同時とは同一検体から測定した臨床検査値を指す）及び／又は同時ではない増加（ALT 増加から 30 日以内に総ビリルビン増加が発現した場合）〕、その他の懸念される被験者で上に示した分類に該当しないものなど、HEAC の評価に該当した肝臓関連事象（初回承認時 CTD 5.3.5.3.2 R-8569）
  - 有害事象が肝臓の MedDRA SMQ に該当した場合（国内試験は対象外）

2.7.4.1.1.1.1.5 統計解析方法

特に明記しない限り、すべての仮説検定又は信頼区間は両側有意水準 0.05 又は信頼水準 95%とし、多重性の調整は行わなかった。

安全性解析対象集団には、同意が適切に取得され、治験薬（エノキサパリン、ワルファリン、acenocoumarol、リバーロキサバン）を 1 回以上服用した被験者全例が含まれた。

個別試験の解析：

個別試験の統計解析計画（SAP）及び SAP 補遺は各試験の治験総括報告書に示す（5.3.5.1.1 MRR-00292/Section 16.1.9、5.3.5.1.2 A53042/Section 16.1.9、5.3.5.1.3 MRR-00273/Section 16.1.9、5.3.5.1.20 PH-37602/Section 16.1.9、及び 5.3.5.1.21 PH-37586/Section 16.2.9）。SAP は被験者の組み入れ前に最終化した。各試験の SAP の改訂は最終版の SAP 補遺に明記し、データベース固定前に発行した。SAP 補遺に記された内容は治験実施計画書及び試験 SAP に記された解析計画を大きく変更するものではなかった。更に、試験 11702-DVT、試験 11702-PE、試験 11899、試験 14568 及び試験 15960 に関する追加解析 SAP（version 1.0）が、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に発行された。追加解析 SAP は 5.3.5.1.43 Additional_22/SAP に示す。

試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE の統合解析：

臨床的安全性の項では、試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE の統合解析結果は投与群を比較するために提示した。DVT 及び PE は、重症度は異なるものの同一疾患と考えられ、治療も同じであり、試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE（両試験は、同じ安全性の評価項目、類似した試験対象集団、類似した試験デザイン、類似した安全性評価と臨床検査スケジュール、出血の種類及び死亡に関する同一定義、同じ盲検下 CIAC を採用）の結果を統合することは、臨床的に適切と考えられた。更に、統合により集団のサイズが大きくなり、発症数の限られたイベントの評価や部分集団間の差の検討において精度が向上すると考えられた。

試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE の統合解析は統合解析 SAP で事前に規定され、統合解析 SAP は被験者の組み入れ前に最終化した。20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日付で統合解析 SAP 補遺（version 1.1）が発行された。この完成は試験 11702-PE のデータベース固定前で、治験実施計画書及び試験 SAP version 1.0 には記載のなかった解析計画の詳細の追加と追加解析について記載が行われた。統合解析 SAP 補遺は解析計画を大きく変更するものではないと考えられた。統合解析 SAP 及びその補遺は 5.3.5.3.7 PH-36746/Section 5.2 及び Section 5.3 に示す。試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE の事前に規定した統合解析は、試験対象集団の統合のための幾つかの例外を除き、試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE 用の統計解析方法に従った。安全性主要評価項目の初回発現までの期間の解析は、Cox 比例ハザードモデルにより index イベント（DVT のみ、又は DVT の有無を問わない PE）及び予定投与期間で層別し、ベースライン時の悪性腫瘍の有無で調整した。注目する出血事象の非発現例に対する打ち切り期間は、治験薬投与終了後 2 日目まで（出血事象の対象期間）とした。「重大な出血事象」の初回発現までの期間も同様の解析方法で実施した。

統合解析 SAP に記載された統計学的検定の階層として、有効性の主要評価項目に関して非劣性が示された場合、有効性の主要評価項目に関しハザード比（リバーロキサバン／対照）の両側 95%信頼区間を用いて優越性の検定を行った。更に有効性の主要評価項目に関して非劣性が示された場合、以下に示す項目に対して、逐次的検定を閉手順で実施した。

- 安全性解析対象集団を対象とし治験薬投与下に発現した安全性主要評価項目に関する優越性（「臨床的に問題となる出血事象」、すなわち「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」）

- 安全性解析対象集団を対象とし、治験薬投与下に発現した「重大な出血事象」に関する優越性

ロールオーバー被験者の解析：

試験 11702-DVT 又は試験 11702-PE と試験 11899 に参加し、2 試験でリバーロキサバンを服用した被験者（ロールオーバー被験者）を対象に統合解析を行った。本解析の目的は、試験 11702-DVT／試験 11702-PE で最も長期間リバーロキサバンを投与された被験者集団における安全性を検討することであった。

この解析は探索的であった。治験薬投与下で発現した「重大な出血事象」、治験薬投与下で発現した「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイント及び重篤な TEAE に対し、記述的に発現頻度を算出した。該当する SAP は 5.3.5.3.5 PH-36715/Section 15 に示す。

試験 14568 及び試験 15960 の統合解析：

国内第Ⅲ相試験として実施した試験 14568 及び試験 15960 の統合解析を行った。統合解析は統合解析 SAP で事前に規定された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付で統合解析 SAP（version 3.0）が発行された。この完成は試験 14568 のデータベース固定前であった。統合解析 SAP は 5.3.5.3.12 Integrated-J/SAP に示す。試験 14568 及び試験 15960 の統合解析は、試験対象集団の統合のためにいくつかの例外を除き、試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE 用の統計解析方法に従った。更に、試験 11702-DVT、試験 11702-PE 試験、試験 11899、試験 14568 及び試験 15960 に関する追加解析 SAP（version 1.0）が、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に発行された。追加解析 SAP を 5.3.5.1.43 Additional_22/SAP に示す。

肝臓安全性の統合解析：

個別試験における肝臓安全性の解析のほかに、試験 14568 及び試験 15960 のデータを統合して肝臓安全性の解析を行った。肝臓安全性の統合解析に関する統計解析方法は 5.3.5.3.12 Integrated-J/SAP に記載した。

2.7.4.1.1.2 第Ⅱ相試験（試験 13238）

参照項目：5.3.5.2.1 A50672

試験 13238 は、強力な CYP3A4 誘導薬（カルバマゼピン、フェニトイン、リファンピシン／リファンピン又はリファブチン）を併用する急性 DVT 又は PE 患者におけるリバーロキサバンの調整用法・用量を検討する前期第Ⅱ相コホート試験である。更に、この試験ではリバーロキサバンの調整用法・用量の安全性及び忍容性を評価した。被験者に対してリバーロキサバン 30mg を 1 日 2 回 3 週間投与し、続いてリバーロキサバン 20mg を 1 日 2 回投与した。試験期間は 3 ヵ月間とし、その後 30 日間のフォローアップを行った。治験総括報告書は 5.3.5.2.1 A50672 に示す。

本試験は VTE 患者を対象とした臨床開発プログラムの枠組みに組み込まれた試験である。適格性基準（被験者の 80%が結核感染、56%が HIV 陽性であることを除き）や、症候性再発性 DVT

及び PE、出血、死亡及びその他の心血管事象に関する評価項目の定義を含む基本デザインはすべて VTE 患者を対象とした臨床開発プログラムと同様であった。

主要目的は、強力な CYP3A4 誘導薬を併用する急性 DVT 又は PE 患者におけるリバーロキサバンの調整用法・用量の Population PK／PD の特性を明らかにすることであった。副次目的は、症候性 VTE の再発、及び「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」のデータの収集であった。

確定診断された急性 DVT 又は PE 患者で、3 ヵ月の試験期間にわたり強力な CYP3A4 誘導薬を使用する被験者を適格とした。有効性の評価項目は症候性 VTE の再発、すなわち再発性 DVT と致死的又は非致死的 PE の複合エンドポイントとした。

安全性主要評価項目は、「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイントとし、これは判定された出血事象に基づいた。安全性の副次的評価項目にはすべての死亡及びその他の心血管事象が含まれた。

以下の表 2.7.4.1-7 のとおり全被験者との定期的な連絡（来院又は電話連絡）が計画された。組み入れられたが投与を受けなかった被験者又は治験薬の投与を中止した被験者は、3 ヵ月の投与期終了時に来院することとした。投与期の後に 30 日間のフォローアップを行った。有効性又は安全性の評価項目の発現が疑われる被験者に対しては確認検査が行われた。

PK 解析は、少数回採血法で収集した 15±1 日、30±7 日、60±7 日、91～98 日目のリバーロキサバン血漿中濃度に基づき行った。

表 2.7.4.1-7　安全性及び薬物動態／薬力学評価スケジュール（試験 13238）

	スクリーニング	投与期間						フォローアップ
日		1 日目	8±1 日目	15±1 日目	30±7 日目	60±7 日目	3 ヵ月目 91～98 日目	121～128 日目
連絡の種類		来院	電話	来院	来院	来院	来院	来院
血小板数、Hb、aPTT	X[a]	出血が疑われる場合：Hb、aPTT、PT-INR DVT／PE が疑われる場合：血小板、aPTT、PT-INR、						
薬物動態／薬力学 [b]								
ベースライン	X							
トラフ濃度				X		X		
投与 1 時間後				X		X		
投与 3～4 時間後				X	X			
投与 6～12 時間後							X	
（重篤な）AE／ 出血の記録		同意取得時から開始						

AE：有害事象、Hb：ヘモグロビン、aPTT：活性化部分トロンボプラスチン時間
15 日目：血液 3 検体。1 検体はリバーロキサバン投与直前のトラフ濃度用（被験者に治験薬を服用せずに来院するよう指示）、1 検体（ピーク濃度）はリバーロキサバン投与 1 時間後、1 検体（ピーク濃度）は治験薬投与 3～4 時間後。
30 日目：血液 1 検体（ピーク濃度）。リバーロキサバン投与 3～4 時間後（被験者に服用 3 時間後に来院するよう指示）。
60 日目：血液 2 検体。1 検体はリバーロキサバン投与直前のトラフ濃度用（被験者に治験薬を服用せずに来院するよう指示）、1 検体（ピーク濃度）は治験薬投与 1 時間後。
3 ヵ月目：血液 1 検体（ピーク濃度）。リバーロキサバン投与 6～12 時間後（被験者に服用 6～12 時間後に来院するよう指示）。
a：血液サンプルは施設測定とする。
b：投与開始前、スクリーニング時に薬力学用血液を 1 検体採取。
引用元： 2.7.6.6.1 表 2.7.6.6-1

リバーロキサバンの薬物動態特性を明らかにするための PK モデルは、母集団薬物動態解析により得た（年齢、性別、体重、腎機能など、関連する被験者共変量の潜在的影響を含む）。リバーロキサバンのトラフ及びピーク時の薬力学的作用はプロトロンビン及びプロトロンビナーゼ誘導凝固時間の測定により評価した。

2.7.4.1.1.3　第 I 相試験

2.7.4.1.1.3.1　試験 15921

参照項目：5.3.1.1.1 A57650

本試験は、日本人健康男性被験者 12 例を対象にした、無作為化、非盲検、2 期クロスオーバー第 I 相試験であり、リバーロキサバン 15mg 錠を用いて日本食を摂取したときの安全性、忍容性及び食事の影響を検討した。

試験は 2 期（I 期及びII 期）から構成された（表 2.7.4.1-8）。それぞれの期において、被験者は治験薬投与前日（－1 日）に試験施設に入院した。0 日目、被験者に対しリバーロキサバン 15mg の単回投与を絶食下及び食後に行った。投与期と投与期の間は 5 日以上の休薬期間を設けた。

本試験におけるリバーロキサバンの安全性評価は、理学的所見、有害事象及び臨床検査値の記録により行った。バイタルサイン及び心電図のモニタリングを実施し、その解析を行った。試験期間中、PK 測定用に血液サンプルの収集を行った。治験薬最終投与 7±1 日後に追跡検査を行った。詳細は治験総括報告書に記載する（5.3.1.1.1 A57650）。

表 2.7.4.1-8 日本人における食事の影響に関する第Ⅰ相試験スケジュール（試験 15921）

		Ⅰ期				休薬*	Ⅱ期				
日	スクリーニング	-1	0	1-2	3		-1	0	1-2	3	Follow up**
入院／来院	X	←----------			→		←----------			→	X
治験薬投与			X					X			
安全性	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X
薬物動態			X	X	X			X	X	X	

* 治験薬投与と治験薬投与の間隔は 5 日以上

**治験薬最終投与 7±1 日後

引用元： 5.3.1.1.1 A57650/治験実施計画書

2.7.4.1.1.3.2 試験 12361

参照項目：5.3.1.1.2 PH-36607

本試験は、無作為化、非盲検、非対照、3 期クロスオーバー試験であり、23 例の健康非日本人男性被験者を対象としてリバーロキサバン錠（2.5mg：投与 A、5mg：投与 B 及び 10mg：投与 C）を空腹時投与したときの、薬物動態、安全性及び忍容性を評価した。

すべての被験者は以下の 6 シーケンスに無作為に割り付けられた。

- シーケンス 1：投与 A－投与 B－投与 C
- シーケンス 2：投与 B－投与 C－投与 A
- シーケンス 3：投与 C－投与 A－投与 B
- シーケンス 4：投与 C－投与 B－投与 A
- シーケンス 5：投与 A－投与 C－投与 B
- シーケンス 6：投与 B－投与 A－投与 C

本試験におけるリバーロキサバンの安全性評価項目は、有害事象、身体所見、バイタルサイン（脈拍数、血圧、体温）、凝固パラメータを含む臨床検査値及び心電図であった。詳細は治験総括報告書に記載する（5.3.1.1.2 PH-36607）。

2.7.4.1.1.3.3 試験 16151

参照項目：5.3.1.2.1 R-8736

本試験は、無作為化、非盲検、3 期クロスオーバー試験であり、非日本人健康成人男女被験者を対象としてリバーロキサバン 20mg 錠を以下の 3 つの投与方法で単回投与したときの相対バイオアベイラビリティ及び薬物動態を評価した。被験者 55 例が試験に参加したが、そのうち 45 例が試験を完了した（5.3.1.2.1 R-8736/TSIDS01）。1 例は第 3 期投与前のスクリーニングで不適格と判断されたため、最終的に相対バイオアベイラビリティ評価のための薬物動態解析対象被験者は 44 例であった。

方法 A では、被験者にリバーロキサバン 20mg 錠を錠剤のまま 70mL のアップルソースと 130mL の水と共に経口投与し、直ちに流動食（Osmolite® 1.5Cal）100mL を与えた。更に、被験者には薬剤投与後 2 時間まで 30 分ごとに流動食 100mL を供与した。

方法 B では、被験者にリバーロキサバン 20mg 錠を乳鉢で粉砕後 70mL のアップルソースと混合したものを、乳鉢/乳棒の洗浄水 130mL と共に経口投与した。その後、直ちに流動食（Osmolite® 1.5Cal）100mL を与えた。更に、被験者には薬剤投与後 2 時間まで 30 分ごとに流動食 100mL を供与した。

方法 C では、被験者に経鼻胃管を挿管後、リバーロキサバン 20mg 錠を粉砕し水 50mL に懸濁し、乳鉢/乳棒の洗浄水 30mL と共に経鼻胃管から投与した。その後、直ちに流動食（Osmolite® 1.5Cal）100mL 及び水 20mL を経鼻胃管から投与した。更に、被験者には薬剤投与後 2 時間まで 30 分ごとに流動食 100mL 及び水 20mL を経鼻胃管から投与した。

各リバーロキサバン投与は食事（標準流動食）と共に行った。すべての被験者は以下の 6 シーケンスに無作為に割り付けられた。

- シーケンス 1：投与 A－投与 B－投与 C
- シーケンス 2：投与 A－投与 C－投与 B
- シーケンス 3：投与 B－投与 C－投与 A
- シーケンス 4：投与 B－投与 A－投与 C
- シーケンス 5：投与 C－投与 A－投与 B
- シーケンス 6：投与 C－投与 B－投与 A

試験期間を通じて被験者の安全性をモニターした（有害事象、身体所見、バイタルサイン、12 誘導心電図、臨床検査測定）。治験薬を少なくとも 1 回投与した被験者は安全性解析の対象とした（5.3.1.2.1 R-8736）。

2.7.4.1.1.3.4　試験 15692

参照項目：5.3.3.4.1 R-8735

本試験は、腎機能が正常な非日本人健康成人、軽度又は中等度腎障害被験者を対象とした連続する 2 期（正常腎機能群）又は 3 期（軽度腎障害群、中等度腎障害群）の投与期からなる多施設共同、非盲検試験であり、それぞれの腎機能群の被験者にリバーロキサバンを単独で単回投与したとき、及びエリスロマイシンの定常状態下でリバーロキサバンを単回投与したときのリバーロキサバンの薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性を被験者群間及び投与条件間で比較した。被験者を Cockcroft-Gault 式によるクレアチニンクリアランス（CL_{CR}）の推定値に基づいて、正常腎機能群（CL_{CR}：80mL/min 超）、軽度腎障害群（CL_{CR}：50～79mL/min）及び中等度腎障害群（CL_{CR}：30～49mL/min）に分類した。正常腎機能群の 1 期目にはリバーロキサバン 10mg の単独投与（投与条件 A）を行い、2 期目には 6 日間（Day 1～6）のエリスロマイシン 500mg 1 日 1 回投与期間中の 5 日目（Day 5）にリバーロキサバン 10mg の併用投与（投与条件 C）を行った。軽度腎障害群及び中等度腎障害群の 1 期目にはリバーロキサバン 10mg を単独投与（投与条件 A）し、2 期目及び 3 期目には 6 日間（Day 1～6）のエリスロマイシン 500mg 1 日 1 回投与期間中の 5 日目

（Day 5）にそれぞれリバーロキサバン 5mg の併用投与（投与条件 B）及び 10mg の併用投与（投与条件 C）を行った。

試験期間中は、有害事象、臨床検査、心電図、バイタルサイン及び身体所見により、安全性と忍容性を評価した。

2.7.4.1.1.3.5 試験 15923

参照項目：5.3.3.4.2 R-8743

本試験は、非日本人健康成人被験者を対象とした単一施設、非盲検、非無作為化、2 期クロスオーバー試験であり、リバーロキサバンからワルファリンに切り替えたときの薬力学、薬物動態、安全性及び忍容性を評価した。試験は 1 期目及び 2 期目の投与期からなり、試験の 1 期目にはリバーロキサバン 20mg の 1 日 1 回投与（5 日間、リバーロキサバン単独期間）、リバーロキサバン 20mg 1 日 1 回とワルファリン 5 又は 10mg 1 日 1 回の併用投与（2～4 日間、ワルファリン導入期間）、及びワルファリン（0～15mg）1 日 1 回投与（4 日間、ワルファリン単独期間）を順に行った。1 期目のワルファリン導入期間（リバーロキサバンとワルファリン併用期間）では 2 日間の併用投与を行った翌日（Day 8）の朝の PT-INR のトラフ値に基づいて、治験責任（分担）医師がワルファリンの投与量の調節（増量又は減量）を行うことを可とした。ワルファリン単独期間では最終投与日までに PT-INR のトラフ値が目標範囲内（2.0～3.0）に到達／維持するようにワルファリンの投与量を調節した。ワルファリンの最終投与後にビタミン K 1mg を単回投与した。2 期目にはワルファリン 5 又は 10mg の 1 日 1 回投与（2～4 日間、ワルファリン導入期間）、及びワルファリン（0～15mg）1 日 1 回投与（4 日間、ワルファリン単独期間）を順に行った。2 期目のワルファリンの投与量及び投与期間は各被験者の 1 期目（ワルファリン導入期間及び単独期間）と同じ用量及び期間とした。ワルファリンの最終投与後にビタミン K 5mg を単回投与した。

試験期間中は、有害事象、臨床検査、心電図、バイタルサイン及び身体所見により、安全性と忍容性を評価した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 第Ⅲ相試験

2.7.4.1.2.1.1 試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE の統合解析

個々の試験の詳細は、試験 11702-DVT は 2.7.6.1.2.1.1、試験 11702-PE は 2.7.6.2.2.1.1 に示す。

2.7.4.1.2.1.1.1 被験者の内訳

統合解析は無作為化された被験者 8,282 例で構成され、安全性解析対象集団は 8,246 例であった（リバーロキサバン群 4,130 例、エノキサパリン／VKA 群 4,116 例）（5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.1/15）。統合解析の全被験者の約 40%が試験 11702-DVT、約 60%が試験 11702-PE の被験者であった。

2.7.4.1.2.1.1.2 試験完了／未完了

治験薬投与期間

統合解析において、無作為化された被験者の 80%超が治験薬投与を完了した。両投与群の割合は同程度であった（リバーロキサバン群：82.6%、エノキサパリン／VKA 群：80.4%）（2.7.3.3.1.1 表 2.7.3.3-2）。

治験薬投与の未完了の理由で多かったものは、有効性主要評価項目の目標イベント発現数が得られた時点での治験依頼者による試験終了の決定（両投与群で 5.5%）と死亡（両投与群で約 1%）であった。「そのほかの理由による治験薬投与の未完了」に分類された被験者（治験薬投与中止扱い）の割合は、リバーロキサバン群 435 例（10.5%）、エノキサパリン／VKA 群 517 例（12.5%）であった。報告の多かった治験薬投与未完了の理由は、AE〔リバーロキサバン群：185 例（4.5%）、エノキサパリン／VKA 群：159 例（3.8%）〕、同意撤回〔102 例（2.5%）、195 例（4.7%）〕、評価項目の発現〔54 例（1.3%）、38 例（0.9%）〕であった（2.7.3.3.1.1 表 2.7.3.3-3）。

試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE との比較

統合解析における治験薬投与の完了例数及び治験薬投与の未完了理由は個別試験と同様であった。治験薬投与の未完了に関し個別試験の投与群間で認められた最大の差は、同意撤回であった（試験 11702-DVT ではリバーロキサバン群 2.1%、エノキサパリン／VKA 群 4.5%、試験 11702-PE ではリバーロキサバン群 2.7%、エノキサパリン／VKA 群 4.9%）。

フォローアップ期間

統合解析において、いずれの投与群でも無作為化された被験者の 87%を超える被験者がフォローアップ期間に入った（5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.1/8）。試験 11702-DVT では 82.1%、試験 11702-PE では 91.1%の被験者が、フォローアップ期間に入った（5.3.5.1.1 MRR-00292/Table 14.1/11 及び 5.3.5.1.2 A53042/Table 14.1/11）。統合解析においてフォローアップ期間を完了したのは被験者の 85.4%であった（試験 11702-DVT：79.7%、試験 11702-PE：89.4%）。統合解析においてフォローアップ期間を完了しなかった理由として頻度が高かったのは死亡、同意撤回、追跡不能であった。

試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE との比較

統合解析でフォローアップ期間を完了しなかった理由は個別試験と同様であった。なお、試験 11702-PE（リバーロキサバン群：9 例、エノキサパリン／VKA 群：12 例、計 21 例）に比べ試験 11702-DVT（リバーロキサバン群：15 例、エノキサパリン／VKA 群 18 例、計 33 例）では追跡不能例が多かった。

2.7.4.1.2.1.1.3 投与期間

無作為割り付け前に治験責任（分担）医師が各被験者に対し予定投与期間（3、6 又は 12 ヵ月のいずれか）を決定した。統合解析では被験者の大部分が 6 ヵ月（リバーロキサバン群：59.5%、エノキサパリン／VKA 群：59.8%）及び 12 ヵ月（32.5%、32.4%）の予定投与期間であった（表 2.7.4.1-9）。

表 2.7.4.1-9　予定投与期間（試験 11702-DVT、試験 11702-PE 及び両試験の統合解析、安全性解析対象集団）

	試験 11702-DVT		試験 11702-PE		統合解析	
	リバーロキサバン [a] N＝1718 (100%)	エノキサパリン／VKA N＝1711 (100%)	リバーロキサバン [a] N＝2412 (100%)	エノキサパリン／VKA N＝2405 (100%)	リバーロキサバン [a] N＝4130 (100%)	エノキサパリン／VKA N＝4116 (100%)
3ヵ月間	207 (12.0%)	201 (11.7%)	125 (5.2%)	122 (5.1%)	332 (8.0%)	323 (7.8%)
6ヵ月間	1074 (62.5%)	1079 (63.1%)	1383 (57.3%)	1382 (57.5%)	2457 (59.5%)	2461 (59.8%)
12ヵ月間	437 (25.4%)	431 (25.2%)	904 (37.5%)	901 (37.5%)	1341 (32.5%)	1332 (32.4%)

VKA：ビタミンK拮抗薬
a：15mg 1日2回3週間、続いて20mg 1日1回
引用元： 5.3.5.1.1 MRR-00292/Table 14.1/2、5.3.5.1.2 A53042/Table 14.1/2、5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.1/2

実際の投与期間を表 2.7.4.1-10 に示す。統合解析では実投与期間の平均は投与群間で同程度であった（リバーロキサバン群：207.6 日間、エノキサパリン／VKA 群：203.8 日間）（5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.2/32）。

表 2.7.4.1-10 治験薬実投与期間（試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析、安全性解析対象集団）

	リバーロキサバン	エノキサパリン／VKA
総投与期間の区分		
N	4130 (100.0%)	4116 (100.0%)
＜1 週間	73 (1.8%)	52 (1.3%)
≧1 週間～＜1 ヵ月間	123 (3.0%)	171 (4.2%)
≧1 ヵ月間～＜3 ヵ月間	100 (2.4%)	143 (3.5%)
≧3 ヵ月～＜6 ヵ月間	871 (21.1%)	985 (23.9%)
≧6 ヵ月～＜9 ヵ月間	1934 (46.8%)	1763 (42.8%)
≧9 ヵ月～＜12 ヵ月間	885 (21.4%)	878 (21.3%)
≧12 ヵ月間	144 (3.5%)	124 (3.0%)
投与期間（日）		
N	4130	4116
欠測例数	0	0
平均値	207.6	203.8
SD	95.9	97.4
最小値	1	1
Q1	179.0	178.0
中央値	183.0	182.0
Q3	269.0	266.0
最大値	403	390

N：被験者数、Q1：第一四分位、Q3：第三四分位、SD：標準偏差、VKA：ビタミン K 拮抗薬
治験薬の最終投与日が不明の場合、補完を行った（5.3.5.3.7 PH-36746/Section 15.3）。
割合（%）の計算には欠測値も含めた。
引用元： 5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.2/32

試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE との比較

予定投与期間が 12 ヵ月間の被験者数は、試験 11702-DVT（約 25%）に比べ試験 11702-PE（約 37%）で多かった。試験 11702-PE の被験者集団に対しては、より長期間の抗凝固療法が必要であり、上記結果はこれと一致していた。統合解析の大多数の被験者に対する実投与期間は 6 ヵ月以上であり、これも個別試験のデータに一致していた。

2.7.4.1.2.1.2 試験 11899

参照項目：5.3.5.1.3 MRR-00273

2.7.4.1.2.1.2.1 被験者の内訳

安全性解析対象集団の総被験者数は 1,188 例であった。内訳は、リバーロキサバン（20mg 1 日 1 回）群 598 例、プラセボ群 590 例であった（2.7.6.3.2.1.1 図 2.7.6.3-2）。

試験 11899 に適格な被験者は、この試験への組み入れ前に VKA（ワルファリン又は acenocoumarol）又はリバーロキサバンによる急性 VTE 事象の治療を受けているものとした。

約半数は試験 11899 に新規に組み入れられた被験者であるが、残りは試験 11702-DVT 又は試験 11702-PE に参加した被験者であった。試験 11899 参加前に VKA の投与を受けていた被験者は、リバーロキサバンで 71.3%、プラセボ群で 73.1%であった。試験 11899 参加前にリバーロキサバンの投与を受けていた被験者は、各々28.4%、26.6%であった（2.7.6.3.2.1 表 2.7.6.3-3）。

2.7.4.1.2.1.2.2 試験完了／未完了

治験薬投与期間

治験薬投与を完了した被験者数は 715 例（60.2%）で、リバーロキサバン群 366 例（61.2%）、プラセボ群 349 例（59.2%）と両投与群で同程度であった。治験薬投与が未完了であった被験者の総数は 473 例（39.8%）で、リバーロキサバン群 232 例（38.8%）、プラセボ群 241 例（40.8%）と両投与群で同程度であった。リバーロキサバン群における治験薬の投与の未完了理由で多かったのは、治験依頼者による試験終了の決定（リバーロキサバン群：156 例、プラセボ群：148 例）、AE（リバーロキサバン群：39 例、プラセボ群：18 例）及び同意撤回（リバーロキサバン群：22 例、プラセボ群：19 例）であった。

試験完了／未完了の情報の結果の詳細は、2.7.6.3.2.1 表 2.7.6.3-4 参照。

フォローアップ期間

大多数の被験者（95%超）は投与後、予定した 30 日間のフォローアップ期間に参加した〔リバーロキサバン群：96.5%（577/598 例）、プラセボ群：94.9%（560/590 例）〕。15 例（リバーロキサバン群：8 例、プラセボ群：7 例）を除くすべての被験者はフォローアップ期間を完了した（5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.1/14～Table 14.1/17）。

2.7.4.1.2.1.2.3 投与期間

試験 11899 では、6 又は 12 ヵ月の予定投与期間を無作為割り付け前に治験責任（分担）医師が各被験者に対して決定した。被験者の約 60%が予定投与期間 6 ヵ月、40%が 12 ヵ月とされた。有効性の主要評価項目が必要な事象数に達したと予想された時点で被験者の組み入れを終了した。試験 11899 において事前に規定した再発性 VTE 事象の数は 30 件であった。最後に組み入れられた被験者は、最低 3 ヵ月間の投与を受けることとした。

治験薬の実投与期間は、両投与群とも平均で 189.5 日間であった。リバーロキサバン群の 2.0%、プラセボ群の 1.9%が 12 カ月の投与を完了した（2.7.6.3.2.1.6 表 2.7.6.3-9）。

2.7.4.1.2.1.3 ロールオーバー被験者

参照項目：5.3.5.3.5 PH-36715

2.7.4.1.2.1.3.1 被験者の内訳

試験 11702-DVT 又は試験 11702-PE から試験 11899 に参加し、2 試験でリバーロキサバンの投与を受けた被験者（ロールオーバー被験者、試験 11702-DVT 122 例、試験 11702-PE 50 例）を対象に、データを統合し探索的解析を実施した。ロールオーバー被験者のうち、64.5%が男性、75%が白人であった。年齢は平均 57.2 歳、範囲は 18～89 歳であった。被験者の約 46%は 60 歳以上であった。平均体重は 85.3kg で、平均体格指数（BMI）は約 29kg/m^2 であった。約 34%の被験者の BMI は 30kg/m^2 以上、被験者の 5.8%はクレアチニンクリアランス（CL_{CR}）が 50mL/min 未満であった（5.3.5.3.5 PH-36715/Table 14.2/6）。

大部分の被験者の DVT 又は PE は原発性（62.8%）で、被験者の 89.0%では index イベントの発現前に DVT 又は PE の発現が認められなかった。index イベントは、大部分の被験者（70.3%）は DVT のみで、21.5%は DVT を伴わない PE であった。他の合併症として、活動性悪性腫瘍

（7.0%）、心臓疾患（7.6%）、肺疾患（15.1%）が認められた（5.3.5.3.5 PH-36715/Table 14.2/6）。

2.7.4.1.2.1.3.2　リバーロキサバンの曝露量

ロールオーバー被験者 172 例の総投与期間は、試験 11702-DVT／試験 11702-PE と試験 11899 の投与期間の合計とした。リバーロキサバンの平均投与期間は 377.4 日間（183～644 日間）で、被験者の 76.7%が 12 ヵ月以上リバーロキサバンを投与された。また 25.0%は 15 ヵ月以上、14.0%は 18 ヵ月以上リバーロキサバンを投与された（5.3.5.3.5 PH-36715/Table 14.2/3）。

2.7.4.1.2.1.4　試験 14568 及び試験 15960 の統合解析（国内統合解析）

参照項目：5.3.5.3.12 Integrated-J

個々の試験の詳細は、試験 14568 は 2.7.6.4、試験 15960 は 2.7.6.5 に示す。なお、試験 14568 では最初の 3 週間のリバーロキサバンの投与量が 10mg 又は 15mg の二用量が設定されていたため、国内統合解析ではそれらの投与群の併合も行った。

2.7.4.1.2.1.4.1　被験者の内訳

統合解析は無作為化された被験者 100 例で構成され、安全性解析対象集団は 96 例であった（リバーロキサバン 10／15 併合群：22 例、リバーロキサバン 15／15 併合群：55 例、リバーロキサバン全用量併合群：77 例、UFH／ワルファリン併合群 19 例）（5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.1/1）。統合解析の全被験者の約 61%が試験 14568、約 39%が試験 15960 の被験者であった。

2.7.4.1.2.1.4.2　試験完了／未完了

治験薬投与期間

統合解析において、無作為化された被験者の 78.4%が治験薬投与を完了した。（リバーロキサバン 10／15 併合群：69.6%、リバーロキサバン 15／15 併合群：78.2%、リバーロキサバン全用量併合群：75.6%、UFH／ワルファリン併合群：89.5%）（2.7.3.3.1.1 表 2.7.3.3-7）。

治験薬投与の未完了の理由で多かったものは、有害事象〔リバーロキサバン 10／15 併合群：21.7%（23 例中 5 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群：9.1%（55 例中 5 例）、リバーロキサバン全用量併合群：12.8%（78 例中 10 例）、UFH／ワルファリン併合群：5.3%（19 例中 1 例）〕及び同意撤回〔リバーロキサバン 10／15 併合群：4.3%（23 例中 1 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群：3.6%（55 例中 2 例）、リバーロキサバン全用量併合群：3.8%（78 例中 3 例）、UFH／ワルファリン併合群：5.3%（19 例中 1 例）〕であった（2.7.3.3.1.1 表 2.7.3.3-7）。

試験 14568 及び試験 15960 との比較

統合解析における治験薬投与の完了例の割合及び治験薬投与の未完了理由は個別試験と同様であった。試験 14568 では、有効性評価項目のイベント発現による中止がリバーロキサバン 15/15 群で 1 例報告された。

フォローアップ期間

統合解析において、無作為化された被験者の 99%の被験者がフォローアップ期間に入った（5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.1/5）。試験 14568 では 98.3%、試験 15960 では 100.0%の被験者が、フォローアップ期間に入った（5.3.5.1.20 PH-37602/Table 14.1/5 及び 5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.1/5）。統合解析においてフォローアップ期間を完了したのは被験者の 94.8%であった（試験 14568：95.0%、試験 15960：94.6%）。統合解析においてフォローアップ期間を完了しなかった理由は、死亡〔97 例中 3 例（3.1%）〕及び追跡不能〔97 例中 1 例（1.0%）〕であった。

試験 14568 及び試験 15960 との比較

統合解析でフォローアップ期間を完了しなかった理由は個別試験と同様であった。なお、フォローアップ期間中の死亡は、試験 14568 で 1 例、試験 15960 で 2 例報告され、いずれもリバーロキサバン 15／15 群であった。

2.7.4.1.2.1.4.3　投与期間

無作為割り付け前に治験責任（分担）医師が各被験者に対し、予定投与期間（3、6 又は 12 ヵ月のいずれか）を決定した。統合解析では被験者の大部分が 6 ヵ月（リバーロキサバン 10／15 併合群：54.5%、リバーロキサバン 15／15 併合群：47.3%、UFH／ワルファリン併合群：47.4%）及び 12 ヵ月（31.8%、34.5%、31.6%）の予定投与期間であった（表 2.7.4.1-11）。

表 2.7.4.1-11 予定投与期間（試験 14568、試験 15960 及び両試験の統合解析、安全性解析対象集団）

	試験 14568			
	リバーロキサバン 10/15 群 N＝22 (100%)	リバーロキサバン 15/15 群 N＝25 (100%)	リバーロキサバン 全用量群 N＝47 (100%)	UFH／ワルファリン群 N＝12 (100%)
3 ヵ月間	3 (13.6%)	6 (24.0%)	9 (19.1%)	3 (25.0%)
6 ヵ月間	12 (54.5%)	12 (48.0%)	24 (51.1%)	6 (50.0%)
12 ヵ月間	7 (31.8%)	7 (28.0%)	14 (29.8%)	3 (25.0%)
	試験 15960			
		リバーロキサバン 15/15 群 N＝30 (100%)		UFH／ワルファリン群 N＝7 (100%)
3 ヵ月間		4 (13.3%)		1 (14.3%)
6 ヵ月間		14 (46.7%)		3 (42.9%)
12 ヵ月間		12 (40.0%)		3 (42.9%)
	統合解析			
	リバーロキサバン 10/15 併合群 [a] N＝22 (100%)	リバーロキサバン 15/15 併合群 N＝55 (100%)	リバーロキサバン 全用量併合群 N＝77 (100%)	UFH／ワルファリン併合群 N＝19 (100%)
3 ヵ月間	3 (13.6%)	10 (18.2%)	13 (16.9%)	4 (21.1%)
6 ヵ月間	12 (54.5%)	26 (47.3%)	38 (49.4%)	9 (47.4%)
12 ヵ月間	7 (31.8%)	19 (34.5%)	26 (33.8%)	6 (31.6%)

UFH：未分画ヘパリン
a：試験 14568 のリバーロキサバン 10／15 群と同一
引用元： 5.3.5.1.1 MRR-00292/Table 14.1/2、5.3.5.1.2 A53042/Table 14.1/2、5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.1/2

実投与期間を表 2.7.4.1-12 に示す。統合解析では実投与期間の平均は投与群間で同程度であった（リバーロキサバン 10／15 併合群：191.8 日間、リバーロキサバン 15／15 併合群：196.6 日間、UFH／ワルファリン併合群：199.8 日間）。

表 2.7.4.1-12 治験薬実投与期間（試験 14568 と試験 15960 の統合解析、安全性解析対象集団）

	リバーロキサバン 10／15 併合群	リバーロキサバン 15／15 併合群	リバーロキサバン 全用量併合群	UFH／ワルファリン 併合群
総投与期間の区分				
N	22 (100.0%)	55 (100.0%)	77 (100.0%)	19 (100.0%)
＜1 週間	1 (4.5%)	1 (1.8%)	2 (2.6%)	0 (0.0%)
≧1 週間～＜1 ヵ月間	1 (4.5%)	5 (9.1%)	6 (7.8%)	0 (0.0%)
≧1 ヵ月間～＜3 ヵ月間	0 (0.0%)	5 (9.1%)	5 (6.5%)	4 (21.1%)
≧3 ヵ月～＜6 ヵ月間	11 (50.0%)	26 (47.3%)	37 (48.1%)	10 (52.6%)
≧6 ヵ月～＜9 ヵ月間	4 (18.2%)	2 (3.6%)	6 (7.8%)	0 (0.0%)
≧9 ヵ月～＜12 ヵ月間	2 (9.1%)	1 (1.8%)	3 (3.9%)	1 (5.3%)
≧12 ヵ月間	3 (13.6%)	15 (27.3%)	18 (23.4%)	4 (21.1%)
投与期間（日）				
N	22	55	77	19
欠測例数	0	0	0	0
平均値	191.8	196.6	195.2	199.8
SD	106.9	121.7	117.0	101.9
最小値	6	2	2	80
Q1	110.0	95.0	110.0	161.0
中央値	168.5	169.0	169.0	168.0
Q3	224.0	363.0	359.0	304.0
最大値	370	384	384	370

N：被験者数、Q1：第一四分位、Q3：第三四分位、SD：標準偏差、UFH：未分画ヘパリン
割合（%）の計算には欠測値も含めた。
引用元： 5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.2/10

2.7.4.1.2.2 第Ⅱ相試験（試験 13238）

参照項目：5.3.5.2.1 A50672

2.7.4.1.2.2.1 被験者の内訳

南アフリカの 3 施設で計 25 例が組み入れられた。治験実施計画書の目標被験者数は 50 例であったが、組み入れが困難であったため、実際の組み入れ数は 25 例のみであった。全 25 例がリバーロキサバンを 1 回以上投与され、安全性解析の対象とされた。PK 解析対象例は 25 例中 19 例であった。試験完了例は 14 例（56.0%）であった。試験を完了しなかった 11 例（44.0%）のうち、2 例（8.0%）が治験薬投与下の死亡、1 例が治験薬投与終了後 32 日目の死亡、9 例（36.0%）が治験薬の投与中止であった（2.7.6.6.2.1.2 参照）。

2.7.4.1.2.2.2 リバーロキサバンの曝露量

安全性解析対象集団において、リバーロキサバンの平均投与期間は 73.1 日間（範囲 7～105 日）（2.7.6.6.2.1.3 及び 5.3.5.2.1 A50672/Table 14.2.1/3）、リバーロキサバン 30mg 1 日 2 回の平均投与期間は 19.1 日間（範囲 7～23 日間）（5.3.5.2.1 A50672/Table 14.2.1/5）、リバーロキサバン 20mg 1 日 2 回の平均投与期間は 62.1 日間（範囲 26～84 日間）（5.3.5.2.1 A50672/Table 14.2.1/7）、治験薬投与終了後 30 日目までのフォローアップ期間の平均は 25.6 日間（範囲 1～30 日間）であった（5.3.5.2.1 A50672/Table 14.2.1/9）。

2.7.4.1.2.3 第Ⅰ相試験

2.7.4.1.2.3.1 試験 15921

参照項目：5.3.1.1.1 A57650

本試験において 22 例が組み入れられたが 10 例はスクリーニング検査段階で除外され、12 例は無作為化されリバーロキサバンを少なくとも 1 回以上投与された。そのうち 11 例が計画どおり投与を完了した（5.3.1.1.1 A57650/Table 14.1/3）。被験者 1 例（被験者番号：200010012）は本人の意思により第 2 期前に試験を中止した（5.3.1.1.1 A57650/Listing 16.2.1.2/1）。

治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者 12 例を安全性解析対象集団とし、計画どおりに投与を完了した被験者 11 例を薬物動態対象集団とした（5.3.1.1.1 A57650/Table 14.1/1）。

2.7.4.1.2.3.2 試験 12361

参照項目：5.3.1.1.2 PH-36607

治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者 24 例を安全性解析対象集団とし、投与を完了した被験者 23 例を薬物動態解析対象集団とした（5.3.1.1.2 PH-36607/Table 14.1/1）。

薬物動態解析対象集団から除外された 1 例（被験者番号：012361-24）は、リバーロキサバン 2.5mg 及び 10mg 投与後の薬剤スクリーニングテストが陽性反応であったため、第 2 期の治験期間の後に除外された（5.3.1.1.2 PH-36607/Listing 16.2.1.2/1）。

各被験者は無作為化され、3 期の試験期間中 3 用量（2.5mg、5mg 及び 10mg）のリバーロキサバン錠が投与された。治験薬は、絶食下（10 時間以上）の朝に、室温の約 240mL の無発泡水と共に投与された。リバーロキサバン投与後 4 時間に食事を供した。

2.7.4.1.2.3.3 試験 16151

参照項目：5.3.1.2.1 R-8736

本試験に組み入れられた 55 例全例がスケジュール及び無作為割付けどおりに投与を受け、全 55 例が安全性解析対象集団の対象とされた（5.3.1.2.1 R-8736/TSIDS01）。そのうち 45 例が投与を完了したが、1 例は第 3 期のスクリーニングで不適格となり除外されたため、相対バイオアベイラビリティ評価のための薬物動態解析対象集団は 44 例であった。

55 例中 45 例（81.8%）が試験を完了した。試験を完了しなかった 10 例中、同意撤回が 4 例、有害事象による治験薬の投与中止が 2 例、治験実施計画書違反による試験中止が 2 例、技術上の問題による中止が 1 例、追跡不能が 1 例であった（5.3.1.2.1 R-8736/TSIDS01）。

2.7.4.1.2.3.4 試験 15692

参照項目：5.3.3.4.1 R-8735、2.7.6.10.2.1

合計 29 例（正常腎機能群 8 例、軽度腎障害群 12 例、中等度腎障害群 9 例）の被験者が試験に組み入れられ、24 例（各被験者群ともに 8 例）が試験を完了した。脱落例 5 例の内訳は、有害事象による中止が 2 例、その他の理由が 2 例（エリスロマイシン投与に関する治験実施計画書違反 1 例、薬物反応陽性 1 例）及び同意撤回が 1 例であった。同意撤回の 1 例は中等度腎障害群の

被験者であり、他の 4 例は軽度腎障害群の被験者であった（5.3.3.4.1 R-8735/DSUB03、Appendix 13）。

2.7.4.1.2.3.5 試験 15923

参照項目：5.3.3.4.2 R-8743、2.7.6.11.2.1

スクリーニングを行った 48 例の被験者うちスクリーニングで不適格と判断された 2 例を除く 46 例が試験に組み入れられた。組み入れられた 46 例を安全性解析対象集団とした。46 例のうち試験完了例は 31 例（67.4%）、脱落例は 15 例（32.6%）であった。脱落例 15 例の内訳は、有害事象による中止が 3 例（6.5%）、その他の理由による中止が 12 例（26.1%）（併用投与の 4 日以内に PT-INR が目標範囲に達しなかったため：11 例、薬物反応陽性 1 例）であった（5.3.3.4.2 R-8743/Table 2、Appendix 13）。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 第Ⅲ相試験

2.7.4.1.3.1.1 試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE の統合解析

2.7.4.1.3.1.1.1 人口統計学的特性及びベースライン特性

統合解析における安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びベースライン特性を 5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.1/22 に示す。全体的に被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性はリバーロキサバン群とエノキサパリン／VKA 群で同様であった。両投与群の大多数の被験者は白人（70.3%）で、被験者の 54.6%は男性であった。被験者の約 30%は肥満（BMI 30kg/m^2以上と定義）で、平均 BMI は 28.1±5.7kg/m^2であった。CL_{CR}については投与群間に明らかな差は認められなかった。

全被験者の平均年齢は 57.0 歳（18～97 歳）であった。高齢者の割合は、65 歳超が約 37%で、75 歳超が 15.5%であった。

個々の試験の詳細は、試験 11702-DVT は 5.3.5.1.1 MRR-00292/Table 14.1/27 に、試験 11702-PE は 5.3.5.1.2 A53042/Table 14.1/28 に示す。

<u>試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE との比較</u>

統合解析における被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性は個別試験の結果と同様であり、個別試験との間に明らかな差は認められなかった（5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.1/22）。血栓塞栓症の危険因子及び病歴について、統合解析と個別試験の結果との間に臨床的に意味のある差は認められなかった（5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.1/32 及び Table 14.1/157）。

試験 11702-DVT と試験 11702-PE に組み入れられた被験者の人口統計学的特性の比較では、全体的プロファイルは類似していたが、以下に示す差が認められた。

- 試験 11702-DVT（7.1%）に比べ試験 11702-PE（24.2%）では、人種について「N／A」と記載された被験者の割合が高かった（5.3.5.1.1 MRR-00292/Table 14.1/27 及び 5.3.5.1.2 A53042/Table 14.1/28）。これは、試験 11702-PE においてフランスでの組み入れ数が多かったことによる。フランスでは法律上の理由で人種について記載されなかった。

- オランダでの組み入れ被験者数は、試験 11702-DVT（11.0％）に比べ試験 11702-PE（5.5％）で低かった（5.3.5.1.1 MRR-00292/Table 14.1/1 及び 5.3.5.1.2 A53042/Table 14.1/1）。

- 75 歳超の被験者の割合は、試験 11702-DVT（12.8％）に比べ試験 11702-PE（17.5％）で高かった（5.3.5.1.1 MRR-00292/Table 14.1/27 及び 5.3.5.1.2 A53042/Table 14.1/28）。

試験 11702-DVT と試験 11702-PE の人口統計学的特性及びベースライン特性に、臨床的に意味のある差は認められなかった。

2.7.4.1.3.1.1.2 前治療及び併用薬

併用薬とは、試験の全期間にわたり投与された薬剤及び短期間投与された薬剤とした。心血管の病歴所見のとおり、被験者の 63.5%は心血管に関係する薬剤の投与を受け、その主なものは降圧薬であった。それに次いで使用頻度が高い薬剤は、抗感染症薬の全身投与及び呼吸器系に作用する薬剤であった。全体的に統合解析における併用薬使用には、試験対象集団の合併症と整合性が認められた（5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.1/137）。

抗血栓薬を含む併用薬については、投与開始及び中止時刻が記録されていない。抗血栓薬の投与が治験薬投与開始日に中止された場合、あるいは治験薬の投与中止日に開始された場合、併用とみなした。

統合解析において、無作為割り付け前に抗凝固薬投与を受けた被験者の割合は、安全性解析対象集団の 80%以上であった（リバーロキサバン群：84.4%、エノキサパリン／VKA 群 83.3%）（5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.1/100）。無作為割り付けから治験薬投与終了日までの期間に抗血栓薬投与を受けた被験者の割合は、安全性解析対象集団の約 30%であった（リバーロキサバン群：26.5%、エノキサパリン／VKA 群：32.8%）。使用頻度の高い薬剤は、アセチルサリチル酸（リバーロキサバン群：12.4%、エノキサパリン／VKA 群：11.8%）、エノキサパリン（6.6%、13.3%）、ワルファリン（3.8%、3.3%）であった（5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.1/131）。なお、抗凝固薬の併用は、AE への対処又は予定手術・処置との「つなぎ」のためと推察される。エノキサパリン又は VKA を併用薬若しくは治験薬のいずれに分類するかは治験責任（分担）医師が行った分類に従った。

統合データにおける安全性解析対象集団に対してステロイド剤使用を含む併用薬使用の追加解析を行った。その結果は 5.3.5.3.6 PH-36718/Section 15.1.1 に示す。

治験薬投与終了後又は中止後に治験薬以外の抗凝固薬が投与された症例の、被験者背景及び理由を、表 2.7.4.7-32 及び表 2.7.4.7-33 に示す。

試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE との比較

統合解析において、使用された併用薬は試験対象集団の合併症を反映しており、抗血栓薬使用を除き、個別試験と同様であった（5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.1/137）。投与中に抗血栓薬を併用した被験者数は試験 11702-DVT（リバーロキサバン群：20.9%、エノキサパリン／VKA 群：27.8%）に比べ試験 11702-PE（30.5%、36.0%）で多かった。これは恐らく DVT と PE の病態の重症度の違いによるものであると推察される。

2.7.4.1.3.1.2 試験 11899

参照項目：5.3.5.1.3 MRR-00273

2.7.4.1.3.1.2.1 人口統計学的特性及びベースライン特性

安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びベースライン特性は、投与群間で同様であった。両投与群の大多数の被験者は白人（77.7%）で、58.0%の被験者は男性であった。両投与群の被験者の平均年齢は 58.3 歳（18～96 歳）であった。被験者の 30.9%は肥満（BMI 30kg/m^2 以上）で、平均 BMI は 28.3±5.2kg/m^2 であった。プラセボに割り付けられた計 5 例の CL_{CR} が 30mL/min 未満であった（5.3.5.1.3 MRR-00273 Table 14.1/34）。

42%の被験者が女性であった。高齢者の割合は、65 歳を超える被験者はリバーロキサバン群で 40.1%、プラセボ群で 36.8%であり、75 歳を超える被験者はそれぞれ 14.7%及び 16.6%であった。安全性解析対象集団の大多数は西ヨーロッパ又は東ヨーロッパの被験者であった（5.3.5.1.3 MRR-00273 Table 14.1/1）。特発性 DVT／PE（約 59.3%）が最も頻度の高い危険因子で、DVT／PE の病歴（16.1%）及び活動性の制限（13.9%）がそれに続いた（5.3.5.1.3 MRR-00273 Table 14.1/47）。半数近い被験者は心血管障害を有し、それらは主に高血圧性疾患に関連していた。他の病歴は、虚血性冠動脈障害や脂質異常、糖尿病など、心血管系疾患及び心血管系の危険因子プロファイルに該当するものであった。詳細は 5.3.5.1.3 MRR-00273/Section 8.6 に示す。

2.7.4.1.3.1.2.2 前治療薬及び併用薬

無作為割り付け日前に投与された薬剤は前治療薬とみなした。すべての被験者は試験 11899 の無作為割り付け時まで VKA（ワルファリン又は acenocoumarol）又はリバーロキサバンの投与を受けていた。ITT 解析対象集団において両投与群の被験者の 54.6%は、先にワルファリンの投与を受けていた（5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.1/130）。リバーロキサバン群の 28.8%及びプラセボ群の 27.1%はリバーロキサバンの投与を受けていた。リバーロキサバン群の 18.1%及びプラセボ群の 18.5%は acenocoumarol の投与を受けていた。

50%を上回る被験者が、心血管系疾患の治療のために併用薬を投与された。MedDRA 高位語でこれらの大部分が降圧薬であることが示唆される（5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.1/153）。血清脂質降下薬や筋骨格系に作用する薬剤の使用理由も合併症から説明される。以上、併用薬の使用状況は試験対象集団の合併症に一致した。詳細は 5.3.5.1.3 MRR-00273/Section 8.7 に示す。

2.7.4.1.3.1.3 試験 14568 及び試験 15960 の統合解析（国内統合解析）

参照項目：5.3.5.3.12 Integrated-J

2.7.4.1.3.1.3.1 人口統計学的特性及びベースライン特性

統合解析における安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びベースライン特性を 5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.1/11 に示す。全体的に被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性はリバーロキサバン全用量併合群と UFH／ワルファリン併合群で同様であった。

被験者の 52.1%は男性であった。被験者の約 11.5%は BMI 30kg/m^2 以上であり、平均 BMI は 24.4±4.9kg/m^2 であった。リバーロキサバン 15／15 併合群では、他の併合群と比較して CL_{CR} が 50mL/min 未満の割合が高い傾向があった（リバーロキサバン 10／15 併合群：0.0%、リバーロ

キサバン 15／15 併合群：16.4%、リバーロキサバン全用量併合群：11.7%、UFH／ワルファリン併合群：9.4%）。

全被験者の平均年齢は 66.9 歳（25～92 歳）の範囲であった。高齢者の割合は、65 歳超が 66.7%で、75 歳超が 27.1%であった。リバーロキサバン 15／15 併合群では、他の併合群と比較して 65 歳超の割合が高い傾向があった（リバーロキサバン 10／15 併合群：54.6%、リバーロキサバン 15／15 併合群：72.7%、リバーロキサバン全用量併合群：67.6%、UFH／ワルファリン併合群：63.2%）。

個々の試験の詳細は、試験 14568 は 5.3.5.1.20 PH-37602/Table 14.1/13 に、試験 15960 は 5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.1/13 に示す。

試験 14568 及び試験 15960 との比較

統合解析における被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性は個別試験の結果と同様であり、個別試験との間に明らかな差は認められなかった（5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.1/11）。血栓塞栓症の危険因子及び病歴について、統合解析と個別試験の結果との間に臨床的に意味のある差は認められなかった（5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.1/23）。

試験 14568 と試験 15960 に組み入れられた被験者の人口統計学的特性の比較では、全体的プロファイルは類似していたが、以下に示す差が認められた。

- 75 歳超の被験者の割合は、試験 14568 のリバーロキサバン 15／15 群（48.0%）でリバーロキサバン 10／15 群（9.1%）及び UFH／ワルファリン群（25.0%）より高かった（5.3.5.1.20 PH-37602/Table 14.1/13）。試験 15960 では、UFH／ワルファリン群（42.9%）でリバーロキサバン群（20.0%）よりも 75 歳超の被験者の割合が高かった（5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.1/13）。

- CL_{CR} が 50mL/min 未満の被験者の割合は、試験 14568 のリバーロキサバン 15／15 群（20.0%）でリバーロキサバン 10／15 群（0.0%）及び UFH／ワルファリン群（0.0%）より高かった（5.3.5.1.20 PH-37602/Table 14.1/13）。試験 15960 では、リバーロキサバン 15／15 群（13.3%）が UFH／ワルファリン群（0.0%）より高かった（5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.1/13）。

試験 14568 と試験 15960 の人口統計学的特性及びベースライン特性に、臨床的に意味のある差は認められなかった。

2.7.4.1.3.1.3.2 前治療薬及び併用薬

無作為割り付け日以前に投与された薬剤を前治療薬とみなした。治験実施計画書に従い、無作為割り付け前に抗凝固療法（48 時間まで）が認められた。

統合解析において、無作為割り付け前の UFH 又はフォンダパリヌクスによる前治療を受けていた被験者の割合は、リバーロキサバン 10／15 併合群で 59.1%（13/22 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群 78.2%（43/55 例）、UFH／ワルファリン併合群 68.4%（13/19 例）であり、前治療期間はいずれも 2 日以内であった。これらの抗凝固薬による前治療を受けていなかった被験者の割合は、それぞれ 40.9%、21.8%及び 31.6%であった（5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.1/53）。UFH 又はフォンダパリヌクスの前治療を受けていた被験者の割合は、予定投与期間が 3 ヵ月、6 ヵ月及び 12 ヵ月のコホートの全投与群の合計で、それぞれ 47.1%、78.7%及び

75.0%であった（5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.1/54）。リバーロキサバン 10／15 併合群で 4.3%（1/22 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 3.6%（2/55 例）、UFH／ワルファリン併合群で 5.3%（1/19 例）が無作為割り付け前に 1 日のビタミン K 拮抗薬（VKA）による初期治療を受けていた。ほとんどの被験者（95.5%、96.4%、94.7%）では無作為割り付け前の VKA による初期治療を受けていなかった（5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.1/59）。

併用薬とは、試験の全期間にわたり投与された薬剤及び短期間投与された薬剤とした。ATC 医薬品分類で報告の多かった併用薬は造影剤（62.5%）で、次に抗炎症薬及び抗リウマチ薬（8.3%）、鎮痛薬（7.3%）であった。全体的に統合解析における併用薬使用には、試験対象集団の合併症と整合性が認められた（5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.1/29）。

統合解析において、無作為割り付けから治験薬投与終了日までの期間に抗血栓薬（治験薬を除く）投与を受けた被験者の割合は、安全性解析対象集団の 65.6%であった（リバーロキサバン 10／15 併合群：50.0%、リバーロキサバン 15／15 併合群：61.8%、UFH／ワルファリン併合群：94.7%）（5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.1/41）。

治験薬投与後にその他の抗凝固療法を受けた被験者（ただし、予定投与期間を完了し、予定投与期間終了までに治験依頼者による治験中止、又は有効性主要評価項目の発現や死亡が認められなかった被験者）の内訳を表 2.7.4.1-13 に示す。使用頻度の高い薬剤は、いずれの試験においてもワルファリンであった。（試験 14568：リバーロキサバン 10／15 群：43.8%、リバーロキサバン 15／15 群：35.0%、UFH／ワルファリン群：81.8%、試験 15960：リバーロキサバン 15／15 群：26.1%、UFH／ワルファリン群：100.0%）。

表 2.7.4.1-13　治験薬投与後のその他の抗凝固療法（試験 14568 及び試験 15960:安全性解析対象集団-予定投与期間を完了し、予定投与期間終了までに治験依頼者による治験中止又は有効性主要評価項目の発現や死亡が認められなかった被験者）

試験14568	リバーロキサバン 10／15群 N = 16 (100%)	リバーロキサバン 15／15群 N = 20 (100%)	UFH／ワルファリン群 N = 11 (100%)	合計 N = 47 (100%)
抗凝固療法	7 (43.8%)	8 (40.0%)	9 (81.8%)	24 (51.1%)
ワルファリン	7 (43.8%)	7 (35.0%)	9 (81.8%)	23 (48.9%)
UFH	0	0	0	0
フォンダパリヌクス	0	1 (5.0%)	0	1 (2.1%)

試験15960	リバーロキサバン 15／15群 N = 23 (100%)	UFH／ワルファリン群 N = 6 (100%)	合計 N = 29 (100%)
抗凝固療法	7 (30.4%)	6 (100.0%)	13 (44.8%)
ワルファリン	6 (26.1%)	6 (100.0%)	12 (41.4%)
UFH	1 (4.3%)	0	1 (3.4%)
フォンダパリヌクス	0	0	0

UFH: 未分画ヘパリン
ATC医薬品分類による
引用元：5.3.5.1.43 Additional_22/Table /25、Table /26

治験薬投与終了後又は中止後に治験薬以外の抗凝固薬が投与された症例の、被験者背景及び理由は、表 2.7.4.7-57 及び表 2.7.4.7-58 に示す。

試験 14568 及び試験 15960 との比較

統合解析において、使用された併用薬は試験対象集団の合併症を反映しており、抗血栓薬使用を除き、個別試験と同様であった（5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.1/29）。投与中に抗血栓薬を併用した被験者数は試験 14568（リバーロキサバン 10／15 群：40.9%、リバーロキサバン 15／15 群：56.0%、UFH／ワルファリン群：91.7%）に比べ試験 15960（リバーロキサバン群：50.0%、UFH／ワルファリン群：57.1%）であった（5.3.5.1.20 PH-37602/Table 14.1/85、5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.1/85）。

2.7.4.1.3.2　第Ⅱ相試験（試験 13238）

参照項目：5.3.5.2.1 A50672、2.7.6.6.2.1

試験対象集団は 25 例から構成され、大部分が黒人（23 例、92.0%）であった。25 例のうち男性が 12 例、女性が 13 例であった。平均年齢は 40.8 歳（22～79 歳）であった。平均 BMI は 22.4 ±5.6kg/m^2 であった。CL_{CR} が 50mL/min 未満の被験者はいなかった（2.7.6.6.2.1.3 表 2.7.6.6-4）。

23 例の被験者では index イベントとしての DVT 又は PE は原発性で、残る 2 例は二次性であった（2.7.6.6.2.1.5 表 2.7.6.6-6）。

本試験では、14 例（56.0%）が HIV 血清検査陽性（ウイルス同定及び血清学的検査、5.3.5.2.1 A50672/Table 14.1/36）であり、11 例（44.0%）がベースライン時に抗ウイルス治療（抗ウイルス薬の全身投与）を行っていた（5.3.5.2.1 A50672/Table 14.1/27）。また、20 例（80.0%）に結核の病歴が認められた（5.3.5.2.1 A50672/Table 14.1/36）。

安全性解析対象集団において、24 例（96.0%）が治験実施計画書で規定した強力な CYP3A4 誘導薬のいずれかを併用していた。配合剤としてリファンピシンを使用したのは 19 例（76.0%）、単剤としてリファンピシンを使用したのは 1 例（4.0%）、フェニトインの使用は 4 例（16.0%）であった（5.3.5.2.1 A50672/Table 14.1/29）。また、強力な CYP3A4 誘導薬と規定されないネビラピンの使用が 1 例あった（5.3.5.2.1 A50672/Listing 16.2.3/1）。

2.7.4.1.3.3　第 I 相試験

2.7.4.1.3.3.1　試験 15921

参照項目：5.3.1.1.1 A57650

安全性解析対象集団は 12 例で、平均年齢 23.8 歳（20～29 歳）、平均体重 59.7±7.1kg、平均 BMI は 20.7±2.5kg/m^2 であった。また、喫煙者 6 例（50.0%）、飲酒の習慣がある被験者 8 例（66.7%）、禁酒中の被験者 4 例（33.3%）であった（5.3.1.1.1 A57650/Table 14.1/8）。

2.7.4.1.3.3.2　試験 12361

参照項目：5.3.1.1.2 PH-36607

安全性解析対象集団は白人男性 24 例で、平均年齢 33.9 歳（20～45 歳）、平均体重 80.9±8.3kg、平均 BMI は 25.3±2.2kg/m^2 であった（5.3.1.1.2 PH-36607/Table 14.1/4.1）。11 例（46%）が現喫煙者、13 例（54%）が非喫煙者であった。15 例（63%）は軽度飲酒者、9 例（38%）には飲酒習慣がなかった（5.3.1.1.2 PH-36607/Table 14.1/5）。

2.7.4.1.3.3.3　試験 16151

参照項目：5.3.1.2.1 R-8736

6 つの投与シーケンスの人口統計学的特性及びベースライン特性は全体的に均衡がとれていた。無作為化された被験者の大部分は男性〔42 例（76.4%）〕であった。白人被験者〔24 例（43.6%）〕と黒人又はアフリカ系米国人被験者〔27 例（49.1%）〕の数はほぼ同数であった。平均年齢 38.2 歳（24～53 歳）、平均体重 77.5±11.0kg、平均 BMI 25.3±2.9kg/m^2 であった（5.3.1.2.1 R-8736/TSIDEM01A）。

2.7.4.1.3.3.4　試験 15692

参照項目：5.3.3.4.1 R-8735

被験者全体の平均年齢は 62.5 歳（46～75 歳）、ベースライン時の平均体重は 78.9±16.0kg、平均 BMI は 29.1±4.7kg/m^2 であった。男性（8 例、28%）よりも女性（21 例、72%）の方が多く、被験者の多くは白人（23 例、79%）であった（5.3.3.4.1 R-8735/DSUB02）。

2.7.4.1.3.3.5　試験 15923

参照項目：5.3.3.4.2 R-8743

組み入れられた被験者の平均年齢は 47.7 歳（24～60 歳）、ベースライン時の平均体重は 75.0±13.2 kg、平均 BMI は 25.6±3.1kg/m^2 であった。被験者は女性〔18 例（39%）〕よりも男性

〔28 例（61%）〕の方が多く、1 例を除いてすべて白人〔45 例（98%）〕であった（5.3.3.4.2 R-8743/Table 3）。

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

安全性評価の対象とした試験はいずれも「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成 9 年 3 月 27 日付　厚生省令第 28 号、ICH-GCP）に準じて実施した。ICH-GCP では AE は以下のように定義される。

AE とは、医薬品が投与された患者又は被験者に生じた好ましくない医療上のあらゆるできごとで、必ずしも当該治験薬の投与との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。つまり AE とは、治験薬が投与された際に起こる、好ましくないあるいは意図しないあらゆる徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状又は病気のことであり、当該治験薬との因果関係の有無は問わない。

AE は MedDRA を用いてコード化した。コード化に使用した MedDRA Version を以下に示す。

国外第Ⅲ相、試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析　Version 14.1

国外第Ⅲ相、試験 11899　Version 12.0

国内第Ⅲ相、試験 14568 と試験 15960 の統合解析　Version 16.1

国外第Ⅱ相、試験 13238　Version 14.0

国内第Ⅰ相、試験 15921　Version 14.1

国内第Ⅰ相、試験 12361　Version 13.1

国内第Ⅰ相、試験 16151　Version 14.1

国内第Ⅰ相、試験 15962　Version 14.1

国内第Ⅰ相、試験 15923　Version 14.0

治験薬との関連性は以下の点を考慮して治験責任（分担）医師が評価した。

- 「関係なし」：次のような場合が該当する。
  - 他に明確な原因が存在する（例えば、手術部位における機械的な出血）。
  - 妥当性がない（例えば、被験者が車にひかれたが、その誘因となったかもしれない見当識障害が治験薬によるものとはいえない場合、あるいは治験薬初回投与の数日後に癌が発現した場合など）。
- 「治験薬との因果関係が否定できない」：治験薬投与と AE 発現との関連性を疑うことが合理的であるもの。

重篤な AE とは、投与量にかかわらず医薬品が投与された際に生じた好ましくない医療上のあらゆるできごとのうち、以下のものをいう。

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの
- 入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 先天異常を来すもの
- 医学的に重大な状態

臨床的安全性の項で使用する「治験薬投与下」は特に明記しない限り、無作為割り付け（試験 11702-DVT、試験 11702-PE、試験 14568 及び試験 15960）又は治験薬の初回投与（試験 11899）から治験薬投与終了後 2 日目までの期間を表す。

2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1　第Ⅲ相試験

2.7.4.2.1.1.1.1　試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE の統合解析

参照項目：5.3.5.3.7 PH-36746

統合解析において治験薬投与下で発現した全 AE の発現頻度は、リバーロキサバン群で 73.0%、エノキサパリン／VKA 群で 72.4%であった（5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.3.1/1）。

表 2.7.4.2-1 AE の概要（試験 11702-DVT、試験 11702-PE 及び両試験の統合解析、安全性解析対象集団）

	試験 11702-DVT		試験 11702-PE		統合解析	
発現頻度	リバーロキサバン[a] N=1718 (100%)	エノキサパリン／VKA N=1711 (100%)	リバーロキサバン[a] N=2412 (100%)	エノキサパリン／VKA N=2405 (100%)	リバーロキサバン[a] N=4130 (100%)	エノキサパリン／VKA N=4116 (100%)
死亡[b]	41 (2.4%)	52 (3.0%)	63 (2.6%)	51 (2.1%)	104 (2.5%)	103 (2.5%)
TEAE	1078 (62.7%)	1080 (63.1%)	1937 (80.3%)	1901 (79.0%)	3015 (73.0%)	2981 (72.4%)
治験薬との因果関係が否定できない TEAE	401 (23.3%)	394 (23.0%)	776 (32.2%)	784 (32.6%)	1177 (28.5%)	1178 (28.6%)
TESAE	207 (12.0%)	233 (13.6%)	471 (19.5%)	463 (19.3%)	678 (16.4%)	696 (16.9%)
治験薬との因果関係が否定できない TESAE	42 (2.4%)	51 (3.0%)	112 (4.6%)	118 (4.9%)	154 (3.7%)	169 (4.1%)
治験薬の中止に至った AE	85 (4.9%)	81 (4.7%)	123 (5.1%)	99 (4.1%)	208 (5.0%)	180 (4.4%)
入院（期間延長）に至った AE	193 (11.2%)	211 (12.3%)	425 (17.6%)	430 (17.9%)	618 (15.0%)	641 (15.6%)
治験薬投与終了後 3 日目以降に発現した AE	152 (8.8%)	159 (9.3%)	332 (13.8%)	332 (13.8%)	484 (11.7%)	491 (11.9%)
治験薬投与終了後 3 日目以降に発現した治験薬との因果関係が否定できない AE	11 (0.6%)	16 (0.9%)	33 (1.4%)	40 (1.7%)	44 (1.1%)	56 (1.4%)
治験薬投与終了後 3 日目以降に発現した SAE	31 (1.8%)	45 (2.6%)	67 (2.8%)	75 (3.1%)	98 (2.4%)	120 (2.9%)
治験薬投与終了後 3 日目以降に発現した治験薬との因果関係が否定できない SAE	1 (<0.1%)	3 (0.2%)	1 (<0.1%)	6 (0.2%)	2 (<0.1%)	9 (0.2%)

AE：有害事象、TEAE：治験薬投与下で発現した AE、SAE：重篤な AE、TESAE：治験薬投与下で発現した SAE、VKA：ビタミン K 拮抗薬
a：15mg 1 日 2 回 3 週間、続いて 20mg 1 日 1 回
b：無作為割り付け後の死亡
引用元：5.3.5.1.1 MRR-00292/Table 14.3.1/1、5.3.5.1.2 A53042/Table 14.3.1/1 及び 5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.3.1/1

TEAE を器官別大分類及び基本語別にまとめ、そのうちいずれかの投与群での発現頻度が 2%以上（MedDRA 基本語）であったものを表 2.7.4.2-2 に示す。リバーロキサバン群において発現頻度が高かった TEAE の器官別大分類は、「胃腸障害」（リバーロキサバン群：26.0%、エノキサパリン／VKA 群：23.2%）、「神経系障害」（14.7%、12.7%）及び「生殖系および乳房障害」（7.1%、4.9%）であった。エノキサパリン／VKA 群の方がリバーロキサバン群より高かった器官別大分類は「傷害、中毒および処置合併症」（11.1%、13.1%）、「臨床検査」（7.6%、12.0%）及び「血管障害」（9.4%、11.5%）であった。

TEAE のうち両投与群で頻度が高かった事象は、鼻出血（リバーロキサバン群：7.4%、エノキサパリン／VKA 群：6.6%）、頭痛（6.9%、5.9%）、鼻咽頭炎（6.8%、6.8%）、四肢痛（5.6%、5.4%）及び咳嗽（5.5%、5.3%）であった。

投与群間の差が 1%以上であった事象は、挫傷（リバーロキサバン群：3.5%、エノキサパリン／VKA 群：4.8%）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（1.7%、3.1%）、INR 増加（0.2%、2.9%）、月経過多（3.0%、1.6%）、血腫（2.2%、3.6%）及び頭痛（6.9%、5.9%）であった（5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.3.1/108）。

個々の試験の詳細は、試験 11702-DVT は 2.7.6.1.2.3.2 に試験 11702-PE は 2.7.6.2.2.3.2 に示す。

表 2.7.4.2-2　TEAE の発現頻度（いずれかの投与群での発現頻度が 2%以上）
（試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析、安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類 基本語	リバーロキサバン N＝4130（100%）	エノキサパリン／VKA N＝4116（100%）
血液およびリンパ系障害	**142（ 3.4%）**	**123（ 3.0%）**
貧血	84（ 2.0%）	62（ 1.5%）
胃腸障害	**1073（ 26.0%）**	**955（ 23.2%）**
便秘	187（ 4.5%）	174（ 4.2%）
下痢	179（ 4.3%）	164（ 4.0%）
歯肉出血	93（ 2.3%）	104（ 2.5%）
悪心	153（ 3.7%）	160（ 3.9%）
直腸出血	90（ 2.2%）	56（ 1.4%）
嘔吐	69（ 1.7%）	96（ 2.3%）
全身障害および投与局所様態	**700（ 16.9%）**	**658（ 16.0%）**
胸痛	219（ 5.3%）	216（ 5.2%）
疲労	90（ 2.2%）	68（ 1.7%）
末梢性浮腫	128（ 3.1%）	135（ 3.3%）
発熱	111（ 2.7%）	108（ 2.6%）
感染症および寄生虫症	**1097（ 26.6%）**	**1098（ 26.7%）**
気管支炎	132（ 3.2%）	123（ 3.0%）
インフルエンザ	96（ 2.3%）	89（ 2.2%）
鼻咽頭炎	279（ 6.8%）	278（ 6.8%）
尿路感染	130（ 3.1%）	127（ 3.1%）
傷害、中毒および処置合併症	**457（ 11.1%）**	**541（ 13.1%）**
挫傷	145（ 3.5%）	197（ 4.8%）
臨床検査	**314（ 7.6%）**	**495（ 12.0%）**
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	72（ 1.7%）	129（ 3.1%）
INR 増加	7（ 0.2%）	120（ 2.9%）
筋骨格系および結合組織障害	**783（ 19.0%）**	**775（ 18.8%）**
関節痛	128（ 3.1%）	115（ 2.8%）
背部痛	138（ 3.3%）	162（ 3.9%）
四肢痛	230（ 5.6%）	221（ 5.4%）
神経系障害	**608（ 14.7%）**	**522（ 12.7%）**
浮腫性めまい	102（ 2.5%）	108（ 2.6%）
頭痛	284（ 6.9%）	242（ 5.9%）
精神障害	**291（ 7.0%）**	**272（ 6.6%）**
不安	104（ 2.5%）	87（ 2.1%）
不眠症	95（ 2.3%）	94（ 2.3%）
腎および尿路障害	**220（ 5.3%）**	**247（ 6.0%）**
血尿	111（ 2.7%）	113（ 2.7%）
生殖系および乳房障害	**293（ 7.1%）**	**201（ 4.9%）**
月経過多	122（ 3.0%）	64（ 1.6%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**889（ 21.5%）**	**852（ 20.7%）**
咳嗽	227（ 5.5%）	220（ 5.3%）
呼吸困難	194（ 4.7%）	173（ 4.2%）
鼻出血	307（ 7.4%）	271（ 6.6%）
喀血	100（ 2.4%）	98（ 2.4%）
皮膚および皮下組織障害	**461（ 11.2%）**	**427（ 10.4%）**
そう痒症	83（ 2.0%）	58（ 1.4%）
発疹	97（ 2.3%）	89（ 2.2%）

表 2.7.4.2-2 TEAE の発現頻度（いずれかの投与群での発現頻度が 2%以上）（試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析、安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 器官別大分類 基本語	リバーロキサバン N=4130 (100%)	エノキサパリン／VKA N=4116 (100%)
血管障害	**389 (9.4%)**	**475 (11.5%)**
血腫	91 (2.2%)	150 (3.6%)
高血圧	149 (3.6%)	128 (3.1%)

TEAE：治験薬投与下で発現した AE、VKA：ビタミン K 拮抗薬
MedDRA version 14.1
引用元： 5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.3.1/106 及び Table 14.3.1/107

治験責任（分担）医師により「治験薬との因果関係が否定できない TEAE」と判断されたもののうち、発現頻度が 2%以上の TEAE を表 2.7.4.2-3 に示す。リバーロキサバン群において、治験薬との因果関係が否定できない TEAE のうち発現頻度がで高かった器官別大分類は、胃腸障害〔リバーロキサバン群：329 例（8.0%）、エノキサパリン／VKA 群：252 例（6.1%）〕及び呼吸器、胸郭および縦隔障害〔330 例（8.0%）、268 例（6.5%）〕であった。エノキサパリン／VKA 群の方がリバーロキサバン群よりも 1%以上発現頻度が高かった器官別大分類は、傷害、中毒および処置合併症〔161 例（3.9%）、239 例（5.8%）〕、臨床検査〔103 例（2.5%）、236 例（5.7%）〕及び血管障害〔82 例（2.0%）、131 例（3.2%）〕であった。

表 2.7.4.2-3 治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現頻度（いずれかの投与群での発現頻度が 2%以上）（試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	リバーロキサバン N=4130 (100%)	エノキサパリン／VKA N=4116 (100%)
胃腸障害	**329 (8.0%)**	**252 (6.1%)**
歯肉出血	77 (1.9%)	88 (2.1%)
傷害、中毒および処置合併症	**161 (3.9%)**	**239 (5.8%)**
挫傷	81 (2.0%)	126 (3.1%)
臨床検査	**103 (2.5%)**	**236 (5.7%)**
INR 増加	4 (<0.1%)	105 (2.6%)
腎および尿路障害	**80 (1.9%)**	**88 (2.1%)**
血尿	76 (1.8%)	84 (2.0%)
生殖系および乳房障害	**173 (4.2%)**	**91 (2.2%)**
月経過多	101 (2.4%)	50 (1.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**330 (8.0%)**	**268 (6.5%)**
鼻出血	240 (5.8%)	215 (5.2%)
血管障害	**82 (2.0%)**	**131 (3.2%)**
血腫	60 (1.5%)	105 (2.6%)

TEAE：治験薬投与下で発現した AE、VKA：ビタミン K 拮抗薬
MedDRA version 14.1
引用元： 5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.3.1/31 及び Table 14.3.1/110

<u>試験 11702 DVT 及び試験 11702 PE との比較</u>

統合解析において、TEAE の発現頻度は両投与群共に約 73%で、他の発現頻度は個別試験と同程度であった（表 2.7.4.2-1）。特定の器官別大分類における TEAE の発現頻度もいずれの試験

においても投与群間で同程度であった（表 2.7.4.2-2、2.7.6.1.2.3.2.1 表 2.7.6.1-22 及び 2.7.6.2.2.3.2.1 表 2.7.6.2-26）。

TEAE の発現頻度は、試験 11702-DVT（約 63%）よりも試験 11702-PE（約 80%）で高かった。治験薬投与終了後 3 日目以降に発現した AE の発現頻度も試験 11702-DVT に比べ試験 11702-PE で高かった（表 2.7.4.2-1）。この差は試験 11702-PE の被験者集団がもとより重症であり、投与期間がより長かったことに起因すると思われる。個別試験における各投与群の AE 発現頻度は同程度であった。

2.7.4.2.1.1.1.2 試験 11899

参照項目：5.3.5.1.3 MRR-00273

安全性解析対象集団における、投与群別の AE の要約を表 2.7.4.2-4 に示す。

表 2.7.4.2-4 AE の概要：試験 11899（安全性解析対象集団）

発現頻度	リバーロキサバン 20mg 1 日 1 回 (N＝598)	プラセボ (N＝590)
AE	349 (58.4%)	337 (57.1%)
SAE	59 (9.9%)	52 (8.8%)
死亡	1 (0.2%)	2 (0.3%)
TEAE	335 (56.0%)	325 (55.1%)
出血関連有害事象を除く TEAE[a]	306 (51.2%)	312 (52.9%)
治験薬投与下で発現した出血関連有害事象[a]	108 (18.1%)	66 (11.2%)
治験薬投与終了後 3 日目以降に発現した AE	60 (10.0%)	42 (7.1%)
治験薬との因果関係が否定できない TEAE	98 (16.4%)	63 (10.7%)
出血関連有害事象を除く治験薬との因果関係が否定できない TEAE[a]	42 (7.0%)	36 (6.1%)
治験薬投与下で発現した治験薬との因果関係が否定できない出血関連有害事象[a]	66 (11.0%)	37 (6.3%)
治験薬投与終了後 3 日目以降に発現した治験薬との因果関係が否定できない AE	2 (0.3%)	0
重篤な TEAE	52 (8.7%)	46 (7.8%)
出血関連有害事象を除く治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE[a]	43 (7.2%)	45 (7.6%)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE	12 (2.0%)	5 (0.8%)
治験薬投与終了後 3 日目以降に発現した SAE	12 (2.0%)	8 (1.4%)
治験薬投与終了後 3 日目以降に発現した治験薬との因果関係が否定できない SAE	0	0
治験薬の投与中止に至った AE	39 (6.5%)	20 (3.4%)
入院（期間延長）に至った AE	50 (8.4%)	48 (8.1%)

AE：有害事象、SAE：重篤な AE、TEAE：治験薬投与下で発現した AE
再発性 VTE 及び 非致死的 PE は AE 又は重篤な AE とは扱わず、この表には集計していない。
a：治験責任（分担）医師の報告による出血関連有害事象
引用元：5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.3.1/1

治験薬投与下で発現した有害事象：

試験 11899 では、「治験薬投与下」とは治験薬の初回投与から治験薬投与終了後 2 日目までの期間を指す。

全体として、TEAE の発現頻度は各投与群で同程度であった（リバーロキサバン群：56.0%、プラセボ群：55.1%）。なお、試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE と比較して、試験 11899 の AE の発現頻度は低かった。これは異なる試験デザインに関連する可能性がある。試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE では急性期治療の患者を対象としたのに対し、試験 11889 では組み入れ 6 ヵ月以上前に急性イベント（DVT 又は PE）を発症した患者を対象とした。TEAE のほとんどは軽度又は中等度とされ、高度とされたのはリバーロキサバン群が 4.8%、プラセボ群が 3.7%であった（5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.3.1/36）。

試験 11899 における TEAE のうちリバーロキサバン群において発現頻度が高かったのは、鼻咽頭炎（5.2%）、四肢痛（4.8%）、鼻出血（4.0%）、背部痛（3.7%）及び関節痛（3.3%）であった。TEAE のうちプラセボ群において発現頻度が高かったのは、四肢痛（5.9%）、鼻咽頭炎（5.1%）、関節痛（3.6%）、咳嗽（3.6%）、末梢性浮腫（2.9%）及び気管支炎（2.9%）であった。投与群間で 2%以上の差が認められたのは、背部痛（リバーロキサバン群：3.7%、プラセボ群：1.2%）及び鼻出血（4.0%、1.9%）であった（5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.3.1/15）。

出血関連有害事象〔治験責任（分担）医師の報告〕を除く TEAE の発現頻度は、リバーロキサバン群で 51.2%、プラセボ群で 52.9%であった（表 2.7.4.2-4）。

TEAE として蕁麻疹が 1 例（0.17%）リバーロキサバン群で発現したが、プラセボ群での発現はなかった。この事象は第 88 日に発現し、治験薬の中止に至った（第 119 日）。治験責任（分担）医師により治験薬との関連性ありと判断された（5.3.5.1.16 PH-36764/Table 1/40）。

治験薬投与終了後 3 日目以降に発現した AE の発現頻度は、リバーロキサバン群で 10.0%、プラセボ群で 7.1%であった。投与群間で認められた差は、「筋骨格系および結合組織障害」（関節痛、背部痛及び四肢痛）で大きかった（リバーロキサバン群：2.3%、プラセボ群：1.0%）（5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.3.1/8）。詳細は 5.3.5.1.3 MRR-00273/Section 10.3.2.2 に示す。

2.7.4.2.1.1.1.3　　試験 14568 及び試験 15960 の統合解析（国内統合解析）

参照項目：5.3.5.3.12 Integrated-J

統合解析において治験薬投与下で発現した全 AE の発現頻度は、リバーロキサバン 10／15 併合群で 81.8%、リバーロキサバン 15／15 併合群で 87.3%、UFH／ワルファリン併合群で 89.5%であった（5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.3.1/1、表 2.7.4.2-5）。

表 2.7.4.2-5　AE の概要（試験 14568、試験 15960 及び両試験の統合解析、安全性解析対象集団）

	試験 14568			試験 15960		
	リバーロキサバン					
	10／15 群 N＝22 (100%)	15／15 群 N＝25 (100%)	全用量群 N＝47 (100%)	UFH／ワルファリン群 N＝12 (100%)	リバーロキサバン 15/15 群 N＝30 (100%)	UFH／ワルファリン群 N＝7 (100%)
死亡[a]	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	2 (6.7%)	0 (0.0%)
TEAE	18 (81.8%)	21 (84.0%)	39 (83.0%)	10 (83.3%)	27 (90.0%)	7 (100.0%)
治験薬との因果関係が否定できない TEAE	8 (36.4%)	7 (28.0%)	15 (31.9%)	4 (33.3%)	15 (50.0%)	4 (57.1%)
TESAE	3 (13.6%)	2 (8.0%)	5 (10.6%)	1 (8.3%)	4 (13.3%)	0 (0.0%)
治験薬との因果関係が否定できない TESAE	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
治験薬の中止に至った AE	5 (22.7%)	0 (0.0%)	5 (10.6%)	1 (8.3%)	5 (16.7%)	0 (0.0%)
入院（期間延長）に至った AE	4 (18.2%)	3 (12.0%)	7 (14.9%)	1 (8.3%)	6 (20.0%)	0 (0.0%)
治験薬投与終了後 3 日目以降に発現した AE	3 (13.6%)	4 (16.0%)	7 (14.9%)	2 (16.7%)	7 (23.3%)	1 (14.3%)
治験薬投与終了後 3 日目以降に発現した治験薬との因果関係が否定できない AE	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
治験薬投与終了後 3 日目以降に発現した SAE	1 (4.5%)	2 (8.0%)	3 (6.4%)	1 (8.3%)	4 (13.3%)	0 (0.0%)
治験薬投与終了後 3 日目以降に発現した治験薬との因果関係が否定できない SAE	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

表 2.7.4.2-5　AE の概要（試験 14568、試験 15960 及び両試験の統合解析、安全性解析対象集団）（続き）

	統合解析			
	リバーロキサバン 10／15 併合群[b] N＝22 (100%)	リバーロキサバン 15／15 併合群 N＝55 (100%)	リバーロキサバン 全用量併合群 N＝77 (100%)	UFH／ワルファリン 併合群 N＝19 (100%)
死亡[a]	0 (0.0%)	3 (5.5%)	3 (3.9%)	0 (0.0%)
TEAE	18 (81.8%)	48 (87.3%)	66 (85.7%)	17 (89.5%)
治験薬との因果関係が否定できない TEAE	8 (36.4%)	22 (40.0%)	30 (39.0%)	8 (42.1%)
TESAE	3 (13.6%)	6 (10.9%)	9 (11.7%)	1 (5.3%)
治験薬との因果関係が否定できない TESAE	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)
治験薬の中止に至った AE	5 (22.7%)	5 (9.1%)	10 (13.0%)	1 (5.3%)
入院（期間延長）に至った AE	4 (18.2%)	9 (16.4%)	13 (16.9%)	1 (5.3%)
治験薬投与終了後 3 日目以降に発現した AE	3 (13.6%)	11 (20.0%)	14 (18.2%)	3 (15.8%)
治験薬投与終了後 3 日目以降に発現した治験薬との因果関係が否定できない AE	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
治験薬投与終了後 3 日目以降に発現した SAE	1 (4.5%)	6 (10.9%)	7 (9.1%)	1 (5.3%)
治験薬投与終了後 3 日目以降に発現した治験薬との因果関係が否定できない SAE	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

AE：有害事象、TEAE：治験薬投与下で発現した AE、SAE：重篤な AE、TESAE：治験薬投与下で発現した SAE、UFH：未分画ヘパリン
a：無作為割り付け後の死亡
b：試験 14568 のリバーロキサバン 10／15 群と同一
引用元：5.3.5.1.20 PH-37602/Table 14.3.1/1、5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.3.1/1、5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.3.1/1

TEAE を器官別大分類及び基本語別にまとめ、そのうちいずれかの併合群での発現頻度が 2%以上（基本語）であったものを表 2.7.4.2-6 に示す。リバーロキサバン群において発現頻度が高かった TEAE の器官別大分類は、「感染症および寄生虫」（リバーロキサバン 10／15 併合群：22.7%、リバーロキサバン 15／15 併合群：41.8%、UFH／ワルファリン併合群：47.4%）、「皮膚および皮下組織障害」（31.8%、34.5%、52.6%）、「胃腸障害」（27.3%、30.9%、42.1%）、及び「筋骨格系および結合組織障害」（13.6%、18.2%、36.8%）であった。UFH／ワルファリン併合群の方がリバーロキサバン併合群より高かった器官別大分類は「血液およびリンパ系障害」（4.5%、3.6%、5.3%）、「眼障害」（4.5%、9.1%、10.5%）、「胃腸障害」（27.3%、30.9%、42.1%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（9.1%、12.7%、15.8%）、「感染症および寄生虫」（22.7%、41.8%、47.4%）、「臨床検査」（18.2%、10.9%、26.3%）、「筋骨格系および結合組織障害」（13.6%、18.2%、36.8%）、「神経系障害」（9.1%、14.5%、15.8%）、「精神障害」（0.0%、3.6%、15.8%）「腎および尿路障害」（4.5%、1.8%、10.5%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（18.2%、14.5%、21.1%）、及び「皮膚および皮下組織障害」（31.8%、34.5%、52.6%）であった。

TEAE のうちいずれの併合群群でも発現頻度が高かった事象は、鼻咽頭炎（9.1%、25.5%、15.8%）、皮下出血（13.6%、14.5%、26.3%）及び鼻出血（13.1%、7.3%、5.3%）であった。

リバーロキサバンのいずれの併合群においても UFH／ワルファリン併合群と 6%以上の差があった事象は、便秘（4.5%、3.6%、10.5%）、末梢性浮腫（4.5%、1.8%、10.5%）、胃腸炎（0.0%、0.0%、15.8%）、鼻咽頭炎（9.1%、25.5%、15.8%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（0.0%、0.0%、15.8%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（0.0%、0.0%、10.5%）、感覚鈍麻（0.0%、0.0%、10.5%）、不眠症（0.0%、1.8%、15.8%）及び皮下出血（13.6%、14.5%、26.3%）であった（表 2.7.4.2-6）。

個々の試験の詳細は、試験 14568 は 2.7.6.4.2.3.2 に試験 15960 は 2.7.6.5.2.3.2 に示す。

表 2.7.4.2-6 TEAE の発現頻度（いずれかの併合群での発現頻度が 2%以上）
（試験 14568 と試験 15960 の統合解析、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	リバーロキサバン 10／15 併合群[a] N＝22 (100%)	リバーロキサバン 15／15 併合群 N＝55 (100%)	リバーロキサバン 全用量併合群 N＝77 (100%)	UFH／ワルファリン 併合群 N＝19 (100%)
血液およびリンパ系障害	**1 (4.5%)**	**2 (3.6%)**	**3 (3.9%)**	**1 (5.3%)**
貧血	1 (4.5%)	2 (3.6%)	3 (3.9%)	1 (5.3%)
心臓障害	**2 (9.1%)**	**2 (3.6%)**	**4 (5.2%)**	**0 (0.0%)**
動悸	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)
頻脈	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)
耳および迷路障害	**1 (4.5%)**	**1 (1.8%)**	**2 (2.6%)**	**0 (0.0%)**
回転性めまい	1 (4.5%)	1 (1.8%)	2 (2.6%)	0 (0.0%)
内分泌障害	**1 (4.5%)**	**0 (0.0%)**	**1 (1.3%)**	**0 (0.0%)**
クッシング様	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)
眼障害	**1 (4.5%)**	**5 (9.1%)**	**6 (7.8%)**	**2 (10.5%)**
結膜出血	1 (4.5%)	1 (1.8%)	2 (2.6%)	0 (0.0%)
結膜炎	0 (0.0%)	3 (5.5%)	3 (3.9%)	1 (5.3%)
糖尿病網膜症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.3%)
胃腸障害	**6 (27.3%)**	**17 (30.9%)**	**23 (29.9%)**	**8 (42.1%)**
腹部不快感	2 (9.1%)	1 (1.8%)	3 (3.9%)	1 (5.3%)
腹痛	1 (4.5%)	1 (1.8%)	2 (2.6%)	0 (0.0%)
上腹部痛	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)
便秘	1 (4.5%)	2 (3.6%)	3 (3.9%)	2 (10.5%)
齲歯	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.3%)
下痢	1 (4.5%)	3 (5.5%)	4 (5.2%)	2 (10.5%)
消化不良	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (1.3%)	1 (5.3%)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0%)	2 (3.6%)	2 (2.6%)	0 (0.0%)
歯肉出血	2 (9.1%)	2 (3.6%)	4 (5.2%)	1 (5.3%)
血便排泄	1 (4.5%)	3 (5.5%)	4 (5.2%)	0 (0.0%)
大腸ポリープ	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (1.3%)	1 (5.3%)
悪心	2 (9.1%)	2 (3.6%)	4 (5.2%)	1 (5.3%)
口内炎	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (1.3%)	1 (5.3%)
嘔吐	1 (4.5%)	3 (5.5%)	4 (5.2%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**2 (9.1%)**	**7 (12.7%)**	**9 (11.7%)**	**3 (15.8%)**
胸部不快感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.3%)
注射部位腫脹	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)
倦怠感	1 (4.5%)	1 (1.8%)	2 (2.6%)	0 (0.0%)
末梢性浮腫	1 (4.5%)	1 (1.8%)	2 (2.6%)	2 (10.5%)
発熱	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (1.3%)	1 (5.3%)
肝胆道系障害	**1 (4.5%)**	**2 (3.6%)**	**3 (3.9%)**	**0 (0.0%)**
肝機能異常	1 (4.5%)	2 (3.6%)	3 (3.9%)	0 (0.0%)
免疫系障害	**1 (4.5%)**	**1 (1.8%)**	**2 (2.6%)**	**0 (0.0%)**
薬物過敏症	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)

表 2.7.4.2-6　TEAEの発現頻度（いずれかの併合群での発現頻度が2%以上）（試験14568と試験15960の統合解析、安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	リバーロキサバン 10／15併合群[a] N＝22（100%）	リバーロキサバン 15／15併合群 N＝55（100%）	リバーロキサバン 全用量併合群 N＝77（100%）	UFH／ワルファリン 併合群 N＝19（100%）
感染症および寄生虫症	**5（ 22.7%）**	**23（ 41.8%）**	**28（ 36.4%）**	**9（ 47.4%）**
細菌性関節炎	1（ 4.5%）	0（ 0.0%）	1（ 1.3%）	0（ 0.0%）
蜂巣炎	0（ 0.0%）	2（ 3.6%）	2（ 2.6%）	0（ 0.0%）
膀胱炎	0（ 0.0%）	2（ 3.6%）	2（ 2.6%）	0（ 0.0%）
皮膚真菌感染	1（ 4.5%）	0（ 0.0%）	1（ 1.3%）	0（ 0.0%）
胃腸炎	0（ 0.0%）	0（ 0.0%）	0（ 0.0%）	3（ 15.8%）
帯状疱疹	0（ 0.0%）	1（ 1.8%）	1（ 1.3%）	1（ 5.3%）
感染性皮膚嚢腫	1（ 4.5%）	0（ 0.0%）	1（ 1.3%）	0（ 0.0%）
リンパ管炎	1（ 4.5%）	0（ 0.0%）	1（ 1.3%）	0（ 0.0%）
鼻咽頭炎	2（ 9.1%）	14（ 25.5%）	16（ 20.8%）	3（ 15.8%）
外耳炎	0（ 0.0%）	1（ 1.8%）	1（ 1.3%）	1（ 5.3%）
肺炎	0（ 0.0%）	2（ 3.6%）	2（ 2.6%）	0（ 0.0%）
手白癬	0（ 0.0%）	0（ 0.0%）	0（ 0.0%）	1（ 5.3%）
傷害、中毒および処置合併症	**2（ 9.1%）**	**8（ 14.5%）**	**10（ 13.0%）**	**2（ 10.5%）**
腰椎骨折	1（ 4.5%）	0（ 0.0%）	1（ 1.3%）	0（ 0.0%）
脊椎圧迫骨折	0（ 0.0%）	0（ 0.0%）	0（ 0.0%）	1（ 5.3%）
皮下血腫	0（ 0.0%）	2（ 3.6%）	2（ 2.6%）	0（ 0.0%）
創傷出血	1（ 4.5%）	2（ 3.6%）	3（ 3.9%）	1（ 5.3%）
臨床検査	**4（ 18.2%）**	**6（ 10.9%）**	**10（ 13.0%）**	**5（ 26.3%）**
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0（ 0.0%）	0（ 0.0%）	0（ 0.0%）	1（ 5.3%）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0（ 0.0%）	0（ 0.0%）	0（ 0.0%）	3（ 15.8%）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0（ 0.0%）	0（ 0.0%）	0（ 0.0%）	2（ 10.5%）
血中コレステロール増加	0（ 0.0%）	0（ 0.0%）	0（ 0.0%）	1（ 5.3%）
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1（ 4.5%）	0（ 0.0%）	1（ 1.3%）	0（ 0.0%）
血中クレアチニン増加	1（ 4.5%）	0（ 0.0%）	1（ 1.3%）	0（ 0.0%）
尿中血陽性	1（ 4.5%）	1（ 1.8%）	2（ 2.6%）	0（ 0.0%）
肝機能検査異常	1（ 4.5%）	2（ 3.6%）	3（ 3.9%）	0（ 0.0%）
好中球数減少	1（ 4.5%）	0（ 0.0%）	1（ 1.3%）	0（ 0.0%）
血小板数減少	1（ 4.5%）	0（ 0.0%）	1（ 1.3%）	0（ 0.0%）
代謝および栄養障害	**3（ 13.6%）**	**7（ 12.7%）**	**10（ 13.0%）**	**0（ 0.0%）**
食欲減退	1（ 4.5%）	2（ 3.6%）	3（ 3.9%）	0（ 0.0%）
痛風	1（ 4.5%）	1（ 1.8%）	2（ 2.6%）	0（ 0.0%）
血液量減少症	1（ 4.5%）	0（ 0.0%）	1（ 1.3%）	0（ 0.0%）

表 2.7.4.2-6 TEAEの発現頻度（いずれかの併合群での発現頻度が2%以上）（試験14568と試験15960の統合解析、安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	リバーロキサバン 10／15併合群[a] N＝22 (100%)	リバーロキサバン 15／15併合群 N＝55 (100%)	リバーロキサバン 全用量併合群 N＝77 (100%)	UFH／ワルファリン 併合群 N＝19 (100%)
筋骨格系および結合組織障害	**3 (13.6%)**	**10 (18.2%)**	**13 (16.9%)**	**7 (36.8%)**
関節痛	0 (0.0%)	2 (3.6%)	2 (2.6%)	0 (0.0%)
背部痛	1 (4.5%)	2 (3.6%)	3 (3.9%)	1 (5.3%)
関節腫脹	0 (0.0%)	2 (3.6%)	2 (2.6%)	0 (0.0%)
筋痙縮	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.3%)
筋骨格硬直	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (1.3%)	1 (5.3%)
筋肉痛	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (1.3%)	1 (5.3%)
筋炎	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)
変形性関節症	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (1.3%)	1 (5.3%)
骨粗鬆症	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (1.3%)	1 (5.3%)
仙腸骨炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.3%)
滑液嚢腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.3%)
腱炎	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**3 (13.6%)**	**1 (1.8%)**	**4 (5.2%)**	**1 (5.3%)**
消化管間質性腫瘍	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.3%)
リンパ節転移	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)
腎癌	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)
腫瘍出血	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)
神経系障害	**2 (9.1%)**	**8 (14.5%)**	**10 (13.0%)**	**3 (15.8%)**
脳梗塞	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.3%)
浮動性めまい	0 (0.0%)	3 (5.5%)	3 (3.9%)	1 (5.3%)
頭痛	0 (0.0%)	3 (5.5%)	3 (3.9%)	0 (0.0%)
感覚鈍麻	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (10.5%)
低血糖性意識消失	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)
失神寸前の状態	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)
坐骨神経痛	0 (0.0%)	2 (3.6%)	2 (2.6%)	0 (0.0%)
精神障害	**0 (0.0%)**	**2 (3.6%)**	**2 (2.6%)**	**3 (15.8%)**
不安	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.3%)
不眠症	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (1.3%)	3 (15.8%)
腎および尿路障害	**1 (4.5%)**	**1 (1.8%)**	**2 (2.6%)**	**2 (10.5%)**
糖尿病性腎症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.3%)
血尿	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.3%)
慢性腎不全	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**4 (18.2%)**	**8 (14.5%)**	**12 (15.6%)**	**4 (21.1%)**
誤嚥	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.3%)
咳嗽	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	1 (5.3%)
鼻出血	3 (13.6%)	4 (7.3%)	7 (9.1%)	1 (5.3%)
しゃっくり	1 (4.5%)	1 (1.8%)	2 (2.6%)	0 (0.0%)
間質性肺疾患	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)
鼻閉	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.3%)
上気道の炎症	0 (0.0%)	2 (3.6%)	2 (2.6%)	0 (0.0%)

表 2.7.4.2-6　TEAEの発現頻度（いずれかの併合群での発現頻度が2%以上）（試験14568と試験15960の統合解析、安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	リバーロキサバン 10／15併合群[a] N＝22 (100%)	リバーロキサバン 15／15併合群 N＝55 (100%)	リバーロキサバン 全用量併合群 N＝77 (100%)	UFH／ワルファリン 併合群 N＝19 (100%)
皮膚および皮下組織障害	**7 (31.8%)**	**19 (34.5%)**	**26 (33.8%)**	**10 (52.6%)**
褥瘡性潰瘍	2 (9.1%)	0 (0.0%)	2 (2.6%)	0 (0.0%)
皮膚炎	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (1.3%)	1 (5.3%)
アレルギー性皮膚炎	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)
接触性皮膚炎	2 (9.1%)	2 (3.6%)	4 (5.2%)	2 (10.5%)
湿疹	0 (0.0%)	3 (5.5%)	3 (3.9%)	1 (5.3%)
皮脂欠乏性湿疹	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)
紅斑	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (1.3%)	1 (5.3%)
皮下出血	3 (13.6%)	8 (14.5%)	11 (14.3%)	5 (26.3%)
嵌入爪	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)
点状出血	0 (0.0%)	2 (3.6%)	2 (2.6%)	0 (0.0%)
そう痒症	0 (0.0%)	4 (7.3%)	4 (5.2%)	1 (5.3%)
全身性そう痒症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.3%)
発疹	0 (0.0%)	2 (3.6%)	2 (2.6%)	0 (0.0%)
皮膚出血	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)

TEAE：治験薬投与下で発現した AE、UFH：未分画ヘパリン
a：試験 14568 のリバーロキサバン 10／15 群と同一
MedDRA version 16.1
引用元： 5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.3.1/20

治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係が否定できない TEAE と判断されたもののうち、いずれかの併合群で発現頻度が 2%以上の TEAE を表 2.7.4.2-7 に示す。リバーロキサバン併合群において、治験薬との因果関係が否定できない TEAE のうち発現頻度が高かった器官別大分類は、「皮膚および皮下組織障害」〔リバーロキサバン 10／15 併合群：1 例（4.5%）、リバーロキサバン 15／15 併合群：9 例（16.4%）、UFH／ワルファリン併合群：3 例（15.8%）〕、「胃腸障害」〔1 例（4.5%）、6 例（10.9%）、2 例（10.5%）〕、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」〔4 例（18.2%）、4 例（7.3%）、1 例（5.3%）〕及び「臨床検査」〔2 例（9.1%）、3 例（5.5%）、3 例（15.8%）〕であった。UFH／ワルファリン併合群の方がリバーロキサバン併合群よりも 1%以上発現頻度が高かった器官別大分類は、「臨床検査」〔2 例（9.1%）、3 例（5.5%）、3 例（15.8%）〕であった。

表 2.7.4.2-7　治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現頻度（いずれかの併合群での発現頻度が 2%以上）（試験 14568 と試験 15960 の統合解析、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	リバーロキサバン 10／15 併合群 [a] N＝22（100%）	リバーロキサバン 15／15 併合群 N＝55（100%）	リバーロキサバン 全用量併合群 N＝77（100%）	UFH／ワルファリン併合群 N＝19 （100%）
眼障害	**1（ 4.5%）**	**1（ 1.8%）**	**2（ 2.6%）**	**0（ 0.0%）**
結膜出血	1（ 4.5%）	0（ 0.0%）	1（ 1.3%）	0（ 0.0%）
胃腸障害	**1（ 4.5%）**	**6（ 10.9%）**	**7（ 9.1%）**	**2（ 10.5%）**
腹痛	1（ 4.5%）	0（ 0.0%）	1（ 1.3%）	0（ 0.0%）
下痢	0（ 0.0%）	0（ 0.0%）	0（ 0.0%）	1（ 5.3%）
歯肉出血	1（ 4.5%）	0（ 0.0%）	1（ 1.3%）	1（ 5.3%）
血便排泄	1（ 4.5%）	3（ 5.5%）	4（ 5.2%）	0（ 0.0%）
肝胆道系障害	**0（ 0.0%）**	**2（ 3.6%）**	**2（ 2.6%）**	**0（ 0.0%）**
肝機能異常	0（ 0.0%）	2（ 3.6%）	2（ 2.6%）	0（ 0.0%）
臨床検査	**2（ 9.1%）**	**3（ 5.5%）**	**5（ 6.5%）**	**3（ 15.8%）**
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0（ 0.0%）	0（ 0.0%）	0（ 0.0%）	1（ 5.3%）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0（ 0.0%）	0（ 0.0%）	0（ 0.0%）	2（ 10.5%）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0（ 0.0%）	0（ 0.0%）	0（ 0.0%）	2（ 10.5%）
尿中血陽性	1（ 4.5%）	1（ 1.8%）	2（ 2.6%）	0（ 0.0%）
肝機能検査異常	1（ 4.5%）	1（ 1.8%）	2（ 2.6%）	0（ 0.0%）
腎および尿路障害	**1（ 4.5%）**	**0（ 0.0%）**	**1（ 1.3%）**	**1（ 5.3%）**
血尿	0（ 0.0%）	0（ 0.0%）	0（ 0.0%）	1（ 5.3%）
慢性腎不全	1（ 4.5%）	0（ 0.0%）	1（ 1.3%）	0（ 0.0%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**4（ 18.2%）**	**4（ 7.3%）**	**8（ 10.4%）**	**1（ 5.3%）**
咳嗽	1（ 4.5%）	0（ 0.0%）	1（ 1.3%）	0（ 0.0%）
鼻出血	3（ 13.6%）	3（ 5.5%）	6（ 7.8%）	1（ 5.3%）
間質性肺疾患	1（ 4.5%）	0（ 0.0%）	1（ 1.3%）	0（ 0.0%）
皮膚および皮下組織障害	**1（ 4.5%）**	**9（ 16.4%）**	**10（ 13.0%）**	**3（ 15.8%）**
皮下出血	1（ 4.5%）	7（ 12.7%）	8（ 10.4%）	3（ 15.8%）

TEAE：治験薬投与下で発現した AE、UFH：未分画ヘパリン
a：試験 14568 のリバーロキサバン 10／15 群と同一
MedDRA version 16.1
引用元：5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.3.1/28

試験 14568 及び試験 15960 との比較

統合解析において、TEAE の発現頻度はいずれの併合群においても 80%超で、他の発現頻度は個別試験と同程度であった（表 2.7.4.2-5）。特定の器官別大分類における TEAE の発現頻度もいずれの試験においても投与群間で同程度であった（表 2.7.4.2-6、2.7.6.4.2.3.2.1 表 2.7.6.4-20 及び 2.7.6.5.2.2.2.2 表 2.7.6.5-19）。

TEAE の発現頻度は、試験 14568（81.8～84.0%）よりも試験 15960（90.0～100.0%）で高かった（表 2.7.4.2-5）。この差は試験 15960 の被験者集団がもとより重症であり、投与期間がより長かったことに起因すると思われる。個別試験における各投与群の TEAE の発現頻度は同程度であった。

2.7.4.2.1.1.2 第Ⅱ相試験（試験 13238）

参照項目：5.3.5.2.1 A50672

組み入れられた 25 例中 18 例（72.0%）で TEAE が認められた。18 例中 5 例で重篤な AE が 6 件発現した（1 例で重篤な AE が 2 件発現）。重篤な AE の 6 件のうち 3 件が死亡であった。全 AE の一覧を 5.3.5.2.1 A50672/Table 14.3.1/1 及び Table 14.3.1/2 に示す。

TEAE のうち 2 例以上報告のあった AE は、器官別大分類で「感染症および寄生虫症」（5 例、20.0%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「筋骨格系および結合組織障害」、並びに「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（各 3 例、12.0%）、「血管障害」（2 例、8.0%）であった（表 2.7.4.2-8）。

表 2.7.4.2-8 TEAE の発現頻度：試験 13238（安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類	リバーロキサバン N＝25 (100%)
血液およびリンパ系障害	1 (4.0%)
心臓障害	1 (4.0%)
胃腸障害	1 (4.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (12.0%)
肝胆道系障害	1 (4.0%)
感染症および寄生虫症	5 (20.0%)
臨床検査	1 (4.0%)
筋骨格系および結合組織障害	3 (12.0%)
神経系障害	1 (4.0%)
生殖系および乳房障害	1 (4.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (12.0%)
皮膚および皮下組織障害	1 (4.0%)
血管障害	2 (8.0%)

MedDRA version 14.0
TEAE とは、初回投与から治験薬投与終了後 2 日目までに発現した AE と規定した。
引用元：2.7.6.6.2.3.2.1 表 2.7.6.6-16

2.7.4.2.1.1.3 第 I 相試験

2.7.4.2.1.1.3.1 試験 15921

参照項目：5.3.1.1.1 A57650

治験薬投与下に発現した有害事象の報告が 1 件あった（食後条件）。有害事象は軽度鼻咽頭炎〔治験責任（分担）医師の使用用語では感冒〕で、2 日目に発現し 14 日以内に回復した。死亡例はなく重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象もなかった（5.3.1.1.1 A57650/Table 14.3.1/1～14.3.1/3）。

試験期間中、いずれの投与群においても出血又は肝臓関連有害事象の報告は認められなかった。

試験期間中に報告された TEAE は、12 例中 1 例（8.3%）で「感冒」のみであり、治験薬との因果関係は否定された。本試験では、臨床的に意味のある有害事象（死亡、重篤な有害事象、試

験中止に至る有害事象）は認められなかった。また、治験薬との因果関係が否定できない TEAE も認められなかった（表 2.7.6.7-4）。

2.7.4.2.1.1.3.2　試験 12361

参照項目：5.3.1.1.2 PH-36607、2.7.6.8.2.6

試験期間中、24 例中 11 例（46%）に 22 件の有害事象（TEAE）が報告された。いずれの投与群においても TEAE 発現頻度は同程度で、2.5 mg投与群では 24 例中 5 例（21%）、5 mg投与群では 23 例中 7 例（30%）、及び 10 mg投与群では 24 例中 5 例（21%）であった（2.7.6.8.2.6 表 2.7.6.8-3）。治験薬と関連のある有害事象は、24 例中 2 例（8%）に 3 件報告された。5mg 投与群では 23 例中 2 例（9%）、及び 10mg 投与群では 24 例中 1 例（4%、5mg 投与群と同一被験者）であった（2.7.6.8.2.6 表 2.7.6.8-4）。

TEAE のうち軽度が 14 件、中等度が 7 件、及び高度が 1 件であった（5.3.1.1.2 PH-36607/Table 14.3.1/3）。高度の 1 件は、2.5mg 錠投与後 7 日の 3 期（5mg 錠）投与前にみられた CK 上昇であるが、これは休薬期間中の運動によるもので治験薬と関連ないと判断された。中等度の TEAE は治験薬と関連のない頭痛が 5 件、血栓性静脈炎が 1 件、治験薬との因果関係が否定できない注射部位血腫が 1 件であった。すべての有害事象は観察期間中に回復した（5.3.1.1.2 PH-36607/Listing 16.2.7/1）。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 2 例 3 件で、同一被験者にリバーロキサバン 5mg と 10mg の投与後にそれぞれ中等度及び軽度の注射部位血腫が発現した。もう 1 例はリバーロキサバン 5mg を投与して 2 日後に始まった軽度のリパーゼ増加であった（5.3.1.1.2 PH-36607/Table 14.3.1/1）。

最も多く報告された治験薬と関連のない有害事象は、中等度の頭痛と、軽度のリパーゼ増加であった。中等度の頭痛は、4 例 7 件（リバーロキサバン 2.5mg 投与群 24 例中 1 例、5mg 投与群 23 例中 2 例、10mg 投与群 24 例中 2 例）、軽度のリパーゼ増加は、3 例 4 件（リバーロキサバン 2.5mg 投与群 24 例中 0 例、5mg 投与群 23 例中 2 例、10mg 投与群 24 例中 2 例）の報告があった（5.3.1.1.2 PH-36607/Table 14.3.1/1）。なお、治験薬と関連のない軽度のリパーゼ増加が発現した 1 例は医療機関への再訪を拒否し、その後、担当医がリパーゼ値を測定した際は正常値範囲内であったと報告があったが、それ以上の詳細は把握しておらず、この事象に関する明確な結果は報告されなかった。関連する被験者のアミラーゼ値は、試験期間中、常に正常範囲内であった（5.3.1.1.2 PH-36607/Table 14.3.4/1）。1 例でリバーロキサバン 2.5mg 錠投与後 7 日目に治験薬とは関連のない高度の CK 増加、また 2.5mg 錠投与後、治験薬と関連のない軽度の QTcB（Bazett）延長（5 及び 13msec）が発現した。その他の有害事象は軽度の 6 例（鼻炎 2 例、鼻咽頭炎 2 例、口腔咽頭痛・咳嗽・鼻炎 1 例、鼻漏 1 例）で、いずれも治験薬と関連はなかった（5.3.1.1.2 PH-36607/Table 14.3.1/1）。

2.7.4.2.1.1.3.3　試験 16151

参照項目：5.3.1.2.1 R-8736 2.7.6.9.2.6

治験薬投与下で発現した有害事象が 1 例以上発現した被験者数は 25 例（45.5%）であった。治験薬投与下に発現した有害事象が認められた被験者の割合が最も高かったのは投与シーケンス 2〔ACB、6/9 例（66.7%）〕、最も低かったのは投与シーケンス 3〔BCA、2/9 例（22.2%）〕であった。投与群全体で報告頻度が最も高かったのは、頭痛及び浮動性めまい〔各 5 例（9.1%）〕、嘔吐〔4 例（7.3%）〕であった（2.7.6.9.2.6 表 2.7.6.9-3）。有害事象の重症

度はすべて軽度又は中等度で（5.3.1.2.1 R-8736/TSFAE02）、治験責任（分担）医師により治験薬との関連性ありと判断されたものはなかった（5.3.1.2.1 R-8736/TSFAE03）。

本試験期間中に死亡例は認められなかった。有害事象により 2 例が治験薬投与を中止した。1 例（被験者番号：200143）は、試験前から症状があり、後に多発性硬化症と診断された。事象は重篤な有害事象に分類され試験を中止した（5.3.1.2.1 R-8736/Appendix 19）。2 例目（被験者番号：200108）は軽度の有害事象として嘔吐が 2 件認められ試験を中止した（5.3.1.2.1 R-8736/Appendix 19）。これらの被験者の叙述は治験総括報告書に示す（5.3.1.2.1 R-8736）。

試験期間中、いずれの投与群においても出血有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.1.3.4 試験 15692

参照項目：5.3.3.4.1 R-8735、2.7.6.10.2.7

各被験者群の投与条件での器官別大分類及び基本語ごとの治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現頻度を表 2.7.6.10-5 に示す。治験薬の投与を行った 29 例のうち 21 例（72.41%）に 1 件以上の TEAE が発現した。TEAE の発現例数（%）は、中等度腎障害群で 8 例（88.9%）、軽度腎障害群で 10 例（83.3%）及び正常腎機能群で 3 例（37.5%）であった。器官別大分類では、すべての被験者群で「胃腸障害」に関連した TEAE が最も多く、次いで「神経系障害」及び「筋骨格系および結合組織障害」に関連した TEAE の順であった。

各被験者群の TEAE の発現頻度は、リバーロキサバン 10mg 錠単独投与時よりもエリスロマイシン 500mg（1 日 3 回投与）のみを投与している期間の方が高かった。正常腎機能群のエリスロマイシン 500mg 1 日 3 回投与下でのリバーロキサバン 10mg 錠併用投与時、及び軽度腎障害群のエリスロマイシン 500mg 1 日 3 回投与下でのリバーロキサバン 5mg 錠併用投与時には TEAE は認められなかった。中等度腎障害群では、3 つの投与条件のすべてで TEAE が認められた。いずれの被験者群においても腹痛、下痢及び浮動性めまいの発現頻度が高く、これらの TEAE は主にエリスロマイシン 500mg のみの 1 日 3 回投与期間中に報告された事象であった。軽度及び中等度腎障害群では、悪心及び頭痛が多く認められたが、悪心及び頭痛に関しても主にエリスロマイシン 500mg（1 日 3 回）のみの投与期間中に報告された事象であった（2.7.6.10.2.7 表 2.7.6.10-5）。

正常腎機能群で報告された TEAE は、リバーロキサバンとの関連性が非常に高いと考えられた浮動性めまい及び傾眠を除いて、いずれも治験責任（分担）医師によって治験薬との因果関係が否定された。軽度腎障害群では、リバーロキサバンと多分関連ありと判定された下痢、筋痙縮、筋肉痛及び頭痛（各 1 件）、リバーロキサバンとおそらく関連ありと判定された悪心及び腹痛（各 1 件）、エリスロマイシンと多分関連ありと判定された悪心、腹痛、便秘、腹部膨満及び胸部不快感（各 1 件）、並びにエリスロマイシンとおそらく関連ありと判定された悪心（3 件）、腹痛（2 件）、嘔吐（2 件）、下痢、便秘及び消化不良（各 1 件）以外の TEAE は、いずれも治験責任（分担）医師によって治験薬との因果関係が否定された。中等度腎障害群では、リバーロキサバンと多分関連ありと判定された下痢（3 件）、腹痛（2 件）及び頭痛（3 件）、リバーロキサバンとおそらく関連ありと判定された歯肉出血（1 件）、エリスロマイシンと多分関連ありと判定された悪心（1 件）、並びにエリスロマイシンとおそらく関連ありと判定された味覚異常及び外陰膣真菌感染（各 1 件）以外の TEAE は、治験責任（分担）医師によって治験薬と因果関係はない又はおそらくないと判定された（5.3.3.4.1 R-8735/DAE03A）。

2.7.4.2.1.1.3.5 試験 15923

参照項目：5.3.3.4.2 R-8743、2.7.6.11.2.8

試験期間中に認められた TEAE の器官別大分類及び基本語ごとの発現頻度を表 2.7.6.11-3 に示す。

試験期間中に 32 例（69.6%）の被験者に 1 件以上の TEAE が発現した。試験期間全体でリバーロキサバン単独投与時、リバーロキサバンとワルファリン併用投与時、及びワルファリン単独投与時に TEAE が発現した被験者は、それぞれ 23 例（50.0%）、15 例（33.3%）及び 19 例（55.9%）であった（2.7.6.11.2.8 表 2.7.6.11-3）。重症度が中等度と判定された TEAE（頭痛、筋痙縮、背部痛、頚部痛、鼻咽頭炎及び発熱）を除いて、大部分の TEAE の重症度は軽度であった（5.3.3.4.2 R-8743/DAE02）。

2.7.4.2.1.2 死亡

2.7.4.2.1.2.1 第Ⅲ相試験

2.7.4.2.1.2.1.1 試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE の統合解析

参照項目：5.3.5.3.7 PH-36746

すべての死亡例について、死亡原因を CIAC が判定し、その集計は安全性解析対象集団を対象とした。「治験薬投与下」及び「投与終了後」の CIAC で判定された死亡についてその発現頻度の概要を表 2.7.4.2-9 に示す。「治験薬投与下」とは無作為割り付けから治験薬投与終了後 2 日目までとした。「投与終了後」については、治験薬投与終了後 3 日目から 30 日目まで、並びに治験薬投与終了後 31 日目以降の期間について解析を行った。

統合解析において、CIAC の判定による無作為割り付け後の死亡の発現頻度は両投与群で同じ（2.5%）であった（リバーロキサバン群：104／4,130 例、エノキサパリン／VKA 群：101／4,116 例）（表 2.7.4.2-9）。治験薬投与下の死亡例は 84 例であった〔45/4,130 例（1.1%）、39/4,116 例（0.9%）〕。投与終了後（治験薬投与終了後 3 日目から 30 日目まで並びに治験薬投与終了後 31 日目以降）における死亡例数は、リバーロキサバン群で 59 例、エノキサパリン／VKA 群で 62 例と同程度であった。

エノキサパリン／VKA 群の死亡 2 例は表 2.7.4.2-9 には集計されずに、「判定を受けなかった」区分とされた。これらの死亡の発現時期は、予定投与期間以外でかつフォローアップ期間以外であったため CIAC 判定にはかからなかった。被験者 670014002 では試験期間中に卵巣癌の悪化が報告された。被験者は 2009 年 3 月 9 日に治験薬投与期間を完了し、卵巣癌の合併症により 2009 年 5 月 20 日に死亡した。（5.3.5.1.1 MRR-00292/Section 15）。被験者 370043026 では試験期間中に左肺の腺癌が報告された。被験者は 2011 年 6 月 19 日に試験を完了し、肺癌の合併症により 2011 年 9 月 18 日に死亡した（5.3.5.1.2 A53042/Section 15）。

個々の試験の詳細は、試験 11702-DVT は 2.7.6.1.2.3.4 に試験 11702-PE は 2.7.6.2.2.3.4 に示す。

表 2.7.4.2-9　死亡判定例の要約（試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析、安全性解析対象集団）

区分	リバーロキサバン N= 4130 事象数/対象例数 (%)	エノキサパリン／VKA N= 4116 事象数/対象例数 (%)
死亡	104/ 4130 (2.5 %)	101/ 4116 (2.5 %)
治験薬投与下の死亡 [a]	45/ 4130 (1.1 %)	39/ 4116 (0.9 %)
投与終了後の死亡（3 日目から 30 日目）[b]	45/ 3612 (1.2 %)	35/ 3598 (1.0 %)
投与終了後の死亡（31 日目以降）[c]	14/ 1179 (1.2 %)	27/ 1289 (2.1 %)

VKA：ビタミン K 拮抗薬
発現頻度は、事象数/対象例数で算出。
a：事象数は、「治験薬投与終了後 2 日目まで」の死亡と判定された例数と規定した。対象例数は、安全性解析対象例数とした。
b：事象数は、「治験薬投与終了後 3 日目から治験薬投与終了後 30 日目まで」の死亡と判定された例数と規定した。対象例数は、安全性解析対象例数で「治験薬投与終了後 2 日目まで」の情報を有する被験者数とした。
c：事象数は、「治験薬投与終了後 31 日目以降」の死亡と判定された例数と規定した。対象例数は、安全性解析対象例数で「治験薬投与終了後 30 日目まで」の情報を有する被験者数とした。
安全性解析対象集団の投与群は実投与に基づき提示（無作為割り付けには基づいていない）。
引用元： 5.3.5.3.8 PH-36763/Table 1/25

死亡例のうち MedDRA の基本語で突然死と報告された症例が 6 例であった。6 例のうち 2 例は試験 11702-DVT で、4 例は試験 11702-PE で報告された（表 2.7.4.2-10）。突然死の叙述は、付表 2.7.6.1-2 及び付表 2.7.6.2-2 に示す。

表 2.7.4.2-10　突然死（試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析、安全性解析対象集団）

試験番号	被験者番号	投与群	年齢/性別	基本語	治験薬最終投与後の相対日数	治験薬との因果関係
11702-DVT	380074018	エノキサパリン／VKA	84/女	突然死	0	なし
11702-DVT	390044001	リバーロキサバン	79/女	突然死（心臓死）	0	なし
11702-PE	160133002	リバーロキサバン	74/男	突然死	0	あり
11702-PE	160143039	リバーロキサバン	77/男	突然死	0	なし
11702-PE	220093011	リバーロキサバン	77/女	突然死	1	あり
11702-PE	280083018	エノキサパリン／VKA	83/女	突然死	1	なし

DVT：深部静脈血栓、PE：肺塞栓症、VKA：ビタミン K 拮抗薬
引用元： 5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.3.2/1、Table 14.3.2/2

治験薬との因果関係が否定できない死亡は、試験 11702-DVT ではリバーロキサバン群で 1 例（＜0.1%）、エノキサパリン／VKA 群で 5 例（0.3%）報告され、いずれも出血死であった（5.3.5.1.43 Additional_22/Table /133）。一方、試験 11702-PE ではリバーロキサバン群で 8 例（0.3%）、エノキサパリン／VKA 群で 6 例（0.2%）報告され、その内訳は、出血死〔リバーロキサバン群：3 例（0.1%）、エノキサパリン／VKA 群：4 例（0.2%）〕、原因不明の死亡（PE の可能性除外できず）〔リバーロキサバン群：4 例（0.2%）、エノキサパリン／VKA 群：2

例（＜0.1%）〕、心不全〔リバーロキサバン群：1 例（＜0.1%）、エノキサパリン／VKA 群：0 例（0.0%）〕であった（5.3.5.1.43 Additional_22/Table /134）。

試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE との比較

統合解析において、死亡の発現頻度は投与群間で同程度であった。試験 11702-PE における死亡発現頻度は、エノキサパリン／VKA 群に比べリバーロキサバン群で高かった〔リバーロキサバン群：2.6%（63/2,412 例）、エノキサパリン／VKA 群：2.1%（51/2,405 例）〕。一方、試験 11702-DVT における死亡発現頻度は、エノキサパリン／VKA 群に比べリバーロキサバン群で低かった〔2.4%（41/1,718 例）、3.0%（52/1,711 例）〕。対照的な結果となった理由としては、死亡例数が比較的少なかったことに起因する数値のばらつきによると推察される。

死亡発現頻度及び主な死亡原因には、症候性 DVT 及び PE を発現しやすい集団との整合性が認められ、死亡発現頻度は他の試験での報告と同程度であった[1,2]。出血及び心血管事象による死亡の検討の詳細は、治験総括報告書及び 2.7.4.2.1.4.2.1.5 及び 2.7.4.2.1.4.3.1.1 に示す。

2.7.4.2.1.2.1.2　試験 11899

参照項目：5.3.5.1.3 MRR-00273

CIAC が死亡原因を判定し、その集計は安全性解析対象集団を対象とした。

死亡例は 4 例であった。このうち 3 例（リバーロキサバン群：1 例、プラセボ群：2 例）は安全性解析対象集団の被験者であるが、他の 1 例は同意が適切ではなかったため安全性解析対象集団には含まれていない（プラセボ群）。4 例とも試験 11899 への参加前に試験 11702-DVT 又は試験 11702-PE に参加した被験者であった。死因は、原因不明の死亡で PE の可能性除外できず（リバーロキサバン群）、PE（プラセボ群）、悪性腫瘍（プラセボ群）、感染症（プラセボ群、安全性解析から除外）であった（5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.3.2/1）。治験薬との因果関係が否定できない死亡はプラセボ群でのみ 1 例報告され、その死因は PE であった。詳細は 2.7.6.3.2.3.3 及び 5.3.5.1.3 MRR-00273/Section 10.4.3.1 に示す。死亡例に関する叙述は 5.3.5.1.3 MRR-00273/Section 15 に示す。

2.7.4.2.1.2.1.3　試験 14568 及び試験 15960 の統合解析（国内統合解析）

参照項目：5.3.5.3.12 Integrated-J

すべての死亡例について、死亡原因を CIAC が判定し、その集計は安全性解析対象集団を対象とした。治験薬投与下及び投与終了後の CIAC で判定された死亡について、その発現頻度の概要を表 2.7.4.2-11 に示す。治験薬投与下とは無作為割り付けから治験薬投与終了後 2 日目までとした。

統合解析において、CIAC の判定による無作為割り付け後の死亡は、リバーロキサバン 15／15 併合群でのみ 3 例〔5.5%（3/55 例）〕報告され、その内訳は、治験薬投与終了後 3 日目から 30 日目までの死亡が 2 例、治験薬投与終了後 31 日目以降が 1 例であった。

個々の試験の詳細は、試験 14568 は 2.7.6.4.2.3.4 に試験 15960 は 2.7.6.5.2.3.4 に示す。

表 2.7.4.2-11 死亡判定例の要約（試験 14568 と試験 15960 の統合解析、安全性解析対象集団）

区分	リバーロキサバン 10／15 併合群[a] N＝22 事象数/対象例数 (%)	リバーロキサバン 15／15 併合群 N＝55 事象数/対象例数 (%)	リバーロキサバン 全用量併合群 N＝77 事象数/対象例数 (%)	UFH／ワルファリン 併合群 N＝19 事象数/対象例数 (%)
死亡	0/22 (0.0%)	3/55 (5.5%)	3/77 (3.9%)	0/19 (0.0%)
治験薬投与下の死亡[b]	0/22 (0.0%)	1/55 (1.8%)	1/77 (1.3%)	0/19 (0.0%)
投与終了後の死亡（3 日目から 30 日目）[c]	0/22 (0.0%)	2/55 (3.6%)	2/77 (2.6%)	0/19 (0.0%)
投与終了後の死亡（31 日目以降）	0/22 (0.0%)	1/55 (1.8%)	1/77 (1.3%)	0/19 (0.0%)

UFH：未分画ヘパリン
発現頻度は、事象数/対象例数で算出
a：試験 14568 のリバーロキサバン 10／15 群と同一
b：事象数は、「治験薬投与終了後 2 日目まで」に発現した有害事象により死亡と判定された例数と規定した。対象例数は、安全性解析対象例数とした。
c：事象数は、「治験薬投与終了後 3 日目から治験薬投与終了後 30 日目まで」の死亡と判定された例数と規定した。対象例数は、安全性解析対象例数で「治験薬投与終了後 2 日目まで」の情報を有する被験者数とした
安全性解析対象集団の投与群は実投与に基づき提示（無作為割り付けには基づいていない）
引用元： 5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.3.1/1、Table 14.3.2/1

死亡例を表 2.7.4.2-12 にまとめた。治験薬との因果関係が否定できない死亡はなかった。詳細な叙述は、付表 2.7.6.4-2 及び付表 2.7.6.5-2 に示す。

表 2.7.4.2-12 死亡（試験 14568 と試験 15960 の統合解析、ITT 解析対象集団）

試験番号	被験者番号	投与群	年齢/性別	基本語	治験薬最終投与後の相対日数	治験薬との因果関係
14568	200110054	リバーロキサバン 15／15	70/男	肺水腫	34	なし
15960	200020003	リバーロキサバン 15／15	76/男	出血性ショック	9	なし
15960	200210001	リバーロキサバン 15／15	79/男	心不全	28	なし

引用元： 5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.3.2/1、5.3.5.1.43 Additional_22/Table /135、Table /136

試験 14568 及び試験 15960 との比較

統合解析において、死亡はリバーロキサバン 15／15 併合群でのみ 3 例報告された。そのうち 1 例は試験 14568 で治験薬最終投与 34 日目の発現であった。、他の 2 例は試験 15960 で報告され、いずれも治験薬投与 3 日目から 30 日目までのフォローアップ期間に発現した。いずれの試験においても UFH／ワルファリン群における死亡は報告されなかった。

死亡理由として、出血性ショック、肺水腫及び心不全の報告が各 1 例ずつあった。出血及び心血管事象による死亡の検討の詳細は、治験総括報告書及び 2.7.4.2.1.4.2.1.5 及び 2.7.4.2.1.4.3.1.1 に示す。

2.7.4.2.1.2.2 第Ⅱ相試験（試験 13238）

参照項目：5.3.5.2.1 A50672、2.7.6.6.2.3.3

試験期間中の死亡は 3 例であった。死因は原因不明の突然死で PE の可能性除外できず、感染症及び虚血性脳卒中が各 1 例であった。治験薬との関連性ありと判断されたものはなかった。これらの被験者に関する叙述は、2.7.6.6.2.3.3 及び 5.3.5.2.1 A50672/Section 15 に示す。

2.7.4.2.1.2.3 第Ⅰ相試験

安全性評価の対象とした第Ⅰ相試験、合計 5 試験において、試験期間中の死亡は報告されていない。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.3.1 第Ⅲ相試験

2.7.4.2.1.3.1.1 試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE の統合解析

参照項目：5.3.5.3.7 PH-36746

統合解析において、重篤な TEAE に関し投与群間に明らかな差は認められなかった〔リバーロキサバン群：16.4%（678/4,130 例）、エノキサパリン／VKA 群：16.9%（696/4,116 例）〕。重篤な TEAE の器官別大分類で発現頻度が高かったのは、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）」〔2.7%（110/4,130 例）、2.5%（104/4,116 例）〕、「感染症および寄生虫症」〔2.4%（100/4,130 例）、2.8%（117/4,116 例）〕及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」〔2.2%（89/4,130 例）、2.2%（91/4,116 例）〕であった（表 2.7.4.2-13）。重篤な TEAE で投与群間に発現頻度の差が 1%以上認められたものはなかった（5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.3.1/114）。

基本語で発現頻度が 1%以上の重篤な TEAE は認められなかった（5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.3.1/36）。個々の試験の詳細は、試験 11702-DVT は 2.7.6.1.2.3.5 に、試験 11702-PE は 2.7.6.2.2.3.5 に示す。

表 2.7.4.2-13 重篤な TEAE の発現頻度（いずれかの投与群での発現頻度が 1%以上、器官別大分類別）（試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析、安全性解析対象集団）

器官別大分類	リバーロキサバン N＝4130 (100%)	エノキサパリン／VKA N＝4116 (100%)
心臓障害	71 (1.7%)	75 (1.8%)
胃腸障害	81 (2.0%)	87 (2.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	60 (1.5%)	53 (1.3%)
感染症および寄生虫症	100 (2.4%)	117 (2.8%)
傷害、中毒および処置合併症	42 (1.0%)	52 (1.3%)
臨床検査	30 (0.7%)	51 (1.2%)
筋骨格系および結合組織障害	45 (1.1%)	52 (1.3%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	110 (2.7%)	104 (2.5%)
神経系障害	62 (1.5%)	52 (1.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	89 (2.2%)	91 (2.2%)

VKA：ビタミン K 拮抗薬
MedDRA version 14.1
引用元： 5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.3.1/112

治験責任（分担）医師によって「治験薬との因果関係が否定できない」とされた重篤な TEAE の発現頻度は、リバーロキサバン群で 3.8%（157/4,130 例）、エノキサパリン／VKA 群で 4.3%（175/4,116 例）であった。器官別大分類別では、いずれかの投与群で発現頻度が 1%を超えた「治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE」は「胃腸障害」のみで、リバーロキサバン群で 0.8%（31/4,130 例）、エノキサパリン／VKA 群で 1.0%（43/4,116 例）であった（5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.3.1/18）。

試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE との比較

重篤な TEAE の発現頻度は、試験 11702-DVT（リバーロキサバン群：12.0%、エノキサパリン／VKA 群：13.6%）に比べ試験 11702-PE（19.5%、19.3%）で高かった。この差は試験 11702-PE の患者集団がもとより重症であり、投与期間がより長かったことに起因すると推察される。しかしながら、個々の試験における発現頻度は、投与群間で同様であった。

2.7.4.2.1.3.1.2 試験 11899

参照項目：5.3.5.1.3 MRR-00273、2.7.6.3.2.3.4

重篤な TEAE の発現頻度は、リバーロキサバン群で 8.7%、プラセボ群で 7.8%であった。重篤な TEAE のうちリバーロキサバン群で発現頻度が高かったのは、不安定狭心症（0.5%）、心房細動（0.5%）及び慢性閉塞性肺疾患（0.5%）であった。重篤な TEAE のうちプラセボ群で発現頻度が高かったのは、心房細動（0.5%）及び気管支炎（0.5%）であった（5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.3.1/21）。試験 11899 においてリバーロキサバン群とプラセボ群間で発現頻度の差が最も大きかったのは、器官別大分類の「胃腸障害」（リバーロキサバン群：1.7%、プラセボ群：1.0%）及び「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）」（0.3%、1.0%）であった。個々の事象の発現頻度は非常に低く、投与群間の差について臨床的に意味のある評価はできなかった（2.7.6.3.2.3.4 及び 5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.3.1/21）。

治験薬投与終了後 3 日目以降に発現した重篤な AE の発現頻度は、リバーロキサバン群 2.0%、プラセボ群 1.4%であった（表 2.7.4.2-4）。治験薬投与終了後 3 日目以降に発現した、治験薬との因果関係が否定できない重篤な AE はなかった（5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.3.1/12 及び Table 14.3.1/14）。試験 11899 では臨床的に意味のある投与群間の差は認められなかった。MedDRA 基本語に関し唯一差が認められたのは、リバーロキサバン群で認められたてんかん（2/598 例）であった（2.7.6.3.2.3.4 及び 5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.3.1/12）。

重篤な AE が発現した被験者に関する叙述は 5.3.5.1.3 MRR-00273/Section 15 に示す。

2.7.4.2.1.3.1.3 ロールオーバー被験者の解析

参照項目：5.3.5.3.5 PH-36715

重篤な TEAE の報告は 28 例（16.28%）であった。発現頻度が高い（2%超）器官別大分類の上位 2 つは、「心臓障害」（2.91%、5/172 例）、「感染症および寄生虫症」（2.33%、4/172 例）であった（5.3.5.3.5 PH-36715/Table 14.3.1/6）。大部分の事象（24/28 例）の発現時期は最初の 12 ヵ月間で、12～15 ヵ月の間に発現したのは 4 例のみであった。15 ヵ月を超えて発現した事象はなかった（5.3.5.3.5 PH-36715/Table 14.3.1/14）。

重篤な TEAE の一覧を 5.3.5.3.5 PH-36715/Table 14.3.1/20 に示す。

2.7.4.2.1.3.1.4 試験 14568 及び試験 15960 の統合解析（国内統合解析）

参照項目：5.3.5.3.12 Integrated-J

統合解析において、いずれのリバーロキサバン併合群においても UFH／ワルファリン併合群と比較して、重篤な TEAE の発現が高かった〔リバーロキサバン 10／15 併合群：13.6%（3/22 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群：10.9%（6/55 例）、UFH／ワルファリン併合群：5.3%（1/19 例）〕。重篤な TEAE の器官別大分類で発現頻度が高かったのは、「感染症および寄生虫症」〔4.5%（1/22 例）、5.5%（3/55 例）、5.3%（1/19 例）〕及び「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）」〔9.1%（2/22 例）、1.8%（1/55 例）、0.0%（0/19 例）〕であった（表 2.7.4.2-14）。重篤な TEAE で各リバーロキサバン併合群と UFH／ワルファリン併合群間に発現頻度の差が 1%以上認められたものは、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）」〔9.1%（2/22 例）、1.8%（1/55 例）、0.0%（0/19 例）〕であった。

全併合群において、基本語で発現が 2 例以上の重篤な TEAE は、蜂巣炎〔0.0%（0/22 例）、3.6%（2/55 例）、0.0%（0/19 例）〕であった。個々の試験の詳細は、試験 14568 は 2.7.6.4.2.3.5 に、試験 15960 は 2.7.6.5.2.3.5 に示す。

表 2.7.4.2-14 重篤な TEAE の発現頻度（試験 14568 と試験 15960 の統合解析、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	リバーロキサバン 10／15 併合群[a] N＝22 (100%)	リバーロキサバン 15／15 併合群 N＝55 (100%)	リバーロキサバン 全用量併合群 N＝77 (100%)	UFH／ワルファリン併合群 N＝19 (100%)
全事象	3 (13.6%)	6 (10.9%)	9 (11.7%)	1 (5.3%)
心臓障害	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)
心不全	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)
胃腸障害	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)
亜イレウス	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	1 (4.5%)	3 (5.5%)	4 (5.2%)	1 (5.3%)
蜂巣炎	0 (0.0%)	2 (3.6%)	2 (2.6%)	0 (0.0%)
胃腸炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.3%)
リンパ管炎	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)
肺炎	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)
代謝および栄養障害	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)
食欲減退	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (9.1%)	1 (1.8%)	3 (3.9%)	0 (0.0%)
下咽頭癌	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)
リンパ節転移	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)
腎癌	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)
間質性肺疾患	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)

UFH：未分画ヘパリン
a：試験 14568 のリバーロキサバン 10／15 群と同一
MedDRA version 16.1
引用元： 5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.3.1/24

治験責任（分担）医師によって治験薬との因果関係が否定できないとされた重篤な TEAE の発現頻度は、リバーロキサバン 10／15 併合群で 1 例（4.5%、1/22 例）報告されたが、リバーロキサバン 15／15 併合群及び UFH／ワルファリン併合群では認められなかった。リバーロキサバン 10／15 併合群で報告された 1 例の治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE の基本語は、間質性肺疾患であった。（5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.3.1/30）。この症例の詳細な叙述は、付表 2.7.6.4-2 に示す。

試験 14568 及び試験 15960 との比較

重篤な TEAE の発現頻度は、試験 14568 ではリバーロキサバン 10／15 群で 13.6%（3/22 例）、リバーロキサバン 15／15 群で 8.0%（2/25 例）、UFH／ワルファリン群で 8.3%（1/12 例）、試験 15960 ではリバーロキサバン群で 13.3%（4/30 例）、UFH／ワルファリン群で 0.0%（0/7 例）であり、試験 14568 と試験 15960 の間で明らかな傾向は見い出せなかった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE として、試験 14568 で間質性肺疾患が 1 例に報告された。

2.7.4.2.1.3.2 第Ⅱ相試験（試験 13238）

参照項目：5.3.5.2.1 A50672 2.7.6.6.2.3.4

TEAE が発現した 18 例のうち 5 例で重篤な AE が認められた。前述の死亡例 3 例に加え、重篤な AE（「免疫低下に続発した感染」、及び「薬剤性肝炎」が各 1 例）が 2 例報告された。いず

れも、治験薬との関連性なしと判断された。詳細は、2.7.6.6.2.3.4 及び 5.3.5.2.1 A50672/Section 16.2.7 に示す。

出血関連の重篤な AE は認められなかった。

2.7.4.2.1.3.3 第 I 相試験

試験 15921、試験 12361 及び試験 15923 において、重篤な有害事象は認められなかった（5.3.1.1.1 A57650/Table 14.3.2/2、5.3.1.1.2 PH-36607/Table 14.3.2/1、5.3.3.4.2 R-8743/Appendix 19）。

試験 16151 では、既往症を有する 1 例（被験者番号：200143）が重篤な副作用として試験中止に至ったが、その後、多発性硬化症であったことが判明した（5.3.1.2.1 R-8736/Appendix 19）。別の 1 例では嘔吐により試験中止となった。

試験 15692 では、スクリーニング期間中の重篤な有害事象として、中等度腎障害群の 1 例にうっ血性心不全が報告された（5.3.3.4.1 R-8735/Appendix 19）。本被験者は組み入れから除外され、治験薬の投与は行われなかった（5.3.3.4.1 R-8735/Appendix 13）。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

2.7.4.2.1.4.1.1 第Ⅲ相試験

2.7.4.2.1.4.1.1.1 試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE の統合解析

参照項目：5.3.5.3.7 PH-36746

統合解析において、治験薬の投与中止に至った AE の発現頻度はエノキサパリン／VKA 群に比べリバーロキサバン群で高かった〔リバーロキサバン群：5.0%（208/4,130 例）、エノキサパリン／VKA 群：4.4%（180/4,116 例）〕（5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.3.1/43）。

統合解析において、治験薬の投与中止に至った AE で報告が多かった（いずれかの投与群での発現が 5 例以上）のは、リバーロキサバン群では貧血（0.3%）、虚血性脳卒中（0.2%）、血尿（0.2%）、消化管出血（0.1%）、直腸出血（0.1%）、月経過多（0.1%）及び発疹（0.1%）、エノキサパリン／VKA 群では筋肉内出血（0.1%）であった。

個々の事象の発現頻度は低く、投与群間に臨床的に重要な差は認められなかった。

個々の試験の詳細は、試験 11702-DVT は 2.7.6.1.2.3.6 に、試験 11702-PE は 2.7.6.2.2.3.6 に示す。

試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE との比較

統合解析と同様に試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE においても、治験薬の投与中止に至った AE の発現頻度は、エノキサパリン／VKA 群（約 4%）に比べリバーロキサバン群（約 5%）で高かった。個別試験における治験薬の投与中止に至った AE の種類は、投与群間で同様であった。

2.7.4.2.1.4.1.1.2 試験 11899

参照項目：5.3.5.1.3 MRR-00273、2.7.6.3.2.3.5

全体として治験薬の投与中止に至った AE の発現頻度は、リバーロキサバン群で 6.5%、プラセボ群で 3.4%であった。治験薬の投与中止に至った AE のうち、基本語別で 4 例以上に発現したものは認められなかった。リバーロキサバン群で発現頻度が高かった治験薬の投与中止に至った AE は、心房細動（0.5%）及び血尿（0.5%）であった。プラセボ群では基本語別で 4 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った AE は認められなかった。詳細は 2.7.6.3.2.3.5 及び 5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.3.1/25 に示す。

治験薬の投与中止に至った AE が発現した被験者に関する叙述は 5.3.5.1.3 MRR-00273/Section 15 に示す。

2.7.4.2.1.4.1.1.3 試験 14568 及び試験 15960 の統合解析（国内統合解析）

参照項目：5.3.5.3.12 Integrated-J

統合解析において、治験薬の投与中止に至った AE の発現頻度はいずれのリバーロキサバン併合群においても UFH／ワルファリン併合群よりも高かった〔リバーロキサバン 10／15 併合群：22.7%（5/22 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群：9.1%（5/55 例）、UFH／ワルファリン併合群：5.3%（1/19 例）〕（5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.3.1/69）。

統合解析において、治験薬の投与中止に至った AE で報告が多かった（いずれかの併合群での発現が 2 例以上）のは、肝機能異常〔リバーロキサバン 10／15 併合群：0.0%（0/22 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群：3.6%（2/55 例）、UFH／ワルファリン併合群：0.0%（0/19 例）〕であった。その他、リバーロキサバン 10／15 併合群で血便排泄、肝機能検査異常、腫瘍出血、慢性腎不全及び間質性肺疾患が 1 例（4.5%、1/22 例）ずつ報告された。リバーロキサバン 10／15 併合群では、心不全、末梢性浮腫、肺炎及び薬疹が 1 例（1.8%、1/55 例）ずつ報告された。UFH／ワルファリン併合群では活性化部分トロンボプラスチン時間延長及び消化管間質性腫瘍が 1 例（5.3%、1/19 例）ずつ報告された。

個々の事象の発現頻度は低く、併合群間に臨床的に重要な差は認められなかった。

個々の試験の詳細は、試験 14568 は 2.7.6.4.2.3.6 に、試験 15960 は 2.7.6.5.2.3.6 に示す。

試験 14568 及び試験 15960 との比較

試験 14568 で治験薬の投与中止に至った AE の発現頻度は、リバーロキサバン 10／15 群 22.7%（5/22 例）、リバーロキサバン 15／15 群 0.0%（0/25 例）、UFH／ワルファリン群 8.3%（1/12 例）であった。試験 15960 で治験薬の投与中止に至った AE の発現頻度は、リバーロキサバン群 16.7%（5/30 例）、UFH／ワルファリン群 0.0%（0/7 例）であった。

2.7.4.2.1.4.1.2 第Ⅱ相試験（試験 13238）

参照項目：5.3.5.2.1 A50672、2.7.6.6.2.3.5

AE による治験薬の投与中止例は 3 例であった。治験薬の投与中止に至った AE は、好中球減少症、浮腫、末梢性浮腫、肝炎、四肢痛、及び静脈痛であった。詳細は、2.7.6.6.2.3.5 及び 5.3.5.2.1 A50672/Section 15 に示す。

2.7.4.2.1.4.1.3 第Ⅰ相試験

試験 15921 及び試験 12361 では、治験薬の投与中止に至った有害事象は報告されなかった（5.3.1.1.1 A57650/Table 14.3.2/3、5.3.1.1.2 PH-36607/Table 14.3.2/1）。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、試験 16151 で 2 例報告された。1 例（被験者番号：200143）は、試験前から症状があり、後に多発性硬化症と診断された。事象は重篤な有害事象に分類され試験を中止した（5.3.1.2.1 R-8736/Appendix 19）。2 例目（被験者番号：200108）は軽度の有害事象として嘔吐が 2 件認められ試験を中止した（5.3.1.2.1 R-8736/Appendix 19）。これらの被験者の叙述は治験総括報告書に示す。

試験 15692 では、軽度腎障害群の 2 例が悪心及び嘔吐のため試験中止となった（5.3.3.4.1 R-8735/Appendix 13）。

試験 15923 では、頭痛、発熱及び創傷感染の有害事象のために 3 例が脱落した。すべての事象は試験終了までに消失した（5.3.3.4.2 R-8743/Appendix 19）。

2.7.4.2.1.4.2 出血事象

特に明記しない限り臨床的安全性の項で提示する安全性データは CIAC により判定された治験薬投与下で発現した出血事象である。

2.7.4.2.1.4.2.1 第Ⅲ相試験：試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE の統合解析

参照項目：5.3.5.3.7 PH-36746

2.7.4.2.1.4.2.1.1 安全性主要評価項目

試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE の安全性主要評価項目は、「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイントとした。出血事象の「治験薬投与下で発現した」期間とは、無作為割り付けから治験薬投与終了 2 日後までとした。

試験 11702-DVT、試験 11702-PE 及びそれらの統合解析における安全性主要評価項目及び副次的評価項目の概要を表 2.7.4.2-15 に示す。

統合解析において、安全性主要評価項目の発現頻度は、リバーロキサバン群（9.4％、388/4,130 例）とエノキサパリン／VKA 群（10.0％、412/4,116 例）で同程度であった。ハザード比（リバーロキサバン群：エノキサパリン／VKA 群）は 1 よりわずかに小さかった（ハザード比：0.925、95％信頼区間：0.805～1.063、p＝0.2721）（表 2.7.4.2-15）。

表 2.7.4.2-15 治験薬投与下で発現した出血事象の発現頻度及び Cox 比例ハザードモデルによる解析結果（試験 11702-DVT、試験 11702-PE 及び両試験の統合解析、安全性解析対象集団）

評価項目	リバーロキサバン*	エノキサパリン／VKA	ハザード比	95% CI	p 値[a]
試験 11702-DVT	(N=1718)	(N=1711)			
安全性主要評価項目（「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」）	139 (8.1%)	138 (8.1%)	0.966	0.763 - 1.222	0.7709
重大な全出血事象	14 (0.8%)	20 (1.2%)	0.646	0.326 - 1.282	0.2117
全出血事象	412 (24.0%)	379 (22.2%)			
試験 11702-PE	(N＝2412)	(N＝2405)			
安全性主要評価項目（「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」）	249 (10.3%)	274 (11.4%)	0.900	0.758 - 1.069	0.2305
重大な全出血事象	26 (1.1%)	52 (2.2%)	0.493	0.308 - 0.789	0.0032
全出血事象	757 (31.4%)	774 (32.2%)			
統合解析	(N=4130)	(N=4116)			
安全性主要評価項目（「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」）	388 (9.4%)	412 (10.0%)	0.925	0.805 - 1.063	0.2721
重大な全出血事象	40 (1.0%)	72 (1.7%)	0.539	0.366 - 0.794	0.0018
全出血事象	1169 (28.3%)	1153 (28.0%)			

VKA：ビタミン K 拮抗薬、CI：信頼区間

*試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE におけるリバーロキサバン投与スケジュール：15mg 1 日 2 回 3 週間、続いて 20mg1 日 1 回

試験 11702-DVT 及び 11702-PE に関しては、p 値及びハザード比の推定値は層別化 Cox 比例ハザードモデルに基づき、予定投与期間を層別因子としベースライン時の悪性腫瘍で調整した。統合解析に関しては、p 値及びハザード比の推定値は層別化 Cox 比例ハザードモデルに基づき、予定投与期間及びインデックスイベントを層別因子とし、ベースライン時の悪性腫瘍で調整した。.

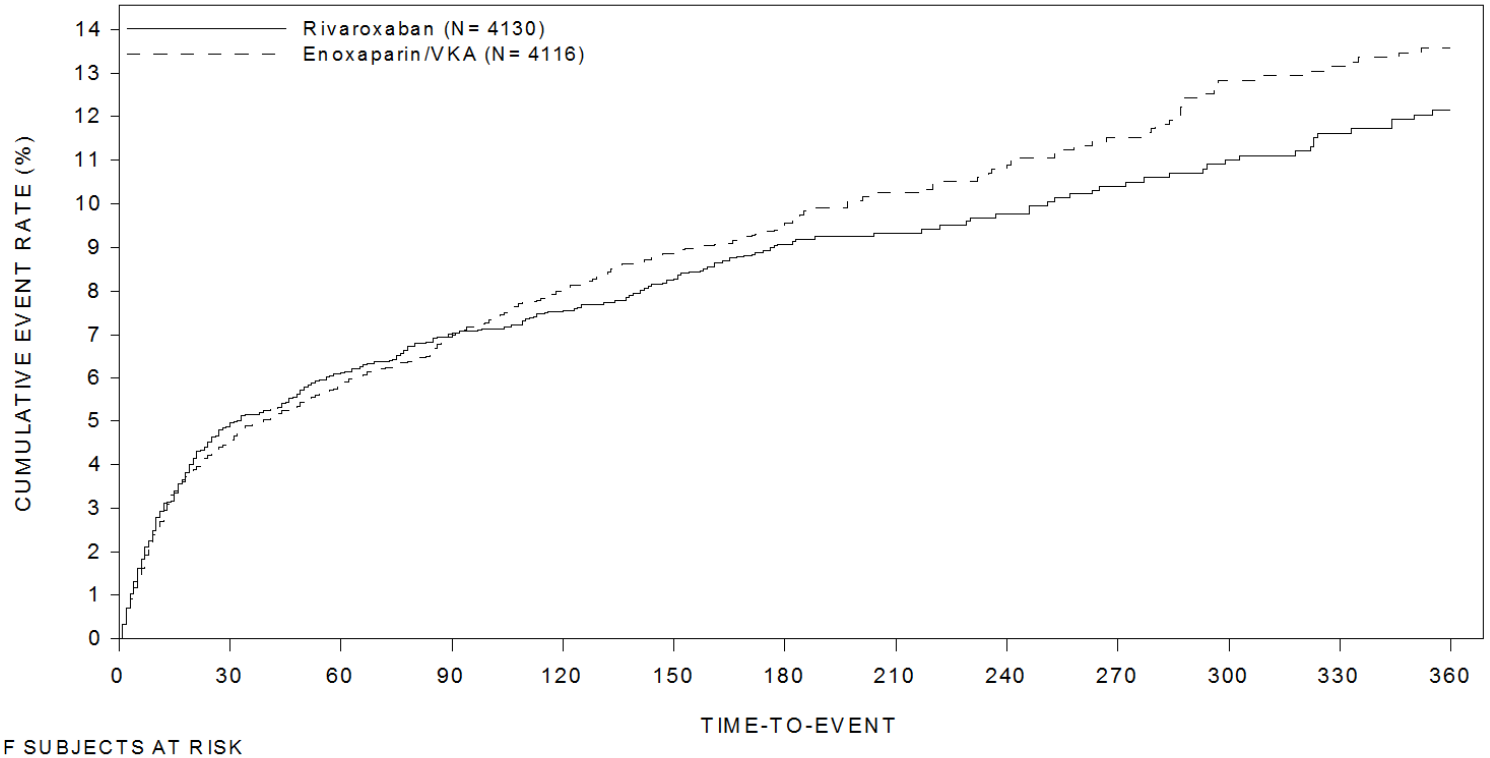
a：名目 p 値、多重性の調節は行わなかった。

無作為割り付けから治験薬投与終了後 2 日目までに発現した事象

引用元： 5.3.5.1.2 A53042/Table 14.3.1/63、Table 14.3.1/99、Table 14.3.1/132、Table 14.3.1/135
5.3.5.1.1 MRR-00292/Table 14.3.1/48、Table 14.3.1/84、Table 14.3.1/117、Table 14.3.1/120
5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.3.1/151、Table 14.3.1/175 、Table 14.3.1/201、Table 14.3.1/207

統合解析における安全性主要評価項目の累積発現率を表す Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.4.2-1 に示す。全体として統合解析の結果は個別試験での結果と一致しており、安全性主要評価項目に投与群間で差があることを示唆する結果ではなかった。

安全性主要評価項目の好発時期について検討した結果、リバーロキサバン群及びエノキサパリン／VKA 群のいずれにおいても、投与第 1 日目から第 7 日目の期間でイベント発現が最も多かった（表 2.7.4.2-16）。



VKA：ビタミンK拮抗薬
引用元： 5.3.5.3.7 PH-36746/Figure 14.3.1/9

図 2.7.4.2-1　安全性主要評価項目（治験薬投与下で発現した「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」）の Kaplan-Meier 法による累積イベント発現率（試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析、安全性解析対象集団）

表 2.7.4.2-16 治験薬投与下で発現した「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の Kaplan-Meier 法による累積イベント発現率（試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析、安全性解析対象集団）

	リバーロキサバン						エノキサパリン／VKA						リバーロキサバンとエノキサパリン／VKA の差		
期間	事象数	累積事象数	リスク集団の大きさ	累積イベント発現率 (%)	95%信頼区間 下限値	95%信頼区間 上限値	事象数	累積事象数	リスク集団の大きさ	累積イベント発現率 (%)	95%信頼区間 下限値	95%信頼区間 上限値	点推定値	下限値	上限値
0 日	0	0	4130	0.0	0.0	0.0	0	0	4116	0.0	0.0	0.0	－	－	－
1～7 日	87	87	3998	2.1	1.7	2.6	79	79	4012	1.9	1.5	2.4	0.2	-0.4	0.8
8～14 日	42	129	3895	3.2	2.6	3.7	55	134	3882	3.3	2.7	3.8	-0.1	-0.9	0.6
15～21 日	46	175	3830	4.3	3.7	4.9	26	160	3796	4.0	3.4	4.6	0.4	-0.5	1.2
22～30 日	26	201	3768	5.0	4.3	5.6	24	184	3738	4.6	3.9	5.2	0.4	-0.5	1.3
31～60 日	46	247	3671	6.1	5.4	6.9	50	234	3618	5.9	5.1	6.6	0.3	-0.8	1.3
61～98 日	39	286	3406	7.1	6.3	7.9	53	287	3330	7.2	6.4	8.1	-0.1	-1.2	1.0
99～120 日	15	301	3270	7.6	6.7	8.4	28	315	3186	8.1	7.2	8.9	-0.5	-1.7	0.7
121～150 日	25	326	3210	8.3	7.4	9.1	28	343	3125	8.9	8.0	9.8	-0.6	-1.8	0.7
151～185 日	31	357	1928	9.2	8.3	10.1	30	373	1711	9.8	8.9	10.8	-0.7	-2.0	0.7
186～210 日	2	359	1051	9.3	8.4	10.3	5	378	1025	10.2	9.2	11.3	-0.9	-2.3	0.5
211～240 日	5	364	1009	9.8	8.8	10.8	7	385	981	10.9	9.8	12.0	-1.1	-2.6	0.4
241～272 日	8	372	936	10.5	9.4	11.6	7	392	907	11.5	10.3	12.7	-1.0	-2.7	0.6
273～300 日	5	377	878	11.0	9.8	12.2	13	405	857	12.8	11.5	14.2	-1.8	-3.7	-0.0
301～330 日	6	383	853	11.6	10.3	12.9	3	408	823	13.1	11.7	14.6	-1.5	-3.4	0.4
331～359 日	5	388	453	12.2	10.8	13.5	4	412	369	13.6	12.1	15.1	-1.4	-3.4	0.6
360～404 日	0	388	1	12.2	10.8	13.5	0	412	0	13.6	12.1	15.1	－	－	－

VKA：ビタミン K 拮抗薬
引用元：5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.3.1/191

2.7.4.2.1.4.2.1.2　　重大な出血事象

統合解析において、エノキサパリン／VKA 群（72/4,116 例、1.7%）に比べ、リバーロキサバン群（40/4,130 例、1.0%）で「重大な出血事象」の臨床的に重要な減少が認められ、ハザード比は 0.539（95%信頼区間：0.366～0.794、p＝0.0018）であった（表 2.7.4.2-15 及び表 2.7.4.2-17）。

表 2.7.4.2-17 に示すとおり「重大な出血事象」は、「致死的出血事象」、「重要な臓器の非致死的出血事象」及び「重要な臓器以外の非致死的出血事象」（ヘモグロビン減少 2g/dL 以上又は輸血 2 単位以上）から構成される。統合解析の結果、この 3 区分すべてにおいて、エノキサパリン／VKA 群に比べリバーロキサバン群の発現頻度が低かった。両投与群共に「重大な出血事象」の大多数は、「重要な臓器以外の非致死的出血事象」に区分されるものであった（リバーロキサバン群：27/40 件、エノキサパリン群：37/72 件）。

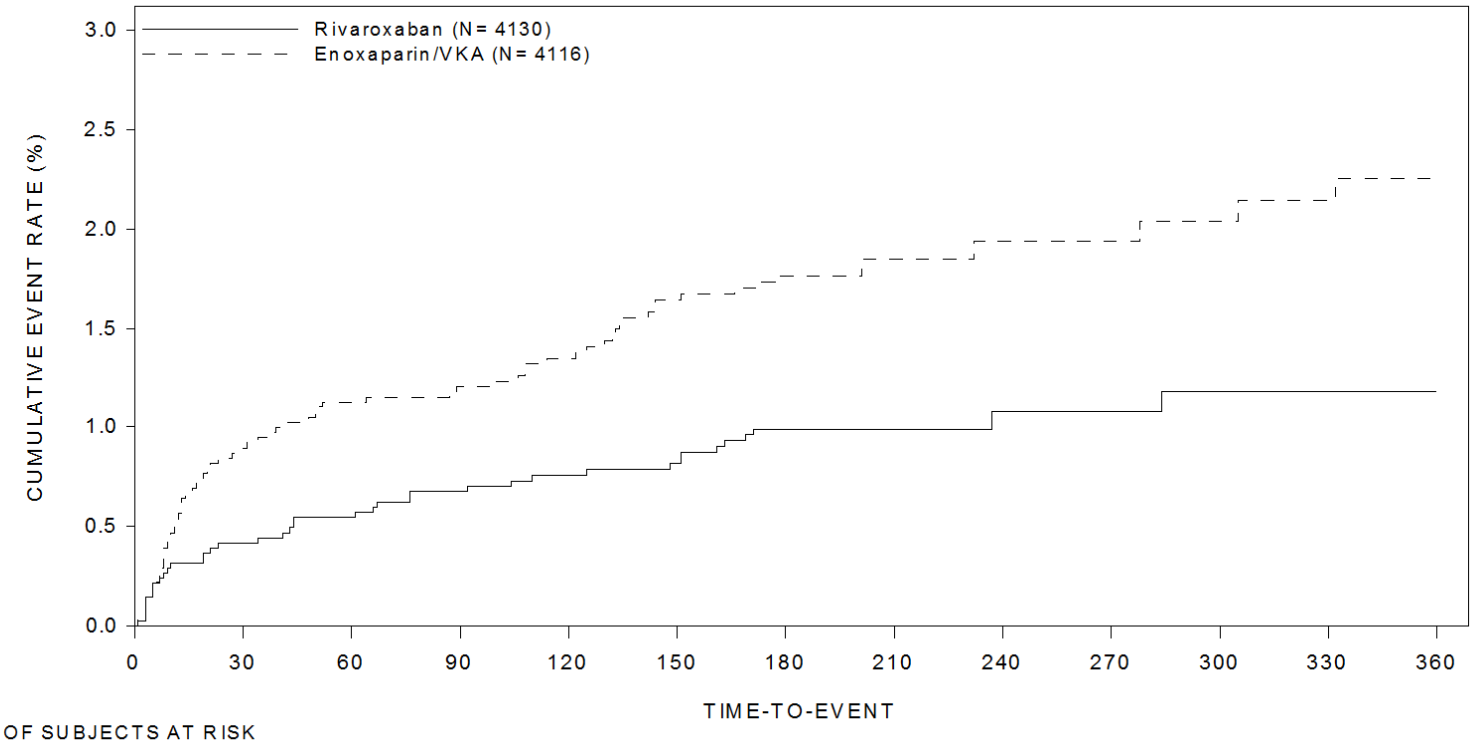
2g/dL 以上のヘモグロビン減少又は全血又は濃厚赤血球 2 単位以上の輸血を伴う「重大な出血事象」についても別途解析を行った。2g/dL 以上のヘモグロビン減少を伴う出血事象の発現例数は計 70 例〔リバーロキサバン群：28 例（0.7%）、エノキサパリン／VKA 群：42 例（1.0%）〕で、全血又は濃厚赤血球 2 単位以上の輸血を要した出血事象の発現例数は 43 例〔18 例（0.4%）、25 例（0.6%）〕であった（5.3.5.3.8 PH-36763/Table 1/7）。

表 2.7.4.2-17 治験薬投与下で発現した「重大な出血事象」（統合解析のいずれかの投与群で 3 例以上発現）
（試験 11702-DVT、試験 11702-PE 及び両試験の統合解析、安全性解析対象集団）

	試験 11702-DVT		試験 11702-PE		統合解析	
出血事象	リバーロキサバン N＝1718 (100%)	エノキサパリン／VKA N＝1711 (100%)	リバーロキサバン N＝2412 (100%)	エノキサパリン／VKA N＝2405 (100%)	リバーロキサバン N＝4130 (100%)	エノキサパリン／VKA N＝4116 (100%)
重大な出血事象	**14 (0.8%)**	**20 (1.2%)**	**26 (1.1%)**	**52 (2.2%)**	**40 (1.0%)**	**72 (1.7%)**
致死的出血	**1 (<0.1%)**	**5 (0.3%)**	**2 (<0.1%)**	**3 (0.1%)**	**3 (<0.1%)**	**8 (0.2%)**
頭蓋内	0	2 (0.1%)	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	4 (<0.1%)
重要な臓器の非致死的出血	**3 (0.2%)**	**3 (0.2%)**	**7 (0.3%)**	**26 (1.1%)**	**10 (0.2%)**	**29 (0.7%)**
頭蓋内	2 (0.1%)	0	1 (<0.1%)	10 (0.4%)	3 (<0.1%)	10 (0.2%)
後腹膜	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	7 (0.3%)	1 (<0.1%)	8 (0.2%)
眼内	1 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	3 (<0.1%)	2 (<0.1%)
関節内	0	1 (<0.1%)	0	3 (0.1%)	0	4 (<0.1%)
重要な臓器以外の非致死的出血（Hb 減少 2g/dL 以上及び／又は輸血 2 単位以上）	**10 (0.6%)**	**12 (0.7%)**	**17 (0.7%)**	**25 (1.0%)**	**27 (0.7%)**	**37 (0.9%)**
手術部位	0	0	0	3 (0.1%)	0	3 (<0.1%)
皮膚（注射部位以外）	0	2 (0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	4 (<0.1%)
泌尿生殖器	1 (<0.1%)	3 (0.2%)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	4 (<0.1%)
消化管	3 (0.2%)	4 (0.2%)	9 (0.4%)	16 (0.7%)	12 (0.3%)	20 (0.5%)
直腸	1 (<0.1%)	3 (0.2%)	1 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)	3 (<0.1%)
子宮	5 (0.3%)	0	3 (0.1%)	0	8 (0.2%)	0

VKA：ビタミン K 拮抗薬、Hb：ヘモグロビン
「治験薬投与下で発現」とは無作為割り付けから治験薬投与終了後 2 日目までの発現とした。
引用元：5.3.5.1.1 MRR-00292/Table 14.3.1/84、5.3.5.1.2 A53042/Table 14.3.1/99 及び 5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.3.1/175

統合解析における治験薬投与下で発現した「重大な出血事象」の累積発現率の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.4.2-2 に示す。統合解析における累積発現率は、エノキサパリン／VKA 群に比べリバーロキサバン群で低かった。「重大な出血事象」の好発時期について検討した結果、リバーロキサバン群では投与第 1 日目から第 7 日目、エノキサパリン／VKA 群では投与第 8 日目から第 14 日目の期間でイベント発現が最も多かった（5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.3.1/187）。



VKA：ビタミン K 拮抗薬
引用元： 5.3.5.3.7 PH-36746/Figure 14.3.1/1

図 2.7.4.2-2 治験薬投与下で発現した「重大な出血事象」の Kaplan-Meier 法による累積イベント発現率（試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析、安全性解析対象集団）

2.7.4.2.1.4.2.1.3 重大ではないが臨床的に問題となる出血事象

統合解析において、部位別（いずれかの投与群で 3 例以上発現）の「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」を表 2.7.4.2-18 に示す。

治験薬投与下で発現した「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の発現頻度は両投与群で同程度であった〔リバーロキサバン群：8.6%（357/4,130 例）、エノキサパリン／VKA 群：8.7%（357/4,116 例）〕。

統合解析において、「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」が多かった部位は、リバーロキサバン群では、泌尿生殖器（2.1%）、子宮（1.6%）及び鼻（1.5%）、エノキサパリン／VKA 群では、泌尿生殖器（2.1%）、皮膚（注射部位以外）（1.6%）及び鼻（1.4%）であった。

表 2.7.4.2-18　治験薬投与下で発現した「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」（統合解析でいずれかの投与群で3例以上発現）（試験 11702-DVT、試験 11702-PE 及び両試験の統合解析、安全性解析対象集団）

	試験 11702-DVT		試験 11702-PE		統合解析	
安全性の評価項目／構成要素	リバーロキサバン (N＝1718) n（%）	エノキサパリン／VKA (N＝1711) n（%）	リバーロキサバン (N＝2412) n（%）	エノキサパリン／VKA (N＝2405) n（%）	リバーロキサバン (N＝4130) n（%）	エノキサパリン／VKA (N＝4116) n（%）
「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」	**129 (7.5%)**	**122 (7.1%)**	**228 (9.5%)**	**235 (9.8%)**	**357 (8.6%)**	**357 (8.7%)**
手術部位	1 (<0.1%)	2 (0.1%)	4 (0.2%)	9 (0.4%)	5 (0.1%)	11 (0.3%)
皮膚（注射部位以外）	11 (0.6%)	28 (1.6%)	23 (1.0%)	36 (1.5%)	34 (0.8%)	64 (1.6%)
泌尿生殖器	35 (2.0%)	29 (1.7%)	52 (2.2%)	59 (2.5%)	87 (2.1%)	88 (2.1%)
消化管	11 (0.6%)	14 (0.8%)	38 (1.6%)	17 (0.7%)	49 (1.2%)	31 (0.8%)
歯肉	0	5 (0.3%)	2 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)	5 (0.1%)
鼻	15 (0.9%)	15 (0.9%)	47 (1.9%)	41 (1.7%)	62 (1.5%)	56 (1.4%)
直腸	22 (1.3%)	10 (0.6%)	27 (1.1%)	24 (1.0%)	49 (1.2%)	34 (0.8%)
注射／採血部位	0	0	1 (<0.1%)	10 (0.4%)	1 (<0.1%)	10 (0.2%)
関節内 [a]	0	1 (<0.1%)	3 (0.1%)	0	3 (<0.1%)	1 (<0.1%)
気管	6 (0.3%)	0	7 (0.3%)	8 (0.3%)	13 (0.3%)	8 (0.2%)
結膜	1 (<0.1%)	3 (0.2%)	0	5 (0.2%)	1 (<0.1%)	8 (0.2%)
耳	1 (<0.1%)	2 (0.1%)	0	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	4 (<0.1%)
子宮	29 (1.7%)	16 (0.9%)	38 (1.6%)	25 (1.0%)	67 (1.6%)	41 (1.0%)
筋肉内	2 (0.1%)	3 (0.2%)	0	9 (0.4%)	2 (<0.1%)	12 (0.3%)

VKA：ビタミン K 拮抗薬

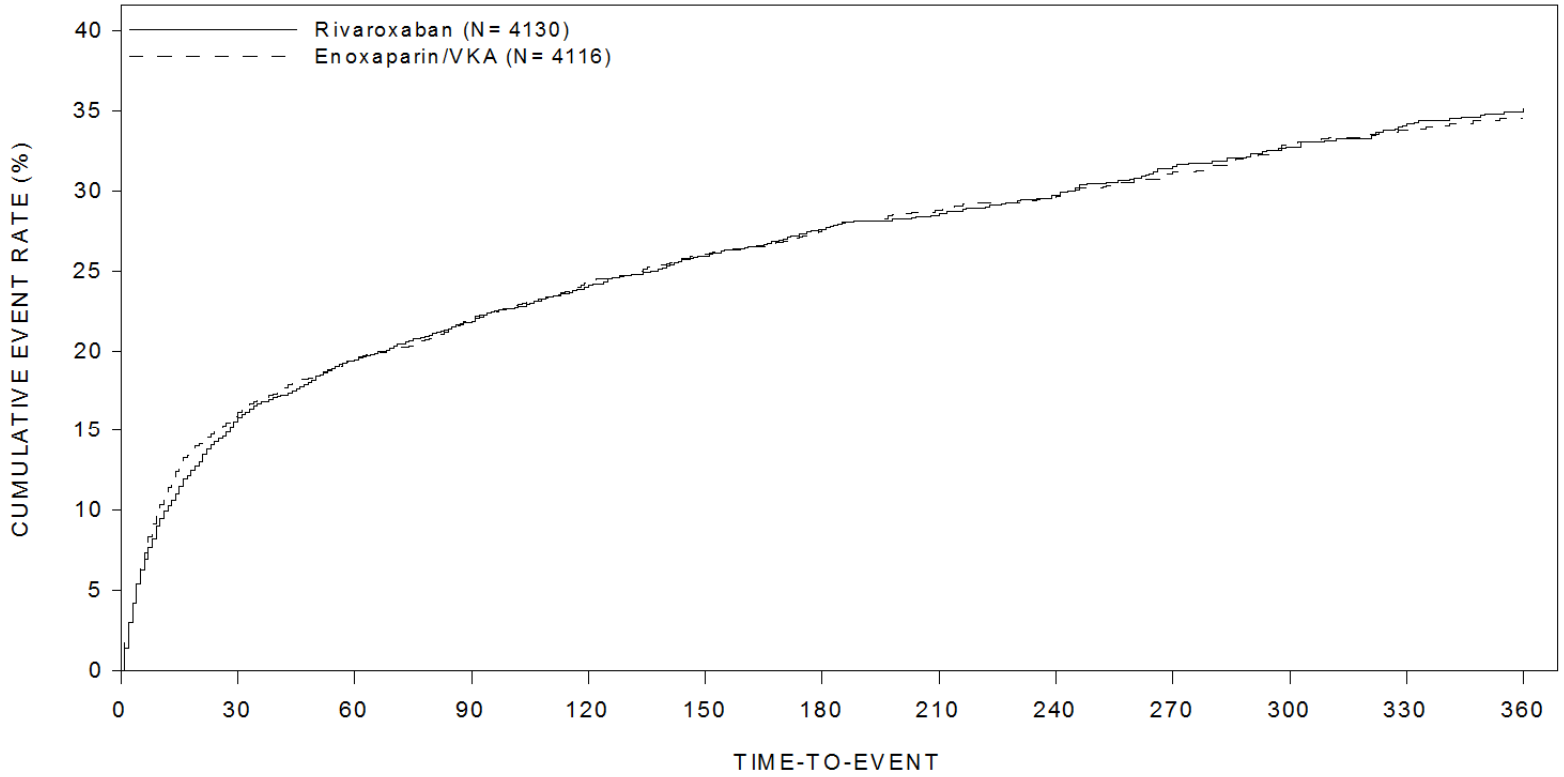
a：委員会により臨床的に重大ではない出血と評価された。

引用元：5.3.5.1.1 MRR-00292/Table 14.3.1/84、5.3.5.1.2 A53042/Table 14.3.1/99 及び 5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.3.1/175

2.7.4.2.1.4.2.1.4 すべての出血事象

統合解析において、全出血事象の発現頻度はリバーロキサバン群（28.3%）とエノキサパリン／VKA 群（28.0%）で同程度であった（表 2.7.4.2-15）。

統合解析において全出血事象の累積発現率の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.4.2-3 に示す。全体的に統合解析の結果は個別試験の結果とおおむね一貫しており、投与群間で差は認められなかった。全出血事象の好発時期について検討した結果、リバーロキサバン群及びエノキサパリン／VKA 群のいずれにおいても、投与第 1 日目から第 7 日目の期間でイベント発現が最も多かった（5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.3.1/195）



NUMBER OF SUBJECTS AT RISK

Rivaroxaban	N=4130	N=3348	N=3161	N=2840	N=2688	N=2597	N=1529	N=827	N=782	N=714	N=665	N=633	N=332
Enoxaparin/VKA	N=4116	N=3295	N=3108	N=2787	N=2627	N=2540	N=1395	N=832	N=793	N=722	N=676	N=644	N=294

VKA：ビタミンK拮抗薬
引用元： 5.3.5.3.7 PH-36746/Figure 14.3.1/17

図 2.7.4.2-3　治験薬投与下で発現した出血事象の Kaplan-Meier 法による累積イベント発現率（試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析、安全性解析対象集団）

2.7.4.2.1.4.2.1.5 致死的出血

統合解析において、CIAC の判定による治験薬投与下で発現した「致死的出血事象」の例数は、エノキサパリン／VKA 群（8 例）に比べリバーロキサバン群（3 例）で少なかった（表 2.7.4.2-17）。統合解析における「致死的出血事象」の発現部位は、リバーロキサバン群では、頭蓋内（2 例）及び消化管（1 例）で、エノキサパリン／VKA 群では、頭蓋内（4 例）、消化管（2 例）、胸部（1 例）及び後腹膜（1 例）であった。

2.7.4.2.1.4.2.1.6 頭蓋内出血

統合解析において頭蓋内出血は計 19 例で、内訳はリバーロキサバン群で 5 例（致死的出血事象 2 例を含む）、エノキサパリン／VKA 群で 14 例（致死的出血事象 4 例を含む）であった（5.3.5.1.1 MRR-00292/Section 15 及び 5.3.5.1.2 A53042/Section 15）。

頭蓋内出血事象に関する詳細は、個別試験の治験総括報告書（5.3.5.1.1 MRR-00292/Section 10.4.3.4.1 及び 5.3.5.1.2 A53042/Section 10.4.3.4.1）に示す。

2.7.4.2.1.4.2.1.7 「重大な出血事象」の部位別解析

統合解析における治験薬投与下で発現した「重大な出血事象」を、部位別に表 2.7.4.2-19 に示す。子宮出血を除き発現頻度はリバーロキサバン群に比べエノキサパリン／VKA 群で同程度又は高かった。投与群間の差が大きかった出血部位は、頭蓋内（リバーロキサバン群：5 例、エノキサパリン／VKA 群：14 例）及び消化管（13 例、22 例）であった。子宮における「重大な出血事象」の発現頻度はリバーロキサバン群で高かった（8 例、0 例）。子宮出血事象が発現したのは 55 歳未満の女性被験者で、大部分の発現時期は投与開始期（最初の 30 日間）であり、治験薬の投与中止に至ることはなかった。性別による出血事象の発現頻度の違いについては、部分集団解析の項で検討した（2.7.4.2.1.4.2.1.8 参照）。

CIAC の出血区分及び部位別の「重大な出血事象」に関する詳細は治験総括報告書（5.3.5.1.1 MRR-00292/Table 14.3.1/84 及び 5.3.5.1.2 A53042/Table 14.3.1/99）に示す。

表 2.7.4.2-19 治験薬投与下で発現した「重大な出血事象」の出血部位と発現頻度（試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE の統合解析、安全性解析対象集団）

出血事象	リバーロキサバン N＝4130（100%）	エノキサパリン／VKA N＝4116（100%）
重大な出血事象	40 (1.0%)	72 (1.7%)
コード化されず	0	1 (<0.1%)
手術部位	0	3 (<0.1%)
頭蓋内	5 (0.1%)	14 (0.3%)
後腹膜	1 (<0.1%)	9 (0.2%)
眼内	3 (<0.1%)	2 (<0.1%)
皮膚（注射部位以外）	1 (<0.1%)	4 (<0.1%)
泌尿生殖器	2 (<0.1%)	4 (<0.1%)
消化管	13 (0.3%)	22 (0.5%)
鼻	1 (<0.1%)	0
直腸	2 (<0.1%)	4 (<0.1%)
注射／採血部位	0	1 (<0.1%)
心臓周囲	0	2 (<0.1%)
関節内	0	4 (<0.1%)
副腎	1 (<0.1%)	0
子宮	8 (0.2%)	0
肺	2 (<0.1%)	0
筋肉内	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
腹部	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
硝子体	0	1 (<0.1%)
胸部	0	1 (<0.1%)

VKA：ビタミン K 拮抗薬
安全性解析対象集団の投与群は実投与に基づき提示（無作為化には基づいていない）。
引用元： 5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.3.1/181

安全性主要評価項目及び構成要素に関する試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE との比較

試験 11702-DVT、試験 11702-PE 及び統合解析の安全性主要評価項目に関する結果はリバーロキサバン群とエノキサパリン／VKA 群で同様であり、優越性を示す統計的エビデンスは認められなかった。個別試験の安全性主要評価項目に関する Kaplan-Meier 曲線からも投与群間に差は認められなかった。

「重大な出血事象」に関する統合解析の結果は、おおむね個別試験の結果に一致した。エノキサパリン／VKA 群に比べリバーロキサバン群で「重大な出血事象」の臨床的に重要な減少が統合解析（p＝0.0018、統計学的検定について階層に基づく多重性の調整は行っていない）及び試験 11702 - PE（p＝0.0032、統計学的検定について階層に基づく多重性の調整は行っていない）で認められ、また試験 11702-DVT においても数字上の減少が認められた（p＝0.2117）。

「重大な出血事象」は「致死的出血事象」、「重要な臓器の非致死的出血事象」及び「重要な臓器以外の非致死的出血事象」から構成される。試験 11702-DVT における「重要な臓器の非致死的出血事象」の発現頻度は投与群間で同程度であったが、これを除くと試験 11702-PE 及び統合解析における上記 3 区分の発現頻度はエノキサパリン／VKA 群に比べリバーロキサバン群で低かった。

試験 11702-DVT、試験 11702-PE 及び統合解析のいずれにおいても「致死的出血事象」の発現頻度はリバーロキサバン群で低かったが、その差が大きかったのは試験 11702-DVT であった（リバーロキサバン群：1 例、エノキサパリン／VKA 群：5 例）（表 2.7.4.2-17）。なお、フォロー

アップ期間（治験薬投与終了後 3 日目から 30 日目まで）に発現した致死的出血事象数はリバーロキサバン群の被験者で多かった（2.7.4.2.1.4.2.1.11 参照）。

統合解析において、「重要な臓器の非致死的出血事象」の発現頻度で、エノキサパリン／VKA 群の方がリバーロキサバン群よりも高かったのは、「頭蓋内出血事象」及び「後腹膜出血事象」であった。「重要な臓器以外の非致死的出血事象」の発現頻度でリバーロキサバン群に比べエノキサパリン／VKA 群で高かったのは「消化管出血事象」であり、一方、エノキサパリン／VKA 群に比べリバーロキサバン群で発現頻度が高かったのは「子宮出血事象」であった。統合解析の結果は試験 11702-DVT 及び試験 11702-PR のデータと一貫していた（5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.3.1/218）。

試験 11702-DVT、試験 11702-PE 及び統合解析において、「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の部位別発現頻度は、「消化管」、「直腸」及び「子宮」の出血事象で、リバーロキサバン群の方がエノキサパリン／VKA 群よりも高かった。一方、試験 11702-DVT においては、「消化管出血事象」の発現頻度がエノキサパリン／VKA 群に比べリバーロキサバン群で低かった。試験 11702-DVT、試験 11702-PE 及び統合解析において、「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の発現頻度で、リバーロキサバン群に比べエノキサパリン／VKA 群で高かったのは、「注射部位以外の皮膚」の出血事象であった（表 2.7.4.2-18）。

すべての出血事象の割合は、試験 11702-DVT、試験 11702-PE 及び統合解析を通じてリバーロキサバン群とエノキサパリン／VKA 群で同程度であった（表 2.7.4.2-15）。

2.7.4.2.1.4.2.1.8 出血事象の部分集団別解析

安全性主要評価項目の部分集団別解析結果（5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.3.1/215 及び図 2.7.4.2-4）を以下に要約する。

- **年齢**：65 歳未満の被験者での発現頻度は、リバーロキサバン群で 8.4%、エノキサパリン／VKA 群で 8.3%であった。一方、65～75 歳の被験者では、リバーロキサバン群で 10.5%、エノキサパリン／VKA 群で 12.0%、75 歳超の被験者では、リバーロキサバン群で 11.8%、エノキサパリン／VKA 群で 13.9%であった。

- **性別**：男性被験者における発現頻度は、リバーロキサバン群で 8.4%、エノキサパリン／VKA 群で 9.2%であった。一方、女性被験者ではリバーロキサバン群で 10.7%、エノキサパリン／VKA 群で 10.9%であり、性別による発現頻度の違いは認められなかった。重大な出血事象についても同様に、性別による発現頻度の違いは認められなかった（5.3.5.1.43 Additional_22/Table /102）。

- **体重**：体重 70kg 以下の被験者での発現頻度は、リバーロキサバン群で 10.4%、エノキサパリン／VKA 群で 10.6%であった。一方、70～90kg の被験者では、リバーロキサバン群で 9.3%、エノキサパリン／VKA 群で 10.5%、90kg 超の被験者では、リバーロキサバン群で 8.5%、エノキサパリン／VKA 群で 8.7%であった。更に 50kg 未満の被験者では、リバーロキサバン群で 16.7%、エノキサパリン／VKA 群で 16.9%、50kg 以上の被験者では、リバーロキサバン群で 9.3%、エノキサパリン／VKA 群で 9.9%であった。

- **CL_{CR}**：CL_{CR} が 80mL/min 以上の被験者での発現頻度は、リバーロキサバン群で 8.7%、エノキサパリン／VKA 群で 8.8%であった。一方、50～80mL/min 未満の被験者ではリバーロキサバン群で 10.6%、エノキサパリン／VKA 群で 12.3%、50mL/min 未満の被験者ではリバーロキサバン群で 11.9%、エノキサパリン／VKA 群で 13.8%であった。

- **特殊な被験者集団：**75 歳超、体重 50kg 以下、又は CL_{CR} 50mL/min 未満のいずれかに該当する被験者集団における発現頻度は、リバーロキサバン群で 12.3%、エノキサパリン／VKA 群で 14.0%、いずれにも該当しない被験者集団における発現頻度は、リバーロキサバン群で 8.7%、エノキサパリン／VKA 群で 9.1%であった。

- **前治療：**低分子量ヘパリン又はフォンダパリヌックスによる前治療を受けていない被験者集団における発現頻度は、リバーロキサバン群で 9.6%、エノキサパリン／VKA 群で 11.2%であった。前治療を 1 日のみ受けた被験者集団における発現頻度は、リバーロキサバン群で 9.3%、エノキサパリン／VKA 群で 9.7%であった。前治療を 2 日間受けた被験者集団における発現頻度は、リバーロキサバン群で 9.3%、エノキサパリン／VKA 群で 10.0%であった。前治療を 3 日以上受けた被験者集団における発現頻度は、リバーロキサバン群で 15.4%、エノキサパリン／VKA 群で 14.8%であった。

- **予定投与期間：**予定投与期間 3 ヵ月の被験者での発現頻度は、リバーロキサバン群で 7.5%、エノキサパリン／VKA 群で 9.0%であった。一方、予定投与期間 6 ヵ月では両投与群共に 8.9%、予定投与期間 12 ヵ月ではリバーロキサバン群で 10.7%、エノキサパリン／VKA 群で 12.2%であった。発現頻度はリバーロキサバンの方がエノキサパリン／VKA 群よりも低かったが、両投与群共に予定投与期間の長さと共にその上昇が認められた。

- **ALT：**ベースライン時の ALT が正常値上限以下の被験者での発現頻度は、リバーロキサバン群で 9.5%、エノキサパリン／VKA 群で 10.0%、ALT が正常値上限超の被験者ではリバーロキサバン群で 8.7%、エノキサパリン／VKA 群で 10.5%であり、ALT が正常値又は異常値により、発現頻度に差は認められなかった（5.3.5.1.43 Additional_22/Table /93）。

部分集団及び投与群間で統計学的に有意な質的交互作用は示されなかった（5.3.5.3.7 PH-36746/Table 15.1/17）。部分集団別解析で、リバーロキサバン群におけるエノキサパリン／VKA 群に比べた出血リスクの上昇は示唆されなかった。「重大な出血事象」のベースライン因子及び人口統計学的因子別の解析結果は、安全性主要評価項目の結果を裏付けるものであった（5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.3.1/214 及び図 2.7.4.2-5）。

<u>試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE との比較</u>

安全性主要評価項目（5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.3.1/215）並びに治験薬投与下で発現した「重大な出血事象」（5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.3.1/214）に関する統合データの部分集団解析の結果は個別試験の結果と一致し、エノキサパリン／VKA 群に比べリバーロキサバン群で出血事象のリスクの上昇はないことがすべての部分集団を通じて示された（図 2.7.4.2-4 及び図 2.7.4.2-5）。

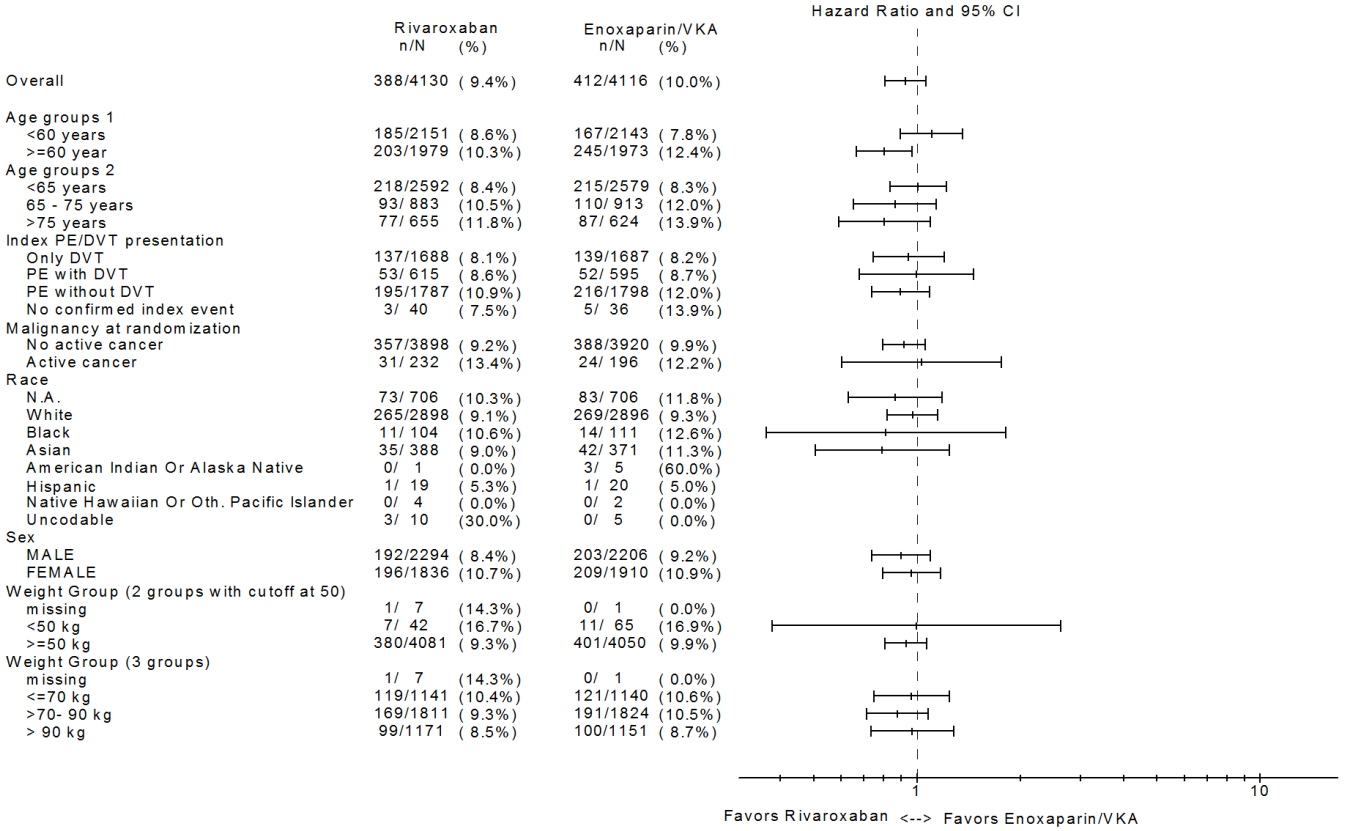
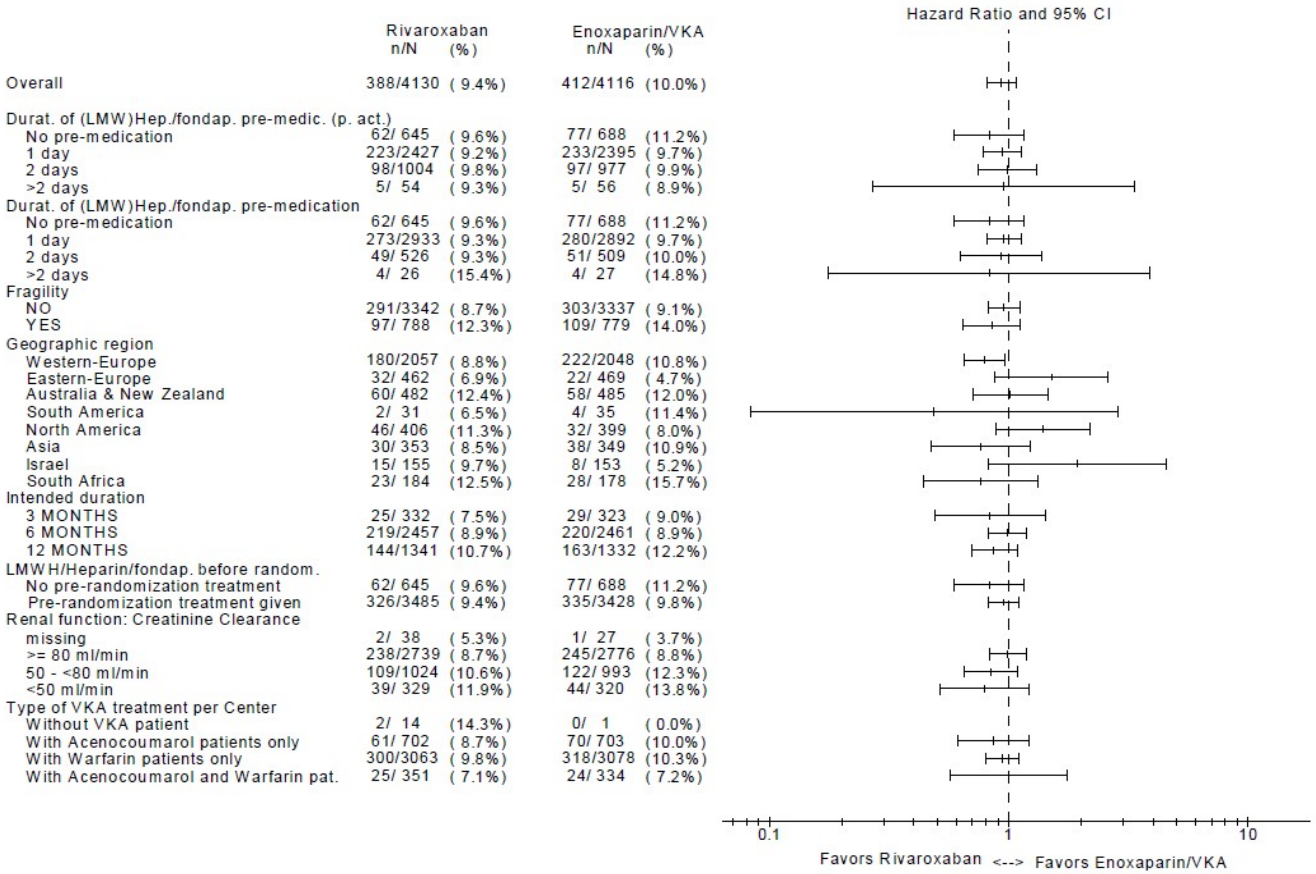


図 2.7.4.2-4 安全性主要評価項目（治験薬投与下で発現した「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」）のベースライン及び人口統計学的因子別解析（試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析、安全性解析対象集団）



CI：信頼区間、DVT：深部静脈血栓、LMWH：低分子量ヘパリン、N.A.：該当なし、PE：肺塞栓症、VKA：ビタミン K 拮抗薬
引用元： 5.3.5.3.7 PH-36746/Figure 14.3.1/27、Figure 14.3.1/28

図 2.7.4.2-4 安全性主要評価項目（治験薬投与下で発現した「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」）のベースライン及び人口統計学的因子別解析（試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析、安全性解析対象集団）（続き）

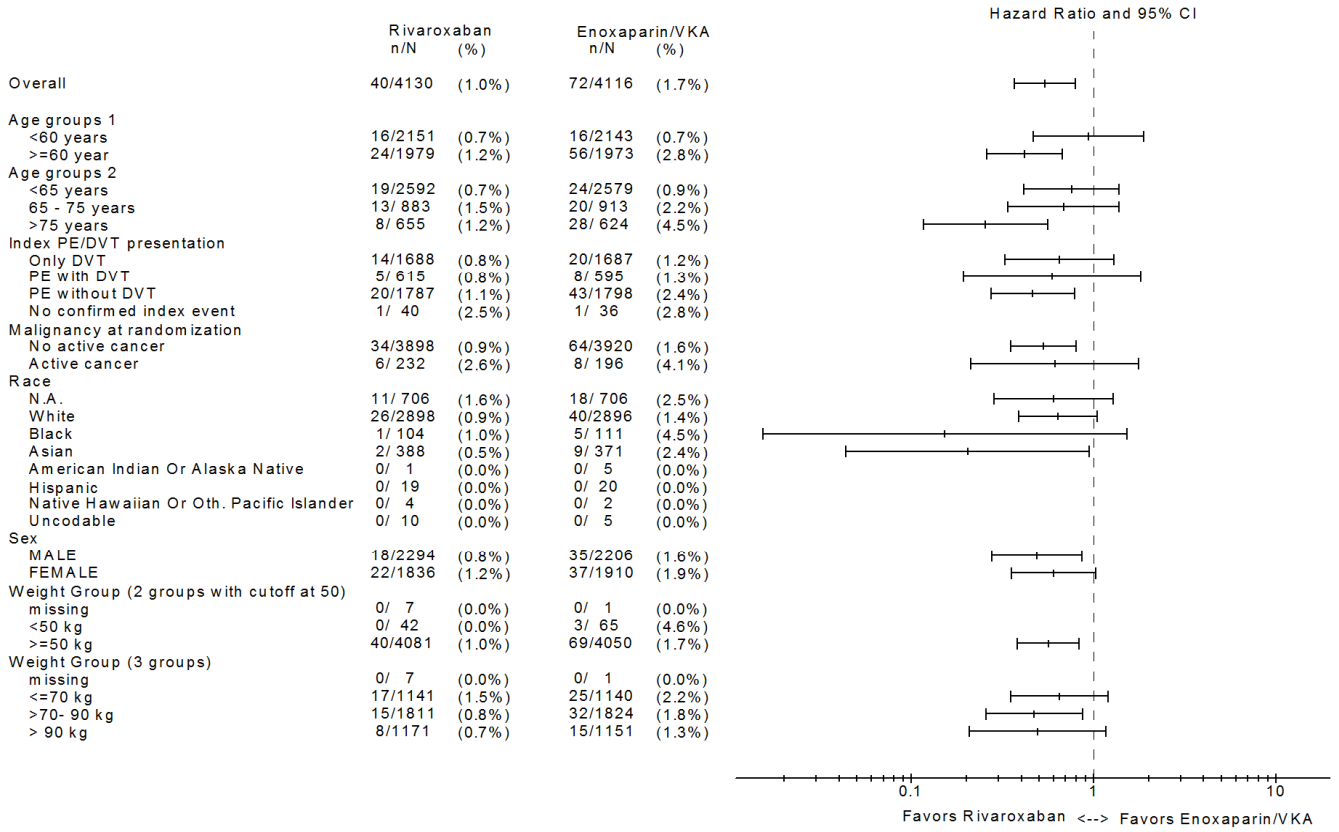
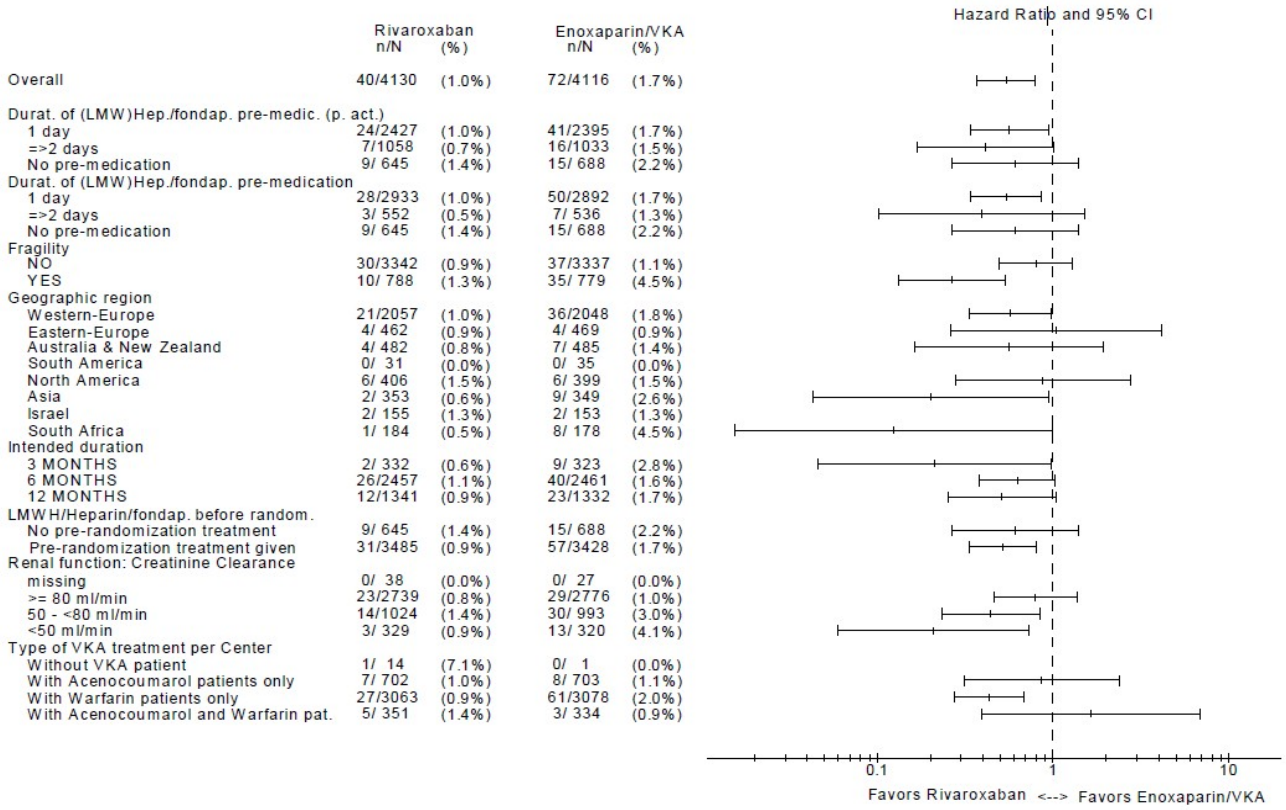


図 2.7.4.2-5 治験薬投与下で発現した「重大な出血事象」のベースライン及び人口統計学的因子別解析
（試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析、安全性解析対象集団）



CI：信頼区間、DVT：深部静脈血栓、LMWH：低分子量ヘパリン、N.A.：該当なし、PE：肺塞栓症、VKA：ビタミン K 拮抗薬
引用元： 5.3.5.3.7 PH-36746/Figure 14.3.1/25、Figure 14.3.1/26

図 2.7.4.2-5 治験薬投与下で発現した「重大な出血事象」のベースライン及び人口統計学的因子別解析（試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析、安全性解析対象集団）（続き）

2.7.4.2.1.4.2.1.9 出血事象と注目する併用薬

非ステロイド性解熱鎮痛消炎薬（NSAID）、クロピドグレル硫酸塩（クロピドグレル）／チクロピジン塩酸塩（チクロピジン）を含む抗血小板薬、肝臓の生体内変換（強力な CYP3A4 阻害薬）又は腎排泄（P-gp 阻害薬）を介したリバーロキサバンとの相互作用が知られている併用薬、スタチン系薬物などの使用頻度が高いため、薬理作用から出血リスクとの関連性が知られている併用薬について、併用薬と出血事象の関係の解析を行なった。更に統合解析において、ステロイド薬の全投与経路及び全身投与について解析を行なった。

解析は探索的に行なった。注目する出血の評価項目に対する併用薬の効果を検討するため以下の方法を採用した。

- ベースライン時の併用薬使用（有無）に基づき被験者を層別した部分集団解析
- 併用薬使用の有無別の発現頻度（/100 人・年）の算出
- 併用薬使用（有無）を時間依存共変量とした Cox 比例ハザードモデル
- 事象発現前の許容期間内における併用薬使用（有無）

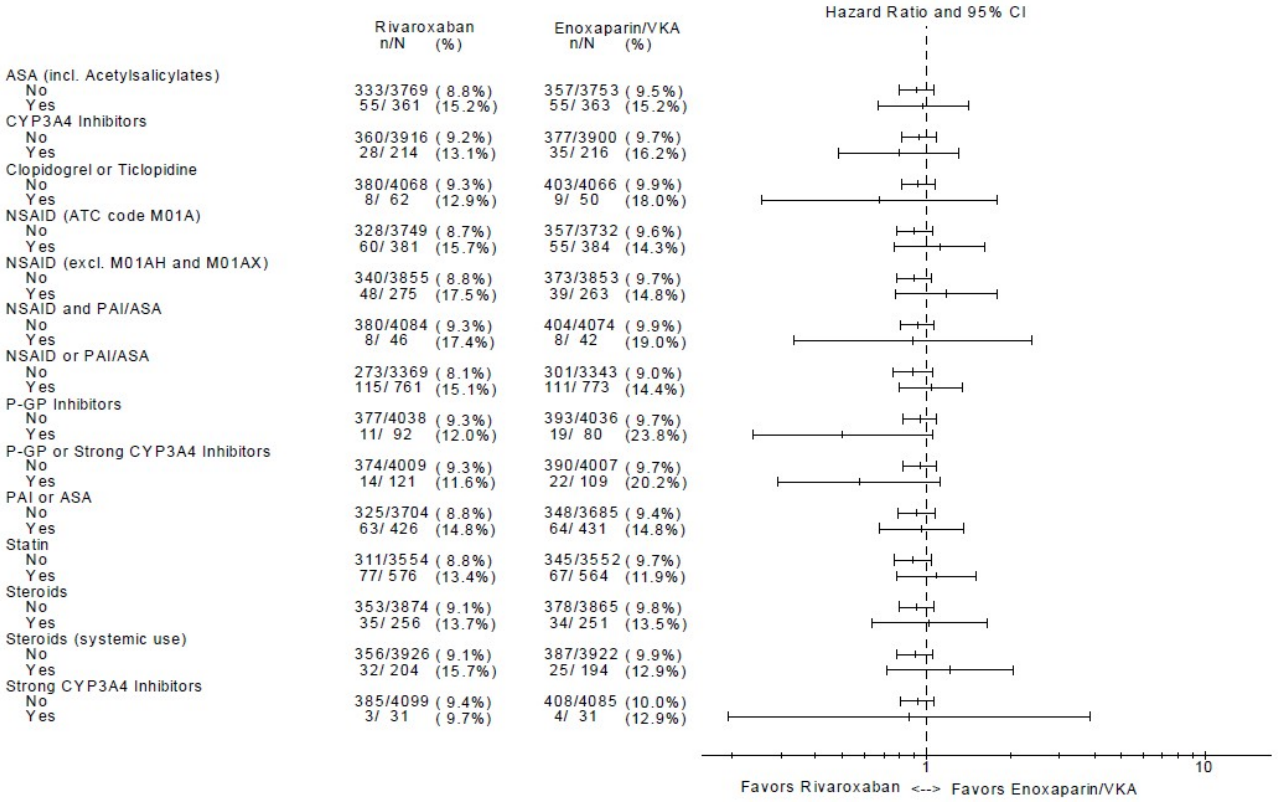
試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE の併用薬の解析は、治験薬投与下で発現した出血事象の以下に示す区分を対象とした。

- 安全性主要評価項目（「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイント）
- 「重大な出血事象」
- 全出血事象

これらの解析結果を 5.3.5.1.6 PH-36705 に示す。いくつかの部分集団は被験者数が少なく、事象の発現頻度が低いため結果は慎重に解釈する必要がある。

注目する併用薬のベースライン時の使用の有無別に、安全性主要評価項目（CIAC の判定）の発現を検討した（図 2.7.4.2-6）。

概して、アセチルサリチル酸、CYP3A4 阻害薬、NSAID、NSAID／アセチルサリチル酸／抗血小板薬、P-gp 阻害薬、ステロイド薬又はスタチン系薬物の投与被験者では、非投与被験者に比べ出血の発現頻度が高かった。しかし、エノキサパリン／VKA 群と比べてリバーロキサバン群でこれらの併用薬の影響が異なる傾向は認められなかった。事前に規定した併用薬の投与集団と非投与集団を比較した場合、「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイントに関してハザード比の 95%信頼区間に重なりが認められた。



ASA：アセチルサリチル酸、ATC：解剖治療化学分類法、CI：信頼区間、CYP：チトクローム P450、NSAID：非ステロイド性解熱鎮痛消炎薬、PAI：抗血小板薬、P-GP：P-糖たん白質、VKA：ビタミン K 拮抗薬
引用元： 5.3.5.3.8 PH-36763/Figure 1/4

図 2.7.4.2-6 安全性主要評価項目（治験薬投与下で発現した「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」）のベースライン時併用薬別解析（試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析、安全性解析対象集団）

2.7.4.2.1.4.2.1.10 治験薬投与開始後初期の出血

試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE において、リバーロキサバンの 1 日用量は最初の 21 日間（30mg）ではその後の期間（20mg）よりも高用量であったため、両投与群において無作為割り付け後の最初の 21 日間に発現した出血事象の解析を行った。

第 21 日までの安全性主要評価項目の発現頻度は、リバーロキサバン群で 4.2%（175/4,130 例）、エノキサパリン／VKA 群で 3.9%（160/4,116 例）であった（5.3.5.3.8 PH-36763/Table 1/1）。しかし 21 日目までの「重大な出血事象」の発現頻度は、エノキサパリン／VKA 群（0.8%、32/4,116 例）に比べリバーロキサバン群（0.4%、15/4,130 例）で低かった。リバーロキサバン群では最初の 21 日間に致死的出血事象は認められなかったが、エノキサパリン／VKA 群では 3 例（消化管 2 例、胸部 1 例）に認められた。一方、第 22 日から治験薬投与終了後 2 日目までの安全性主要評価項目の発現頻度は、リバーロキサバン群で 5.6%（213/3,823 例）、エノキサパリン／VKA 群で 6.6%（252/3,790 例）であった（5.3.5.3.8 PH-36763/Table 1/2）。第 22 日から治験薬投与終了後 2 日目までの「重大な出血事象」の発現頻度は、リバーロキサバン群で 0.5%（19/3,823 例）、エノキサパリン／VKA 群で 0.9%（34/3,790 例）であった。

第 30 日までの出血事象の累積事象数を表 2.7.4.2-20 に示す。結果は上述した第 21 日までの出血事象の累積事象数とおおむね一致した。

表 2.7.4.2-20 治験薬投与下で発現した出血事象の初回発現時期－第 30 日までと全期間での累積事象数の比較（試験 11702-DVT、試験 11702-PE 及び両試験の統合解析、安全性解析対象集団）

	リバーロキサバン [a]		エノキサパリン／VKA	
出血事象区分	第 30 日までの累積事象数	試験終了までの累積事象数	第 30 日までの累積事象数	試験終了までの累積事象数
試験 11702-DVT	**N＝1718**		**N＝1711**	
重大又は重大ではないが臨床的に問題となる出血事象	77	139	62	138
重大な出血事象	6	14	11	20
全出血事象	227	412	217	379
試験 11702-PE	**N＝2412**		**N＝2405**	
重大又は重大ではないが臨床的に問題となる出血事象	124	249	122	274
重大な出血事象	11	26	25	52
全出血事象	415	757	437	774
統合解析	**N＝4130**		**N＝4116**	
重大又は重大ではないが臨床的に問題となる出血事象	201	388	184	412
重大な出血事象	17	40	36	72
全出血事象	642	1169	654	1153

VKA：ビタミン K 拮抗薬
a：15mg 1 日 2 回 3 週間、続いて 20mg 1 日 1 回
全詳細は引用元の表に示す。
引用元：5.3.5.1.1 MRR-00292/Table 14.3.1/99、Table 14.3.1/105、Table 14.3.1/111
5.3.5.1.2 A53042/Table 14.3.1/114、Table 14.3.1/120、Table 14.3.1/126
5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.3.1/187、Table 14.3.1/191、Table 14.3.1/195

試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE の比較

試験 11702-DVT では、予定投与期間終了までに治験薬投与下における初回発現の安全性主要評価項目の発現頻度は、いずれの投与群も 8.1%（リバーロキサバン群：139/1,718 例、エノキサパリン／VKA 群：138/1,711 例）であった（5.3.5.1.1 MRR-00292/Table 14.3.1/48）。これを用法・用量の変更の前後に分けて検討した場合、投与開始 3 週間後までの安全性主要評価項目の発現頻度は、リバーロキサバン群では 3.8%（65/1,718 例）、エノキサパリン／VKA 群では 3.2%（55/1,711 例）であった。一方、投与開始 3 週間後以降の安全性主要評価項目の発現頻度は、リバーロキサバン群では 4.6%（74/1,605 例）、エノキサパリン／VKA 群では 5.3%（83/1,580 例）であった。

試験 11702-PE では、予定投与期間終了までに発現した治験薬投与下における初回発現の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%（249/2,412 例）、エノキサパリン／VKA 群 11.4%(274/2,405 例）と同程度であった（5.3.5.1.2 A53042/Table 14.3.1/63）。これを用法・用量の変更の前後に分けて検討した場合、投与開始 3 週間後までの安全性主要評価項目の発現頻度は、リバーロキサバン群では 4.6%（110/2,412 例）、エノキサパリン／VKA 群では 4.4%（105/2,405 例）であった。一方、投与開始 3 週間後以降の安全性主要評価項目の発現頻度は、リバーロキサバン群では 6.3%（139/2,218 例）、エノキサパリン／VKA 群では 7.6%（169/2,210 例）であった。

試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE の両試験において、投与開始 3 週間後まで及び投与開始 3 週間後以降で分けて検討した結果、リバーロキサバン群、エノキサパリン／VKA 群の安全性主要評価項目の発現頻度は、投与開始 3 週間後まで及び投与開始 3 週間後以降とも、それぞれ同程度であったことが示された。

2.7.4.2.1.4.2.1.11 治験薬投与終了後 3 日目から第 30 日までの出血事象

治験実施計画書では、無作為割り付け後に投与を受けなかった被験者又は治験薬の投与を中止した被験者は少なくとも予定投与期間の終了時（3、6 又は 12 ヵ月目）に来院するよう規定された。また治験薬投与期間の後には予定投与期間の長短にかかわらず 30 日間のフォローアップ期間を設定した。投与期間終了時又は治験薬の投与中止時では、治験責任（分担）医師の判断により他の抗凝固療法を行うことが認められた。

治験薬投与終了後 3 日目から第 30 日までに発現した出血事象の要約は 5.3.5.3.8 PH-36763/Table 1/6 及び以下に示す。

- 全出血事象の発現頻度は、リバーロキサバン群で 2.1%（75/3,580 例）、エノキサパリン／VKA 群で 2.4%（86/3,577 例）であった。
- 「重大な出血事象」の発現頻度は、リバーロキサバン群で 0.3%（10/3,580 例）、エノキサパリン／VKA 群で 0.4%（14/3,577 例）であった。
  - リバーロキサバン群の被験者 3 例で、頭蓋内（試験 11702-PE：1 例、治験薬投与終了後 13 日目）、後腹膜（試験 11702-PE：1 例、治験薬投与終了後 3 日目）及び消化管（試験 11702-DVT：1 例、治験薬投与終了後 8 日目）の致死的出血事象が認められた。
  - 「重要な臓器以外の非致死的な出血事象」の発現頻度は各投与群で同じであった（0.2%）。

- 「重要な臓器の非致死的出血事象」の発現は、エノキサパリン／VKA 群の 7 例に認められた〔頭蓋内出血事象（試験 11702-DVT：1 例、試験 11702-PE：1 例）、後腹膜出血事象（試験 11702-PE：3 例）、関節内出血事象（試験 11702-DVT：1 例）、腹部（試験 11702-DVT：1 例）。リバーロキサバン群では認められなかった。

- 「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の発現頻度は、リバーロキサバン群で 0.3%、エノキサパリン／VKA 群で 0.6%であった。

- 両投与群の「軽微な出血事象」の発現頻度は共に 1.6%であった。

治験薬投与終了後 3 日目から第 30 日までの出血事象発現頻度はリバーロキサバン群とエノキサパリン／VKA 群で同程度であった。「致死的出血事象」は、数字上、リバーロキサバン群の被験者の方が多かったが、「重要な臓器の非致死的出血事象」の発現頻度はエノキサパリン／VKA 群の方が高かった。

2.7.4.2.1.4.2.1.12 複数回発現した出血事象

複数回発現した出血事象のすべての解析は治験薬投与下に限定して行った。これらは探索的解析であった。複数回発現した出血事象は異なる手法、すなわち記述的要約、被験者の年齢ごとの事象発現頻度、事象再発までの期間の解析及び平均累積関数を用いて行った（5.3.5.3.3/PH-36708/Section 7.2 参照）。

試験 11702-DVT では、出血事象が 1 回だけ発現した被験者の割合は、リバーロキサバン群で 73.1%、エノキサパリン／VKA 群で 71.8%であった。「重大な出血事象」で複数回発現したものはなかった。安全性解析対象集団において、安全性主要評価項目が発現したのは、リバーロキサバン群で 139/1,718 例、エノキサパリン/VKA 群で 138/1,711 例であった（表 2.7.4.2-21）。安全性主要評価項目の発現は、90%を超える被験者では 1 回で、1 被験者での最高発現回数は 3 件であった（5.3.5.1.5 PH-36338/Table 14.3.1/2）。

試験 11702-PE では、出血事象が 1 回だけ発現した被験者の割合は、リバーロキサバン群で 66.4%、エノキサパリン/VKA 群では 64.3%であった。「重大な出血事象」が複数回発現した被験者はリバーロキサバン群には認められず、エノキサパリン／VKA 群では 6 例で 2 回発現した。安全性主要評価項目が発現したのは、リバーロキサバン群で 249／2,412 例、エノキサパリン／VKA 群で 274／2,405 例であった。安全性主要評価項目の発現は、90%前後の被験者では 1 回で、1 被験者での最高発現回数は 3 件であった（5.3.5.1.8 PH-36707/Table 14.3.1/2）。治験薬を継続した事象発現例に基づいて計算した事象発現頻度についても上述の結果と同様であった（5.3.5.1.8 PH-36707/Table 14.3.1/4）。

全体的に、個別の試験で複数回発現した出血事象の結果は統合解析の結果と一致し、投与群間に重要な差は認められなかった（表 2.7.4.2-21）。

表 2.7.4.2-21 複数回発現した出血事象の評価に基づく 1 被験者あたりの治験薬投与下で発現した出血事象数（試験 11702-DVT、試験 11702-PE 及び両試験の統合解析、安全性解析対象集団）

		被験者		1 被験者あたりの発現件数					
評価項目	投与群	合計	発現例（1 件以上）	1	2	3	4	5	5 超
試験 11702-DVT									
重大な出血事象	リバーロキサバン	1718	14 (100.0%)	14 (100 %)					
	エノキサパリン／VKA	1711	20 (100.0%)	20 (100 %)					
安全性主要評価項目 [a]	リバーロキサバン	1718	139 (100.0%)	129 (92.8%)	8 (5.8%)	2 (1.4%)			
	エノキサパリン／VKA	1711	138 (100.0%)	128 (92.8%)	9 (6.5%)	1 (0.7%)			
確認された全出血事象	リバーロキサバン	1718	412 (100.0%)	301 (73.1%)	77 (18.7%)	22 (5.3%)	8 (1.9%)	4 (1.0%)	
	エノキサパリン／VKA	1711	379 (100.0%)	272 (71.8%)	68 (17.9%)	20 (5.3%)	11 (2.9%)	4 (1.1%)	4 (1.1%)
試験 11702-PE									
重大な出血事象	リバーロキサバン	2412	26 (100.0%)	26 (100 %)					
	エノキサパリン／VKA	2405	52 (100.0%)	46 (88.5%)	6 (11.5%)				
安全性主要評価項目 [a]	リバーロキサバン	2412	249 (100.0%)	225 (90.4%)	20 (8.0%)	4 (1.6%)			
	エノキサパリン／VKA	2405	274 (100.0%)	236 (86.1%)	37 (13.5%)	1 (0.4%)			
確認された全出血事象	リバーロキサバン	2412	757 (100.0%)	503 (66.4%)	167 (22.1%)	60 (7.9%)	19 (2.5%)	5 (0.7%)	3 (0.4%)
	エノキサパリン／VKA	2405	774 (100.0%)	498 (64.3%)	181 (23.4%)	60 (7.8%)	20 (2.6%)	10 (1.3%)	5 (0.6%)

表 2.7.4.2-21　複数回発現した出血事象の評価に基づく 1 被験者あたりの治験薬投与下で発現した出血事象数（試験 11702-DVT、試験 11702-PE 及び両試験の統合解析、安全性解析対象集団）（続き）

		被験者		1 被験者あたりの発現件数					
評価項目	投与群	合計	発現例（1 件以上）	1	2	3	4	5	5 超
統合解析									
重大な出血事象	リバーロキサバン	4130	40 (100.0%)	40 (100.0%)					
	エノキサパリン／VKA	4116	72 (100.0%)	66 (91.7%)	6 (8.3%)				
安全性主要評価項目 [a]	リバーロキサバン	4130	388 (100.0%)	354 (91.2%)	28 (7.2%)	6 (1.5%)			
	エノキサパリン／VKA	4116	412 (100.0%)	364 (88.3%)	46 (11.2%)	2 (0.5%)			
確認された全出血事象	リバーロキサバン	4130	1169 (100.0%)	804 (68.8%)	244 (20.9%)	82 (7.0%)	27 (2.3%)	9 (0.8%)	3 (0.3%)
	エノキサパリン／VKA	4116	1153 (100.0%)	770 (66.8%)	249 (21.6%)	80 (6.9%)	31 (2.7%)	14 (1.2%)	9 (0.8%)

a：安全性主要評価項目は「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイント。
引用元： 5.3.5.1.5 PH-36338/Table 14.3.1/2、5.3.5.1.8 PH-36707/Table 14.3.1/2 及び 5.3.5.3.3 PH-36708/Table 14.3.1/2

2.7.4.2.1.4.2.1.13 出血とプロトロンビン時間延長との関係

全体的に、個別の試験並びに統合解析におけるベースライン時及びピーク時の凝固検査プロトロンビン時間（Neoplastin®）（PTNeo）の分布は出血事象発現例と非発現例で同様であった（5.3.5.3.4 PH-36711/Figure 14.4.1/2）。

PTNeo 測定の安全性解析対象集団の結果を 5.3.5.3.4 PH-36711/Table 14.4.1/1～Table 14.4.1/9 に示す。

出血事象発現例と非発現例で PTNeo（ピーク時間を秒で測定）に明らかな差は認められなかった。安全性解析対象集団全体で、ベースラインに比べた PTNeo のピーク値は出血事象発現例でも非発現例と同様な上昇が認められた。

投与期間を通した PTNeo の解析からは、時間経過（投与期間 1 年まで）に伴うリバーロキサバンの蓄積は認められなかった（5.3.5.3.4 PH-36711/Figure 14.4.1/2）。また、リバーロキサバン 15mg 1 日 2 回及びリバーロキサバン 20mg 1 日 1 回投与期間中の PTNeo 時間の結果は想定範囲内で、リバーロキサバンの PK プロファイル（ピーク及びトラフ）を反映したものであった（5.3.5.3.4 PH-36711/Table 14.4.1/6 及び Table 14.4.1/7）。

安全性解析のために規定した部分集団（出血事象発現例／非発現例を含む）に対して解析を行ったが、PTNeo に差は認められなかった（5.3.5.3.4 PH-36711/Table 14.4.1/8 及び Table 14.4.1/9）。

2.7.4.2.1.4.2.1.14 出血関連有害事象

治験責任（分担）医師の評価による、治験薬投与下で発現した出血関連有害事象の発現頻度は、リバーロキサバン群で 29.9％（1235/4,130 例）、エノキサパリン／VKA 群で 29.3％（1206/4,116 例）であった（5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.3.1/30）。治験責任（分担）医師の報告による、出血関連の重篤な TEAE の発現頻度は、リバーロキサバン群で 3.4％（141/4,130 例）、エノキサパリン／VKA 群で 3.8％（158/4,116 例）であった（5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.3.1/40）。治験責任（分担）医師の報告による治験薬の投与中止に至った出血関連有害事象の発現頻度は、リバーロキサバン群で 1.7％（71/4,130 例）、エノキサパリン／VKA 群で 1.5％（61/4,116 例）であった（5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.3.1/44）。治験薬の投与中止に至った出血関連有害事象の基本語で最も多いのは貧血で、リバーロキサバン群で 11/4,130 例（0.3％）、エノキサパリン／VKA 群で 4/4,116 例（0.1％未満）であった（5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.3.1/44）。

試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE との比較

全体的に、リバーロキサバン群とエノキサパリン／VKA 群の比較において、治験薬投与下で発現した出血関連有害事象の発現頻度は各試験と統合解析で同程度であった。治験責任（分担）医師の報告用語／基本語で分類した出血部位は、CIAC の判定による出血事象の解析結果と同様であった。

2.7.4.2.1.4.2.2 第Ⅲ相試験：試験 11899

参照項目：5.3.5.1.3 MRR-00273

2.7.4.2.1.4.2.2.1 安全性主要評価項目及び副次的評価項目

試験 11899 における安全性主要評価項目は治験薬投与下で発現した「重大な出血事象」とし、安全性の副次的評価項目は治験薬投与下で発現した「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイントとした。

治験薬投与下に発現したとは、治験薬の初回投与から治験薬投与終了後 2 日目までと規定した。

2.7.4.2.1.4.2.2.2 重大な出血事象

治験薬投与下で発現した「重大な出血事象」の発現頻度は低かった。「重大な出血事象」はリバーロキサバン群で 4 例（0.7%）にみられ、プラセボ群では認められなかった。投与群間の差は統計学的に有意ではなかった（両側の正確なログランク検定、p＝0.1121）。「致死的出血事象」及び「重要な臓器の非致死的出血事象」は認められなかった（表 2.7.4.2-22）。

表 2.7.4.2-22 治験薬投与下で発現した出血事象の発現頻度及び Cox 比例ハザードモデルでの解析結果（試験 11899、安全性解析対象集団）

評価項目	リバーロキサバン (N=598)	プラセボ (N=590)	ハザード比	95% CI	p 値
安全性主要評価項目（重大な出血事象）	4 (0.7%)	0	N/A	N/A	0.1121[a]
安全性の副次的評価項目（重大又は重大ではないが臨床的に問題となる出血事象）	36 (6.0%)	7 (1.2%)	5.185	2.307-11.652	<0.0001
すべての出血事象	104 (17.4%)	63 (10.7%)	1.706	1.247-2.333	0.0008

CI：信頼区間、N/A：該当なし
p 値及びハザード比の推定値は層別化 Cox 比例ハザードモデルに基づき、予定投与期間を層別因子とし先行治療（リバーロキサバン、VKA）で調整した。
a：プラセボ群における「重大な出血事象」発現件数が 0 であったため層別化 Cox 比例ハザードモデルが利用できず、そのため層別化しない正確なログランク検定を行った（SAP に従って）。
治験薬の初回投与から治験薬投与終了後 2 日目までに発現した事象。
引用元：5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.3.1/38、Table 14.3.1/100、Table 14.3.1/101、Table 14.3.1/102

リバーロキサバン群の治験薬投与下で発現した「重大な出血事象」4 例はすべて第 120 日までに発現した（5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.3.2/5）。なお、「重大な出血事象」は、すべてリバーロキサバン投与を中止し適切な治療を開始した後で回復した。部位別の発現では、リバーロキサバン群の 4 例中 3 例は消化管出血事象（被験者 140175001、370024006 及び 370073006）、1 例が月経過多であった。月経過多の出血事象が発現したのは 35 歳の女性（被験者 160174003）で、第 90 日の発現であった。CIAC は機能性子宮出血事象（出血：重大な機能性子宮出血）を「重大な出血事象」（重要臓器以外の非致死的出血事象）と判定した（5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.3.1/38 及び Table 14.3.2/5）。

「重大な出血事象」が発現した被験者に関する叙述は 5.3.5.1.3 MRR-00273/Section 15 に示す。

2.7.4.2.1.4.2.2.3 安全性の副次的評価項目

「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイントの発現頻度は、リバーロキサバン群で 6.0%、プラセボ群で 1.2%であった（ハザード比：5.185、95%信頼区間：2.307～11.652、両側 p＜0.0001）（表 2.7.4.2-22）。投与群間の差はプラセボ群が有意に優る結果であったが、これは抗凝固薬をプラセボと比較する際に予想されるものであった。

「重大な出血事象」及び「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の両発現頻度は、予想どおり投与期間を通じてプラセボ群よりリバーロキサバン群の方が高かった（5.3.5.1.3 MRR-00273/Figure 14.3.1/3）。投与開始時から Kaplan-Meier 曲線の乖離が認められ、乖離は投与期間終了まで続いた。それぞれの Kaplan-Meier 曲線は治験総括報告書に示す（5.3.5.1.3 MRR-00273/Figure 14.3.1/3）。

<u>子宮出血</u>

試験 11899 の被験者はすべて、試験組み入れ以前に抗凝固療法を受けていた。「重大な子宮出血事象」の発現は、リバーロキサバン群で 1 例（被験者 160174003）に認められ、プラセボ群では認められなかった。「重大ではないが臨床的に問題となる子宮出血事象」の発現頻度は、投与群間で同程度であった〔リバーロキサバン群：0.5%（3/598 例）、プラセボ群：0.3%（2/590 例）〕。

2.7.4.2.1.4.2.2.4 重大ではないが臨床的に問題となる出血事象

治験薬投与下で発現した「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」について、プラセボ群（1.2%）に比べリバーロキサバン群（5.4%）で発現頻度が 4.2%高かった。この差は主に、泌尿生殖器、鼻及び直腸からの出血によるものであった（5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.3.1/38）。

2.7.4.2.1.4.2.2.5 軽微な出血事象

「重大な出血事象」及び「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の基準に合致しない臨床的な顕性出血は、CIAC により「軽微な出血事象」に分類された。

「軽微な出血事象」の発現頻度は、リバーロキサバン群で 12.5%、プラセボ群で 9.5%であった（5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.3.1/38）。

2.7.4.2.1.4.2.2.6 致死的出血

試験 11899 では「致死的出血」又は「重要な臓器の非致死的出血事象」は認められなかった。

2.7.4.2.1.4.2.2.7 頭蓋内出血

CIAC により頭蓋内出血と判定された被験者はなかった。治験責任（分担）医師による報告では、プラセボ群で頭蓋内出血が 1 例（被験者 300085001）認められた（5.3.5.1.3 MRR-00273/Section 16.2.3 参照）。被験者の状態が危機的であることから報告後この被験者は盲検解除された。後日、この被験者は広範肺塞栓症と判定された。

被験者 300085001 に関する叙述は 5.3.5.1.3 MRR-00273/Section 15 に示す。

2.7.4.2.1.4.2.2.8 部分集団別の出血事象

試験 11899 における出血事象の発現数は全体的に少なく、そのため部分集団の解析結果の解釈は慎重に行う必要がある。SAP に従い、部分集団（年齢、性別、体重、CL_{CR}、試験 11702 試験からの継続の有無、予定投与期間及び先行 VTE 治療）に関して、「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の発現頻度を解析した。両投与群とも、先行 VTE 治療別（リバーロキサバン又は VKA による先行 VTE 治療）の治験薬投与下での出血事象の発現頻度に差は認められなかった（表 2.7.4.2-23）。

また、出血事象発現件数が事前に規定した発現数（部分集団あたり 5 件以上）に合致する場合、それぞれの部分集団において出血事象の発現頻度は一貫してリバーロキサバン群で高かった（5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.3.1/38～Table 14.3.1/53）。これらの結果は全体の発現頻度に一致した。

表 2.7.4.2-23 抗凝固薬による先行 VTE 治療別の予定投与期間終了までの治験薬投与下での出血事象の発現（CIAC 判定）（試験 11899、安全性解析対象集団）

	リバーロキサバン (N = 598) [a]	プラセボ (N = 590) [a]
リバーロキサバンによる先行 VTE 治療を受けた被験者	170 (100.0%)	158 (100.0%)
イベントを発現した被験者	9 (5.3%)	2 (1.3%)
VKA による先行 VTE 治療を受けた被験者	426 (100.0%)	430 (100.0%)
イベントを発現した被験者	26 (6.1%)	5 (1.2%)

CIAC：独立中央判定委員会、VTE：静脈血栓塞栓症、VKA:ビタミン K 拮抗薬
a: 試験 11702 に参加し、本試験参加前に試験 11702 以外で抗凝固療法が行われた被験者 5 例（リバーロキサバン群：2 例、プラセボ群：3 例）は含まない。
引用元: 5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.3.1/51

2.7.4.2.1.4.2.2.9 出血事象と注目する併用薬

出血事象及び注目する併用薬の解析手法は試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE と同様で、詳細は 2.7.4.2.1.4.2.1.9 に示す。すべての解析結果は 5.3.5.1.6 PH-36705 に示す。部分集団によっては被験者数が小さく、また出血事象発現頻度が低いため、結果は慎重に解釈する必要がある。

ベースライン時の併用薬使用別に示した安全性主要評価項目（CIAC の判定）の forest プロットは 5.3.5.1.16 PH-36764/Figure 1/3 に示す。ベースライン時の併用薬別に示した「重大な出血事象」の forest プロットの詳細、併用薬（時間依存性共変量とする）別の安全性主要評価項目及び「重大な出血事象」の成績を 5.3.5.1.16 PH-36764/Figure 1/4 に示す。

全般的に、アセチルサリチル酸、CYP3A4 阻害薬、NSAID、NSAID 及び抗血小板薬、抗血小板薬及びアセチルサリチル酸、並びにスタチン系薬物の投与を受けている被験者では、これらの併用薬の非投与被験者に比べ出血の発現頻度が高かった。意味のある解析を行うには被験者数が少なすぎるが、クロピドグレル又はチクロピジン投与例、あるいは強力な CYP3A4 阻害薬投与例において出血の発現頻度の上昇は認められなかった。プラセボ群に比べリバーロキサバン群でこれらの併用薬の影響に差があることを示す傾向は認められなかった。事前に規定した併用薬の投与を

受けた被験者と投与を受けなかった被験者を比較した場合、「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイントに関するハザード比の 95%信頼区間に重なりが認められた。

2.7.4.2.1.4.2.2.10 治験薬投与終了後 3 日目から第 30 日までの出血事象

治験実施計画書では、無作為割り付け後に投与を受けなかった被験者又は治験薬の投与を中止した被験者は、少なくともそれぞれの予定投与期間の終了時（6 又は 12 ヵ月目）に来院するよう規定された。また治験薬投与期間の後には予定投与期間の長短にかかわらず 30 日間のフォローアップ期間を設定した。治験薬投与期間終了時又は治験薬の投与中止時には、治験責任（分担）医師の判断により他の抗凝固療法を行うことが認められた。

治験薬投与終了後 3 日目以降の出血事象の発現頻度は低かった。「重大な出血事象」は 1 例（1/590 例、0.2%）、「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」は 4 例（4/590 例、0.7%）であり、全例がプラセボ群の被験者であった。「軽微な出血事象」の発現例数は、リバーロキサバン群が 10 例（10/598 例、1.7%）で、そのうち 5 例は皮膚の「軽微な出血事象」であった。プラセボ群での「軽微な出血事象」の発現例数は 2 例（2/590 例、0.3%）であった（5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.3.1/39）。

2.7.4.2.1.4.2.2.11 複数回発現した出血事象

試験 11899 では、複数回発現した出血事象の区分に関して CIAC では出血事象の評価を行わなかった。複数回発現した出血事象の件数が少なかったため、複数回発現した出血事象に対する特別な解析は実施しなかった。

治験薬投与下で同一被験者で 2 回以上発現した出血事象（すべての出血事象）の解析結果を 5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.3.1/80 に示す。出血事象発現例数は、リバーロキサバン群で 104/598 例、プラセボ群で 63/590 例であった。出血事象を発現した被験者において、出血事象の発現件数は大部分が 1 件〔リバーロキサバン群：67/104 例（64.4%）、プラセボ群：47/63 例（74.6%）〕又は 2 件〔20/104 例（19.2%）、13/63 例（20.6%）〕であった。全体では、出血事象が 2 件以上発現した被験者は、リバーロキサバン群で 35.6%（37/104 例）、プラセボ群で 25.4%（16/63 例）であった。プラセボ群と比較し、リバーロキサバン群では高い出血リスクが認められた。

2.7.4.2.1.4.2.2.12 出血関連有害事象

治験責任（分担）医師の報告による治験薬投与下で発現した出血関連有害事象の要約を 5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.3.1/17 に示す。治験責任（分担）医師の評価による治験薬投与下で発現した出血事象の例数は、リバーロキサバン群で 108/598 例（18.1%）、プラセボ群で 66/590 例（11.2%）であった。治験責任（分担）医師の報告による重篤な出血関連有害事象の発現頻度は、リバーロキサバン群で 1.5%（9/598 例）、プラセボ群で 0.3%（2/590 例）であった（5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.3.1/23）。

治験責任（分担）医師の報告による治験薬の投与中止に至った出血関連有害事象の発現頻度は、リバーロキサバン群で 1.8%（11/598 例）、プラセボ群で 0.2%（1/590 例）であった。治験薬の投与中止に至った出血関連有害事象のうち、発現頻度の高い基本語は血尿〔リバーロキサバン群：3/598 例（0.5%）、プラセボ群：0 例〕であった（5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.3.1/26）。

2.7.4.2.1.4.2.3　第Ⅲ相試験：ロールオーバー被験者の解析

参照項目：5.3.5.3.5 PH-36715

2.7.4.2.1.4.2.3.1　治験薬投与下で発現した出血事象

出血事象の報告は 25 例（14.53%）であった。「重大な出血事象」は 2 例（1.16%）で、残りの出血事象（23 例）は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」に分類された（5.3.5.3.5 PH-36715/Table 14.3.1/1）。大部分の出血事象（23/25 例）の発現時期は最初の 12 ヵ月間で、投与後 12 ヵ月から 15 ヵ月の間に発現したのは 2 例のみであった。投与後 15 ヵ月を超えて発現した事象はなかった（5.3.5.3.5 PH-36715/Table 14.3.1/11）。

2.7.4.2.1.4.2.3.2　重大な出血事象

ロールオーバー被験者で報告された「重大な出血事象」2 例は、子宮出血事象（被験者 160174003）及び腹腔内出血事象（被験者 160293022）であった。

- 被験者 160174003（35 歳、女性）は 2007 年 11 月 2 日に DVT と診断された。被験者は試験 11702-DVT から試験 11899 に組み入れられ、2008 年 5 月 28 日にリバーロキサバン（20mg）の投与を開始した。2008 年 8 月 25 日、機能性子宮出血事象が発現し入院した。治験薬投与は中止した。治験責任（分担）医師によりこの出血事象は「高度」と判定され、「治験薬との関連性あり」と判断された。入院日のヘモグロビンは 7.1g/dL。2008 年 8 月 27 日に出血事象は回復した。CIAC により機能性子宮出血事象（出血事象：重大な機能性不正子宮出血事象）は、ヘモグロビン 2g/dL 以上の減少及び 2 単位以上の輸血を伴う「重大な出血事象」と判定された（5.3.5.1.3 MRR-00273/Section 15 参照）。

- 被験者 160293022（69 歳、女性）は 2008 年 6 月 14 日に DVT／PE と診断され試験 11899 に組み入れられた。第 3 日、被験者は腹腔内出血事象と診断され、この出血事象は「治験薬との関連性あり」と判断された。ヘモグロビンが 2g/dL 以上減少し、2 単位以上の輸血を行ったため事象は「重大な出血事象」と判定された（5.3.5.1.3 MRR-00273/Section 16.2.6/Listing 17 参照）。第 14 日に出血事象は回復した。出血事象発現中、治験薬投与は中断され、出血事象回復後に再開された（5.3.5.3.5 PH-36715/Table 14.3.1/20）。

2.7.4.2.1.4.2.3.3　重大ではないが臨床的に問題となる出血事象

「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」のうち発現頻度の高い（2%超）部位は、泌尿生殖器（4.65%、8/172 例）、鼻（3.49%、6/172 例）及び直腸（2.33%、4/172 例）であった（5.3.5.3.5 PH-36715/Table 14.3.1/1）。

「臨床的に問題となる出血事象」（「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」）発現例の一覧表を 5.3.5.3.5 PH-36715/Table 14.3.1/19 に、出血のため治験薬を中断した 2 例に関する情報は 5.3.5.3.5 PH-36715/Table 14.3.1/21 に示す。

この被験者集団における、「臨床的に問題となる出血事象」の累積発現率の Kaplan-Meier 曲線を 5.3.5.3.5 PH-36715/Figure 14.3.1/1 に示す。

2.7.4.2.1.4.2.4 第Ⅲ相試験：試験 14568 及び試験 15960 の統合解析（国内統合解析）

参照項目：5.3.5.3.12 Integrated-J

2.7.4.2.1.4.2.4.1 安全性主要評価項目

試験 14568 及び試験 15960 の安全性主要評価項目は、治験薬投与下で発現した「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイントとした。出血事象の「治験薬投与下で発現した」期間とは、無作為割り付けから治験薬投与終了 2 日後までとした。

試験 14568、試験 15960 及びそれらの統合解析における安全性主要評価項目及び副次的評価項目の概要を表 2.7.4.2-24 に示す。

統合解析において、治験薬投与下で発現した安全性主要評価項目の発現頻度は、リバーロキサバン 10／15 併合群で 13.6%（3/22 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 5.5%（3/55 例）と UFH／ワルファリン併合群で 5.3%（1/19 例）であった。

治験薬投与下で発現した安全性主要評価項目を発現した被験者の一覧を表 2.7.4.2-25 に示す。

表 2.7.4.2-24 治験薬投与下で発現した安全性主要評価項目の発現頻度（試験 14568、試験 15960 及び両試験の統合解析 安全性解析対象集団）

	被験者数		発現頻度		UFH／ワルファリン群からの差	
	全体	イベント	推定値	95%信頼区間	推定値	95%信頼区間
試験 14568						
安全性主要評価項目						
リバーロキサバン 10/15 群	22	3	13.6%	2.9% - 34.9%	5.3%	-24.8% - 29.8%
リバーロキサバン 15/15 群	25	2	8.0%	1.0% - 26.0%	-0.3%	-30.7% - 18.9%
リバーロキサバン全用量群	47	5	10.6%	3.5% - 23.1%	2.3%	-29.5% - 17.1%
UFH／ワルファリン群	12	1	8.3%	0.2% - 38.5%		
重大な出血事象						
リバーロキサバン 10/15 群	22	0	0.0%	0.0% - 15.4%	0.0%	-14.6% - 8.3%
リバーロキサバン 15/15 群	25	0	0.0%	0.0% - 13.7%	0.0%	-14.6% - 7.2%
リバーロキサバン全用量群	47	0	0.0%	0.0% - 7.5%	0.0%	-14.6% - 4.0%
UFH／ワルファリン群	12	0	0.0%	0.0% - 26.5%		
重大ではないが臨床的に問題となる出血事象						
リバーロキサバン 10/15 群	22	3	13.6%	2.9% - 34.9%	5.3%	-24.8% - 29.8%
リバーロキサバン 15/15 群	25	2	8.0%	1.0% - 26.0%	-0.3%	-30.7% - 18.9%
リバーロキサバン全用量群	47	5	10.6%	3.5% - 23.1%	2.3%	-29.5% - 17.1%
UFH／ワルファリン群	12	1	8.3%	0.2% - 38.5%		
試験 15960						
安全性主要評価項目						
リバーロキサバン群	30	1	3.3%	0.1% - 17.2%	3.3%	-34.6% - 17.2%
UFH／ワルファリン群	7	0	0.0%	0.0% - 41.0%		
重大な出血事象						
リバーロキサバン群	30	0	0.0%	0.0% - 11.6%	0.0%	-25.0% - 6.2%
UFH／ワルファリン群	7	0	0.0%	0.0% - 41.0%		
重大ではないが臨床的に問題となる出血事象						
リバーロキサバン群	30	1	3.3%	0.1% - 17.2%	3.3%	-34.6% - 17.2%
UFH／ワルファリン群	7	0	0.0%	0.0% - 41.0%		

表 2.7.4.2-24 治験薬投与下で発現した安全性主要評価項目の発現頻度（試験 14568、試験 15960 及び両試験の統合解析、安全性解析対象集団）（続き）

	被験者数		発現頻度		UFH／ワルファリン群からの差	
	全体	イベント	推定値	95%信頼区間	推定値	95%信頼区間
統合解析						
安全性主要評価項目						
リバーロキサバン 10/15 併合群	22	3	13.6%	2.9% - 34.9%	8.4%	-14.2% - 30.7%
リバーロキサバン 15/15 併合群	55	3	5.5%	1.1% - 15.1%	0.2%	-20.1% - 11.1%
リバーロキサバン全用量併合群	77	6	7.8%	2.9% - 16.2%	2.5%	-18.6% - 12.4%
UFH／ワルファリン併合群	19	1	5.3%	0.1% - 26.0%		
重大な出血事象						
リバーロキサバン 10/15 併合群	22	0	0.0%	0.0% - 15.4%	0.0%	-10.5% - 8.3%
リバーロキサバン 15/15 併合群	55	0	0.0%	0.0% - 6.5%	0.0%	-10.5% - 3.5%
リバーロキサバン全用量併合群	77	0	0.0%	0.0% - 4.7%	0.0%	-10.5% - 2.5%
UFH／ワルファリン併合群	19	0	0.0%	0.0% - 17.6%		
重大ではないが臨床的に問題となる出血事象						
リバーロキサバン 10/15 併合群	22	3	13.6%	2.9% - 34.9%	8.4%	-14.2% - 30.7%
リバーロキサバン 15/15 併合群	55	3	5.5%	1.1% - 15.1%	0.2%	-20.1% - 11.1%
リバーロキサバン全用量併合群	77	6	7.8%	2.9% - 16.2%	2.5%	-18.6% - 12.4%
UFH／ワルファリン併合群	19	1	5.3%	0.1% - 26.0%	.	

UFH：未分画ヘパリン
割合と割合の差の 95%信頼区間は正確な方法を用いて算出した。
検定の多重性のため、統計学的に有意な結果の解釈には注意を要する。
引用元：5.3.5.1.20 PH-37602/Table 14.3.1/180、5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.3.1/180、5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.3.1/205

表 2.7.4.2-25 治験薬投与下で安全性主要評価項目を発現した被験者のベースライン特性

被験者番号 年齢／性別	予定投与期間	有害事象（基本語）	出血事象（N／M）	投与開始日からの相対日数（日）	体重（kg）	BMI（kg/m^2）	CL_{CR}（mL/min）	SBP/DBP（mmHg）	前治療（有／無）	危険因子	ALT（ULN）（U/L）
14568 リバーロキサバン 10／15 群											
200090053 73 歳／女性	6 ヵ月	皮下出血	N	139	58.1	26.9	95.74	115/ 68	有（UFH）	最近の外傷	7（27）
200330053 67 歳／女性	6 ヵ月	腫瘍出血	N	6	50.8	21.1	97.29	106/ 55	有（フォンダパリヌクス）	活動性悪性腫瘍 プロテイン C 欠損症	6（27）
200350051 71 歳／女性	6 ヵ月	血便排泄	N	10	46.1	24.0	53.65	148/ 77	無	アンチトロンビン欠損症	20（30）
14568 リバーロキサバン 15／15 群											
200070051 81 歳／女性	6 ヵ月	出血性膀胱炎 出血性膀胱炎	N	18 57	58.2	29.7	69.89	178/102	有（フォンダパリヌクス）	特発性 VTE	15（27）
200280054 74 歳／男性	3 ヵ月	血便排泄	N	83	68.0	25.1	49.87	130/ 70	無	活動性悪性腫瘍 VTE の既往	24（45）
14568 UFH／ワルファリン群											
200340051 68 歳／女性	12 ヵ月	血尿	N	111	56.1	22.2	69.11	109/ 68	無	活動性悪性腫瘍 活動性の制限	9（40）
15960 リバーロキサバン群											
200270001 74 歳／女性	6 ヵ月	皮下血腫	N	23	62.6	27.3	78.67	93/ 49	有（UFH）	最近の外傷	25（30）

M：重大な出血事象、N：重大ではないが臨床的に問題となる出血事象、BMI：体格指数、CL_{CR}：クレアチニンクリアランス、SBP：収縮期血圧、DBP：拡張期血圧、ALT：アラニン・アミノトランスフェラーゼ、ULN：基準値上限、UFH：未分画ヘパリン、VTE：静脈血栓塞栓症

引用元：5.3.5.1.20 PH-37602/Table 14.3.2/6、Table 14.3.2/7、Listing 16.2.4/5、Listing 16.2.4/8、Listing 16.2.4/9、Listing 16.2.8.1/4、Listing 16.2.8.1/5、5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.3.2/6、Table 14.3.2/7、Listing 16.2.4/5、Listing 16.2.4/8、Listing 16.2.4/9、Listing 16.2.8.1/4 Listing 16.2.8.1/5

2.7.4.2.1.4.2.4.2 重大な出血事象

統合解析において、リバーロキサバン 10／15 併合群、リバーロキサバン 15／15 併合群及び UFH／ワルファリン併合群のいずれにおいても、治験薬投与下で発現した「重大な出血事象」は認められなかった（表 2.7.4.2-24）。

2.7.4.2.1.4.2.4.3 重大ではないが臨床的に問題となる出血事象

統合解析において、部位別の「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」を表 2.7.4.2-26 に示す。

治験薬投与下で発現した「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の発現頻度は、リバーロキサバン 10／15 併合群で 13.6%（3/22 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 5.5%（3/55 例）、UFH／ワルファリン併合群で 5.3%（1/19 例）であり、リバーロキサバン 10／15 併合群で発現頻度が高かった。

統合解析において、「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の発現部位は、リバーロキサバン 10／15 併合群では消化管（上部）、消化管（下部）及び皮膚（注射部位以外）が各 1 例（4.5%、1/22 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群では消化管（下部）、肉眼的血尿及び皮膚（注射部位以外）が各 1 例（1.8%、1/55 例）、UFH／ワルファリン併合群では肉眼的血尿が 1 例（5.3%、1/19 例）であった。

表 2.7.4.2-26 治験薬投与下で発現した「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」（試験 14568、試験 15960 及び両試験の統合解析、安全性解析対象集団）

	試験 14568				試験 15960	
安全性の評価項目／構成要素	リバーロキサバン 10／15 群 (N＝22) n（%）	リバーロキサバン 15／15 群 (N＝25) n（%）	リバーロキサバン 全用量群 (N＝47) n（%）	UFH／ワルファリン 群 (N＝12) n（%）	リバーロキサバン 15／15 群 (N＝30) n（%）	UFH／ワルファリン 群 (N＝7) n（%）
「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」	**3 (13.6%)**	**2 (8.0%)**	**5 (10.6%)**	**1 (8.3%)**	**1 (3.3%)**	**0 (0.0%)**
消化管（上部）	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
消化管（下部）	1 (4.5%)	1 (4.0%)	2 (4.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
肉眼的血尿	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (2.1%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚（注射部位以外）	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (3.3%)	0 (0.0%)

	統合解析			
安全性の評価項目／構成要素	リバーロキサバン 10／15 併合群[a] (N＝22) n（%）	リバーロキサバン 15／15 併合群 (N＝55) n（%）	リバーロキサバン 全用量併合群 (N＝77) n（%）	UFH／ワルファリン 併合群 (N＝19) n（%）
「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」	**3 (13.6%)**	**3 (5.5%)**	**6 (7.8%)**	**1 (5.3%)**
消化管（上部）	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)
消化管（下部）	1 (4.5%)	1 (1.8%)	2 (2.6%)	0 (0.0%)
肉眼的血尿	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (1.3%)	1 (5.3%)
皮膚（注射部位以外）	1 (4.5%)	1 (1.8%)	2 (2.6%)	0 (0.0%)

UFH：未分画ヘパリン
a：試験 14568 のリバーロキサバン 10／15 群と同一
引用元：5.3.5.1.20 PH-37602/Table 14.3.1/170、5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.3.1/170、5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.3.1/194

2.7.4.2.1.4.2.4.4 すべての出血事象

統合解析において、全出血事象の発現頻度はリバーロキサバン 10／15 併合群で 36.4%（8/22 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 30.9%（17/55 例）、UFH／ワルファリン併合群で 42.1%（8/19 例）であった（表 2.7.4.2-27）。

表 2.7.4.2-27 治験薬投与下で発現した「すべての出血事象」（安全性解析対象集団）

試験 14568	リバーロキサバン 10/15 群 N=22 (100%)	リバーロキサバン 15/15 群 N=25 (100%)	リバーロキサバン全用量群 N=47 (100%)	UFH／ワルファリン群 N=12 (100%)
CIAC で判定されたすべての出血事象	8 (36.4%)	6 (24.0%)	14 (29.8%)	4 (33.3%)
重大な出血事象	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事象	3 (13.6%)	2 (8.0%)	5 (10.6%)	1 (8.3%)
消化管（上部）	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
消化管（下部）	1 (4.5%)	1 (4.0%)	2 (4.3%)	0 (0.0%)
肉眼的血尿	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (2.1%)	1 (8.3%)
皮膚（注射部位以外）	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
軽微な出血事象	7 (31.8%)	6 (24.0%)	13 (27.7%)	3 (25.0%)
鼻	3 (13.6%)	1 (4.0%)	4 (8.5%)	1 (8.3%)
消化管（下部）	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
消化管（歯肉）	2 (9.1%)	1 (4.0%)	3 (6.4%)	0 (0.0%)
採血部位	1 (4.5%)	1 (4.0%)	2 (4.3%)	0 (0.0%)
皮膚（注射部位以外）	2 (9.1%)	5 (20.0%)	7 (14.9%)	2 (16.7%)
眼内（結膜）	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)

試験 15960	リバーロキサバン群 N＝30 (100%)	UFH／ワルファリン群 N＝7 (100%)
CIAC で判定されたすべての出血事象	11 (36.7%)	4 (57.1%)
重大な出血事象	0 (0.0%)	0 (0.0%)
重大ではないが臨床的に問題となる出血事象	1 (3.3%)	0 (0.0%)
皮膚（注射部位以外）	1 (3.3%)	0 (0.0%)
軽微な出血事象	11 (36.7%)	4 (57.1%)
鼻	3 (10.0%)	0 (0.0%)
消化管（下部）	2 (6.7%)	0 (0.0%)
消化管（歯肉）	1 (3.3%)	1 (14.3%)
消化管（咽頭）	1 (3.3%)	0 (0.0%)
皮膚（注射部位以外）	7 (23.3%)	4 (57.1%)
眼内（結膜）	1 (3.3%)	0 (0.0%)

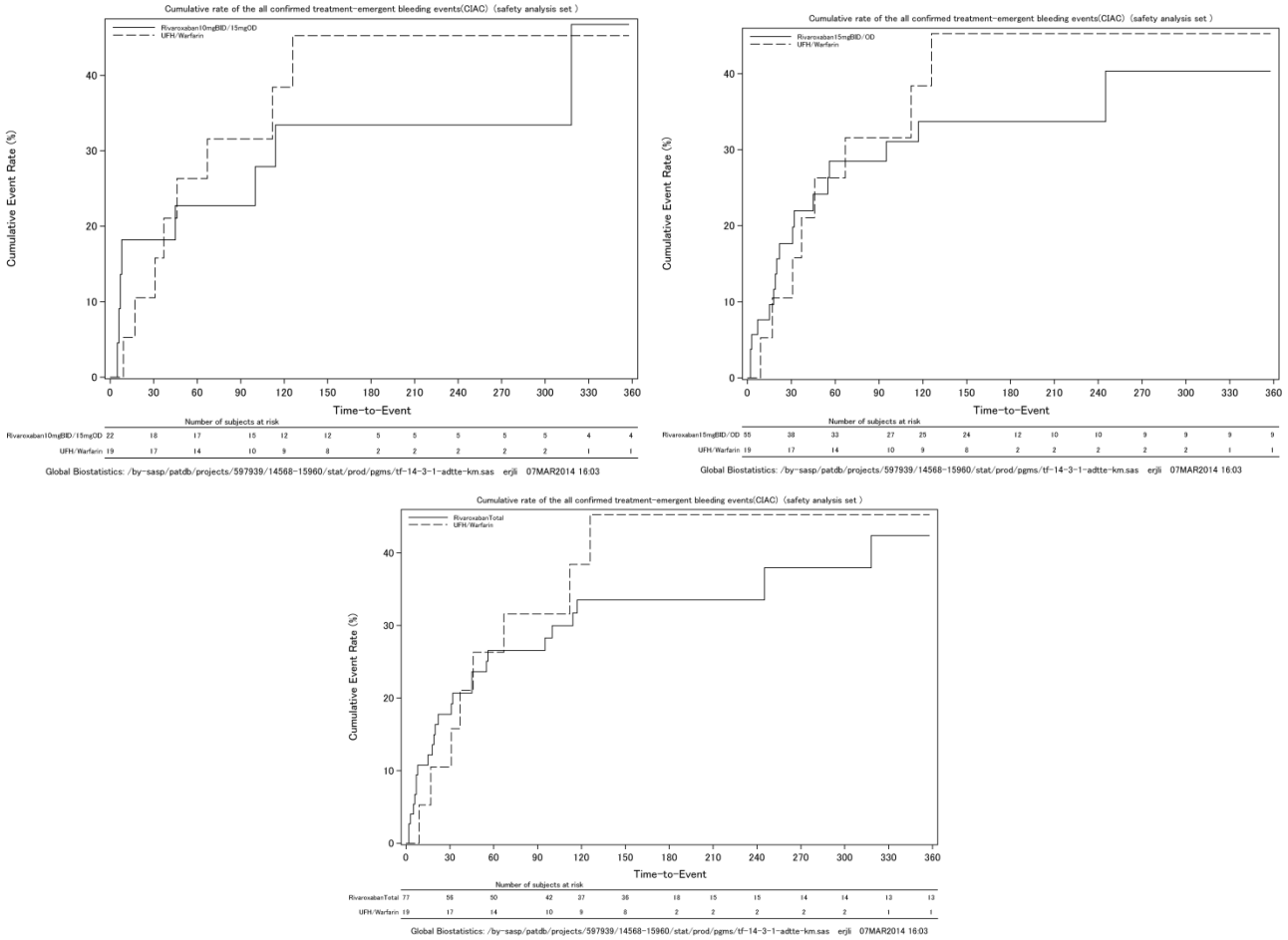
表 2.7.4.2-27　治験薬投与下で発現した「すべての出血事象」（安全性解析対象集団）（続き）

統合解析	リバーロキサバン 10/15 併合群 N=22 (100%)	リバーロキサバン 15/15 併合群 N=55 (100%)	リバーロキサバン全用量併合群 N=77 (100%)	UFH／ワルファリン併合群 N=19 (100%)
CIAC で判定されたすべての出血事象	8 (36.4%)	17 (30.9%)	25 (32.5%)	8 (42.1%)
重大な出血事象	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事象	3 (13.6%)	3 (5.5%)	6 (7.8%)	1 (5.3%)
消化管（上部）	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)
消化管（下部）	1 (4.5%)	1 (1.8%)	2 (2.6%)	0 (0.0%)
肉眼的血尿	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (1.3%)	1 (5.3%)
皮膚（注射部位以外）	1 (4.5%)	1 (1.8%)	2 (2.6%)	0 (0.0%)
軽微な出血事象	7 (31.8%)	17 (30.9%)	24 (31.2%)	7 (36.8%)
鼻	3 (13.6%)	4 (7.3%)	7 (9.1%)	1 (5.3%)
消化管（下部）	0 (0.0%)	3 (5.5%)	3 (3.9%)	0 (0.0%)
消化管（歯肉）	2 (9.1%)	2 (3.6%)	4 (5.2%)	1 (5.3%)
採血部位	1 (4.5%)	1 (1.8%)	2 (2.6%)	0 (0.0%)
消化管（咽頭）	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)
皮膚（注射部位以外）	2 (9.1%)	12 (21.8%)	14 (18.2%)	6 (31.6%)
眼内（結膜）	1 (4.5%)	1 (1.8%)	2 (2.6%)	0 (0.0%)

CIAC：独立中央判定委員会、UFH：未分画ヘパリン
発現頻度は発現件数ではなく、発現した被験者数で算出した。1 被験者が 2 事象以上発現した場合も分類上は 1 回として解析した。同一の被験者が別の分類に含まれることがある。
治験薬投与下は、無作為割付けから治験薬の最終投与後の第 2 日までとした。
引用元：5.3.5.1.20 PH-37602/Table14.3.1/132、5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.3.1/132、
5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.3.1/152

統合解析において全出血事象の累積イベント発現率の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.4.2-7 に示す。全体的に統合解析の結果は個別試験の結果とおおむね一貫しており、投与群間で差は認められなかった。

全出血事象の好発時期について検討した結果、リバーロキサバン 10／15 併合群では投与第 1 日目から第 7 日目、リバーロキサバン 15／15 併合群では投与第 31 日目から第 60 日目、UFH／ワルファリン併合群では投与第 31 日目から第 60 日目の期間でイベント発現が最も多かった（5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.3.1/141）。



BID：1 日 2 回、CIAC：独立中央判定委員会、OD：1 日 1 回、UFH：未分画ヘパリン
引用元： 5.3.5.3.12 Integrated-J/Figure 14.3.1/29

図 2.7.4.2-7 治験薬投与下で発現した全出血事象の Kaplan-Meier 法による累積イベント発現率（試験 14568 と試験 15960 の統合解析、安全性解析対象集団）

2.7.4.2.1.4.2.4.5 致死的出血

統合解析において、CIAC の判定による治験薬投与下で発現した「致死的出血事象」は、いずれの併合群においても認められなかった。

2.7.4.2.1.4.2.4.6 頭蓋内出血

統合解析において、頭蓋内出血はいずれの併合群においても認められなかった。

2.7.4.2.1.4.2.4.7 「重大な出血事象」の部位別解析

統合解析における治験薬投与下で発現した「重大な出血事象」の発現は認められなかった。

<u>安全性主要評価項目及び構成要素に関する試験 14568 及び試験 15960 との比較</u>

試験 14568、試験 15960 及び統合解析の安全性主要評価項目に関する結果は、ほぼ同様であった。個別試験の安全性主要評価項目に関する Kaplan-Meier 曲線からも投与群間に差は認められなかった。

「重大な出血事象」は「致死的出血事象」、「重要な臓器の非致死的出血事象」及び「重要な臓器以外の非致死的出血事象」から構成される。試験 14568 及び試験 15960 のいずれにおいても、「重大な出血事象」は認められなかった。

2.7.4.2.1.4.2.4.8 出血事象の部分集団別解析

全出血事象の部分集団別解析結果（5.3.5.1.43 Additional_22/Table /85）を以下に要約する。

- **年齢：**65 歳未満の被験者での全出血事象の発現頻度は、リバーロキサバン 10／15 併合群で 40.0%（4/10 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 20.0%（3/15 例）、UFH／ワルファリン併合群で 42.9%（3/7 例）であった。一方、65～75 歳の被験者では、リバーロキサバン 10／15 併合群で 40.0%（4/10 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 45.5%（10/22 例）、UFH／ワルファリン併合群で 66.7%（4/6 例）、75 歳超の被験者では、リバーロキサバン 10／15 併合群で 0.0%（0/2 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 22.2%（4/18 例）、UFH／ワルファリン併合群で 16.7%（1/6 例）であった。

- **性別：**男性被験者における全出血事象の発現頻度は、リバーロキサバン 10／15 併合群で 20.0%（3/15 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 24.0%（6/25 例）、UFH／ワルファリン併合群で 30.0%（3/10 例）であった。一方、女性被験者ではリバーロキサバン 10／15 併合群で 71.4%（5/7 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 36.7%（11/30 例）、UFH／ワルファリン群で 55.6%（5/9 例）であり、女性被験者の発現頻度が男性被験者よりも高い傾向があった。男性被験者における発現頻度は、リバーロキサバン 10／15 併合群で 20.0%（3/15 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 24.0%（6/25 例）、UFH／ワルファリン併合群で 24.0%（12/50 例）であった。一方、女性被験者ではリバーロキサバン 10／15 併合群で 71.4%（5/7 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 36.7%（11/30 例）、UFH／ワルファリン群で 45.7%（21/46 例）であり、女性被験者の発現頻度が男性被験者よりも高い傾向があった（5.3.5.1.43 Additional_22/Table /108）。

- **体重：**体重 50kg 以下の被験者での全出血事象の発現頻度は、リバーロキサバン 10／15 併合群で 66.7%（2/3 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 0.0%（0/10 例）、UFH／ワルファリン併合群で 66.7%（2/3 例）であった。一方、50～70kg の被験者では、リバーロキサバン 10／15 併合群で 36.4%（4/11 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 45.2%（14/31 例）、UFH／ワルファリン併合群で 33.3%（4/12 例）であった。70～90kg の被験者では、リバーロキサバン 10／15 併合群で 14.3%（1/7 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 20.0%（2/10 例）、UFH／ワルファリン併合群で 33.3%（1/3 例）であった。90kg 超の被験者では、リバーロキサバン 10／15 併合群で 100.0%（1/1 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 25.0%（1/4 例）、UFH／ワルファリン併合群で 100.0%（1/1 例）であった。

- **CL_{CR}：**CL_{CR} が 80mL/min 以上の被験者での全出血事象の発現頻度は、リバーロキサバン 10／15 併合群で 28.6%（4/14 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 15.8%（3/19 例）、UFH／ワルファリン併合群で 37.5%（3/8 例）であった。一方、50～80mL/min 未満の被験者での発現頻度は、リバーロキサバン 10／15 併合群で 50.0%（4/8 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 40.7%（11/27 例）、UFH／ワルファリン併合群で 45.5%（5/11 例）であった。30～50mL/min 未満の被験者での発現頻度は、リバーロキサバン 15／15 併合群で 33.3%（3/9 例）であった。なお、リバーロキサバン 10／15 併合群及び UFH／ワルファリン併合群では、CL_{CR} が 30～50mL/min 未満の被験者はいなかった。

- **前治療：**UFH、フォンダパリヌックス、又はワルファリンによる前治療を受けていない被験者集団における全出血事象の発現頻度は、リバーロキサバン 10/15 併合群で 44.4%（4/9 例）、リバーロキサバン 15/15 併合群で 25.0%（3/12 例）、UFH／ワルファリン併合群で 50.0%（3/6 例）であった。UFH、フォンダパリヌックス、又はワルファリンによる前治療を受けた被験者集団における発現頻度は、リバーロキサバン 10/15 併合群で 30.8%（4/13 例）、リバーロキサバン 15/15 併合群で 32.6%（14/43 例）、UFH／ワルファリン併合群で 38.5%（5/13 例）であった。

- **予定投与期間：**予定投与期間 3 ヵ月の被験者での全出血事象の発現頻度は、リバーロキサバン 10／15 併合群で 33.3%（1/3 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 30.0%（3/10 例）、UFH／ワルファリン併合群で 25.0%（1/4 例）であった。一方、予定投与期間 6 ヵ月ではリバーロキサバン 10／15 併合群で 41.7%（5/12 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 26.9%（7/26 例）、UFH／ワルファリン併合群で 33.3%（3/9 例）、予定投与期間 12 ヵ月ではリバーロキサバン 10／15 併合群で 28.6%（2/7 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 36.8%（7/19 例）、UFH／ワルファリン併合群で 66.7%（4/6 例）であった。

- **ALT：**ベースライン時の ALT が正常値上限以下の被験者の全出血事象の発現頻度は、リバーロキサバン 10／15 併合群で 33.3%（7/21 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 34.9%（15/43 例）、UFH／ワルファリン併合群で 43.8%（7/16 例）、ALT が正常値上限超の被験者ではリバーロキサバン 10／15 併合群で 100.0%（1/1 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 16.7%（2/12 例）、UFH／ワルファリン群で 33.3%（1/3 例）となり、ALT が正常値又は異常値による発現頻度に一定の傾向は認められなかった（5.3.5.1.43 Additional_22/Table /99）。

- **治験薬の投与中断：**試験 14568 及び 15960 においては、「侵襲的処置及び外科的治療」及び「出血事象」に対して治験薬の投与中断について事前に規定した。侵襲的処置及び外科的治療については、治療薬投与期間中に侵襲的処置を要する場合、可能であれば、医師の

判断に基づき処置の少なくとも 24 時間前にリバーロキサバンの投与を中断し、ワルファリンは 4 日前に中断することとし、処置を遅らせることができない場合には、出血リスクが増大することを侵襲的処置介入の緊急性と対比して検討することとした。また、対照薬群では PT-INR が 1.5 以下になってから待機的手技を施行することとした。侵襲的処置及び外科的治療の後、臨床的に問題なく、十分な止血が確認された際にはできるだけ早く、治験薬投与を再開することとした。出血事象については、緊急を要する出血事象が認められた場合には、治験薬投与を中断する。盲検性を可能な限り保持するよう努める。出血事象の回復後、治験薬投与を再開するか、中止するかの決定は治験責任（分担）医師が行うこととした。試験 14568 及び試験 15960 で抜歯を含む侵襲的処置が行われた症例の一覧を表 2.7.4.2-28 に示す。抜歯を含む侵襲的処置が行われたのは、試験 14568 で 5 例、試験 15960 で 3 例であった。試験 14568 で 1 例（抜歯）、試験 15960 で 1 例（穿刺吸引細胞診）の 2 例を除く 6 例は侵襲的処置の前に治験薬の投与が中断された。これらの症例における周術期中のイベントとして、「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」は両試験で認められなかった。また、試験 14568 で 5 例中 2 例（共に抜歯）において歯肉出血を認め、CIAC にて「軽微な出血」と評価された。試験 15960 では、3 例中 2 例（カテーテルアブレーション及び心臓カテーテル検査）において、カテーテル部位の出血及び血管穿刺部位の出血が認められ、CIAC にていずれも「軽微な出血」と評価された。以上のように、侵襲的処置に伴う安全性主要評価項目に該当する事象は発現しなかった。

表 2.7.4.2-28 試験 14568 及び試験 15960 における抜歯を含む侵襲的処置と周術期中のイベント（安全性解析対象集団）

試験番号	投与群	被験者番号	侵襲的処置（抜歯を含む）	投与中断から処置までの日数	処置から再開までの日数	周術期中のイベント
14568	リバーロキサバン 10／15	200090053	抜歯	0	1	軽微な出血（歯肉出血）
	リバーロキサバン 15／15	200100052	抜歯	2	1	軽微な出血（歯肉出血）
	リバーロキサバン 10／15	200350051	大腸内視鏡検査、ポリペクトミー	56	再開せず	なし
	UFH／ワルファリン	200370051	小腸切除再建術	10	再開せず	なし
	リバーロキサバン 10／15	200380051	左腎癌摘出術	2	4	なし
15960	リバーロキサバン 15／15	200130001	カテーテルアブレーション	1	1	軽微な出血 （カテーテル部位の出血）
	リバーロキサバン 15／15	200180001	心臓カテーテル検査	21	2	軽微な出血（血管穿刺部位の出血）
	リバーロキサバン 15／15	200330001	穿刺吸引細胞診	0	0	軽微な出血（血管穿刺部位の出血）
			咽喉食摘遊離空腸再建術	2	16	

UFH:未分画ヘパリン
侵襲的処置（抜歯を含む）、処置日、治験薬中止・中断前最終服薬日、処置から再開までの日数、治験薬再開日、最終服薬から処置までの日数については、モニタリング報告書の記述より抽出した

試験 14568 及び試験 15960 との比較

安全性主要評価項目（5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.3.1/149）及び治験薬投与下で発現した「重大な出血事象」（5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.3.1/190）に関する統合データの部分集団解析の結果は個別試験の結果と一致し、UFH／ワルファリン群に比べリバーロキサバン群で出血事象のリスクの上昇はないことがすべての部分集団を通じて示された。

2.7.4.2.1.4.2.4.9 出血事象と注目する併用薬

試験 14568 及び試験 15960 の統合解析において、ベースライン時の併用薬使用（有無）に基づき被験者を層別した部分集団解析を実施した。

いずれのリバーロキサバン併合群においても、スタチン及びステロイド薬の投与被験者では、非投与被験者に比べ出血の発現頻度が高かった（表 2.7.4.2-29）。また、UFH／ワルファリン併合群では、これらの併用薬投与時の出血事象の発現は認められなかった。

表 2.7.4.2-29 安全性主要評価項目（治験薬投与下で発現した「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」）のベースライン時併用薬別解析（試験 14568 と試験 15960 の統合解析、安全性解析対象集団）

併用薬	カテゴリー	リバーロキサバン 10／15 併合群 n/N(%)	リバーロキサバン 15／15 併合群 n/N(%)	UFH／ワルファリン併合群 n/N(%)
アスピリン（他のアセチルサリチル酸製剤を含む）	なし	3/22 (13.6%)	2/50 (4.0%)	1/19 (5.3%)
	あり		1/ 5 (20.0%)	
CYP3A4阻害薬	なし	3/22 (13.6%)	3/52 (5.8%)	1/19 (5.3%)
	あり		0/ 3 (0.0%)	
クロピドグレル又はチクロピジン	なし	3/22 (13.6%)	2/53 (3.8%)	1/18 (5.6%)
	あり		1/ 2 (50.0%)	0/ 1 (0.0%)
非ステロイド性解熱鎮痛消炎薬（ATCコード：M01A）	なし	3/16 (18.8%)	2/44 (4.5%)	0/15 (0.0%)
	あり	0/ 6 (0.0%)	1/11 (9.1%)	1/ 4 (25.0%)
非ステロイド性解熱鎮痛消炎薬（ATCコード：M01AH及びM01AXを除く）	なし	3/17 (17.6%)	2/46 (4.3%)	0/17 (0.0%)
	あり	0/ 5 (0.0%)	1/ 9 (11.1%)	1/ 2 (50.0%)
非ステロイド性解熱鎮痛消炎薬、及び 抗血小板薬／アスピリン	なし	3/21 (14.3%)	2/51 (3.9%)	1/18 (5.6%)
	あり	0/ 1 (0.0%)	1/ 4 (25.0%)	0/ 1 (0.0%)
非ステロイド性解熱鎮痛消炎薬、又は抗血小板薬／アスピリン	なし	3/16 (18.8%)	2/39 (5.1%)	0/15 (0.0%)
	あり	0/ 6 (0.0%)	1/16 (6.3%)	1/ 4 (25.0%)
P-GP阻害薬	なし	3/21 (14.3%)	3/55 (5.5%)	1/19 (5.3%)
	あり	0/ 1 (0.0%)		
P-GP又は強力なCYP3A4阻害薬	なし	3/21 (14.3%)	3/55 (5.5%)	1/19 (5.3%)
	あり	0/ 1 (0.0%)		
抗血小板薬又はアスピリン	なし	3/21 (14.3%)	2/46 (4.3%)	1/18 (5.6%)
	あり	0/ 1 (0.0%)	1/ 9 (11.1%)	0/ 1 (0.0%)
スタチン	なし	2/19 (10.5%)	1/45 (2.2%)	1/15 (6.7%)
	あり	1/ 3 (33.3%)	2/10 (20.0%)	0/ 4 (0.0%)
ステロイド	なし	2/18 (11.1%)	2/48 (4.2%)	1/16 (6.3%)
	あり	1/ 4 (25.0%)	1/ 7 (14.3%)	0/ 3 (0.0%)
ステロイド（全身投与）	なし	2/18 (11.1%)	2/50 (4.0%)	1/17 (5.9%)
	あり	1/ 4 (25.0%)	1/ 5 (20.0%)	0/ 2 (0.0%)
強力なCYP3A4阻害薬	なし	3/22 (13.6%)	3/55 (5.5%)	1/19 (5.3%)
	あり			

CYP3A4：チトクロームP450アイソザイム3A4、P-GP：P－糖たん白質、UFH：未分画ヘパリン
引用元：5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.3.1/242

2.7.4.2.1.4.2.4.10 治験薬投与開始後初期の出血

試験 14568 及び試験 15960 において、リバーロキサバンの 1 日用量は最初の 21 日間（20～30mg）ではその後の期間（15mg）よりも高用量であったため、両投与群において無作為割り付け後の最初の 21 日間に発現した出血事象の解析を行った。

第 21 日までの全出血事象を表 2.7.4.2-30 に示す。第 21 日までの「重大な出血事象」の発現は、いずれの併合群でも認められなかった。第 21 日までの「重大ではないが臨床的に問題とな

る出血事象」の発現頻度は、リバーロキサバン 10／15 併合群で 9.1%（2/22 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 1.8%（1/55 例）、UFH／ワルファリン併合群で 0.0%（0/19 例）であった。第 21 日までの「軽微な出血」の発現頻度は、リバーロキサバン 10／15 併合群で 13.6%（3/22 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 12.7%（7/55 例）、UFH／ワルファリン併合群で 10.5%（2/19 例）であった。

表 2.7.4.2-30　第 21 日目までに発現した治験薬投与下での全出血事象（安全性解析対象集団）

出血事象 出血部位	リバーロキサバン10／15併合群 N=22（100%）	リバーロキサバン15／15併合群 N=55（100%）	リバーロキサバン全用量併合群 N=77（100%）	UFH／ワルファリン併合群 N=19（100%）
全出血事象	**4（ 18.2%）**	**8（ 14.5%）**	**12（ 15.6%）**	**2（ 10.5%）**
「重大な出血事象」	**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事象」	**2（ 9.1%）**	**1（ 1.8%）**	**3（ 3.9%）**	**0（ 0.0%）**
消化管（上部）	1（ 4.5%）	0（ 0.0%）	1（ 1.3%）	0（ 0.0%）
消化管（下部）	1（ 4.5%）	0（ 0.0%）	1（ 1.3%）	0（ 0.0%）
肉眼的血尿	0（ 0.0%）	1（ 1.8%）	1（ 1.3%）	0（ 0.0%）
軽微な出血	**3（ 13.6%）**	**7（ 12.7%）**	**10（ 13.0%）**	**2（ 10.5%）**
鼻	1（ 4.5%）	0（ 0.0%）	1（ 1.3%）	0（ 0.0%）
消化管（下部）	0（ 0.0%）	1（ 1.8%）	1（ 1.3%）	0（ 0.0%）
消化管（歯肉）	1（ 4.5%）	0（ 0.0%）	1（ 1.3%）	0（ 0.0%）
皮膚（注射部位以外）	0（ 0.0%）	6（ 10.9%）	6（ 7.8%）	2（ 10.5%）
眼内（ 結膜）	1（ 4.5%）	0（ 0.0%）	1（ 1.3%）	0（ 0.0%）

UFH：未分画ヘパリン
引用元：5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.3.1/234

一方、第 22 日から治験薬投与終了後 2 日目までの「重大な出血事象」の発現は、いずれの併合群でも認められなかった（表 2.7.4.2-31）。第 22 日から治験薬投与終了後 2 日目までの「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の発現頻度は、リバーロキサバン 10／15 併合群で 4.5%（1/22 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 5.5%（3/55 例）、UFH／ワルファリン併合群で 5.3%（1/19 例）であった。第 22 日から治験薬投与終了後 2 日目までの「軽微な出血」の発現頻度は、リバーロキサバン 10／15 併合群で 18.2%（4/22 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 23.6%（13/55 例）、UFH／ワルファリン併合群で 26.3%（5/19 例）であった。

表 2.7.4.2-31 第 21 日目以降に発現した治験薬投与下での全出血事象（安全性解析対象集団）

出血事象 出血部位	リバーロキサバン10／15併合群 N=22 (100%)	リバーロキサバン15／15併合群 N=55 (100%)	リバーロキサバン全用量併合群 N=77 (100%)	UFH／ワルファリン併合群 N=19 (100%)
全出血事象	**4 (18.2%)**	**15 (27.3%)**	**19 (24.7%)**	**6 (31.6%)**
「重大な出血事象」	**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事象」	**1 (4.5%)**	**3 (5.5%)**	**4 (5.2%)**	**1 (5.3%)**
消化管（下部）	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)
肉眼的血尿	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (1.3%)	1 (5.3%)
皮膚（注射部位以外）	1 (4.5%)	1 (1.8%)	2 (2.6%)	0 (0.0%)
軽微な出血	**4 (18.2%)**	**13 (23.6%)**	**17 (22.1%)**	**5 (26.3%)**
鼻	2 (9.1%)	4 (7.3%)	6 (7.8%)	1 (5.3%)
消化管（下部）	0 (0.0%)	3 (5.5%)	3 (3.9%)	0 (0.0%)
消化管（歯肉）	1 (4.5%)	2 (3.6%)	3 (3.9%)	1 (5.3%)
注射／採血部位	1 (4.5%)	1 (1.8%)	2 (2.6%)	0 (0.0%)
消化管（ 咽頭）	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)
皮膚（注射部位以外）	2 (9.1%)	6 (10.9%)	8 (10.4%)	4 (21.1%)
眼内（ 結膜）	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)

UFH：未分画ヘパリン
引用元：5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.3.1/238

2.7.4.2.1.4.2.4.11 治験薬投与終了後 3 日目から第 30 日までの出血事象

治験実施計画書では、無作為割り付け後に投与を受けなかった被験者又は治験薬の投与を中止した被験者は少なくとも予定投与期間の終了時（3、6 又は 12 ヵ月目）に来院するよう規定された。また治験薬投与期間の後には予定投与期間の長短にかかわらず 30 日間のフォローアップ期間を設定した。投与期間終了時又は治験薬の投与中止時では、治験責任（分担）医師の判断により他の抗凝固療法を行うことが認められた。

治験薬投与終了後 3 日目から第 30 日までに発現した出血事象を表 2.7.4.2-32 に示す。

治験薬投与終了後 3 日目から第 30 日までの出血事象は、リバーロキサバン 15／15 併合群では 5 例（35.7%、5/14 例）認められたが、リバーロキサバン 10／15 併合群及び UFH／ワルファリン併合群では認められなかった。

リバーロキサバン 15／15 併合群では、「重大な出血事象」が 1 例（7.1%、1/14 例）、軽微な出血事象が 2 例（14.3%、2/14 例）報告された。

表 2.7.4.2-32 フォローアップ期間中に発現した安全性評価項目の発現頻度
（フォローアップ期に入った ITT 解析対象集団）

出血事象 出血の詳細 出血部位	リバーロキサバン10／15併合群 N=5 (100%)	リバーロキサバン15／15併合群 N=14 (100%)	リバーロキサバン全用量併合群 N=19 (100%)	UFH／ワルファリン併合群 N=3 (100%)
全出血事象	**0 (0.0%)**	**5 (35.7%)**	**5 (26.3%)**	**0 (0.0%)**
「重大な出血事象」	**0 (0.0%)**	**1 (7.1%)**	**1 (5.3%)**	**0 (0.0%)**
2 g/dL以上のヘモグロビン量の低下を伴う出血	0 (0.0%)	1 (7.1%)	1 (5.3%)	0 (0.0%)
消化管（上部）	0 (0.0%)	1 (7.1%)	1 (5.3%)	0 (0.0%)
2単位以上の輸血（濃厚赤血球又は全血）が必要な出血	0 (0.0%)	1 (7.1%)	1 (5.3%)	0 (0.0%)
消化管（上部）	0 (0.0%)	1 (7.1%)	1 (5.3%)	0 (0.0%)
重要な臓器における出血	0 (0.0%)	1 (7.1%)	1 (5.3%)	0 (0.0%)
消化管（上部）	0 (0.0%)	1 (7.1%)	1 (5.3%)	0 (0.0%)
致死的な出血	0 (0.0%)	1 (7.1%)	1 (5.3%)	0 (0.0%)
消化管（上部）	0 (0.0%)	1 (7.1%)	1 (5.3%)	0 (0.0%)
臨床的に明らかな出血	0 (0.0%)	1 (7.1%)	1 (5.3%)	0 (0.0%)
消化管（上部）	0 (0.0%)	1 (7.1%)	1 (5.3%)	0 (0.0%)
軽微な出血	**0 (0.0%)**	**2 (14.3%)**	**2 (10.5%)**	**0 (0.0%)**
臨床的に明らかな出血	0 (0.0%)	2 (14.3%)	2 (10.5%)	0 (0.0%)
鼻	0 (0.0%)	1 (7.1%)	1 (5.3%)	0 (0.0%)
注射／採血部位	0 (0.0%)	1 (7.1%)	1 (5.3%)	0 (0.0%)

UFH：未分画ヘパリン
引用元：5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.3.1/151

2.7.4.2.1.4.2.4.12 複数回発現した出血事象

試験 14568 では、出血事象を発現した被験者のうち出血事象が 1 回だけ発現した被験者の割合は、リバーロキサバン 10／15 群で 42.9%（3/7 例）、リバーロキサバン 15／15 群で 0.0%（0/6 例）、UFH／ワルファリン群で 100.0%（4/4 例）であった。「重大な出血事象」は、いずれの投与群においても発現が認められなかった。「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」で 1 回だけ発現したものは、リバーロキサバン 10／15 群で 100.0%（2/2 例）、リバーロキサバン 15／15 群で 50.0%（1/2 例）、UFH／ワルファリン群で 100.0%（1/1 例）であった（表 2.7.4.2-33）。

試験 15960 では、出血事象を発現した被験者のうち出血事象が 1 回だけ発現した被験者の割合は、リバーロキサバン群で 45.5%（5/11 例）、UFH／ワルファリン群では 75.0%（3/4 例）であった。「重大な出血事象」は、いずれの投与群においても発現が認められなかった。「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」が 1 回だけ発現した被験者は、リバーロキサバン群で 100.0%（1/1 例）、UFH／ワルファリン群では発現が認められなかった。

全体的に、個別の試験で複数回発現した出血事象の結果は統合解析の結果と一致し、投与群間に重要な差は認められなかった（表 2.7.4.2-33）。

表 2.7.4.2-33 複数回発現した出血事象の評価に基づく 1 被験者あたりの治験薬投与下で発現した出血事象数（試験 14568、試験 15960 及び両試験の統合解析、安全性解析対象集団）

		被験者			1 被験者あたりの発現件数					
評価項目	投与群	合計	発現例 (a)	発現例 (b)	1	2	3	4	5	5 超
試験 14568										
重大な出血事象	リバーロキサバン 10／15 群	22	−	−	−	−	−	−	−	−
	リバーロキサバン 15／15 群	25	−	−	−	−	−	−	−	−
	リバーロキサバン全用量群	47	−	−	−	−	−	−	−	−
	UFH／ワルファリン群	12	−	−	−	−	−	−	−	−
重大ではないが臨床的に問題となる出血事象	リバーロキサバン 10／15 群	22	1	2 (100.0%)	2 (100.0%)	−	−	−	−	−
	リバーロキサバン 15／15 群	25	−	2 (100.0%)	1 (50.0%)	1 (50.0%)	−	−	−	−
	リバーロキサバン全用量群	47	1	4 (100.0%)	3 (75.0%)	1 (25.0%)	−	−	−	−
	UFH／ワルファリン群	12	−	1 (100.0%)	1 (100.0%)	−	−	−	−	−
全出血事象	リバーロキサバン 10／15 群	22	1	7 (100.0%)	3 (42.9%)	3 (42.9%)	1 (14.3%)	−	−	−
	リバーロキサバン 15／15 群	25	−	6 (100.0%)	−	3 (50.0%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)	−	−
	リバーロキサバン全用量群	47	1	13 (100.0%)	3 (23.1%)	6 (46.2%)	3 (23.1%)	1 (7.7%)	−	−
	UFH／ワルファリン群	12	−	4 (100.0%)	4 (100.0%)	−	−	−	−	−
試験 15960										
重大な出血事象	リバーロキサバン群	30	−	−	−	−	−	−	−	−
	UFH／ワルファリン群	7	−	−	−	−	−	−	−	−
重大ではないが臨床的に問題となる出血事象	リバーロキサバン群	30	−	1 (100.0%)	1 (100.0%)	−	−	−	−	−
	UFH／ワルファリン群	7	−	−	−	−	−	−	−	−
全出血事象	リバーロキサバン群	30	−	11 (100.0%)	5 (45.5%)	4 (36.4%)	1 (9.1%)	1 (9.1%)	−	−
	UFH／ワルファリン群	7	−	4 (100.0%)	3 (75.0%)	1 (25.0%)	−	−	−	−

表 2.7.4.2-33 複数回発現した出血事象の評価に基づく 1 被験者あたりの治験薬投与下で発現した出血事象数（試験 14568、試験 15960 及び両試験の統合解析、安全性解析対象集団）（続き）

		被験者			1 被験者あたりの発現件数					
評価項目	投与群	合計	発現例 (a)	発現例 (b)	1	2	3	4	5	5 超
統合解析										
重大な出血事象	リバーロキサバン 10／15 併合群	22	−	−	−	−	−	−	−	−
	リバーロキサバン 15／15 併合群	55	−	−	−	−	−	−	−	−
	リバーロキサバン 全用量併合群	77	−	−	−	−	−	−	−	−
	UFH／ワルファリン併合群	19	−	−	−	−	−	−	−	−
重大ではないが臨床的に問題となる出血事象	リバーロキサバン 10／15 併合群	22	1	2 (100.0%)	2 (100.0%)	−	−	−	−	−
	リバーロキサバン 15／15 併合群	55	−	3 (100.0%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	−	−	−	−
	リバーロキサバン 全用量併合群	77	1	5 (100.0%)	4 (80.0%)	1 (20.0%)	−	−	−	−
	UFH／ワルファリン併合群	19	−	1 (100.0%)	1 (100.0%)	−	−	−	−	−
全出血事象	リバーロキサバン 10／15 併合群	22	1	7 (100.0%)	3 (42.9%)	3 (42.9%)	1 (14.3%)	−	−	−
	リバーロキサバン 15／15 併合群	55	−	17 (100.0%)	5 (29.4%)	7 (41.2%)	3 (17.6%)	2 (11.8%)	−	−
	リバーロキサバン 全用量併合群	77	1	24 (100.0%)	8 (33.3%)	10 (41.7%)	4 (16.7%)	2 (8.3%)	−	−
	UFH／ワルファリン併合群	19	−	8 (100.0%)	7 (87.5%)	1 (12.5%)	−	−	−	−

UFH：未分画ヘパリン
a：初回の出血事象発現後に試験を中止した被験者数
b：初回の出血事象発現後も試験を継続した被験者数
出血事象は、同日に発現した事象も含めてすべての事象を含めて集計した。
割合は、出血事象を発現し、継続した被験者の合計数を元に算出した。
引用元： 5.3.5.1.20 PH-37602/Table 14.3.1/186、5.3.5.1.21 PH-36586/Table 14.3.1/186、5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.3.1/211

2.7.4.2.1.4.2.4.13 出血とプロトロンビン時間延長との関係

全体的に、個別の試験並びに統合解析におけるベースライン時及びピーク時の凝固検査プロトロンビン時間（Neoplastin®）（PTNeo）は、出血事象発現例、及び非発現例いずれにおいてもばらつきが大きく、その分布は両集団で大部分重なっていた（5.3.5.3.12 Integrated-J/Figure 14.3.4/2）。

PTNeo 測定の安全性解析対象集団の結果を 5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.3.4/1 及び Table 14.3.4/2 に示す。

出血事象発現例と非発現例で PTNeo（ピーク時間を秒で測定）に明らかな差は認められなかった。安全性解析対象集団全体で、ベースラインに比べた PTNeo のピーク値は出血事象発現例でも非発現例と同様な上昇が認められた。投与期間をとおした PTNeo の解析からは、時間経過（投与期間 1 年まで）に伴うリバーロキサバンの蓄積は認められなかった。また、リバーロキサバン 10mg 又は 15mg 1 日 2 回投与後、リバーロキサバン 15mg 1 日 1 回投与期間中の PTNeo 時間の結果は想定範囲内で、リバーロキサバンの PK プロファイル（ピーク及びトラフ）を反映したものであった。

2.7.4.2.1.4.2.4.14 出血関連有害事象

治験責任（分担）医師の評価による、治験薬投与下で発現した出血関連有害事象の発現頻度は、リバーロキサバン 10／15 併合群で 36.4%（8/22 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 30.9%（17/55 例）、UFH／ワルファリン併合群で 42.1%（8/19 例）であった（5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.3.1/41）。治験薬投与下で発現した出血関連有害事象で報告が最も多かったのは、皮下出血〔リバーロキサバン 10／15 併合群：13.6%（3/22 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群：14.5%（8/55 例）、UFH／ワルファリン併合群：26.3%（5/19 例）〕、鼻出血〔リバーロキサバン 10／15 併合群：13.6%（3/22 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群：7.3%（4/55 例）、UFH／ワルファリン併合群：5.3%（1/19 例）〕及び歯肉出血〔リバーロキサバン 10／15 併合群：9.1%（2/22 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群：3.6%（2/55 例）、UFH／ワルファリン併合群：5.3%（1/19 例）〕であった。その他、リバーロキサバン 10／15 併合群では、結膜出血、血便排泄、創傷出血、腫瘍出血及び皮膚出血が 1 例（4.5%、1/22 例）ずつ報告された。リバーロキサバン 15／15 併合群では、血便排泄（5.5%、3/55 例）、皮下血腫（3.6%、2/55 例）、創傷出血（3.6%、2/55 例）及び点状出血（3.6%、2/55 例）が 2 例以上報告された。UFH／ワルファリン併合群では創傷出血及び血尿が 1 例（5.3%、1/19 例）ずつ報告された。治験責任（分担）医師の報告による、出血関連の重篤な TEAE の発現頻度は、いずれの併合群においても認められなかった（5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.3.1/45）。治験責任（分担）医師の報告による治験薬の投与中止に至った出血関連有害事象は年齢が 65～75 歳の被験者で 2 例報告され、その内訳は、リバーロキサバン 10／15 併合群で 22.2%（2/9 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 0.0%（0/22 例）、UFH／ワルファリン併合群で 0.0%（0/5 例）であった（5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.3.1/82）。リバーロキサバン 10／15 併合群で治験薬の投与中止に至った出血関連有害事象の基本語は、血便排泄及び腫瘍出血が各 1 例（各 11.1%、1/9 例）であった。

試験 14568 及び試験 15960 との比較

全体的に、リバーロキサバン 10／15 併合群、リバーロキサバン 15／15 併合群及び UFH／ワルファリン併合群の比較において、治験薬投与下で発現した出血関連有害事象の発現頻度は各試験

と統合解析で同程度であった。治験責任（分担）医師の報告用語／基本語で分類した出血部位は、CIAC の判定による出血事象の解析結果と同様であった。

2.7.4.2.1.4.2.5　第Ⅱ相試験（試験 13238）

参照項目：5.3.5.2.1 A50672

本試験において「重大な出血事象」は認められなかった。治験薬投与下で発現した出血事象が認められたのは 3 例であった（5.3.5.2.1 A50672/Table 14.3.1/50）。

被験者 370150004 では、「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」（中等度の皮膚の出血事象、注射部位以外）及び「軽微な出血事象」（軽度の咽頭出血事象）が発現した。被験者 370150002 では、「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」（軽度の泌尿生殖器出血事象）及び被験者 370060001 では、「軽微な出血事象」（軽度の鼻出血事象）が発現した。詳細は 5.3.5.2.1 A50672/Table 14.3.2/6、Table 14.3.2/7 及び Listing 16.2.7/11 に示す。

2.7.4.2.1.4.2.6　第Ⅰ相試験

第Ⅰ相試験において、出血事象について分けて検討を行っていない。出血事象については 2.7.4.2.1.1.3 に他の有害事象と併せて検討を行った。

試験 15921、試験 12361 及び試験 16151 では、試験期間中、いずれの投与群においても出血又は肝臓関連有害事象の報告は認められなかった。

試験 15692 では、臨床的に重要な有害事象として 4 例（正常腎機能群 1 例、中等度腎障害群 3 例）に出血関連有害事象が認められた。正常腎機能群の 1 例では、リバーロキサバン 10mg 錠単独投与（1 期目）の投与 4 日後に血腫（出血関連有害事象）が認められた。中等度腎障害群の 3 例のうち 1 例ではリバーロキサバン 10mg 錠単独投与（1 期目）の第 1 日に喀血が発現し、1 例では 2 期目の第 6 日のエリスロマイシン最終投与 18 日後に右の耳たぶの皮膚病変が認められた。他の 1 例では血管穿刺部位出血（2 件）、注射部位出血、歯肉出血及び注入部位血管外漏出が認められた。これらの事象はいずれも軽度であり、リバーロキサバン及びエリスロマイシンとの関連が疑われると判定された皮膚病変、及びリバーロキサバンとおそらく関連ありと判定された歯肉出血以外は、治験責任（分担）医師によってリバーロキサバン及びエリスロマイシンとの因果関係は否定された。有害事象はいずれも試験期間中に消失した。軽度腎障害群に出血関連有害事象は認められなかった。肝臓関連の事象は、いずれの被験者群にも認められなかった（5.3.3.4.1 R-8735/Appendix 19）。

試験 15923 では月経過多（被験者番号：01011）及び歯肉出血（被験者番号：01015）の 2 件の有害事象が、臨床的に重要な有害事象として報告された（5.3.3.4.2 R-8743/Appendix 19）。

2.7.4.2.1.4.3　心血管事象

2.7.4.2.1.4.3.1　第Ⅲ相試験

CIAC により心血管事象（「急性冠症候群」、「虚血性脳卒中」、「一過性脳虚血発作」、「非中枢神経系塞栓症」及び「心血管死」）の判定が行われた。臨床的安全性の項においては、

特に明記しない限り心血管事象という用語は CIAC により判定された心血管事象を意味する。心血管事象の定義については 2.7.4.1.1.1.3.2 を参照。

2.7.4.2.1.4.3.1.1 試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE の統合解析

参照項目：5.3.5.3.7 PH-36746

試験 11702-DVT では、試験 11702-DVT のデータベース固定後（及び治験総括報告書完成後）に CIAC による心血管事象の追加判定が行われた。具体的には、CIAC は、死亡が初回の心血管事象に関連していないか（初回の心血管事象が死亡につながっていないか）を確かめるため、非致死的な心血管事象が発現し、その後死亡したすべての心血管死の検討を行った。その結果、該当被験者については当初の事象を致死的な事象とみなし、その事象発現日を心血管事象の分類（「投与中」又は「投与終了後」）に用いた。これらの CIAC の新たな判定結果を心血管事象の安全性評価に用いた。試験 11702-PE では、非致死的心血管事象と致死的心血管事象の関連性についての情報はデータベースに収集しており（データベース固定前）、試験 11702-DVT において心血管事象について事後的に追加判定を実施したのは、2 試験の心血管事象を同じように統合解析するためであった（5.3.5.3.7 PH-36746/Section 7.3.2 参照）。

統合解析において「投与中」及び「投与終了後」に発現した心血管事象の発現頻度について概要を表 2.7.4.2-34 に示す。「投与中」に発現した事象とは治験薬投与終了後 1 日目までに発現した事象とした。「投与終了後」に発現した事象とは治験薬投与終了後 2 日目から治験薬投与終了後 30 日目までに発現した事象と定義した。

「投与中」及び「投与終了後」における心血管事象の発現頻度は低かった。「投与中」の心血管事象の発現頻度は、リバーロキサバン群で 1.1%（47/4,130 例）、エノキサパリン／VKA 群で 1.2%（51/4,116 例）であった。「致死的又は非致死的急性冠症候群」（ST 上昇心筋梗塞、非 ST 上昇心筋梗塞及び不安定狭心症）の発現頻度は、リバーロキサバン群で 0.5%（21/4,130 例）、エノキサパリン／VKA 群で 0.6%（23/4,116 例）であった。「致死的又は非致死的脳血管事象」（虚血性脳卒中及び一過性脳虚血発作）の発現頻度は、リバーロキサバン群で 0.4%（16/4,130 例）、エノキサパリン／VKA 群で 0.6%（23/4,116 例）であった。リバーロキサバン群では「虚血性脳卒中」が 13 例、「一過性脳虚血発作」が 3 例発現し、エノキサパリン／VKA 群では、「虚血性脳卒中」が 11 例、「一過性脳虚血発作」が 11 例発現したのに加え、「虚血性脳卒中」ではリスト化されず「死亡」とされただけの「虚血性脳卒中による死亡」が 1 例あった。その他の「心血管死」（「その他の血管系事象」、「心不全」又は「その他の心臓死」）の発現頻度は、リバーロキサバン群で 0.1%未満（4/4,130 例）、エノキサパリン／VKA 群で 0.1%未満（1/4,116 例）であった。これらの被験者に関する叙述の詳細はそれぞれの治験総括報告書（5.3.5.1.1 MRR-00292/ Section 15 及び 5.3.5.1.2 A53042/Section 15）参照。

「投与終了後」の心血管事象の発現頻度は、リバーロキサバン群で 0.3%（10/3,628 例）、エノキサパリン／VKA 群で 0.2%（7/3,607 例）であった。「致死的又は非致死的急性冠症候群」（ST 上昇心筋梗塞、非 ST 上昇心筋梗塞及び不安定狭心症）の発現頻度は、リバーロキサバン群で 0.1%（4/3,628 例）、エノキサパリン／VKA 群で 0.1%未満（2/3,607 例）であった。「致死的又は非致死的脳血管事象」（虚血性脳卒中及び一過性脳虚血発作）の発現頻度は、リバーロキサバン群で 0.1%未満（2/3,628 例）、エノキサパリン／VKA 群で 0.1%未満（3/3,607 例）であった。その他の「心血管死」（「その他の血管系事象）、「心不全」）の発現頻度は、リバーロキサバン群で 0.1%未満（4/3,628 例）、エノキサパリン／VKA 群で 0.1%未満（1/3,607 例）であった。これらの被験者に関する叙述の詳細はそれぞれの治験総括報告書（5.3.5.1.1 MRR-00292/Section 15 及び 5.3.5.1.2 A53042/Section 15）を参照。

PE は試験の有効性評価項目と規定されているため、原則として有効性評価項目に分類された。しかし実際には、PE は心血管事象であることから、心血管事象評価の第二段階では、上述の事前に規定した心血管事象に PE 関連死を心血管事象として分類し評価した。「投与中」及び「投与終了後」に発現した、PE 関連死を含む心血管事象の発現頻度は 5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.3/240 及び Table 14.3/241 に示す。PE 関連死を含めた場合、発現頻度はわずかに高くなったが、全体的に低い発現頻度であった。統合解析における、両投与群（リバーロキサバン群とエノキサパリン／VKA 群）の PE 関連死を含む心血管事象発現頻度は、「投与中」及び「投与終了後」共に同程度であった。

表 2.7.4.2-34 「投与中」及び「投与終了後」における心血管事象の発現頻度（試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析、安全性解析対象集団）

評価項目／構成要素	リバーロキサバン (N=4130) n (%)	エノキサパリン／VKA (N=4116) n (%)
「投与中」に発現した事象		
全心血管事象	47 (1.1%)	51 (1.2%)
- 全虚血性脳卒中（判定に基づく死亡原因又は血管系事象として）及び一過性脳虚血発作	16 (0.4%)	23 (0.6%)
- 全心筋梗塞（判定に基づく死亡原因又は STEMI、NSTEMI として）及び UA	21 (0.5%)	23 (0.6%)
- 心血管死	9 (0.2%)	4 (<0.1%)
心筋梗塞	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
虚血性脳卒中	3 (<0.1%)	2 (<0.1%)
心不全	2 (<0.1%)	0
その他の血管系事象	2 (<0.1%)	0
その他の心臓死	0	1 (<0.1%)
- STEMI [a]	5 (0.1%)	2 (<0.1%)
- NSTEMI	6 (0.1%)	11 (0.3%)
- UA	10 (0.2%)	10 (0.2%)
- 一過性脳虚血発作	3 (<0.1%)	11 (0.3%)
- 虚血性脳卒中 [b]	13 (0.3%)	11 (0.3%)
- 非中枢神経系塞栓症	7 (0.2%)	5 (0.1%)
「投与終了後」に発現した事象	(N=3628)	(N=3607)
全心血管事象	10 (0.3%)	7 (0.2%)
- 全虚血性脳卒中（判定に基づく死亡原因又は血管系事象として）及び一過性脳虚血発作	2 (<0.1%)	3 (<0.1%)
- 全心筋梗塞（判定に基づく死亡原因又は STEMI、NSTEMI として）及び UA	4 (0.1%)	2 (<0.1%)
- 心血管死	4 (0.1%)	3 (<0.1%)
虚血性脳卒中	0	2 (<0.1%)
心不全	2 (<0.1%)	0
その他の血管系事象	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
- STEMI	1 (<0.1%)	0
- NSTEMI	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
- UA	2 (<0.1%)	0
- 虚血性脳卒中	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)
- 非中枢神経系塞栓症	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)

(N) STEMI：（非）ST 部分上昇心筋梗塞、UA：不安定狭心症、VKA：ビタミン K 拮抗薬
血管系事象の定義：急性冠症候群、虚血性脳卒中、一過性脳虚血発作、非中枢神経系塞栓症及び心血管死
「投与中」に発現した事象とは治験薬投与終了後 1 日目までに発現した事象とした。「投与終了後」に発現した事象とは治験薬投与終了後 2 日目から 30 日目までに発現した事象とした。CIAC は血管系事象が疑われる全被験者についてその事象を事前に規定した選択肢に基づき分類した。CIAC 判定による致死的な事象については事象発現のみを集計した。
試験 11702-DVT の 2 例（リバーロキサバン群 1 例、エノキサパリン／VKA 群 1 例）は、後に CIAC の再判定を受け、「投与中」の心血管事象の発現と判定された（データベース固定及び治験総括報告書作成後）。両被験者の心血管事象（心血管死）は、試験 11702-DVT では「投与終了後」とされたが、統合解析では「投与中」の事象とされた。
a：STEMI について：リバーロキサバン 5 例中 2 例、エノキサパリン／VKA 2 例中 1 例が致死的で、これらは上記の「心血管死－心筋梗塞」にも集計されている。
b：虚血性脳卒中について：リバーロキサバン 13 例中 3 例、エノキサパリン／VKA 11 例中 1 例が致死的で、これらは上記の「心血管死－虚血性脳卒中」にも集計されている。
引用元： 5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.3.1/237 及び Table 14.3.1/238

試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE との比較

統合解析及び個別試験における心血管事象の発現頻度は「投与中」及び「投与終了後」共に低く、この患者集団で想定されるものであった。「心血管死」については試験 11702-DVT と試験 11702-PE の結果は異なった。試験 11702-DVT では「心血管死」が「投与中」に 1 例（リバーロキサバン群）、「投与終了後」に 5 例（リバーロキサバン群：1 例、エノキサパリン／VKA 群：4 例）認められた。一方、試験 11702-PE の「心血管死」は、「投与中」に 10 例（7 例、3 例）、「投与終了後」に 4 例（4 例、0 例）認められた。個々の事象の医学的検討から、認められた心血管死は、この患者集団において発現が想定される事象であることが示唆された。全心血管事象の発現頻度及び個々の心血管事象の発現頻度の比較では、発現数が少ないため解釈は慎重に行う必要がある。試験 11702-PE の投与群間の差の原因は不明であるが、この傾向は試験 11702-DVT や他の試験では認められなかった。更に、統合解析の結果では投与群間の差は認められていない。これらの試験結果から、「急性冠症候群」（「ST 上昇心筋梗塞」、「非 ST 上昇心筋梗塞」又は「不安定狭心症」）、「脳血管事象」（「虚血性脳卒中」又は「一過性脳虚血発作」）、「心血管死」又は「非中枢神経系塞栓症」の発現頻度に関して、「投与中」又は「投与終了後」のリバーロキサバン群の発現頻度はエノキサパリン／VKA 群と比べて高い結果ではなかった。詳細は 5.3.5.1.1 MRR-00292/Section 15 に示す。

2.7.4.2.1.4.3.1.2 試験 11899

参照項目：5.3.5.1.3 MRR-00273

「投与中」及び「投与終了後」に発現した心血管事象の頻度についての概要を表 2.7.4.2-35 に示す。「投与中」に発現した事象とは治験薬投与終了後 1 日目までに発現した事象とした。一方、「投与終了後」に発現した事象とは治験薬投与終了後 2 日目以降に発現した事象とした。

発現頻度の検討から「投与中」及び「投与終了後」における心血管事象の発現頻度が低いことが示された。「投与中」の心血管事象の発現は、リバーロキサバン群で 3/598 例（0.5%）、プラセボ群で 4/590 例（0.7%）であった。「投与終了後」の発現は、リバーロキサバン群で 2/598 例（0.3%）、プラセボ群で 0/590 例（0.0%）であった。「心血管死」はいずれも認められなかった。

「投与中」の不安定狭心症の発現は、リバーロキサバン群で 3 例、プラセボ群で 1 例であった。プラセボ群の残る 3 例は、「虚血性脳卒中」、「非中枢神経系塞栓症」及び「一過性脳虚血発作」が各 1 例であった。

試験 11899 では、「投与少量後」に心血管事象がリバーロキサバン群で 2 例に発現した。80 歳の男性（被験者 120115003）では ST 部分上昇心筋梗塞が治験薬投与終了後 3 日目に発現、また、73 歳の男性（被験者 160294006）では「一過性脳虚血発作」が治験薬投与中止後 28 日目に発現した。AE の複数発現が被験者 160294006 で報告された。てんかん発作が投与期間中の第 38 日に発現し、「一過性脳虚血発作」が 151 日目に発現、別のてんかん発作（後日、「一過性脳虚血発作」と判定された）が治験薬投与中止後 28 日目に発現した（5.3.5.1.3 MRR-00273/Section 15 参照）。

試験結果から「急性冠症候群」（「ST 上昇心筋梗塞」、「非 ST 上昇心筋梗塞」、「不安定狭心症」）、脳血管事象（「虚血性脳卒中」又は「一過性脳虚血発作」）、「心血管死」又は「非中枢神経系塞栓症、左膝窩動脈閉塞症」については、「投与中」又は「投与終了後」のリバーロキサバン群の発現頻度はプラセボ群と比べて高い結果ではなかった。

表 2.7.4.2-35 心血管事象の「投与中」及び「投与終了後」の発現頻度（試験 11899、安全性解析対象集団）

エンドポイント／構成要素	リバーロキサバン 20mg 1日1回 (N=598) n (%)	プラセボ (N=590) n (%)
「投与中」に発現した事象		
全心血管事象	3 (0.5%)	4 (0.7%)
心血管死	0 (0.0%)	0 (0.0%)
虚血性脳卒中	0 (0.0%)	1 (0.2%)
非中枢神経系塞栓症、左膝窩動脈閉塞症	0 (0.0%)	1 (0.2%)
TIA	0 (0.0%)	1 (0.2%)
UA	3 (0.5%)	1 (0.2%)
「投与終了後」に発現した事象		
全心血管事象	2 (0.3%)	0 (0.0%)
心血管死	0 (0.0%)	0 (0.0%)
STEMI	1 (0.2%)	0 (0.0%)
UA	1 (0.2%)	0 (0.0%)

TIA：一過性脳虚血発作、UA：不安定狭心症、STEMI：ST 部分上昇心筋梗塞
「投与中」に発現した事象とは治験薬投与終了後 1 日目までに発現した事象とした。「投与終了後」に発現した事象とは治験薬投与終了後 2 日目以降に発現した事象とした。
引用元：5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.3.1/105 及び Table 14.3.1/106

治験薬投与終了後 31 日以上経過して発現した心血管事象はなかった。心血管事象が発現した被験者に関する叙述は 5.3.5.1.3 MRR-00273/Section 15 に示す。

2.7.4.2.1.4.3.1.3 試験 14568 及び試験 15960 の統合解析（国内統合解析）

参照項目：5.3.5.3.12 Integrated-J

統合解析において「投与中」及び「投与終了後」に発現した心血管事象の発現頻度についての概要を表 2.7.4.2-36 に示す。「投与中」に発現した事象とは治験薬投与終了後 1 日目までに発現した事象とした。「投与終了後」に発現した事象とは治験薬投与終了後 2 日目から治験薬投与終了後 30 日目までに発現した事象と定義した。

いずれの投与群においても、「投与中」に心血管事象の発現は認められなかった。「投与終了後」における心血管事象の発現は、リバーロキサバン 15／15 併合群でのみ 2 例（4.4%、2/45 例）認められ、その内訳は、虚血性脳卒中及び心不全が各 1 例（2.2%、1/45 例）であった。これらの被験者に関する叙述の詳細はそれぞれの治験総括報告書（5.3.5.1.20 PH-37602/ Section 15、5.3.5.1.21 PH-37586/Section 15）参照。

表 2.7.4.2-36 「投与中」及び「投与終了後」における心血管事象の発現頻度（試験 14568 と試験 15960 の統合解析、安全性解析対象集団）

評価項目／構成要素	リバーロキサバン 10／15 併合群 (N＝14) n(%)	リバーロキサバン 15／15 併合群(N＝45) n(%)	リバーロキサバン全用量併合群 (N＝59) n (%)	UFH／ワルファリン併合群 (N＝19) n (%)
「投与中」に発現した事象				
全心血管事象	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
「投与終了後」に発現した事象				
全心血管事象	0 (0.0%)	2 (4.4%)	2 (3.4%)	0 (0.0%)
- 全虚血性脳卒中（判定に基づく死亡原因又は血管系事象として）及び一過性脳虚血発作	0 (0.0%)	1 (2.2%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)
- 虚血性脳卒中	0 (0.0%)	1 (2.2%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)
- 心血管死	0 (0.0%)	1 (2.2%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)
心不全	0 (0.0%)	1 (2.2%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)

心血管系事象の定義：急性冠症候群、虚血性脳卒中、一過性脳虚血発作、非中枢神経系塞栓症及び心血管死
「投与中」に発現した事象とは治験薬投与終了後 1 日目までに発現した事象とした。「投与終了後」に発現した事象とは治験薬投与終了後 2 日目から 30 日目までに発現した事象とした。CIAC は血管系事象が疑われる全被験者についてその事象を事前に規定した選択肢に基づき分類した。CIAC 判定による致死的な事象については事象発現のみを集計した。
引用元： 5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.3.1/198、Table 14.3.1/200

試験 14568 及び試験 15960 との比較

統合解析及び個別試験における心血管事象は、「投与中」には認められなかった（5.3.5.1.20 PH-37602/Table 14.3.1/174、5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.3.1/174）。「投与終了後」の心血管事象の発現は、試験 14568 及び試験 15960 で各 1 例報告された（5.3.5.1.20 PH-37602/Table 14.3.1/176、5.3.5.1.21 PH-37586/Table 14.3.1/176）。試験 14568 では、リバーロキサバン 15／15 群で「虚血性脳卒中」が 1 例（4.8%、1/21 例）報告されたが、リバーロキサバン 10／15 群及び UFH／ワルファリン群では心血管事象の発現は認められなかった。一方、試験 15960 では、リバーロキサバン群で心血管死（心不全）が 1 例（4.2%、1/24 例）認められた。個々の事象の医学的検討から、認められた心血管死は、この患者集団において発現が想定される事象であることが示唆された。全心血管事象の発現頻度及び個々の心血管事象の発現頻度の比較では、発現数が少ないため解釈は慎重に行う必要がある。

2.7.4.2.1.4.3.2 第Ⅱ相試験（試験 13238）

参照項目：5.3.5.2.1 A50672

CIAC により心血管事象が 1 例（被験者 370060010）報告された。被験者 370060010 は 59 歳の黒人男性で、多発性脳梗塞による認知症であった。被験者は自宅で死亡し、剖検は行われなかった。死亡は治験薬投与終了後 32 日目であった。治験責任（分担）医師は死因を「自然死」と判定したが、CIAC は主要死亡原因を「虚血性脳卒中」と判定した。詳細は 5.3.5.2.1 A50672/Section 10.4.2 を参照。CIAC により安全性の評価項目として判定されたのは、この心血管事象のみであった（5.3.5.2.1 A50672/Table 14.3.1/46）。

2.7.4.2.1.4.3.3 第Ⅰ相試験

第Ⅰ相試験において、心血管事象について分けて検討を行っていない。心血管事象については2.7.4.2.1.1.3に他の有害事象と合わせて検討を行った。

2.7.4.2.1.4.4 肝臓安全性

2.7.4.2.1.4.4.1 第Ⅲ相試験

2.7.4.2.1.4.4.1.1 試験11702-DVT及び試験11702-PEの統合解析

参照項目：5.3.5.3.7 PH-36746

CIACにより肝臓事象関連死と判定されたものは、「虚血性肝炎」が1例（リバーロキサバン群）、肝不全（エノキサパリン／VKA群）が1例であった（5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.3.1/20）。

肝臓関連有害事象（肝臓障害SMQ事象）の全体の発現頻度は、リバーロキサバン群は6.8%、エノキサパリン／VKA群は11.2%であった（5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.3.1/46）。器官別大分類では「臨床検査」の発現頻度が高く（リバーロキサバン群4.4%、エノキサパリン／VKA群8.8%）、次いで「肝胆道系障害」であった（2.2%、2.5%）。

比較的高頻度にみられた肝臓関連有害事象（基本語）は、ALT増加、AST増加、INR増加、肝機能検査異常及び脂肪肝であった。

重篤な肝臓関連有害事象は、リバーロキサバン群で0.9%、エノキサパリン／VKA群で1.5%であった。器官別大分類では「臨床検査」の発現頻度が高く（リバーロキサバン群：0.6%、エノキサパリン／VKA群：1.1%）、次いで「肝胆道系障害」（いずれも0.2%）であった（5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.3.1/47）。

治験薬の投与中止に至った肝臓関連有害事象の発現頻度は、リバーロキサバン群で0.4%、エノキサパリン／VKA群で0.3%であった。投与群間で臨床的に意味のある差は認められず、リバーロキサバン群において肝臓関連有害事象の発現頻度が高い傾向は特に認められなかった（5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.3.1/48）。

個々の試験の詳細は、試験11702-DVTは2.7.6.1.2.3.9に試験11702-PEは2.7.6.2.2.3.9に示す。

<u>HEACによる評価</u>

HEACのレビューのために送付されたのは、試験11702-DVTでは20例（リバーロキサバン群：8例、エノキサパリン／VKA群：12例）、試験11702-PEではで36例（リバーロキサバン群：19例、エノキサパリン／VKA群：17例）であった。詳細は、試験11702-DVTは2.7.6.1.2.3.9.3に、試験11702-PEは2.7.6.2.2.3.9.3に示す。

2.7.4.2.1.4.4.1.2 試験11899

参照項目：5.3.5.1.3 MRR-00273

肝移植又はHEAC判定により治験薬と関連する肝臓事象関連死とされたものはなかった。

「肝臓に関連する凝固および出血障害」のサブ SMQ を除外した後の肝障害有害事象の発現頻度の要約を初回承認時 CTD 5.3.5.3.2 R-8569/Appendix 1.1/Table 3.2-4 に示す。プラセボ群に比べリバーロキサバン群の発現頻度が数字上高いものの、同程度であった。重篤な肝障害有害事象の投与群間差（絶対値）の最大は 0.50%（95%信頼区間：－0.23、1.23）であった。なお、両投与群共に各区分の例数は少なく、投与群間差は最大でも 3 例であった。このプラセボ対照試験では、SMQ の全結果（初回承認時 CTD 5.3.5.3.2 R-8569/Appendix 1.1/Table 3.2-3）は、肝臓関連の凝固と出血障害のサブ SMQ〔INR 増加（リバーロキサバン群）の報告が 1 例あったのみ〕を除外したサブ SMQ の結果と非常によく似た結果であった。

肝臓関連臨床検査、徴候及び症状のサブ SMQ に基づき肝臓関連臨床検査値異常（ALT 増加など）を更に除外した場合、両投与群の結果に差はなく、ベースライン後の事象発現例がリバーロキサバン群で 3 例（0.50%）、プラセボ群で 1 例（0.17%）認められたのみであった。重篤な事象はリバーロキサバン群で認められた「肝の新生物」1 例のみであった（初回承認時 CTD 5.3.5.3.2 R-8569/Appendix 1.1/Table 3.2-5 、 Appendix 3.2.2/Table ISLS2.06.04 及び Table ISLS2.04.04）。

ベースライン後の発現事象で最も発現頻度が高かったのは、臨床検査の器官別大分類であった。そのうち報告頻度が高い基本語は、ALT 増加〔リバーロキサバン群：2 例（0.3%）、プラセボ群：4 例（0.7%）〕、AST 増加〔4 例（0.7%）、3 例（0.5%）〕、肝酵素増加〔3 例（0.5%）、0 例(0.0%)〕及び肝機能検査異常〔4 例（0.7%）、3 例（0.5%）〕であった（初回承認時 CTD 5.3.5.3.2 R-8569/Appendix 3.2.2/Table ISLS2.02.02）。

ベースライン後の重篤な肝障害有害事象の発現頻度は、リバーロキサバン群で 0.7%（4/598 例）、プラセボ群で 0.2%（1/590 例）であった（初回承認時 CTD 5.3.5.3.2 R-8569/Appendix 3.2.2/Table ISLS2.02.04）。この差はリバーロキサバン群で肝機能検査（ALT、AST、肝酵素）の発現頻度が高かったことと、「肝の新生物」1 例によるものであった。サブ SMQ「肝臓に関連する凝固および出血障害」、「肝臓関連臨床検査、徴候および症状」を除外した場合、ベースライン後の重篤な肝障害有害事象の発現頻度はリバーロキサバン群で 0.2%（1/598 例）、プラセボ群で 0%（0/590 例）であった（初回承認時 CTD 5.3.5.3.2 R-8569/Appendix 3.2.2/Table ISLS2.05.04）。

治験薬の投与中止に至った肝臓関連臨床検査値の有害事象（ALT 増加、AST 増加、肝酵素増加又は肝機能検査異常）の発現頻度は、リバーロキサバン群で 0.5%（3/598 例）、プラセボ群で 0.2%（1/590 例）であった（初回承認時 CTD 5.3.5.3.2 R-8569/Appendix 3.2.2/Table ISLS2.02.07）。

致死的イベント発現を伴う肝障害有害事象は認められなかった（初回承認時 CTD 5.3.5.3.2 R-8569/Appendix 3.2.2/Table ISLS2.08.04）。

肝事象発現例の評価：

HEAC の基準に合致し、肝細胞性の障害を伴う「基準値上限の 8 倍を超える ALT 増加」がリバーロキサバン群の 1 例（被験者 440075001）認められた。HEAC 基準を満たす被験者はいずれの投与群でもこの他には認められなかった。

被験者 440075001 で第 92 日に発現した肝事象が「基準値上限の 8 倍を超える ALT 増加」の基準に合致し、第 110 日に治験薬の投与を中止した（初回承認時 CTD 5.3.5.3.2 R-8569/Appendix 1.1/Section 3.2.8）。ALT の最高値は第 92 日の 584U/L（基準値上限の 13 倍）でその後回復した。HEAC の 3 委員中 2 人が、事象と治験薬に「因果関係のある可能性が高い」と判断した。残

る 1 人は、「因果関係のある可能性がある」と判断した。3 委員中 2 人が他の病因は確認できない（1 人の評価では検討すべき要因としてアロプリノールがあげられたが）としたが、1 人の評価では他の病因が特定された（アルコール消費及び A 型肝炎 IgG 陽性）（5.3.5.1.3 MRR-00237/Section 15 及び初回承認時 CTD 5.3.5.3.2 R-8569/Section 2.4.2 参照）。

肝臓安全性の要約：

全体的に肝機能検査異常に関連した致死的イベント発現は認められなかった。事前に規定した異常である、「基準値上限の 3 倍を超える ALT と基準値上限の 2 倍を超える総ビリルビンの合併」は認められなかった。観察された ALT 異常（基準値上限の 3 倍超）（リバーロキサバン群：1.9%、プラセボ群：0.5%）は一過性で、治験薬の投与継続中若しくは中止後、改善又は正常化した。リバーロキサバン群で認められた肝機能検査異常は無症候性であった。肝障害に分類された AE の報告に関しては、投与群間の差は小さかった。大部分の差は臨床検査値異常に関係するものであった。本試験では肝臓安全性上の徴候は認められなかった。

2.7.4.2.1.4.4.1.3 試験 14568 及び試験 15960 の統合解析（国内統合解析）

参照項目：5.3.5.3.12 Integrated-J

CIAC により肝臓事象関連死と判定されたものは、試験 14568 及び試験 15960 において認められなかった（5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.3.2/1）。

肝臓関連有害事象（肝臓障害 SMQ 事象）の全体の発現頻度は、リバーロキサバン 10／15 併合群は 9.1%（2/22 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群は 16.4%（9/55 例）、UFH／ワルファリン併合群は 21.1%（4/19 例）であった（5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.3.1/65）。器官別大分類では「臨床検査」の発現頻度が高く〔リバーロキサバン 10／15 併合群：4.5%（1/22 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群：10.9%（6/55 例）、UFH／ワルファリン併合群：15.8%（3/19 例）〕、次いで「肝胆道系障害」であった〔リバーロキサバン 10／15 併合群：4.5%（1/22 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群：3.6%（2/55 例）、UFH／ワルファリン併合群：5.3%（1/19 例）〕。

比較的高頻度にみられた肝臓関連有害事象（基本語）は、肝機能検査異常、ALT 増加、AST 増加及び血中アルカリホスファターゼ増加であった。

重篤な肝臓関連有害事象は、試験 14568 及び試験 15960 において認められなかった（5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.3.2/2）。

治験薬の投与中止に至った肝臓関連有害事象の発現頻度は、リバーロキサバン 10／15 併合群では「肝機能検査異常」が 1 例（4.5%、1/22 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群では「肝機能異常」が 2 例（3.6%、2/55 例）、UFH／ワルファリン併合群で「活性化部分トロンボプラスチン時間延長」が 1 例（5.3%、1/19 例）であった（5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.3.1/69）。投与群間で臨床的に意味のある差は認められず、リバーロキサバン群において肝臓関連有害事象の発現頻度が高い傾向は特に認められなかった。

個々の試験の詳細は、試験 14568 は 2.7.6.4.2.3.9.3 に試験 15960 は 2.7.6.5.2.3.9.3 に示す。

2.7.4.2.1.4.4.2 第Ⅱ相試験（試験 13238）

参照項目：5.3.5.2.1 A50672

肝移植又は HEAC 判定により治験薬と関連する肝臓事象関連死とされたものはなかった。

被験者 370150010、34 歳黒人男性で唯一の肝臓関連有害事象（高度のリファンピシン誘発性肝炎）が発現した。この事象は治験薬の投与中止に至った重篤な AE であった（5.3.5.2.1 A50672/Table 14.3.1/36、Table 14.3.1/37、Table 14.3.1/38、Table 14.3.1/40 及び Table 14.3.2/8）。詳細は 5.3.5.2.1 A50672/Section 10.4.2 参照。

この被験者に関する叙述は 5.3.5.2.1 A50672/Section 15 に示す。

2.7.4.2.1.4.4.3 第Ⅰ相試験

第Ⅰ相試験において、肝臓の安全性について分けて検討を行っていない。肝臓の安全性については2.7.4.2.1.1.3 に他の有害事象と合わせて検討を行った。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.5.1 第Ⅲ相試験

2.7.4.2.1.5.1.1 試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE の統合解析

参照項目：5.3.5.3.7 PH-36746

試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE の器官別大分類別 TEAE を表 2.7.4.2-37 に示す。詳細は、2.7.4.2.1.1.1.1 参照。器官別大分類において、リバーロキサバン群がエノキサパリン／VKA 群よりも１％以上高かったのは、「胃腸障害」（リバーロキサバン群：26.0%、エノキサパリン／VKA 群：23.2%）、「神経系障害」（14.7%、12.7%）及び「生殖系および乳房障害」（7.1%、4.9%）であった。

「胃腸障害」のうちリバーロキサバン群がエノキサパリン／VKA 群よりも 0.3%以上高かったのは、腹痛（リバーロキサバン群：1.7%、エノキサパリン／VKA 群：1.3%）、上腹部痛（1.7%、1.2%）、便秘（4.5%、4.2%）、下痢（4.3%、4.0%）、胃腸出血（0.4%、0.1%）、食道炎（0.4%、0.1%）、痔出血（1.0%、0.5%）、直腸出血（2.2%、1.4%）であった。これらの有害事象のうち、非出血関連有害事象である腹痛、上腹部痛、便秘、下痢及び食道炎についての重篤な TEAE、治験薬の投与中止に至った AE の発現頻度は、いずれの投与群も 0.1%未満（4 例以下）と低かった。「神経系障害」のうちリバーロキサバン群がエノキサパリン／VKA 群よりも 0.3%以上高かったのは、頭痛（6.9%、5.9%）であった。頭痛は、重篤な TEAE として報告されたものがリバーロキサバン群で 3 例（＜0.1%）、エノキサパリン／VKA 群で 5 例（0.1%）であり、治験薬の投与中止に至った AE はリバーロキサバン群で 8 例（0.2%）、エノキサパリン／VKA 群で 3 例（＜0.1%）であった。「生殖系および乳房障害」のうちリバーロキサバン群がエノキサパリン／VKA 群よりも 0.3%以上高かったのは、月経過多（3.0%、1.6%）及び膣出血（1.3%、0.6%）であった。

また本臨床プログラムにおいて注目する事象である出血関連有害事象を含む出血事象については 2.7.4.2.1.4.2.1 に、心血管事象は 2.7.4.2.1.4.3.1.1 に、肝臓安全性は 2.7.4.2.1.4.4.1.1 に示す。

表 2.7.4.2-37 TEAE の発現頻度（試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析、安全性解析対象集団）

器官別大分類	リバーロキサバン N=4130 (100%)	エノキサパリン／VKA N=4116 (100%)
血液およびリンパ系障害	142 (3.4%)	123 (3.0%)
心臓障害	260 (6.3%)	244 (5.9%)
先天性、家族性および遺伝性障害	47 (1.1%)	35 (0.9%)
耳および迷路障害	94 (2.3%)	89 (2.2%)
内分泌障害	25 (0.6%)	33 (0.8%)
眼障害	138 (3.3%)	134 (3.3%)
胃腸障害	1073 (26.0%)	955 (23.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	700 (16.9%)	658 (16.0%)
肝胆道系障害	113 (2.7%)	124 (3.0%)
免疫系障害	56 (1.4%)	38 (0.9%)
感染症および寄生虫症	1097 (26.6%)	1098 (26.7%)
傷害、中毒および処置合併症	457 (11.1%)	541 (13.1%)
臨床検査	314 (7.6%)	495 (12.0%)
代謝および栄養障害	274 (6.6%)	297 (7.2%)
筋骨格系および結合組織障害	783 (19.0%)	775 (18.8%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	182 (4.4%)	173 (4.2%)
神経系障害	608 (14.7%)	522 (12.7%)
妊娠、産褥および周産期の状態	5 (0.1%)	9 (0.2%)
精神障害	291 (7.0%)	272 (6.6%)
腎および尿路障害	220 (5.3%)	247 (6.0%)
生殖系および乳房障害	293 (7.1%)	201 (4.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	889 (21.5%)	852 (20.7%)
皮膚および皮下組織障害	461 (11.2%)	427 (10.4%)
社会環境	4 (<0.1%)	3 (<0.1%)
外科および内科処置	17 (0.4%)	15 (0.4%)
血管障害	389 (9.4%)	475 (11.5%)

VKA:ビタミン K 拮抗薬
治験薬投与下で発現した AE とは、初回投与から治験薬投与終了後 2 日目までに発現した AE と規定した。
引用元： 5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.3.1/26

2.7.4.2.1.5.1.2 試験 11899

参照項目：5.3.5.1.3 MRR-00273

試験 11899 のの器官別大分類別 TEAE を表 2.7.4.2-38 に示す。詳細は、2.7.4.2.1.1.1.2 参照。器官別大分類において、リバーロキサバン群がプラセボ群よりも 2%以上高かったものは、「胃腸障害」（リバーロキサバン群：14.7%、プラセボ群：8.1%）及び「筋骨格系および結合組織障害」（18.4%、15.6%）であった。

また本臨床プログラムにおいて注目すべき事象である出血関連有害事象を含む出血事象については 2.7.4.2.1.4.2.2 に、心血管事象は 2.7.4.2.1.4.3.1.2 に、肝臓安全性は 2.7.4.2.1.4.4.1.2 に示す。

表 2.7.4.2-38 TEAE の発現頻度（試験 11899、安全性解析対象集団）

器官別大分類	リバーロキサバン N＝598 (100%)	プラセボ N＝590 (100%)
全事象	335 (56.0%)	325 (55.1%)
血液およびリンパ系障害	5 (0.8%)	2 (0.3%)
心臓障害	21 (3.5%)	11 (1.9%)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.2%)	2 (0.3%)
耳および迷路障害	6 (1.0%)	6 (1.0%)
内分泌障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)
眼障害	15 (2.5%)	6 (1.0%)
胃腸障害	88 (14.7%)	48 (8.1%)
一般・全身障害および投与局所様態	59 (9.9%)	51 (8.6%)
肝胆道系障害	4 (0.7%)	4 (0.7%)
免疫系障害	8 (1.3%)	3 (0.5%)
感染症および寄生虫症	106 (17.7%)	111 (18.8%)
傷害、中毒および処置合併症	55 (9.2%)	54 (9.2%)
臨床検査	30 (5.0%)	23 (3.9%)
代謝および栄養障害	12 (2.0%)	10 (1.7%)
筋骨格系および結合組織障害	110 (18.4%)	92 (15.6%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (0.7%)	10 (1.7%)
神経系障害	43 (7.2%)	43 (7.3%)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.2%)	0 (0.0%)
精神障害	15 (2.5%)	10 (1.7%)
腎および尿路障害	16 (2.7%)	8 (1.4%)
生殖系および乳房障害	15 (2.5%)	15 (2.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	57 (9.5%)	54 (9.2%)
皮膚および皮下組織障害	36 (6.0%)	36 (6.1%)
社会環境	1 (0.2%)	0 (0.0%)
外科および内科処置	18 (3.0%)	10 (1.7%)
血管障害	38 (6.4%)	48 (8.1%)

MedDRA version 12.0
治験薬投与下（治験薬投与終了後 2 日以内）に発現した AE のみが含まれている。
引用元：5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.3.1/15

2.7.4.2.1.5.1.3 試験 14568 及び試験 15960 の統合解析（国内統合解析）

参照項目：5.3.5.3.12 Integrated-J

試験 14568 及び試験 15960 の器官別大分類別 TEAE を表 2.7.4.2-39 に示す。詳細は、2.7.4.2.1.1.1.3 参照。器官別大分類において、いずれの併合群においても発現頻度が高い器官別大分類は、「感染症および寄生虫症」〔リバーロキサバン 10／15 併合群：22.7%（5/22 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群：41.8%（23/55 例）、UFH／ワルファリン併合群：47.4%（9/19 例）〕、「皮膚および皮下組織障害」〔リバーロキサバン 10／15 併合群：31.8%（7/22 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群：34.5%（19/55 例）、UFH／ワルファリン併合群：52.6%（10/19 例）〕及び「胃腸障害」〔リバーロキサバン 10／15 併合群：27.3%（6/22 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群：30.9%（17/55 例）、UFH／ワルファリン併合群：42.1%（8/19 例）〕であった。

「感染症および寄生虫症」のうち最も高頻度に発現した基本語は、鼻咽頭炎〔リバーロキサバン 10／15 併合群：9.1%（2/22 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群：25.5%（14/55 例）、

UFH／ワルファリン併合群：15.8％（3/19 例）〕であった（5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.3.1/20）。

「皮膚および皮下組織障害」のうち最も高頻度に発現した基本語は、皮下出血〔リバーロキサバン 10／15 併合群：13.6％（3/22 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群：14.5％（8/55 例）、UFH／ワルファリン併合群：26.3％（5/19 例）〕であった（5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.3.1/20）。

「胃腸障害」のうち最も高頻度に発現した基本語は、下痢〔リバーロキサバン 10／15 併合群：4.5％（1/22 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群：5.5％（3/55 例）、UFH／ワルファリン併合群：10.5％（2/19 例）〕であった（5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.3.1/20）。

リバーロキサバン 10／15 併合群及びリバーロキサバン 15／15 併合群のいずれもが UFH／ワルファリン併合群よりも 2%以上高かったのは、「心臓障害」〔リバーロキサバン 10／15 併合群：9.1％（2/22 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群：3.6％（2/55 例）、UFH／ワルファリン併合群：0.0％（0/19 例）〕、「肝胆道系障害」〔リバーロキサバン 10／15 併合群：4.5％（1/22 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群：3.6％（2/55 例）、UFH／ワルファリン併合群：0.0％（0/19 例）〕及び「代謝および栄養障害」〔リバーロキサバン 10／15 併合群：13.6％（3/22 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群：12.7％（7/55 例）、UFH／ワルファリン併合群：0.0％（0/19 例）〕であった。

また本臨床プログラムにおいて注目する事象である出血関連有害事象を含む出血事象については 2.7.4.2.1.4.2.4 に、心血管事象は 2.7.4.2.1.4.3.1.3 に、肝臓安全性は 2.7.4.2.1.4.4.1.3 に示す。

表 2.7.4.2-39 TEAE の発現頻度（試験 14568 と試験 15960 の統合解析、安全性解析対象集団）

器官別大分類	リバーロキサバン 10／15 併合群[a] N＝22 (100%)	リバーロキサバン 15／15 併合群 N＝55 (100%)	リバーロキサバン 全用量併合群 N＝77 (100%)	UFH／ワルファリン 併合群 N＝19 (100%)
全有害事象	18 (81.8%)	48 (87.3%)	66 (85.7%)	17 (89.5%)
血液およびリンパ系障害	1 (4.5%)	2 (3.6%)	3 (3.9%)	1 (5.3%)
心臓障害	2 (9.1%)	2 (3.6%)	4 (5.2%)	0 (0.0%)
耳および迷路障害	1 (4.5%)	1 (1.8%)	2 (2.6%)	0 (0.0%)
内分泌障害	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)
眼障害	1 (4.5%)	5 (9.1%)	6 (7.8%)	2 (10.5%)
胃腸障害	6 (27.3%)	17 (30.9%)	23 (29.9%)	8 (42.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (9.1%)	7 (12.7%)	9 (11.7%)	3 (15.8%)
肝胆道系障害	1 (4.5%)	2 (3.6%)	3 (3.9%)	0 (0.0%)
免疫系障害	1 (4.5%)	1 (1.8%)	2 (2.6%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	5 (22.7%)	23 (41.8%)	28 (36.4%)	9 (47.4%)
傷害、中毒および処置合併症	2 (9.1%)	8 (14.5%)	10 (13.0%)	2 (10.5%)
臨床検査	4 (18.2%)	6 (10.9%)	10 (13.0%)	5 (26.3%)
代謝および栄養障害	3 (13.6%)	7 (12.7%)	10 (13.0%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	3 (13.6%)	10 (18.2%)	13 (16.9%)	7 (36.8%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (13.6%)	1 (1.8%)	4 (5.2%)	1 (5.3%)
神経系障害	2 (9.1%)	8 (14.5%)	10 (13.0%)	3 (15.8%)
精神障害	0 (0.0%)	2 (3.6%)	2 (2.6%)	3 (15.8%)
腎および尿路障害	1 (4.5%)	1 (1.8%)	2 (2.6%)	2 (10.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (18.2%)	8 (14.5%)	12 (15.6%)	4 (21.1%)
皮膚および皮下組織障害	7 (31.8%)	19 (34.5%)	26 (33.8%)	10 (52.6%)
血管障害	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)

UFH：未分画ヘパリン
a：試験 14568 のリバーロキサバン 10／15 群と同一
治験薬投与下で発現した AE とは、初回投与から治験薬投与終了後 2 日目までに発現した AE と規定した。
引用元： 5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.3.1/20

2.7.4.2.1.5.2 第Ⅱ相試験（試験 13238）

参照項目：5.3.5.2.1 A50672

試験 13238 の TEAE を器官別大分類別にまとめ、そのうち発現頻度が 2%以上であったものを表 2.7.4.2-8 に示した。詳細は、2.7.4.2.1.1.2 参照。また本臨床プログラムにおいて注目すべき事象である出血関連有害事象を含む出血事象については 2.7.4.2.1.4.2.5 に、心血管事象は 2.7.4.2.1.4.3.2 に、肝臓安全性は 2.7.4.2.1.4.4.2 に示す。

2.7.4.2.1.5.3 第Ⅰ相試験

試験 15921、試験 12361、試験 16151、試験 15692 及び試験 15923 の詳細は、2.7.4.2.1.1.3 参照。また本臨床プログラムにおいて注目すべき事象である出血関連有害事象を含む出血事象については 2.7.4.2.1.4.2.6 に、心血管事象は 2.7.4.2.1.4.3.3 に、肝臓安全性は 2.7.4.2.1.4.4.3 に示す。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文書による説明

試験 11702-DVT、試験 11702-PE、試験 11899、試験 14568、試験 15960、試験 13238、試験 15921、試験 12361、試験 16151、試験 15692 及び試験 15923 において報告された死亡及びその他の重篤な AE の叙述を 5.3.5.1.1（MRR 00292）、5.3.5.1.2（A53042）、5.3.5.1.3（MRR-00273）、5.3.5.1.20（PH-37602）、5.3.5.1.21（PH-37586）、5.3.5.2.1（A50672）、5.3.1.1.1（A57650）、5.3.1.1.2（PH-36607）、5.3.1.2.1（R-8736）、5.3.3.4.1（R-8735）及び 5.3.3.4.2（R-8743）（実施されたすべての臨床試験において重篤な AE が観察された被験者の一覧表）に試験別に示す。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 第Ⅲ相試験

2.7.4.3.1.1 試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE の統合解析

参照項目：5.3.5.3.7 PH-36746

2.7.4.3.1.1.1 肝臓関連臨床検査値異常

「基準値上限の 3 倍を超える ALT 増加」のベースライン後の発現頻度は、リバーロキサバン群で 1.7%（70/4,031 例）、エノキサパリン／VKA 群で 3.3%（132/3,973 例）（ハザード比：－1.6、95%信頼区間：－2.3～－0.9）となり、リバーロキサバン群で低かった。これらの事象のうち、治験薬投与下で発現したのは、リバーロキサバン群で 55/3,699 例、エノキサパリン／VKA 群で 113/3,628 例であった。ベースライン後に認められた「基準値上限の 5、8、10 及び 20 倍を超える ALT 増加」の発現頻度は、リバーロキサバン群とエノキサパリン／VKA 群で同程度であった（表 2.7.4.3-1）。

アルカリホスファターゼ及び AST のベースライン後の検査値異常の発現頻度は、リバーロキサバン群とエノキサパリン／VKA 群でおおむね同程度であった（各閾値は異なる）（表 2.7.4.3-2）。

総ビリルビン値及び直接ビリルビンの最低閾値である「基準値上限の 1.5 倍超」の発現頻度は、エノキサパリン／VKA 群に比べリバーロキサバン群で数字上高かった。これ以外の閾値（「基準値上限の 2、3、5 及び 8 倍超」）に関しては、両投与群で発現頻度は同程度であった。

Kaplan-Meier 曲線（図 2.7.4.3-1）及び 5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.3.3/13 に示すそれぞれの累積発現率の表より、エノキサパリン／VKA 群では「基準値上限の 3 倍を超える ALT 増加」の過半数が投与開始から 2 週間までに認められたが、リバーロキサバン群における増加の分布は投与期間を通じてほぼ均等であった。試験の最初の 2 週間は PT-INR が目標域に達するまでエノキサパリン／VKA 群の被験者に対し VKA に加えてエノキサパリン投与が行われた。

表 2.7.4.3-1 事前に規定した ALT 検査値異常の発現頻度とハザード比（中央測定、試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析、安全性解析対象集団）

臨床検査	期間	臨床検査値異常基準	リバーロキサバン n/J（%）	エノキサパリン/VKA n/J（%）	リバーロキサバン対エノキサパリン／VKA の HR（95% CI）
ALT	ベースライン	> 3 x ULN	9/ 3832 (0.2%)	16/ 3804 (0.4%)	-0.2 (-0.5, 0.1)
		> 5 x ULN	0/ 3832 (0.0%)	7/ 3804 (0.2%)	-0.2 (-0.4, -0.1)
		> 8 x ULN	0/ 3832 (0.0%)	4/ 3804 (0.1%)	-0.1 (-0.3, -0.0)
		> 10 x ULN	0/ 3832 (0.0%)	1/ 3804 (<0.1%)	-0.0 (-0.1, 0.1)
		> 20 x ULN	0/ 3832 (0.0%)	0/ 3804 (0.0%)	0.0 (-0.1, 0.1)
	ベースライン後	> 3 x ULN	70/ 4031 (1.7%)	132/ 3973 (3.3%)	-1.6 (-2.3, -0.9)
		> 5 x ULN	23/ 4031 (0.6%)	37/ 3973 (0.9%)	-0.4 (-0.8, 0.0)
		> 8 x ULN	10/ 4031 (0.2%)	9/ 3973 (0.2%)	0.0 (-0.2, 0.3)
		> 10 x ULN	7/ 4031 (0.2%)	5/ 3973 (0.1%)	0.0 (-0.1, 0.2)
		> 20 x ULN	1/ 4031 (<0.1%)	0/ 3973 (0.0%)	0.0 (-0.1, 0.1)
	治験薬投与下	> 3 x ULN	55/ 3699 (1.5%)	113/ 3628 (3.1%)	-1.6 (-2.3, -1.0)
		> 5 x ULN	17/ 3708 (0.5%)	32/ 3636 (0.9%)	-0.4 (-0.8, -0.1)
		> 8 x ULN	6/ 3708 (0.2%)	6/ 3638 (0.2%)	-0.0 (-0.2, 0.2)
		> 10 x ULN	2/ 3708 (<0.1%)	3/ 3641 (<0.1%)	-0.0 (-0.2, 0.1)
		> 20 x ULN	1/ 3708 (<0.1%)	0/ 3642 (0.0%)	0.0 (-0.1, 0.2)

ALT：アラニン・アミノトランスフェラーゼ、CI：信頼区間、HR：ハザード比、ULN：基準値上限、VKA：ビタミン K 拮抗薬
ベースライン：無作為割り付け日前及び当日の検査値を使用
ベースライン後：無作為割り付け以降（翌日～）の検査値を使用
n：事象発現例数
J：ベースライン検査値が欠損ではない例数（ベースラインの値用）、ベースライン後の検査値が欠損ではない例数（ベースライン後の値用）、ベースライン後の検査値が欠損ではなくかつベースライン検査値が正常（基準欄に示す範囲ではない）の例数（治験薬投与下の値用）
ハザード比 （95% CI）：投与を共変量とした Cox 比例ハザードモデルによる事象発現までの期間の解析。2 群を合計した事象数が 10 件以上かつ各群の事象数が 1 件以上である場合にハザード比を示す。
引用元：5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.3.3/3

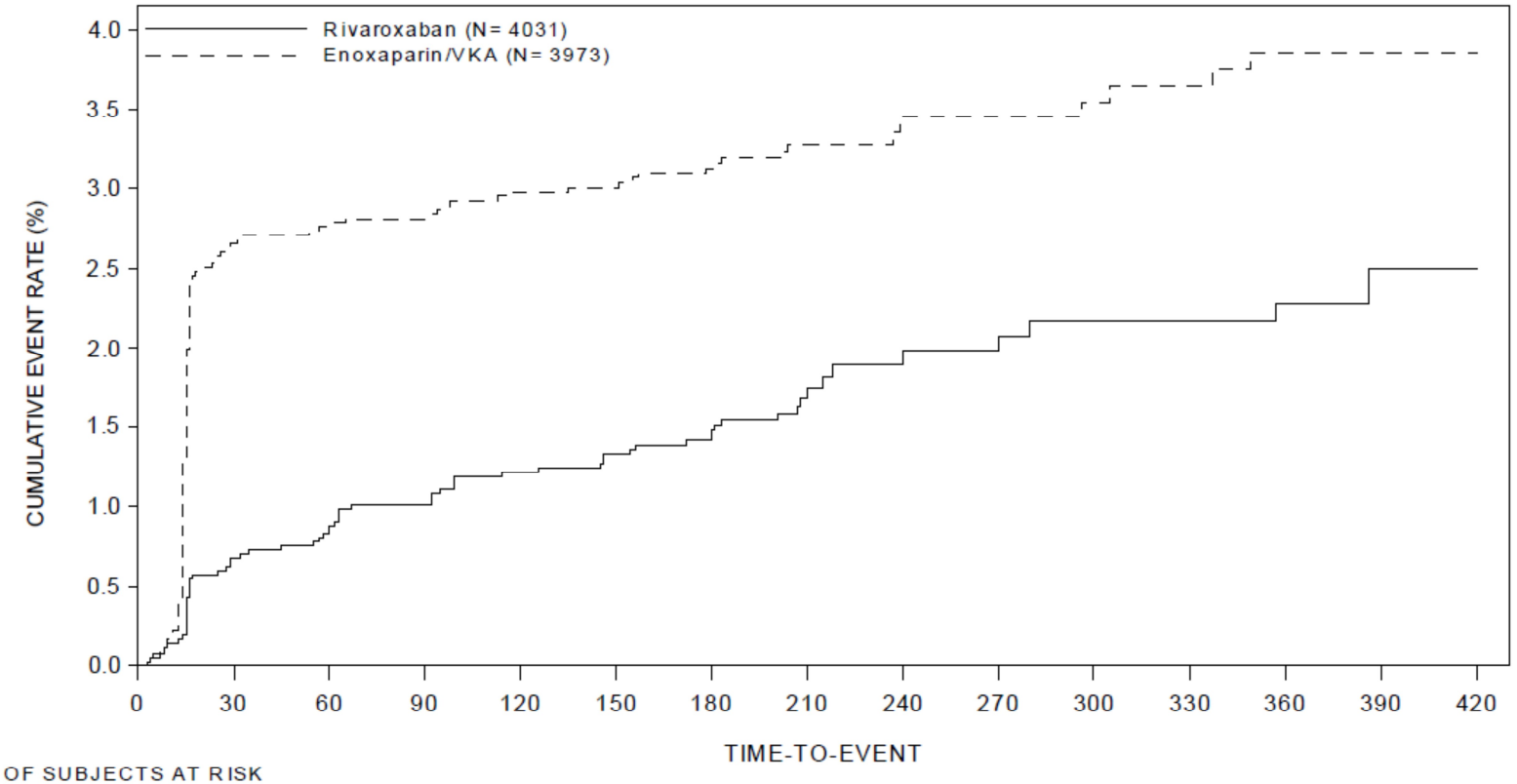
表 2.7.4.3-2 ベースライン後の事前に規定したの臨床検査値異常の発現頻度（中央測定、試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析、安全性解析対象集団）

期間	臨床検査値異常 基準	リバーロキサバン 分子／分母	%	エノキサパリン／VKA 分子／分母	%	リバーロキサバンとエノキサパリン／VKA の差（%）	95% 信頼区間
ベースライン後	AST						
	> 3 x ULN	43/4031	1.1	48/3973	1.2	-0.1	(-0.6, 0.3)
	> 5 x ULN	20/4031	0.5	14/3973	0.4	0.1	(-0.1, 0.5)
	> 8 x ULN	6/4031	0.1	5/3973	0.1	0.0	(-0.2, 0.2)
	> 10 x ULN	5/4031	0.1	5/3973	0.1	-0.0	(-0.2, 0.2)
	> 20 x ULN	2/4031	<0.1	0/3973	0.0	0.0	(-0.0, 0.2)
ベースライン後	ALT						
	> 3 x ULN	70/4031	1.7	132/3973	3.3	-1.6	(-2.3, -0.9)
	> 5 x ULN	23/4031	0.6	37/3973	0.9	-0.4	(-0.8, 0.0)
	> 8 x ULN	10/4031	0.2	9/3973	0.2	0.0	(-0.2, 0.3)
	> 10 x ULN	7/4031	0.2	5/3973	0.1	0.0	(-0.1, 0.2)
	> 20 x ULN	1/4031	<0.1	0/3973	0.0	0.0	(-0.1, 0.1)
ベースライン後	アルカリホスファターゼ						
	> 3 x ULN	14/4035	0.3	16/3978	0.4	-0.1	(-0.3, 0.2)
	> 5 x ULN	5/4035	0.1	5/3978	0.1	-0.0	(-0.2, 0.2)
	> 8 x ULN	0/4035	0.0	1/3978	<0.1	-0.0	(-0.1, 0.1)
	> 10 x ULN	0/4035	0.0	0/3978	0.0	0.0	(-0.1, 0.1)
	> 20 x ULN	0/4035	0.0	0/3978	0.0	0.0	(-0.1, 0.1)
ベースライン後	総ビリルビン						
	>1.5 x ULN	79/4035	2.0	61/3976	1.5	0.4	(-0.2, 1.0)
	> 2 x ULN	29/4035	0.7	25/3976	0.6	0.1	(-0.3, 0.5)
	> 3 x ULN	6/4035	0.1	11/3976	0.3	-0.1	(-0.4, 0.1)
	> 5 x ULN	1/4035	<0.1	2/3976	<0.1	-0.0	(-0.2, 0.1)
	> 8 x ULN	0/4035	0.0	0/3976	0.0	0.0	(-0.1, 0.1)

表 2.7.4.3-2 ベースライン後の事前に規定した臨床検査値異常の発現頻度（中央測定、試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析、安全性解析対象集団）（続き）

期間	臨床検査値異常 基準	リバーロキサバン 分子／分母	%	エノキサパリン／VKA 分子／分母	%	リバーロキサバンとエノキサパリン／VKA の差（%）	95%信頼区間
ベースライン後	直接ビリルビン						
	>1.5 x ULN	121/4027	3.0	88/3958	2.2	0.8	(0.1, 1.5)
	> 2 x ULN	51/4027	1.3	33/3958	0.8	0.4	(-0.0, 0.9)
	> 3 x ULN	19/4027	0.5	14/3958	0.4	0.1	(-0.2, 0.4)
	> 5 x ULN	5/4027	0.1	8/3958	0.2	-0.1	(-0.3, 0.1)
	> 8 x ULN	2/4027	<0.1	5/3958	0.1	-0.1	(-0.3, 0.1)

ALT：アラニン・アミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ULN：基準値上限、VKA：ビタミン K 拮抗薬
ベースライン後：無作為割り付け日より後の臨床検査値を使用。分子：事象発現例数、 分母：ベースライン後の臨床検査値が欠測でない例数（ベースライン後用） 信頼区間は「正確な方法」を用いて計算した。低頻度の結果の解釈は慎重に行う必要がある。ベースライン後とは該当被験者の無作為割り付けから最終観察実施までとする。
引用元： 5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.3.3/3



VKA：ビタミンK拮抗薬
引用元： 5.3.5.3.7 PH-36746/Figure 14.3.3/1

図 2.7.4.3-1　Kaplan-Meier 法による基準値上限の 3 倍を超える ALT 増加の累積発現率（中央測定、試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析、安全性解析対象集団）

2.7.4.3.1.1.2 ALTが基準値上限の3倍超かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍超の被験者

「基準値上限の3倍を超えるALT増加」と「基準値上限の2倍を超える総ビリルビン増加」がベースライン後に同時発現した被験者は4例（リバーロキサバン群：3例、エノキサパリン／VKA群：1例）であった（表 2.7.4.3-3）。これらのうち1例（0例、1例）は、治験薬投与下での発現であった。ベースライン後に「基準値上限の3倍を超えるALT増加」と「基準値上限の2倍を超える総ビリルビン増加」を示し「直接ビリルビン値が総ビリルビン値の50%以上」であった被験者は、3例（2例、1例）であった。

ベースライン後に「基準値上限の3倍を超えるAST増加」と「基準値上限の2倍を超える総ビリルビン増加」が同時に発現した被験者は4例（2例、2例）であり、これらのうち3例（2例、1例）は、「直接ビリルビン値が総ビリルビン値の50%以上」であった（表 2.7.4.3-3）。

中央測定及び施設測定した値による「基準値上限の3倍を超えるALT増加」と「基準値上限の2倍を超える総ビリルビン増加」の同時発現のデータにおいても、リバーロキサバン群とエノキサパリン／VKA群間に顕著な差は認められなかった〔リバーロキサバン群：7例（0.17%）、エノキサパリン／VKA群：8例（0.20%）〕（表 2.7.4.3-4）。

表 2.7.4.3-3 事前に規定したの臨床検査値異常の組み合わせの発現頻度（中央測定、試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析、安全性解析対象集団）

期間	臨床検査値異常 基準	リバーロキサバン 分子/分母	%	エノキサパリン／VKA 分子/分母	%	リバーロキサバンとエノキサパリン／VKA の差 (%)	95% 信頼区間
ベースライン	ALT＞3 x ULN かつ総ビリルビン＞2 x ULN（同時）	0/3728	0.0	0/3703	0.0	0.0	(-0.1, 0.1)
	AST＞3 x ULN かつ総ビリルビン＞2 x ULN（同時）	1/3729	<0.1	0/3706	0.0	0.0	(-0.1, 0.2)
	ALT＞3 x ULN かつ総ビリルビン＞2 x ULN、直接ビリルビン/総ビリルビン≧50%（同時）	0/3393	0.0	0/3387	0.0	0.0	(-0.1, 0.1)
	AST＞3 x ULN かつ総ビリルビン＞2 x ULN、直接ビリルビン/総ビリルビン≧50%（同時）	0/3393	0.0	0/3389	0.0	0.0	(-0.1, 0.1)
	総ビリルビン＞2 x ULN かつ直接ビリルビン/総ビリルビン≧50%（同時）	1/3393	<0.1	1/3389	<0.1	-0.0	(-0.1, 0.1)
	総ビリルビン＞2 x ULN かつ直接ビリルビン＞2 x ULN（同時）	7/3393	0.2	7/3389	0.2	-0.0	(-0.2, 0.2)
ベースライン後	ALT＞3 x ULN かつ総ビリルビン＞2 x ULN（同時）	3/4031	<0.1	1/3971	<0.1	0.0	(-0.1, 0.2)
	AST＞3 x ULN かつ総ビリルビン＞2 x ULN（同時）	2/4031	<0.1	2/3971	<0.1	-0.0	(-0.1, 0.1)
	ALT＞3 x ULN かつ総ビリルビン＞2 x ULN、直接ビリルビン/総ビリルビン≧50%（同時）	2/4027	<0.1	1/3958	<0.1	0.0	(-0.1, 0.2)
	AST＞3 x ULN かつ総ビリルビン＞2 x ULN、直接ビリルビン/総ビリルビン≧50%（同時）	2/4027	<0.1	1/3958	<0.1	0.0	(-0.1, 0.2)
	総ビリルビン＞2 x ULN かつ直接ビリルビン/総ビリルビン≧50%（同時）	4/4027	<0.1	7/3958	0.2	-0.1	(-0.3, 0.1)
	総ビリルビン＞2 x ULN かつ直接ビリルビン＞2 x ULN（同時）	18/4027	0.4	12/3958	0.3	0.1	(-0.1, 0.4)

表 2.7.4.3-3 事前に規定したの臨床検査値異常の組み合わせの発現頻度（中央測定、試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析、安全性解析対象集団）（続き）

期間	臨床検査値異常 基準	リバーロキサバン 分子/分母	%	エノキサパリン／VKA 分子/分母	%	リバーロキサバンとエノキサパリン／VKA の差 (%)	95% 信頼区間
治験薬投与下で発現	ALT＞3 x ULN かつ総ビリルビン＞2 x ULN（同時）	0/3609	0.0	1/3543	<0.1	-0.0	(-0.2, 0.1)
	AST＞3 x ULN かつ総ビリルビン＞2 x ULN（同時）	0/3608	0.0	1/3546	<0.1	-0.0	(-0.2, 0.1)
	ALT＞3 x ULN かつ総ビリルビン＞2 x ULN 及び直接ビリルビン/総ビリルビン≧50%（同時）	0/3281	0.0	1/3235	<0.1	-0.0	(-0.2, 0.1)
	AST＞3 x ULN かつ総ビリルビン＞2 x ULN、直接ビリルビン/総ビリルビン≧50%（同時）	0/3281	0.0	1/3237	<0.1	-0.0	(-0.2, 0.1)
	総ビリルビン＞2 x ULN かつ直接ビリルビン/総ビリルビン≧50%（同時）	0/3281	0.0	5/3236	0.2	-0.2	(-0.4, -0.0)
	総ビリルビン＞2 x ULN かつ直接ビリルビン＞2 x ULN（同時）	7/3275	0.2	7/3231	0.2	-0.0	(-0.3, 0.2)

ALT：アラニン・アミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ULN：基準値上限、VKA：ビタミン K 拮抗薬
ベースライン後：無作為割り付け日より後の臨床検査値を使用。分子：事象発現例数、 分母：ベースライン後の臨床検査値が欠測でない例数（ベースライン後用） 信頼区間は「正確な方法」を用いて計算した。直接ビリルビン／総ビリルビン≧50%とは直接ビリルビン値が総ビリルビン値の 50%以上。信頼区間は「漸近的な方法（標準化されたスコア統計量）」を用いて計算した。低頻度の結果の解釈は慎重に行う必要がある。ベースライン後とは該当被験者の無作為割り付けから最終観察実施までとする。
引用元： 5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.3.3/9

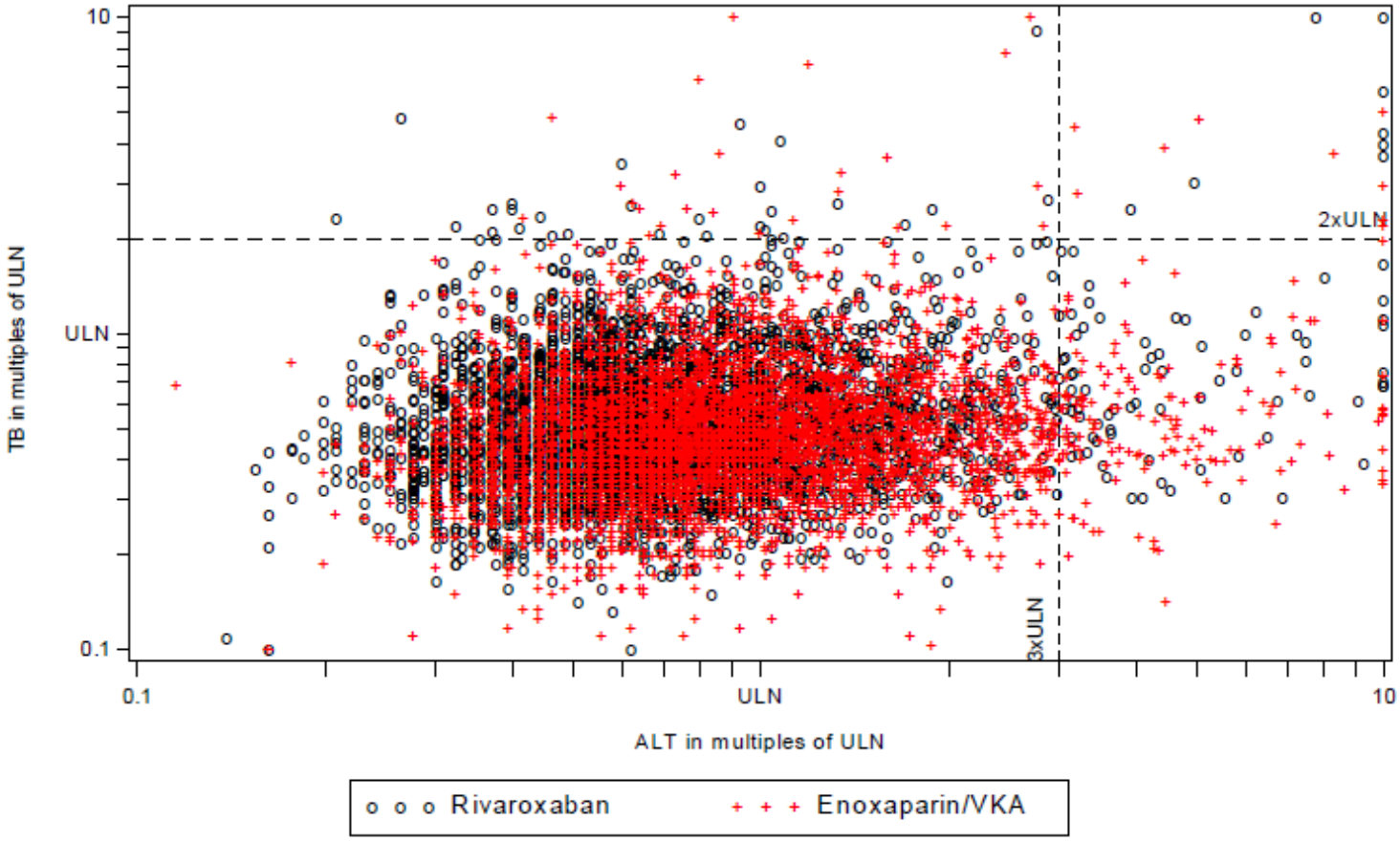
表 2.7.4.3-4　「基準値上限の 3 倍を超える ALT」と「基準値上限の 2 倍を超える総ビリルビン」の同時発現頻度（中央測定及び施設測定、試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析、安全性解析対象集団）

発現時期	リバーロキサバン 分子 [a] / 分母 [b]		エノキサパリン／VKA 分子 [a] / 分母 [b]	
全期間 [c]	7/4120	(0.17%)	8/4102	(0.20%)
ベースライン [d]	0/3823	(0.00%)	0/3811	(0.00%)
ベースライン後 [e]	7/4037	(0.17%)	8/3975	(0.20%)
治験薬投与下で発現 [f]	6/3705	(0.16%)	4/3655	(0.11%)

VKA：ビタミン K 拮抗薬
a：発現例数
b：各期間の同時発現に対し ALT 値及び総ビリルビン値が欠損ではない例数。同時発現の「同日」とは同じ歴日を指す。 同じ歴日に複数の測定値がある場合、最高値を採用。
c：スクリーニング期、ベースライン及びベースライン後の期間を含む。
d：治験薬初回投与日又はその直近日（ベースライン値が欠測でない被験者）
e：治験薬投与開始後（ベースライン後の値が欠測でない被験者）
f：治験薬投与開始日から投与終了後 2 日目まで（ベースライン値が正常でベースライン後の値が欠測でない被験者）
引用元：5.3.5.3.7 PH-36746/Table 14.3.3/8

図 2.7.4.3-2 はリバーロキサバン群とエノキサパリン／VKA 群における、試験期間中の総ビリルビンの最高値別に ALT の最高値を提示した eDISH 散布図である。増加発現は同日の場合もあれば別々の場合もある。右上象限は「基準値上限の 3 倍を超える ALT 増加」と「基準値上限の 2 倍を超える総ビリルビン増加」の合併例である。

以上をまとめると、リバーロキサバン群と比較した場合にエノキサパリン／VKA 群に認められた投与初期の ALT 増加の発現頻度の上昇を除き、本統合解析では肝臓関連臨床検査値異常の発現に意味のある投与群間の差は認められなかった。



ALT：アラニン・アミノトランスフェラーゼ、TB：総ビリルビン、ULN：基準値上限、VKA：ビタミン K 拮抗薬
引用元：5.3.5.3.7 PH-36746/Figure 14.3.3/9

図 2.7.4.3-2　ALT 最高値と総ビリルビン最高値の散布図（中央測定及び施設測定、試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析、安全性解析対象集団）

2.7.4.3.1.1.3 非肝臓関連臨床検査値評価

中央測定を行った他の臨床検査（肝機能検査以外）は、ベースライン時及び投与終了時のアミラーゼのみであった。予定投与期間が 12 ヵ月間の被験者ではベースライン時、6 ヵ月後及び投与終了時にアミラーゼの測定を行った。ベースライン後の上昇としてアミラーゼが基準値上限の 3 倍を超えた被験者は、2 例（リバーロキサバン群：1 例、エノキサパリン／VKA 群：1 例）であった（5.3.5.3.7 PH-36746/Table14.3.3/3）。

2.7.4.3.1.2 試験 11899

参照項目：5.3.5.1.3 MRR-00273

2.7.4.3.1.2.1 肝臓関連臨床検査値異常

「基準値上限の 3 倍を超える ALT 増加」のベースライン後の発現頻度は、リバーロキサバン群で 1.9%（11/591 例）、プラセボ群で 0.5%（3/586 例）であった（ハザード比：3.559、95%信頼区間：0.993～12.756）。これらの発現はいずれも治験薬投与下であった（表 2.7.4.3-5）。

「基準値上限の 5 倍を超える ALT 増加」はリバーロキサバン群でベースライン後に 2 例認められただけであり、プラセボ群では認められなかった。リバーロキサバン群の 1 例は「基準値上限の 8 倍を超える ALT 増加」及び「基準値上限の 10 倍を超える ALT 増加」に合致した。いずれの投与群でも「基準値上限の 20 倍を超える ALT 増加」は認められなかった（表 2.7.4.3-5）。

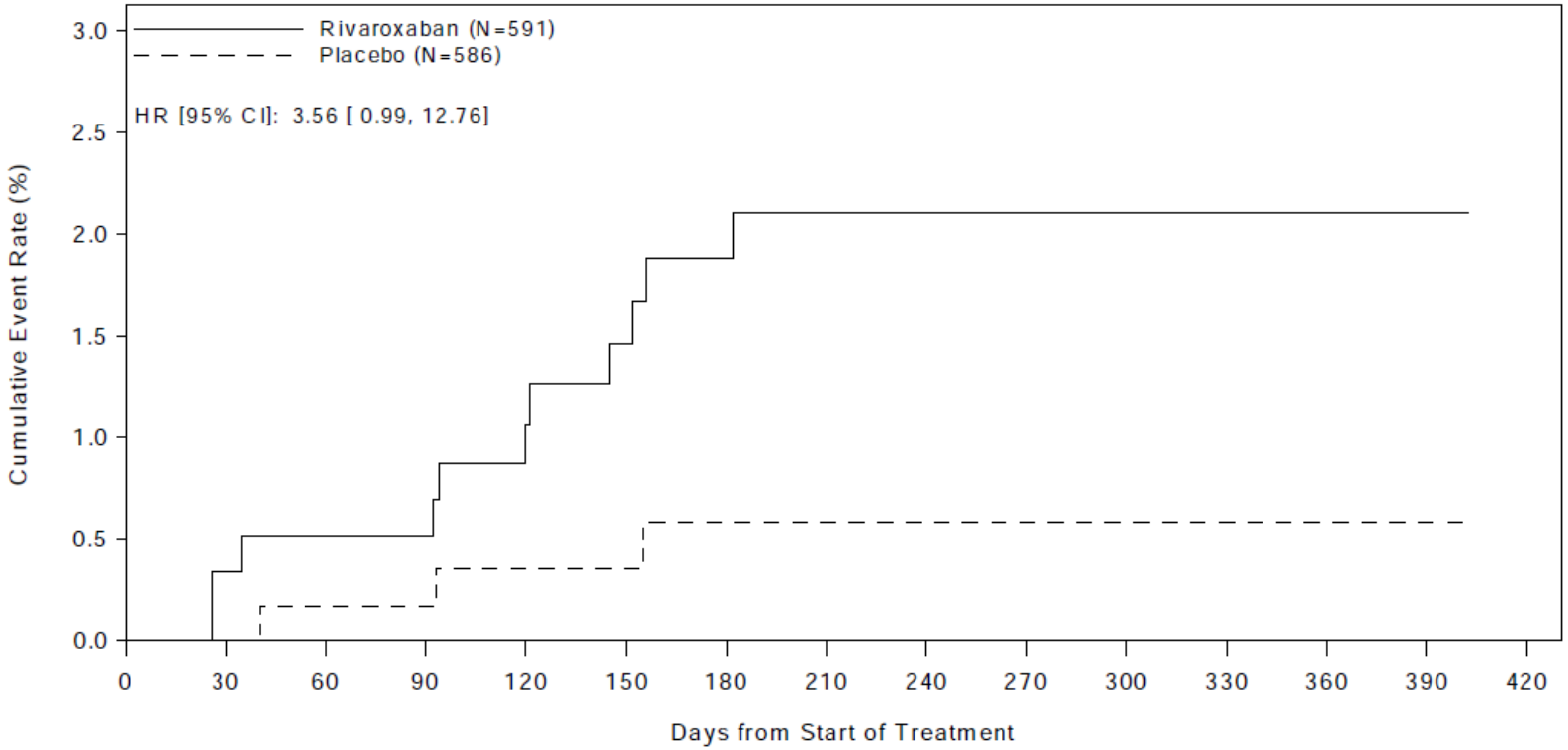
表 2.7.4.3-5 事前に規定した ALT 検査値異常の発現頻度とハザード比（中央測定、試験 11899、安全性解析対象集団）

臨床検査	期間	臨床検査値異常基準	リバーロキサバン (N＝598) n/J (%)	プラセボ (N＝590) n/J (%)	リバーロキサバン：プラセボ HR (95% CI)
ALT (SGPT)	ベースライン	> 3 x ULN	0/ 580 (0.0%)	1/ 574 (0.2%)	
		> 5 x ULN	0/ 580 (0.0%)	0/ 574 (0.0%)	
		> 8 x ULN	0/ 580 (0.0%)	0/ 574 (0.0%)	
		> 10 x ULN	0/ 580 (0.0%)	0/ 574 (0.0%)	
		> 20 x ULN	0/ 580 (0.0%)	0/ 574 (0.0%)	
	ベースライン後	> 3 x ULN	11/ 591 (1.9%)	3/ 586 (0.5%)	3.559 (0.993,12.756)
		> 5 x ULN	2/ 591 (0.3%)	0/ 586 (0.0%)	
		> 8 x ULN	1/ 591 (0.2%)	0/ 586 (0.0%)	
		> 10 x ULN	1/ 591 (0.2%)	0/ 586 (0.0%)	
		> 20 x ULN	0/ 591 (0.0%)	0/ 586 (0.0%)	
	治験薬投与下	> 3 x ULN	11/ 572 (1.9%)	3/ 568 (0.5%)	3.520 (0.982,12.619)
		> 5 x ULN	2/ 572 (0.3%)	0/ 569 (0.0%)	
		> 8 x ULN	1/ 572 (0.2%)	0/ 569 (0.0%)	
		> 10 x ULN	1/ 572 (0.2%)	0/ 569 (0.0%)	
		> 20 x ULN	0/ 572 (0.0%)	0/ 569 (0.0%)	

ALT：アラニン・アミノトランスフェラーゼ、CI：信頼区間、HR：ハザード比、ULN：基準値上限、n：事象発現例数、
J：（ベースライン）ベースラインの臨床検査値が欠損ではない被験者数、（ベースライン後）ベースライン後の臨床検査値が欠損ではない被験者数、（治験薬投与下）ベースラインの臨床検査値が正常かつベースライン後の臨床検査値が欠損ではない被験者数（対応欄の定義に合致しないことに注意）。
ベースライン：治験薬初回投与当日及びそれ以前の臨床検査値を使用。
ベースライン後：初回投与日より後の臨床検査値を使用。
治験薬投与下：治験薬初回投与日から治験薬投与終了後 2 日目までの臨床検査値を使用。
ハザード比 (95% CI) ：投与を共変量とした Cox 比例ハザードモデルによる事象発現までの期間の解析。2 群を合計した事象数が 10 件以上かつ各群の事象数が 1 件以上である場合にハザード比を示す。
引用元：初回承認時 CTD 5.3.5.3.2 R-8569/Appendix 3.2.1/Table ISLS1.02.1

この ALT の結果と同様、「基準値上限の 3 倍を超える AST 増加」の発現頻度は、プラセボ群（0.51%、3/586 例）に比べリバーロキサバン群（1.18%、7/591 例）で高かった（初回承認時 CTD 5.3.5.3.2 R-8569/Appendix 3.2.1/Table ISLS1.01.1）。いずれの閾値においても、総ビリルビン又はアルカリホスファターゼの増加について投与群間で顕著な差は認められなかった（初回承認時 CTD 5.3.5.3.2 R-8569/Appendix 3.2.1/Table ISLS1.01.1）。

「基準値上限の 3 倍を超える ALT 増加」の初回発現（ベースライン後）に関する累積発現頻度の Kaplan-Meier 曲線は、第 180 日まででは、リバーロキサバン群とプラセボ群でそれぞれ 1.9%（10 例）及び 0.6%（3 例）となり、第 360 日までではそれぞれ 2.1%及び 0.6%であった（全体のハザード比：3.559、95%信頼区間：0.993～12.756）（図 2.7.4.3-3、初回承認時 CTD 5.3.5.3.2 R-8569/Appendix 3.2.1/Tables ISLS1.10.1 及び Table ISLS1.02.1）。曲線間の開きの大部分は第 90 日から第 180 日の間に起きたものである。



Number of Subjects at Risk

Rivaroxaban	591	576	570	559	520	478	456	328	122	115	97	76	70	7
Placebo	586	575	558	548	502	450	439	335	136	128	102	85	74	14

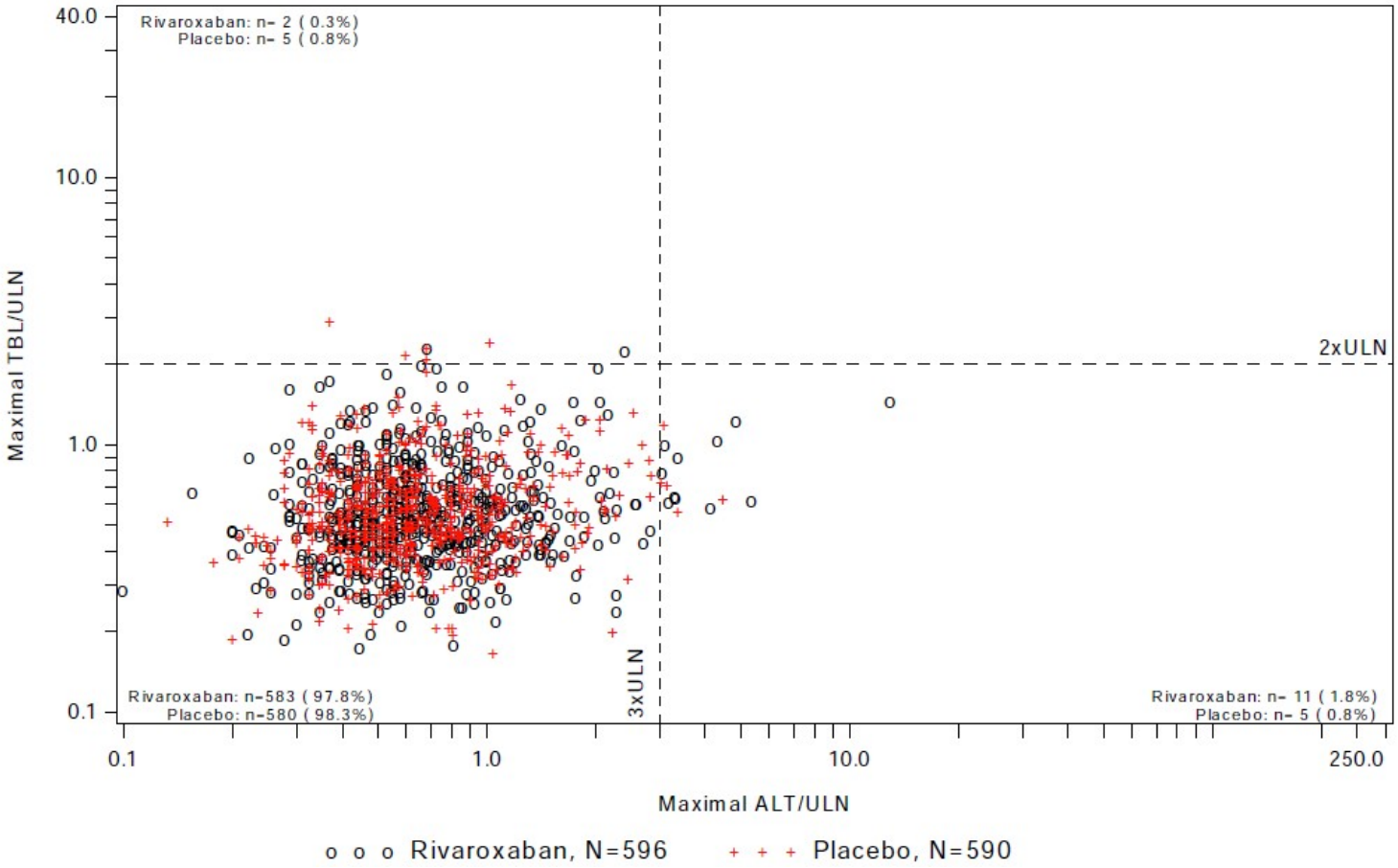
ALT：アラニン・アミノトランスフェラーゼ、CI：信頼区間、HR：ハザード比
引用元：初回承認時 CTD 5.3.5.3.2 R-8569/Figure 3.2-1

図 2.7.4.3-3　Kaplan-Meier 法による基準値上限の 3 倍を超える ALT 増加の累積発現率（中央測定、試験 11899、安全性解析対象集団）

2.7.4.3.1.2.2 ALTが基準値上限の3倍超かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍超の被験者

試験期間中、「同時」又は「同時ではない」時期に、「基準値上限の3倍を超えるALT増加」及び「基準値上限の2倍を超える総ビリルビン増加」という基準に合致した被験者はリバーロキサバン群、プラセボ群共に認められなかった（図 2.7.4.3-4、eDISHプロットの右上象限には1例の被験者もみられなかった）。

試験期間中、「基準値上限の3倍を超えるAST増加」と「基準値上限の2倍を超える総ビリルビン増加」が同時発現した被験者は、リバーロキサバン群、プラセボ投与群共に認められなかった（初回承認時CTD 5.3.5.3.2 R-8569/Appendix 3.2.1/Table ISLS1.05）。



ALT：アラニン・アミノトランスフェラーゼ、TBL：総ビリルビン、ULN：基準値上限
引用元：初回承認時 CTD 5.3.5.3.2 R-8569/Appendix 1.1/Figure 3.2-2

図 2.7.4.3-4　ALT 最高値と総ビリルビン最高値別の散布図（中央測定及び施設測定、試験 11899、安全性解析対象集団）

2.7.4.3.1.2.3 非肝臓関連臨床検査値評価

試験 11899 で中央測定された他の臨床検査（肝機能検査以外）はベースライン時及び投与終了時のアミラーゼのみであった。治験薬投与下で発現した高アミラーゼ異常（基準値上限超と定義）の発現頻度は、リバーロキサバン群で 3.8%（10/266 例）、プラセボ群で 1.7%（4/238 例）であった（5.3.5.1.3 MRR-00273/Table 14.3.5/3）。

2.7.4.3.1.3 試験 14568 及び試験 15960 の統合解析（国内統合解析）

参照項目：5.3.5.3.12 Integrated-J

2.7.4.3.1.3.1 肝臓関連臨床検査値異常

「基準値上限の 3 倍を超える ALT 増加」のベースライン後の発現頻度は、リバーロキサバン 10／15 併合群で 4.5%（1/22 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 9.1%（5/55 例）、UFH／ワルファリン併合群で 10.5%（2/19 例）であった。これらの事象の大部分は治験薬投与下で発現したものであった。リバーロキサバン 15／15 併合群では、ベースライン後に認められた「基準値上限の 5、8 及び 10 倍を超える ALT 増加」の発現は、1 例又は 2 例報告された（表 2.7.4.3-6）。

「基準値上限の 3 倍を超える AST 増加」のベースライン後の発現頻度は、各リバーロキサバン併合群と UFH／ワルファリン併合群でおおむね同程度であった（表 2.7.4.3-6）。

アルカリホスファターゼ、総ビリルビン値及び直接ビリルビンの「基準値上限の 1.5 倍超」の発現は、リバーロキサバン 15／15 併合群でのみ報告され〔6/55（10.9%）、2/55 例（3.6%）、2/55 例（3.6%）〕、リバーロキサバン 10／15 併合群及び UFH／ワルファリン併合群では報告されなかった。

「基準値上限の 3 倍を超える ALT 増加」の累積イベント発現率の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.4.3-5 に示す。それぞれの累積発現率の表より、UFH／ワルファリン併合群の「基準値上限の 3 倍を超える ALT 増加」は 2 例ではあるが、そのうち 1 例が第 186 日目から第 210 日目に発現したため、それ以降のリバーロキサバン併合群と UFH／ワルファリン併合群の累積イベント発現率に差が生じた（5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.3.4/3）。しかしながら、全体的にイベント発現数が少ないため、この差が臨床的に意味のある差とは考えにくい。

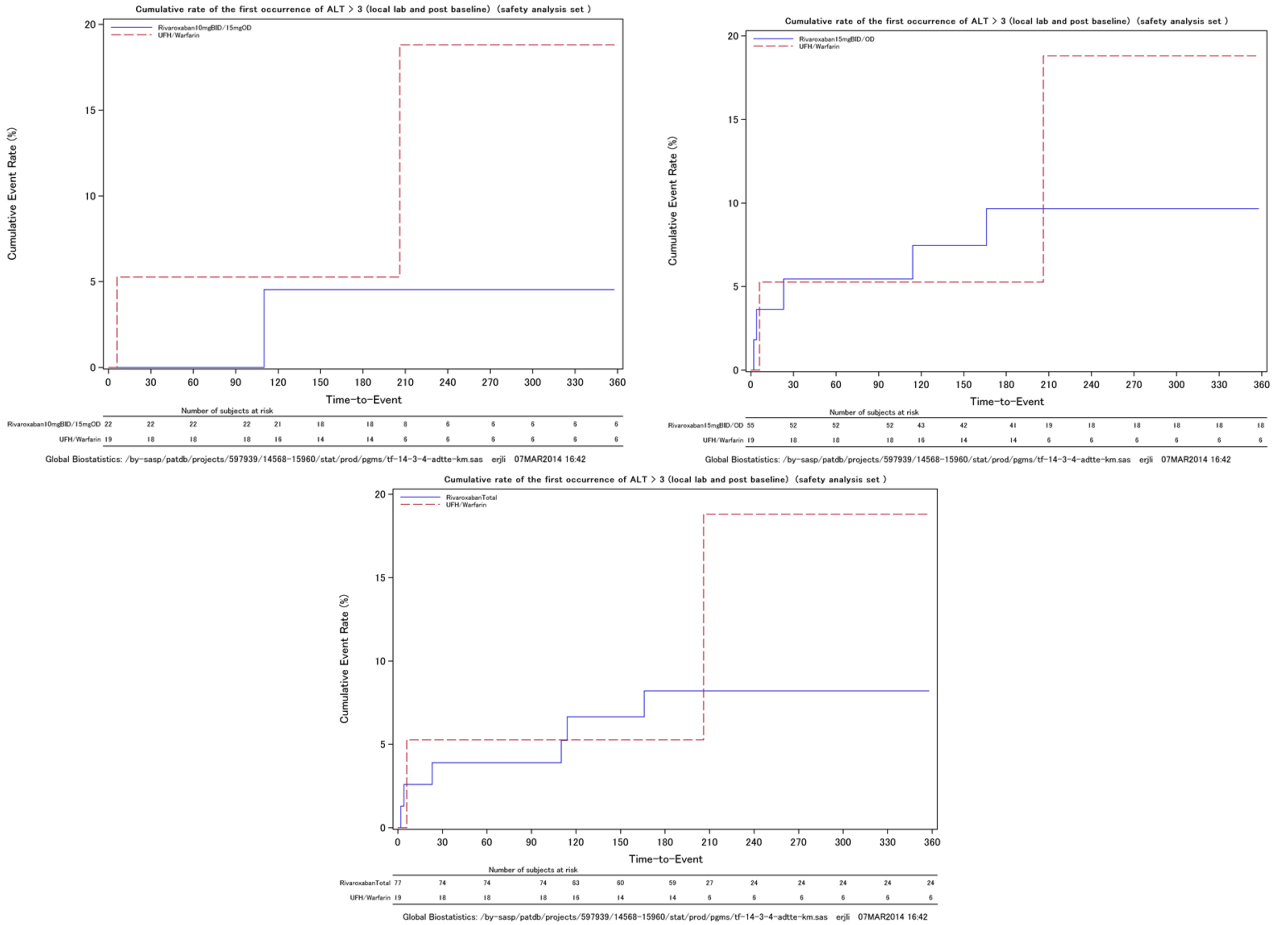
表 2.7.4.3-6 ベースライン後の事前に規定したの臨床検査値異常の発現頻度（試験 14568 と試験 15960 の統合解析、安全性解析対象集団）

期間	臨床検査値異常基準	リバーロキサバン 10／15 併合群[a] n／J（%）	リバーロキサバン 15／15 併合群 n／J（%）	リバーロキサバン 全用量併合群 n／J（%）	UFH／ワルファリン 併合群 n／J（%）
ベースライン後	AST				
	>1.5 x ULN	1/22 (4.5%)	10/55 (18.2%)	11/77 (14.3%)	3/19 (15.8%)
	> 2 x ULN	1/22 (4.5%)	5/55 (9.1%)	6/77 (7.8%)	3/19 (15.8%)
	> 3 x ULN	1/22 (4.5%)	4/55 (7.3%)	5/77 (6.5%)	1/19 (5.3%)
	> 5 x ULN	1/22 (4.5%)	2/55 (3.6%)	3/77 (3.9%)	0/19 (0.0%)
	> 8 x ULN	0/22 (0.0%)	2/55 (3.6%)	2/77 (2.6%)	0/19 (0.0%)
	> 10 x ULN	0/22 (0.0%)	1/55 (1.8%)	1/77 (1.3%)	0/19 (0.0%)
ベースライン後	ALT				
	>1.5 x ULN	2/22 (9.1%)	9/55 (16.4%)	11/77 (14.3%)	7/19 (36.8%)
	> 2 x ULN	1/22 (4.5%)	7/55 (12.7%)	8/77 (10.4%)	3/19 (15.8%)
	> 3 x ULN	1/22 (4.5%)	5/55 (9.1%)	6/77 (7.8%)	2/19 (10.5%)
	> 5 x ULN	0/22 (0.0%)	2/55 (3.6%)	2/77 (2.6%)	0/19 (0.0%)
	> 8 x ULN	0/22 (0.0%)	1/55 (1.8%)	1/77 (1.3%)	0/19 (0.0%)
	> 10 x ULN	0/22 (0.0%)	1/55 (1.8%)	1/77 (1.3%)	0/19 (0.0%)
ベースライン後	アルカリホスファターゼ				
	>1.5 x ULN	0/22 (0.0%)	6/55 (10.9%)	6/77 (7.8%)	0/19 (0.0%)
	> 2 x ULN	0/22 (0.0%)	3/55 (5.5%)	3/77 (3.9%)	0/19 (0.0%)
	> 3 x ULN	0/22 (0.0%)	2/55 (3.6%)	2/77 (2.6%)	0/19 (0.0%)
ベースライン後	総ビリルビン				
	>1.5 x ULN	0/22 (0.0%)	2/55 (3.6%)	2/77 (2.6%)	0/19 (0.0%)
	> 2 x ULN	0/22 (0.0%)	1/55 (1.8%)	1/77 (1.3%)	0/19 (0.0%)
	> 3 x ULN	0/22 (0.0%)	1/55 (1.8%)	1/77 (1.3%)	0/19 (0.0%)
ベースライン後	直接ビリルビン				
	>1.5 x ULN	0/22 (0.0%)	2/55 (3.6%)	2/77 (2.6%)	0/19 (0.0%)
	> 2 x ULN	0/22 (0.0%)	2/55 (3.6%)	2/77 (2.6%)	0/19 (0.0%)
	> 3 x ULN	0/22 (0.0%)	1/55 (1.8%)	1/77 (1.3%)	0/19 (0.0%)
	> 5 x ULN	0/22 (0.0%)	1/55 (1.8%)	1/77 (1.3%)	0/19 (0.0%)

表 2.7.4.3-6 ベースライン後の事前に規定した臨床検査値異常の発現頻度（試験 14568 と試験 15960 の統合解析、安全性解析対象集団）（続き）

期間	臨床検査値異常基準	リバーロキサバン 10／15 併合群[a] n／J（%）	リバーロキサバン 15／15 併合群 n／J（%）	リバーロキサバン 全用量併合群 n／J（%）	UFH／ワルファリン 併合群 n／J（%）
ベースライン後	GGT				
	>1.5 x ULN	5/22 (22.7%)	9/55 (16.4%)	14/77 (18.2%)	4/19 (21.1%)
	> 2 x ULN	2/22 (9.1%)	9/55 (16.4%)	11/77 (14.3%)	1/19 (5.3%)
	> 3 x ULN	0/22 (0.0%)	6/55 (10.9%)	6/77 (7.8%)	0/19 (0.0%)
	> 5 x ULN	0/22 (0.0%)	3/55 (5.5%)	3/77 (3.9%)	0/19 (0.0%)
	> 8 x ULN	0/22 (0.0%)	2/55 (3.6%)	2/77 (2.6%)	0/19 (0.0%)
	> 10 x ULN	0/22 (0.0%)	1/55 (1.8%)	1/77 (1.3%)	0/19 (0.0%)
ベースライン後	LDH				
	>1.5 x ULN	1/22 (4.5%)	6/55 (10.9%)	7/77 (9.1%)	1/19 (5.3%)
	> 2 x ULN	0/22 (0.0%)	2/55 (3.6%)	2/77 (2.6%)	0/19 (0.0%)

UFH：未分画ヘパリン、ALT：アラニン・アミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、GGT：γ-グルタミルトランスペプチダーゼ、LDH：乳酸脱水素酵素、ULN：基準値上限
ベースライン後：無作為割り付け以降（翌日～）の検査値を使用
n：事象発現例数
J：ベースライン後の検査値が欠損ではない例数（ベースライン後の値用）
a：試験 14568 のリバーロキサバン 10／15 群と同一
引用元： 5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.3.4/4



BID：1 日 2 回、OD：1 日 1 回、UFH：未分画ヘパリン
引用元： 5.3.5.3.12 Integrated-J/Figure 14.3.4/3

図 2.7.4.3-5　Kaplan-Meier 法による基準値上限の 3 倍を超える ALT 増加の累積発現率（試験 14568 と試験 15960 の統合解析、安全性解析対象集団）

2.7.4.3.1.3.2 ALTが基準値上限の3倍超かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍超の被験者

試験14568及び試験15960において、「基準値上限の3倍を超えるALT増加」と「基準値上限の 2 倍を超える総ビリルビン増加」がベースライン後に同時発現した被験者はいなかった（5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.3.4/5）。

2.7.4.3.1.3.3 非肝臓関連臨床検査値評価

試験14568及び試験15960では、肝機能に注目して臨床検査評価を行ったため、他の臨床検査（肝機能検査以外）については評価を行っていない（2.7.6.4.2.3.10、2.7.6.5.2.3.10）。

2.7.4.3.2 第Ⅱ相試験（試験13238）

参照項目：5.3.5.2.1 A50672

臨床検査は各実施施設の検査室で行った。すべての臨床検査異常に重大な変化はなく、一過性で、臨床的にも問題となるものではなかった。また、「基準値上限の3倍を超えるALT増加」と、「基準値上限の 2 倍を超える総ビリルビン増加」の同時又は同時ではない発現例も認められなかった。臨床検査パラメータの変化に治験薬誘発性のシグナルは認められなかった（5.3.5.2.1 A50672/Section 10.6.2参照）。

2.7.4.3.3 第Ⅰ相試験

2.7.4.3.3.1 試験15921

参照項目：5.3.1.1.1 A57650

臨床検査パラメータに臨床的に問題となる変化は認められなかった（5.3.1.1.1 A57650/Table 14.3.1/1）。基準値上限の 2 倍を超える肝臓関連臨床検査（ALT、AST 又は総ビリルビン）異常は認められなかった（5.3.1.1.1 A57650/Table 14.3.4/2）。肝臓関連事象評価委員会の基準に合致した症例は認められなかった。

TEAE として臨床検査値の異常変動は報告されなかった（5.3.1.1.1 A57650/Table 14.3.1/3）。

2.7.4.3.3.2 試験12361

参照項目：5.3.1.1.2 PH-36607

臨床検査値の変動のうち治験薬と関連のあるものは、有害事象として前述した。リバーロキサバンの評価パラメータであるPT及びaPTTは、機序から予測されるように用量依存的に変化した（5.3.1.1.2 PH-36607/Table 14.3.4/3）。

2.7.4.3.3.3 試験16151

参照項目：5.3.1.2.1 R-8736

正常な基準値範囲超又は未満の重大ではない値は様々な臨床検査項目で認められた。しかし治験責任（分担）医師により臨床的に問題となると判断された値はなかった。2 例（被験者番号：200138、200125）で軽度から中等度の血中クレアチンホスホキナーゼ増加が認められた（5.3.1.2.1 R-8736/Appendix 20）。肝臓関連事象評価委員会の基準に合致した症例はなかった。

また、臨床検査値、バイタルサイン、身体検査、及び心電図の著しい異常は報告されなかった。

2.7.4.3.3.4 試験 15692

参照項目：5.3.3.4.1 R-8735、2.7.6.10.2.7

臨床検査値では、正常腎機能群の 2 期目の第 -1 日、軽度腎障害群のすべての投与期（2 期目及び 3 期目の第 -1 日）において、ベースラインに対するヘモグロビンの平均値のわずかな低下が認められた。中等度腎障害群のヘモグロビン値には明らかな変化は認められなかった。また、軽度及び中等度腎障害群の 3 期目の第 -1 日において、ベースラインに対する血小板数のわずかな増加が認められた。正常腎機能群の血小板数には明らかな変化は認められなかった（5.3.3.4.1 R-8735/DLAB01A）。

軽度腎障害群の AST 値及び正常腎機能群のビリルビン値を除くすべての被験者群の事後検査時の肝機能検査値（ALT、AST 及びビリルビン）において、ベースラインに対する平均値のわずかな増加が認められた（5.3.3.4.1 R-8735/DLAB01B）。

試験期間中の PD パラメータ評価のために経時的採血を行った PT 及び aPTT 用検体とは別に、臨床検査値の評価時点及びその他の時点で速やかな安全性評価を行うために PT 及び aPTT 用検体の採血を行った。すべての被験者群において、安全性評価を行った時点の aPTT の平均値がベースラインに対してわずかに延長した。同様の傾向は正常腎機能群の PT でも認められたが、軽度腎障害群では 1 期目の PT の平均値がベースラインに対してわずかに短縮し、2 期目の PT の平均値がベースラインに対してわずかに延長した。中等度腎障害群では、事後検査時までの PT の平均値がベースラインに対してわずかに延長した（5.3.3.4.1 R-8735/DLAB01D）。

試験期間中に正常腎機能群の 7 例、軽度腎障害群の 12 例及び中等度腎障害群の 9 例において、臨床検査値（血液学、血液生化学及び凝固検査）の基準値逸脱が認められた。しかし、これらの基準値逸脱は臨床的に問題となるものではないと考えられた（5.3.3.4.1 R-8735/Appendix 20）。

2.7.4.3.3.5 試験 15923

参照項目：5.3.3.4.2 R-8743、2.7.6.11.2.8

試験期間中の臨床検査値に関して、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン及び心電図

2.7.4.4.1.1 第Ⅲ相試験

2.7.4.4.1.1.1 試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE の統合解析

バイタルサイン及び心電図は通常検査としては行っていないため、解析は実施しなかった。

QT 延長に関連する有害事象について、表 2.7.4.4-1 に示す。QT 延長に関連する有害事象の発現頻度は、リバーロキサバン群で 1.0％（40/4130 例）、エノキサパリン／VKA 群で 0.8％（32/4116 例）であり、両投与群に差は認められなかった。

表 2.7.4.4-1 治験薬投与下での QT 延長を伴う有害事象（SMQ）（試験 11702-DVT と試験 11702-PE の統合解析、安全性解析対象集団）

MedDRA器官別大分類 基本語	リバーロキサバン N＝4130（100%）	エノキサパリン／VKA N＝4116（100%）
有害事象	**40（ 1.0%）**	**32（ 0.8%）**
心臓障害	**4（<0.1%）**	**6（ 0.1%）**
心停止	0（ 0.0%）	1（<0.1%）
心肺停止	1（<0.1%）	0（ 0.0%）
心室性頻脈	3（<0.1%）	5（ 0.1%）
一般・全身障害および投与部位の状態	**4（<0.1%）**	**2（<0.1%）**
心突然死	1（<0.1%）	0（ 0.0%）
突然死	3（<0.1%）	2（<0.1%）
神経系障害	**32（ 0.8%）**	**25（ 0.6%）**
意識消失	1（<0.1%）	1（<0.1%）
失神	31（ 0.8%）	24（ 0.6%）

VKA：ビタミンK拮抗薬
MedDRA version 14.1
引用元：5.3.5.1.43 Additional_22/Table /123

2.7.4.4.1.1.2 試験 11899

参照項目：5.3.5.1.3 MRR-00273

バイタルサイン及び心電図は通常検査としては行っていないため、解析は実施しなかった。

2.7.4.4.1.1.3 試験 14568 及び試験 15960 の統合解析

参照項目：5.3.5.3.12 Integrated-J

心電図はベースラインでのみ計測し、治験薬投与後の計測は実施していない。バイタルサインは、ベースラインと試験終了時に計測しているが、試験 14568 及び試験 15960 の統合解析は実施していない。しかしながら、個別試験の結果から、いずれの投与群においてもバイタルサインに明らかな傾向は認められなかった（5.3.5.1.20 PH-37602/Table 14.3.5/1～Table 14.3.5/12、5.3.5.1.21 PH-37586/ Table 14.3.5/1～Table 14.3.5/12）。

試験 14568 及び試験 15960 では、QT 延長に関する AE は認められなかった（5.3.5.1.43 Additional_22/Table /126）。

2.7.4.4.1.2 第Ⅱ相試験（試験 13238）

参照項目：5.3.5.2.1 A50672

バイタルサイン及び心電図は通常検査としては行っていないため、解析は実施しなかった。

2.7.4.4.1.3 第Ⅰ相試験

2.7.4.4.1.3.1 試験 15921

参照項目：5.3.1.1.1 A57650

全体として、血圧又は心拍数に対するリバーロキサバンの影響で問題となるものは認められなかった（5.3.1.1.1 A57650/Table 14.3.5/1）。同様に心電図に対する影響で問題となるものは認められなかった（5.3.1.1.1 A57650/Table 14.3.5/2～Table 14.3.5/9）。

バイタルサイン及びECGパラメータに影響は認められなかった。

2.7.4.4.1.3.2 試験 12361

参照項目：5.3.1.1.2 PH-36607

リバーロキサバンは、血圧及び心拍数に影響を及ぼさなかった。ECG に関しては、治験薬と関連のない軽度の QTc 延長が 2 件報告された（5.3.1.1.2 PH-36607/Table 14.3.1/1）。この被験者の投与前 QTcB 値は 446msec であり、リバーロキサバン投与後 450msec を超えるわずかな延長（投与後 4 時間で 5msec、投与後 2 日目で 13msec）が認められた。QTcF(Fridericia)では、450msec を超える延長はみられなかった（5.3.1.1.2 PH-36607/Table 14.3.5/2.6）。

2.7.4.4.1.3.3 試験 16151

参照項目：5.3.1.2.1 R-8736

全体として、血圧又は心拍数に対するリバーロキサバンの影響で問題となるものは認められなかった。同様に心電図に対する影響で問題となるものは認められなかった。

また、バイタルサイン及び心電図の著しい異常は報告されなかった。

2.7.4.4.1.3.4 試験 15692

参照項目：5.3.3.4.1 R-8735 2.7.6.10.2.7

体重及び BMI の平均値、理学的検査及びバイタルサイン（脈拍数、血圧及び口腔内体温）に臨床的に問題となる変化は認められなかった（5.3.3.4.1 R-8735/DVS02）。

2.7.4.4.1.3.5 試験 15923

参照項目：5.3.3.4.2 R-8743 2.7.6.11.2.8

試験期間中に臨床的に問題となる理学的検査の異常はなく、臨床的に問題となる心電図パラメータの平均値の変化も認められなかった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 小児

リバーロキサバンの小児患者に対する安全性は確立していない。治験実施計画書（試験 11702-DVT、試験 11702-PE、試験 11899、試験 14568 及び試験 15960）では 18 歳未満の被験者を対象から除外した。

2.7.4.5.1.2 高齢者

試験 11702-DVT、試験 11702-PE 及び試験 11899 に組み入れられた被験者の約 37%は 65 歳以上で 15.5%は 75 歳超であった。

試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE の安全性主要評価項目（「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」）の発現頻度は、65 歳未満の被験者では両投与群間で同程度であり（リバーロキサバン群：8.4%、エノキサパリン／VKA 群：8.3%）、65 歳以上の被験者ではリバーロキサバン群で低い傾向が認められた（65～75 歳：10.5%、12.0%、75 歳超：11.8%、13.9%）（図 2.7.4.2-4）。各年齢グループを通した出血事象発現頻度は全体集団の結果と一貫しており、エノキサパリン／VKA 群と比較した場合、年齢の高いグループで出血リスクが上昇することはなかった。

エノキサパリン／VKA 群と比較した場合、高齢被験者と若年被験者とで出血リスクに関する安全性に差は認められなかった。

試験 14568 及び試験 15960 では、組み入れられた被験者のうち高齢者の割合は、65 歳超が 66.7%で、75 歳超が 27.1%であった。

試験 14568 及び試験 15960 の安全性主要評価項目の発現頻度は、65 歳未満の被験者ではいずれの投与群においても 0.0%（リバーロキサバン 10／15 併合群：0/10 例、リバーロキサバン 15／15 併合群：0/15 例、UFH／ワルファリン併合群：0/7 例）であった。一方、65～75 歳の被験者では、リバーロキサバン 10／15 併合群で 30.0%（3/10 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 9.1%（2/22 例）、UFH／ワルファリン併合群で 16.7%（1/6 例）、75 歳超の被験者では、リバーロキサバン 10／15 併合群で 0.0%（0/2 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 5.6%（1/18 例）、UFH／ワルファリン併合群で 0.0%（0/6 例）であった（5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.3.1/174）。全出血事象の発現頻度は、65 歳未満の被験者ではリバーロキサバン 10／15 併合群で 40.0%（4/10 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 20.0%（3/15 例）、UFH／ワルファリン併合群で 42.9%（3/7 例）であった。一方、65～75 歳の被験者では、リバーロキサバン 10／15 併合群で 40.0%（4/10 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 45.5%（10/22 例）、UFH／ワルファリン併合群で 66.7%（4/6 例）、75 歳超の被験者では、リバーロキサバン 10／15 併合群で 0.0%（0/2 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 22.2%（4/18 例）、UFH／ワルファリン併合群で 16.7%（1/6 例）であった。各年齢グループをとおした出血事象発現頻度は全体集団の結果と一貫しており、UFH／ワルファリン併合群と比較した場合、年齢の高いグループで出血リスクが上昇することはなかった（5.3.5.1.43 Additional_22/Table /85）。

UFH／ワルファリン併合群と比較した場合、高齢被験者と若年被験者とで出血リスクに関する安全性に差は認められなかった。

2.7.4.5.1.3 性別

試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE で、安全性主要評価項目の発現頻度から、リバーロキサバン群とエノキサパリン／VKA 群間（又は UFH／ワルファリン群間）及び男女間の出血リスクは同程度であることが示された。リバーロキサバンを投与された 55 歳未満の女性で子宮出血事象の発現頻度の上昇が認められた（2.7.4.2.1.4.2.1.7 参照）。子宮出血事象の大部分は投与開始期（最初の 30 日間）に発現し、治験薬投与の中止に至ることはなかった。

試験 14568 及び試験 15960 で、安全性主要評価項目の発現頻度は男女間で差が認められた〔男性ではリバーロキサバン 10／15 併合群：0.0%（0/15 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 4.0%（1/25 例）、UFH／ワルファリン併合群で 0.0%（0/10 例）、女性ではリバーロキサバン 10／15 併合群：42.9%（3/7 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 6.7%（2/30 例）、UFH／ワルファリン併合群で 11.1%（1/9 例）〕（5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.3.1/174）。全出血事象の発現頻度は、男女間で差が認められた〔男性ではリバーロキサバン 10／15 併合群：20.0%（3/15 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 24.0%（6/25 例）、UFH／ワルファリン併合群で 30.0%（3/10 例）、女性ではリバーロキサバン 10／15 併合群：71.4%（5/7 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 36.7%（11/30 例）、UFH／ワルファリン併合群で 55.6%（5/9 例）〕。女性の方が出血事象の発現頻度が高かった（5.3.5.1.43 Additional_22/Table /108）。

2.7.4.5.1.4 体重

体重の全区分（70kg 以下、70kg 超～90kg、90kg 超）において、安全性主要評価項目に対する投与の影響はリバーロキサバン群とエノキサパリン／VKA 群、UFH／ワルファリン群又はプラセボ群でおおむね一致した。

試験 14568 及び試験 15960 では、体重 50kg 以下の被験者での安全性主要評価項目の発現頻度は、リバーロキサバン 10／15 併合群で 33.3%（1/3 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 0.0%（0/10 例）、UFH／ワルファリン併合群で 0.0%（0/3 例）であり、50～70kg の被験者では、リバーロキサバン 10／15 併合群で 18.2%（2/11 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 9.7%（3/31 例）、UFH／ワルファリン併合群で 8.3%（1/12 例）であった（5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.3.1/174）。70～90kg の被験者では、いずれの併合群においても 0.0%（0/7 例、0/10 例、0/3 例）であった。90kg 超の被験者でも、いずれの併合群においても 0.0%（0/1 例、0/4 例、0/1 例）であった。体重 50kg 以下の被験者での全出血事象の発現頻度は、リバーロキサバン 10／15 併合群で 66.7%（2/3 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 0.0%（0/10 例）、UFH／ワルファリン併合群で 66.7%（2/3 例）であった。一方、50～70kg の被験者では、リバーロキサバン 10／15 併合群で 36.4%（4/11 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 45.2%（14/31 例）、UFH／ワルファリン併合群で 33.3%（4/12 例）であった（5.3.5.1.43 Additional_22/Table /85）。70～90kg の被験者では、リバーロキサバン 10／15 併合群で 14.3%（1/7 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 20.0%（2/10 例）、UFH／ワルファリン併合群で 33.3%（1/3 例）であった。90kg 超の被験者では、リバーロキサバン 10／15 併合群で 100.0%（1/1 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 25.0%（1/4 例）、UFH／ワルファリン併合群で 100.0%（1/1 例）であった。

2.7.4.5.1.5 人種

国外第Ⅲ相試験（試験 11702-DVT、試験 11702-PE 及び試験 11899）において、安全性主要評価項目の人種別（白人、黒人、アジア人、その他）事象発現頻度は、白人、黒人及びアジア人それぞれについて、リバーロキサバン群とエノキサパリン／VKA 群又はプラセボ群で同程度であった。これ以外の人種群については発現事象数が非常に少なかった。人種群間では特に差は認められなかった。

2.7.4.5.1.6 肝障害

VTE 患者を対象とした国内外の臨床開発プログラムでは、問題となる肝疾患（肝硬変、急性肝炎又は慢性活動性肝炎など）に罹患していることが判明している被験者又はベースライン時の ALT 値が基準値上限の 3 倍を超えている被験者は除外した。

試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE の統合解析において、ベースライン時の ALT 値が基準値上限以下の被験者と基準値上限超の被験者で AE の発現頻度を比較したところ、基準値上限以下の被験者ではリバーロキサバン群で 73.7%（2717/3687 例）、エノキサパリン／VKA 群で 73.5%（2699/3673 例）、基準値上限超の被験者ではリバーロキサバン群で 77.5%（338/436 例）、エノキサパリン／VKA 群で 76.1%（325/427 例）であり、ALT 値に異常のある被験者と正常な被験者で AE の発現頻度は同程度であった（5.3.5.1.43 Additional_22/Table /114）。一方、試験 14568 及び試験 15960 の統合解析では、基準値上限以下の被験者ではリバーロキサバン 10／15 併合群で 81.0%（17/21 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 88.4%（38/43 例）、UFH／ワルファリン併合群で 93.8%（15/16 例）、基準値上限超の被験者ではリバーロキサバン 10／15 併合群 100.0%（1/1 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群 83.3%（10/12 例）、UFH／ワルファリン併合群 100.0%（3/3 例）であった（5.3.5.1.43 Additional_22/Table /119）。

2.7.4.5.1.7 腎障害

VTE 患者を対象とした臨床開発プログラムでは、スクリーニング時の CL_{CR} が 30mL/min 未満の被験者は除外した。試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE で、CL_{CR} が 50mL/min 未満の被験者において、安全性主要評価項目はリバーロキサバン群とエノキサパリン／VKA 群で発現頻度は同程度であり、また、「重大な出血事象」については、エノキサパリン／VKA 群と比較してリバーロキサバン群で発現頻度が低かった。

試験 14568 及び試験 15960 の統合解析で、CL_{CR} が 80mL/min 以上の被験者での安全性主要評価項目の発現頻度は、リバーロキサバン 10／15 併合群で 14.3%（2/14 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 0.0%（0/19 例）、UFH／ワルファリン併合群で 0.0%（0/8 例）であった。一方、50～80mL/min 未満の被験者での発現頻度は、リバーロキサバン 10／15 併合群で 12.5%（1/8 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 7.4%（2/27 例）、UFH／ワルファリン併合群で 9.1%（1/11 例）であった。30～50mL/min 未満の被験者での発現頻度は、リバーロキサバン 15／15 併合群で 11.1%（1/9 例）であった。一方、リバーロキサバン 10／15 併合群及び UFH／ワルファリン併合群では、CL_{CR} が 30～50mL/min 未満の被験者はいなかった。従って、CL_{CR} が 30～50mL/min 未満で安全性主要評価項目の発現頻度が高くなる傾向は認められなかった（5.3.5.3.12 Integrated-J/Table 14.3.1/174）。CL_{CR} が 80mL/min 以上の被験者での全出血事象の発現頻度は、リバーロキサバン 10／15 併合群で 28.6%（4/14 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 15.8%（3/19 例）、UFH／ワルファリン併合群で 37.5%（3/8 例）であった。一方、50～80mL/min 未満の被験者での発現頻度は、リバーロキサバン 10／15 併合群で 50.0%（4/8 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 40.7%（11/27 例）、UFH／ワルファリン併合群で 45.5%（5/11 例）であった。30～50mL/min 未満の被験者での発現頻度は、リバーロキサバン 15／15 併合群で 33.3%（3/9 例）であった。なお、リバーロキサバン 10／15 併合群及び UFH／ワルファリン併合群では、CL_{CR} が 30～50mL/min 未満の被験者はいなかった。従って、CL_{CR} が 30～50mL/min 未満で全出血事象の発現頻度が高くなる傾向は認められなかった。

試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE の統合解析において、ベースライン時の CL_{CR} が 50mL/min 未満の被験者の AE の発現頻度はリバーロキサバン群で 79.0%（260/329 例）、エノキサパリン／VKA 群で 74.4%（238/320 例）、CL_{CR} が 50mL/min 以上の被験者ではリバーロキサバン群で 73.7%（2774/3763 例）、エノキサパリン／VKA 群で 73.7%（2779/3769 例）であり、CL_{CR} が 50mL/min 未満と CL_{CR} が 50mL/min 以上の被験者で AE の発現頻度は同程度であった（5.3.5.1.43 Additional_22/Table /111）。一方、試験 14568 及び試験 15960 の統合解析では、ベースライン

時の CL_{CR} が 50mL/min 未満の被験者の AE の発現頻度は、リバーロキサバン 10／15 併合群で 0.0%（0/0 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群で 77.8%（7/9 例）、UFH／ワルファリン併合群で 0.0%（0/0 例）、CL_{CR} が 50mL/min 以上の被験者ではリバーロキサバン 10／15 併合群 81.8%（18/22 例）、リバーロキサバン 15／15 併合群 89.1%（41/46 例）、UFH／ワルファリン併合群 94.7%（18/19 例）であり、CL_{CR} が 50mL/min 未満の被験者で AE の発現が高くなる傾向は認められなかった（5.3.5.1.43 Additional_22/Table /85）。なお、無作為割り付け後に CL_{CR}30mL/min 未満が観察された被験者のうち、安全性主要評価項目を発現した被験者は、試験 11702-DVT のリバーロキサバン群で 33.3%（2/6 例）、エノキサパリン／VKA 群で 0.0%（0/7 例）、試験 11702-PE ではいずれの投与群でも 0.0%（0/3 例、0/2 例）であり、試験 11899 で無作為割り付け後に CL_{CR}30mL/min 未満が観察された被験者は、リバーロキサバン群ではなく、プラセボ群で 20.0%（1/5 例）であった（5.3.5.1.43 Additional_22/ Table /47、Table /48、Table /49）。

2.7.4.5.2 外因性要因

リバーロキサバン 20mg 錠において食事の影響が認められた（リバーロキサバンの平均 AUC が 39%増加、平均 C_{max} が 76%増加）。リバーロキサバンの薬物動態に対する食事の影響試験では 15mg 錠を用いていないが、第Ⅰ相試験の薬物動態の統合解析結果から、リバーロキサバン C_{max} 及び AUC に対して、リバーロキサバン 15mg 錠と 20mg 錠で同様な食事の影響が示された。したがって、治験実施計画書では、15mg 錠、20mg 錠はいずれも、食後に服用することを推奨した。

リバーロキサバン 15mg 錠単回投与時の薬物動態に及ぼす日本食摂取の影響を検討した第Ⅰ相試験（試験 15921）の結果から、リバーロキサバン 15mg 錠単回投与時の AUC 及び Cmax は日本食摂取の影響を受けないことが明らかとなった。また、リバーロキサバン 15mg 錠を空腹時又は食後に単回投与した際の忍容性は良好であった。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

リバーロキサバンは CYP3A4/5、CYP2J2、P-gp 及び ATP-binding cassette G2（ABCG2）トランスポーターの基質である。これらの CYP450 又はトランスポーター（P-gp など）の阻害薬及び誘導薬はリバーロキサバンの曝露量を変化させる可能性がある。

試験期間中、強力な CYP3A4 及び P-gp 阻害薬（HIV プロテアーゼ阻害薬、ケトコナゾールの全身投与など）又は強力な CYP3A4 誘導薬（リファンピシンなど）とリバーロキサバンとの併用は禁止した。ただし、CYP3A4 誘導薬については 2 日以内の併用は可とした。

注目する併用薬には、強力な CYP3A4 阻害薬、NSAID、アセチルサリチル酸とクロピドグレル／チクロピジンを含む抗血小板薬、P-gp 阻害薬、ステロイド薬、スタチン系薬物が含まれる。概して、これらの薬剤を投与された被験者ではこれらの薬剤を投与されていない被験者に比べて、出血事象の発現頻度が高かった（2.7.4.2.1.4.2.1.9 参照）。しかし、エノキサパリン／VKA 群に比べリバーロキサバン群でこれらの併用薬の作用が異なることを示す徴候は認められなかった。事前に規定した薬剤の投与グループと非投与グループの 2 つを比較した場合、「重大な出血事象」又は「重大ではない臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイントに関するハザード比の 95%信頼区間に重なりが認められた。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

妊婦、授乳中の女性又は試験期間中に妊娠を予定している女性は試験の対象から除外した。

VTE 患者を対象とした第Ⅲ相試験において、試験期間中の妊娠の報告は計 18 例あり、内訳は、リバーロキサバン群が 7 例（試験 11702-DVT：2 例、試験 11702-PE：3 例、試験 11899：2 例）、エノキサパリン／VKA 群が 10 例（試験 11702-DVT 4 例、試験 11702-PE 6 例）、プラセボ群が 1

例（試験 11899）であった。用量／投与期間、曝露量及び転帰の詳細は個別治験総括報告書の Section 10.5 に示す。

2.7.4.5.5 過量投与

参照項目：5.3.6.1 PBRER No. [redacted]

過量投与については、国内外でリバーロキサバンの製造販売後においても継続して情報の収集を行っており、これまでにリバーロキサバン 600mg までの過量投与がまれに報告されている。「定期的ベネフィット・リスク評価報告」（PBRER No. [redacted]）のデータロック（DLP）である 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに 164 件の「過量投与」の報告が入手された。これらの症例の検討の結果、46 症例は他剤の過量投与であり、リバーロキサバンとは無関係と判明したため、除外した。リバーロキサバンの過量投与についての報告 118 件のうち、106 件は自発報告によるもの、11 件は臨床試験又は製造販売後調査で報告されたもの、1 件は公表論文から情報を入手したものであった。

これら症例のうち、117 例の検討が行われ、72 例が 1 回の服用又は短期間に推奨用量の 2～3 倍量を服用した症例、又は腎障害を有する非弁膜症性心房細動（NVAF）患者で本来国外推奨用量である 15 mgが投与されるべきところを 20 mgが投与された症例であった。18 例は「過量投与」が報告されたものの、用量についての情報が得られていない。有害事象は 49 例に報告されており、有害事象報告例のうち 32 例に出血関連事象が報告されている（脳出血、尿路性器出血、消化管出血、手術が施行された関節内の出血、鼻出血、特定されない血腫等）。

過量投与に伴う致死的な事象で、リバーロキサバンとの関連性が疑われた症例として、国外の NVAF 患者 3 例が報告されている。1 例はワルファリンとリバーロキサバンの投与を受け 20 mg 1 日 1 回を超える用量のリバーロキサバンが経鼻胃管投与され、死亡に至った 80 歳の男性であった。1 例は中等度～重度腎障害（CL_{CR} 30.1mL/min）であったにもかかわらずリバーロキサバン 20 mg 1 日 1 回が投与され、大きな皮下血腫、左腓腹部に突然の痛み、大腸菌性敗血性、丹毒及び心代償不全を生じ、死亡した 88 歳の男性であった。おそらく血腫により引き起こされた大腸菌性敗血症が死因である可能性はあるが、当該患者の高い出血リスク及び不良な状態が致死的な転帰と関連していると考えられた。残る 1 例はリバーロキサバン 20 mg 1 日 1 回が投与されていたところ、骨腫瘍のため腰部の手術を行い 2 日間にわたりリバーロキサバン 40 mg/日が投与された後、出血性脳卒中の発症後に死亡した 81 歳の男性であった。

リバーロキサバンの治療量を上回る 50mg の用量ではリバーロキサバンの平均曝露量は飽和し、高用量投与時におけるバイオアベイラビリティの相対的な低下により、曝露量に対する過量投与の影響は限定されると考えられる。リバーロキサバンの薬力学的効果を弱めるための解毒剤の研究[3)]は行われているが、現在のところ承認された薬剤はない。リバーロキサバンの過量投与時には、リバーロキサバンの吸収を抑えるために活性炭の投与を考慮する。血漿中たん白結合率が高いので、リバーロキサバンは血液透析によって除去できない。

なお、「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」におけるリバーロキサバンの過量投与にかかわる医療過誤として、DVT 又は PE 発症後 3 週間までの 15 mg 1 日 2 回投与の初期治療終了後においても、維持期における推奨用法・用量である 15 mg 1 日 1 回でなく、15 mg 1 日 2 回投与が継続される可能性が考えられる。推奨用法・用量を順守するよう、適正使用を推奨する。

2.7.4.5.6 薬物乱用

初回承認時 CTD 2.7.4.5.6 参照。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

「投与終了後」に発現した事象とは、治験薬投与終了後 2 日目から治験薬投与終了後 30 日目までに発現した事象と定義した。

試験 14568 において、治験薬投与終了後 2 日目から治験薬投与終了後 30 日目のフォローアップ期間中に、リバーロキサバン 15/15 群で 1 例（4.0%、1/25 例）に症候性 VTE（再発性 PE）の発現が認められた。国内試験の症例数は限られたものであるため、この 1 例の VTE がリバーロキサバン投与の終了に起因するものか、当該被験者における VTE 再発リスクが遷延したことによるものか、この症例のみを以って結論付けることはできない。しかしながら、国外第Ⅲ相試験（試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE）の統合解析では、治験薬投与終了後 2 日目から治験薬投与終了後 30 日目のフォローアップ期間中における症候性 VTE の発現頻度は、リバーロキサバン群 0.9%（32/3636 例）、エノキサパリン／VKA 群 0.6%（22/3609 例）であった（2.7.3.3.2.1.2 参照）。このリバーロキサバン群におけるフォローアップ期間中の症候性 VTE の発現頻度は、これら 2 試験からの継続投与例を含む国外第Ⅲ相試験（試験 11899）のプラセボ群（平均投与期間：189.5±86.8 日）における症候性 VTE の発現頻度 7.1%（42/594 例、ITT 解析対象集団）と比較して特段高い発現頻度でないこと及び VKA の方がリバーロキサバンよりも投与終了後に抗凝固作用が長く継続することから、リバーロキサバンによる“反跳現象”が発生した可能性は低いと考えられる。

また、リバーロキサバン投与被験者において、急性冠症候群（「ST 上昇心筋梗塞」、「非 ST 上昇心筋梗塞」、「不安定狭心症」）、脳血管事象（「虚血性脳卒中」又は「一過性脳虚血発作」）、心血管死、又は非中枢神経系塞栓症の発現頻度が投与終了後に上昇することはなかった（2.7.4.2.1.4.3 参照）。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車の運転や機械の操作能力に及ぼす影響に関する試験は実施されていない。国外第Ⅲ相試験（試験 11702-DVT、試験 11702-PE 及び試験 11899）で失神及び浮動性めまいが報告されているので、自動車の運転や機械の操作時には注意を要する。

2.7.4.6 市販後データ

2.7.4.6.1 国内状況

参照項目：5.3.6.2 第[redacted]回安全性定期報告書

リバーロキサバンの製造販売後情報について、イグザレルト錠「第[redacted]回 新医療用医薬品に関する安全性定期報告調査単位期間（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日～平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日）」に記載されているリバーロキサバンの2012年1月18日の製造承認日以降（以下、「承認日以降」）、今回の調査単位期間までの情報に基づき、国内における状況を以下に示す。

2.7.4.6.1.1 使用成績調査

使用成績調査は実施していない。

2.7.4.6.1.2 特定使用成績調査

2.7.4.6.1.2.1 特定使用成績調査

「非弁膜症性心房細動（NVAF）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」（以下、「SPAF 適応」）を目的としてリバーロキサバンを投与された患者を対象に、リバーロキサバン

の使用実態下における安全性及び有効性情報の収集を主目的として、特定使用成績調査（以下、「SPAF 調査」）を実施中である。

リバーロキサバンの 2012 年 4 月 18 日の国内販売開始日以降、今回の調査単位期間満了日（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までの調査実施状況を表 2.7.4.6-1 に示す。調査予定症例数は 10,000 例であり、当該調査単位期間までの調査契約施設数は[redacted]施設、登録症例数は[redacted]例、調査票収集・固定症例数は 1,539 例であった。

なお、本調査においては、1 症例あたり標準観察期間の調査票（6 ヵ月、1 年、2 年の計 3 分冊）及び予後調査期間の調査票（3 年以降年 1 回、最長[redacted]年）の複数の分冊を設定しているが、安全性及び有効性に関する情報を適時評価するために、収集した調査票を分冊単位で固定し、その成績をまとめて報告することとした。

表 2.7.4.6-1　調査実施状況

調査実施予定期間	調査予定症例数	調査契約施設数	登録症例数 /登録施設数	調査票収集・ 固定症例数
平成 24 年 4 月 18 日～平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日	10,000 例	[redacted]施設	[redacted]例/[redacted]施設	1,539 例

引用元：5.3.6.2 第[redacted]回安全性定期報告書/表 2-1-1

2.7.4.6.1.2.1.1　対象症例

2.7.4.6.1.2.1.1.1　対象症例の構成

調査票収集・データ固定症例 1,539 例のうち、初回処方以降来院しなかった 9 例を除いた 1,530 例を安全性解析対象症例（調査終了及び調査継続症例）とした。このうち調査終了症例（脱落・中止例）は 254 例、調査継続例は 1,276 例であった。

安全性解析対象症例のうち、リバーロキサバンの適応外で投与された 2 例を除く 1,528 例を有効性解析対象症例（調査終了及び調査継続症例）とした。このうち、調査終了症例（現時点ではすべて脱落・中止例）は 254 例、調査継続例は 1,274 例であった。なお、本特定使用成績調査（SPAF 調査）では特に明記しない限り、調査終了及び調査継続症例について検討した。

安全性解析対象症例の年齢（平均値±標準偏差、以下同様）は 73.5±9.8 歳で 75 歳以上が 807 例（52.75%）であり、性別の内訳は男性が 902 例（58.95%）、女性が 628 例（41.05%）、身長は 158.82±9.87cm、体重は 60.05±12.34kg で 50kg 以下が 323 例（21.11%）であった。

基礎疾患は、腎機能障害ありが 320 例（20.92%）であり、主な内訳は慢性腎不全が 120 例（7.84%）、腎機能障害が 97 例（6.34%）であった。肝機能障害ありが 94 例（6.14%）であり、Child-Pugh 分類ごとの内訳は Child-Pugh A が 59 例（3.86%）と最も多かった。その他の基礎疾患ありが 1,406 例（91.90%）であり、注目すべき基礎疾患の内訳は高血圧症が 1,144 例（74.77%）、うっ血性心不全が 398 例（26.01%）、糖尿病が 344 例（22.48%）、虚血性脳卒中が 300 例（19.61%）、TIA が 100 例（6.54%）であった。

血清クレアチニン値は 0.849±0.235mg/dL、PT-INR は 1.482±0.657 であった。$CHADS_2$ スコア[4]は 0～1 が 507 例（33.14%）、2 が 446 例（29.15%）、3 以上が 577 例（37.71%）であった。CHA_2DS_2-VASc スコア[5]は 0 が 51 例（3.33%）、1 が 132 例（8.63%）、2 以上が 1,347 例（88.04%）であった。クレアチニンクリアランス（CL_{CR}）が算出可能であった 1,373 例のうち、CL_{CR} が 15mL/min 未満は 0 例、15～30mL/min 未満が 33 例（2.16%）、30～50mL/min 未満が 355 例（23.20%）、50～80mL/min 未満が 648 例（42.35%）、80mL/min 以上が 337 例（22.03%）で

あった。HAS-BLED スコア[6]は 0 が 14 例（0.92%）、1 が 160 例（10.46%）、2 が 339 例（22.16%）、3 以上が 317 例（20.72%）であった。

2.7.4.6.1.2.1.1.2　投与量・投与期間、投与継続・終了状況

安全性解析対象症例 1,530 例のうち、初回投与開始時の投与量が 15mg/日であった症例は 699 例（45.69%）、10mg/日であった症例は 831 例（54.31%）であった。

また、休薬期間を含めたリバーロキサバン投与期間（平均値±標準偏差）は 198.0±82.6 日であった。調査終了症例 254 例におけるリバーロキサバン投与期間は 80.1±68.2 日であった。

2.7.4.6.1.2.1.2　安全性

2.7.4.6.1.2.1.2.1　副作用発現状況

本調査で収集された因果関係が否定できない有害事象（副作用）の発現状況（第 ■回安全性定期報告書　別紙様式 2 より抜粋）を表 2.7.4.6-2 に、重篤な有害事象の発現状況を表 2.7.4.6-3 に示す。

表 2.7.4.6-2 副作用の発現状況

時期	承認時迄の状況	特定使用成績調査（調査終了症例）				調査終了症例の合 計	特定使用成績調査（調査継続症例を含む）	合 計（調査継続症例を含む）
		平成■年■月■日～平成■年■月■日	平成■年■月■日～平成■年■月■日	平成■年■月■日～平成■年■月■日	特定使用成績調査の累計（調査終了症例）			
調査施設数	164	0	37	128	150	309	392	543
調査症例数	639	0	49	205	254	893	1530	2169
副作用等の発現症例数	317	0	11	47	58	375	103	420
副作用等の発現件数	544	0	11	53	64	608	113	657
副作用等の発現症例の割合	49.61	-	22.45	22.93	22.83	41.99	6.73	19.36

引用元：5.3.6.2 第■回安全性定期報告書/表 2-1-9

表 2.7.4.6-3 重篤な有害事象の発現状況

時期	承認時迄の状況	特定使用成績調査（調査終了症例）				調査終了症例の合 計	特定使用成績調査（調査継続症例を含む）	合計（調査継続症例を含む）
		平成■年■月■日～平成■年■月■日	平成■年■月■日～平成■年■月■日	平成■年■月■日～平成■年■月■日	累計（調査終了症例）			
調査施設数	164	0	37	128	150	309	392	543
調査症例数	639	0	49	205	254	893	1530	2169
有害事象等の発現症例数	151	0	9	44	53	204	97	248
有害事象等の発現件数	206	0	11	49	60	266	110	316
有害事象等の発現症例の割合	23.63	-	18.37	21.46	20.87	22.84	6.34	11.43

引用元：5.3.6.2 第■回安全性定期報告書/表 2-1-10

安全性解析対象症例のうち、副作用等の発現症例率は6.73%（103/1,530例）であり、重篤な有害事象の発現症例率は6.34%（97/1,530例）であった。3例以上に発現した副作用（発現症例率）は、鼻出血17例（1.11%）、肝機能異常7例（0.46%）、歯肉出血、皮下出血及び血尿各5例（0.33%）、胃腸出血及び痔出血各4例（0.26%）、貧血及び腎機能障害各3例（0.20%）であった。

2.7.4.6.1.2.1.2.2　重点調査項目

国内でイグザレルト錠についての安全性監視を実施するうえで策定したリスクマネジメントプランにおいて「重要な特定されたリスク」とした「出血」及び「重要な潜在的なリスク」とした「肝酵素（ビリルビンを含む）の上昇」を重点調査項目に設定した。出血事象とは臨床的（肉眼的、画像所見的及び臨床検査的）に出血源が明らかな事象とし、「重大な出血事象」は以下の項目に該当する臨床的に明らかな出血とした。なお、有効性イベントのうち「出血性脳卒中」は「重大な出血」に含めて評価した。

- 2g/dL以上のヘモグロビン量の低下を伴う出血
- 2単位以上の輸血（濃厚赤血球又は全血）が必要な出血
- 重要な臓器における出血：頭蓋内出血、髄腔内出血、眼内出血、心嚢内出血、関節内出血、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血、後腹膜出血等
- 死因となった出血

出血事象の副作用（出血性副作用）発現状況を表 2.7.4.6-4 に示す。安全性解析対象症例1,530 例のうち、出血性副作用は 64 例に発現し、発現割合は 4.18%（95%信頼区間：3.24～5.31、以下同様）、発現率（/100 人年）は 7.69（5.81～9.58）であった。3 例以上に発現した出血性副作用（発現割合）は、鼻出血が 17 例（1.11%）、歯肉出血、皮下出血及び血尿が各 5 例（0.33%）、胃腸出血及び痔出血が各 4 例（0.26%）であった。重大な出血性副作用は 8 例に発現し、胃腸出血が 3 例、出血性卒中、視床出血、肛門出血、皮膚出血及び硬膜下血腫が各 1 例であった。

年齢×体重別の出血性副作用発現状況を表 2.7.4.6-5 に示す。本調査では、出血リスクが増す可能性のある75歳以上かつ体重が50kg以下の症例を注視するために、出血事象の発現状況を評価した。安全性解析対象症例1,530例のうち、75歳以上かつ体重が50kg以下の症例は244例（15.95%）であった。このうち、出血性副作用は17例に発現し、発現割合は6.97%（4.11～10.92）、発現率（/100人年）は13.72（7.20～20.24）であった。

肝酵素上昇の副作用発現状況を表 2.7.4.6-6 に示す。安全性解析対象症例1,530例のうち、肝酵素上昇の副作用は12例に発現し、発現割合は0.78%（0.41～1.37）、発現率（/100人年）は1.42（0.62～2.23）であった。このうち、重篤な肝酵素上昇の副作用は3例〔肝機能異常、肝障害及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加が各1例〕に発現した。

表 2.7.4.6-4 出血性副作用の発現状況

	出血事象の副作用（有効性イベント「出血性脳卒中」を重大な出血事象として解析）														
	出血事象の副作用					重大な出血事象の副作用					重篤な出血事象の副作用				
	発現症例数	発現割合（%）	95%信頼区間	発現率（/100 人年）	95%信頼区間	発現症例数	発現割合（%）	95%信頼区間	発現率（/100 人年）	95%信頼区間	発現症例数	発現割合（%）	95%信頼区間	発現率（/100 人年）	95%信頼区間
安全性解析対象	1530					1530					1530				
出血事象	64	4.18	3.24～5.31	7.69	5.81～9.58	8	0.52	0.23～1.03	0.94	0.29～1.60	32	2.09	1.43～2.94	3.80	2.49～5.12
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	0.07	0.00～0.36	0.12	0.00～0.35	0	0.00	0.00～0.24	0.00	－	1	0.07	0.00～0.36	0.12	0.00～0.35
腫瘍出血	1	0.07	0.00～0.36	0.12	0.00～0.35	0	0.00	0.00～0.24	0.00	－	1	0.07	0.00～0.36	0.12	0.00～0.35
神経系障害	2	0.13	0.02～0.47	0.24	0.00～0.56	2	0.13	0.02～0.47	0.24	0.00～0.56	2	0.13	0.02～0.47	0.24	0.00～0.56
出血性卒中	1	0.07	0.00～0.36	0.12	0.00～0.35	1	0.07	0.00～0.36	0.12	0.00～0.35	1	0.07	0.00～0.36	0.12	0.00～0.35
視床出血	1	0.07	0.00～0.36	0.12	0.00～0.35	1	0.07	0.00～0.36	0.12	0.00～0.35	1	0.07	0.00～0.36	0.12	0.00～0.35
眼障害	1	0.07	0.00～0.36	0.12	0.00～0.35	0	0.00	0.00～0.24	0.00	－	1	0.07	0.00～0.36	0.12	0.00～0.35
網膜出血	1	0.07	0.00～0.36	0.12	0.00～0.35	0	0.00	0.00～0.24	0.00	－	1	0.07	0.00～0.36	0.12	0.00～0.35
血管障害	1	0.07	0.00～0.36	0.12	0.00～0.35	0	0.00	0.00～0.24	0.00	－	0	0.00	0.00～0.24	0.00	－
静脈瘤破裂	1	0.07	0.00～0.36	0.12	0.00～0.35	0	0.00	0.00～0.24	0.00	－	0	0.00	0.00～0.24	0.00	－
呼吸器、胸郭および縦隔障害	19	1.24	0.75～1.93	2.25	1.24～3.27	0	0.00	0.00～0.24	0.00	－	1	0.07	0.00～0.36	0.12	0.00～0.35
鼻出血	17	1.11	0.65～1.77	2.01	1.06～2.97	0	0.00	0.00～0.24	0.00	－	0	0.00	0.00～0.24	0.00	－
喀血	1	0.07	0.00～0.36	0.12	0.00～0.35	0	0.00	0.00～0.24	0.00	－	0	0.00	0.00～0.24	0.00	－
咽頭出血	1	0.07	0.00～0.36	0.12	0.00～0.35	0	0.00	0.00～0.24	0.00	－	1	0.07	0.00～0.36	0.12	0.00～0.35
胃腸障害	20	1.31	0.80～2.01	2.37	1.33～3.41	4	0.26	0.07～0.67	0.47	0.01～0.93	15	0.98	0.55～1.61	1.77	0.88～2.67
胃出血	1	0.07	0.00～0.36	0.12	0.00～0.35	0	0.00	0.00～0.24	0.00	－	1	0.07	0.00～0.36	0.12	0.00～0.35
胃腸出血	4	0.26	0.07～0.67	0.47	0.01～0.93	3	0.20	0.04～0.57	0.35	0.00～0.75	4	0.26	0.07～0.67	0.47	0.01～0.93
歯肉出血	5	0.33	0.11～0.76	0.59	0.07～1.11	0	0.00	0.00～0.24	0.00	－	0	0.00	0.00～0.24	0.00	－
血便排泄	2	0.13	0.02～0.47	0.24	0.00～0.56	0	0.00	0.00～0.24	0.00	－	2	0.13	0.02～0.47	0.24	0.00～0.56
肛門出血	1	0.07	0.00～0.36	0.12	0.00～0.35	1	0.07	0.00～0.36	0.12	0.00～0.35	1	0.07	0.00～0.36	0.12	0.00～0.35
下部消化管出血	1	0.07	0.00～0.36	0.12	0.00～0.35	0	0.00	0.00～0.24	0.00	－	1	0.07	0.00～0.36	0.12	0.00～0.35
大腸出血	1	0.07	0.00～0.36	0.12	0.00～0.35	0	0.00	0.00～0.24	0.00	－	1	0.07	0.00～0.36	0.12	0.00～0.35
痔出血	4	0.26	0.07～0.67	0.47	0.01～0.93	0	0.00	0.00～0.24	0.00	－	4	0.26	0.07～0.67	0.47	0.01～0.93
腸出血	1	0.07	0.00～0.36	0.12	0.00～0.35	0	0.00	0.00～0.24	0.00	－	1	0.07	0.00～0.36	0.12	0.00～0.35
皮膚および皮下組織障害	8	0.52	0.23～1.03	0.95	0.29～1.60	1	0.07	0.00～0.36	0.12	0.00～0.35	5	0.33	0.11～0.76	0.59	0.07～1.11
斑状出血	1	0.07	0.00～0.36	0.12	0.00～0.35	0	0.00	0.00～0.24	0.00	－	0	0.00	0.00～0.24	0.00	－
皮下出血	5	0.33	0.11～0.76	0.59	0.07～1.11	0	0.00	0.00～0.24	0.00	－	5	0.33	0.11～0.76	0.59	0.07～1.11
紫斑	1	0.07	0.00～0.36	0.12	0.00～0.35	0	0.00	0.00～0.24	0.00	－	0	0.00	0.00～0.24	0.00	－
皮膚出血	1	0.07	0.00～0.36	0.12	0.00～0.35	1	0.07	0.00～0.36	0.12	0.00～0.35	0	0.00	0.00～0.24	0.00	－

表 2.7.4.6-4 出血性副作用の発現状況（続き）

	出血事象の副作用（有効性イベント「出血性脳卒中」を重大な出血事象として解析）														
	出血事象の副作用					重大な出血事象の副作用					重篤な出血事象の副作用				
	発現症例数	発現割合（%）	95%信頼区間	発現率（/100 人年）	95%信頼区間	発現症例数	発現割合（%）	95%信頼区間	発現率（/100 人年）	95%信頼区間	発現症例数	発現割合（%）	95%信頼区間	発現率（/100 人年）	95%信頼区間
安全性解析対象	1530					1530					1530				
筋骨格系および結合組織障害	1	0.07	0.00～0.36	0.12	0.00～0.35	0	0.00	0.00～0.24	0.00	－	1	0.07	0.00～0.36	0.12	0.00～0.35
筋肉内出血	1	0.07	0.00～0.36	0.12	0.00～0.35	0	0.00	0.00～0.24	0.00	－	1	0.07	0.00～0.36	0.12	0.00～0.35
腎および尿路障害	8	0.52	0.23～1.03	0.94	0.29～1.60	0	0.00	0.00～0.24	0.00	－	5	0.33	0.11～0.76	0.59	0.07～1.11
血尿	5	0.33	0.11～0.76	0.59	0.07～1.11	0	0.00	0.00～0.24	0.00	－	2	0.13	0.02～0.47	0.24	0.00～0.56
尿路出血	2	0.13	0.02～0.47	0.24	0.00～0.56	0	0.00	0.00～0.24	0.00	－	2	0.13	0.02～0.47	0.24	0.00～0.56
尿管出血	1	0.07	0.00～0.36	0.12	0.00～0.35	0	0.00	0.00～0.24	0.00	－	1	0.07	0.00～0.36	0.12	0.00～0.35
生殖系および乳房障害	1	0.07	0.00～0.36	0.12	0.00～0.35	0	0.00	0.00～0.24	0.00	－	1	0.07	0.00～0.36	0.12	0.00～0.35
性器出血	1	0.07	0.00～0.36	0.12	0.00～0.35	0	0.00	0.00～0.24	0.00	－	1	0.07	0.00～0.36	0.12	0.00～0.35
一般・全身障害および投与部位の状態	2	0.13	0.02～0.47	0.24	0.00～0.56	0	0.00	0.00～0.24	0.00	－	0	0.00	0.00～0.24	0.00	－
注射部位内出血	1	0.07	0.00～0.36	0.12	0.00～0.35	0	0.00	0.00～0.24	0.00	－	0	0.00	0.00～0.24	0.00	－
注射部位出血	1	0.07	0.00～0.36	0.12	0.00～0.35	0	0.00	0.00～0.24	0.00	－	0	0.00	0.00～0.24	0.00	－
臨床検査	2	0.13	0.02～0.47	0.24	0.00～0.56	0	0.00	0.00～0.24	0.00	－	0	0.00	0.00～0.24	0.00	－
尿中血陽性	1	0.07	0.00～0.36	0.12	0.00～0.35	0	0.00	0.00～0.24	0.00	－	0	0.00	0.00～0.24	0.00	－
便潜血陽性	1	0.07	0.00～0.36	0.12	0.00～0.35	0	0.00	0.00～0.24	0.00	－	0	0.00	0.00～0.24	0.00	－
傷害、中毒および処置合併症	1	0.07	0.00～0.36	0.12	0.00～0.35	1	0.07	0.00～0.36	0.12	0.00～0.35	1	0.07	0.00～0.36	0.12	0.00～0.35
硬膜下血腫	1	0.07	0.00～0.36	0.12	0.00～0.35	1	0.07	0.00～0.36	0.12	0.00～0.35	1	0.07	0.00～0.36	0.12	0.00～0.35

MedDRA/J Ver.16.0
引用元：5.3.6.2 第[redacted]回安全性定期報告書/表 2-1-12

表 2.7.4.6-5 年齢×体重別の出血性副作用の発現状況

項目		安全性解析対象症例（調査終了症例及び調査継続症例）（%）		出血性副作用（有効性イベント「出血性脳卒中」を「重大な出血事象」に含めて解析）					
				発現症例（%）		発現割合の95%信頼区間	初回発現迄の状況		
							当該部分集団での累積観察期間（年）	発現率（/100 人年）	95%信頼区間
全体		1530		64	(4.18)	3.24～5.31	832.16	7.69	5.81～9.58
年齢(歳)×体重(kg)	75 歳未満、50kg 以下	79	(5.16)	0	(0.00)	0.00～4.56	45.93	0.00	-
	75 歳未満、50kg 超	570	(37.25)	27	(4.74)	3.14～6.82	313.29	8.62	5.37～11.87
	75 歳未満、不明	74	(4.84)	2	(2.70)	0.33～9.42	39.08	5.12	0.00～12.21
	75 歳以上、50kg 以下	244	(15.95)	17	(6.97)	4.11～10.92	123.90	13.72	7.20～20.24
	75 歳以上、50kg 超	478	(31.24)	16	(3.35)	1.93～5.38	263.67	6.07	3.09～9.04
	75 歳以上、不明	85	(5.56)	2	(2.35)	0.29～8.24	46.28	4.32	0.00～10.31
	不明、50kg 以下	0	(0.00)	0					
	不明、50kg 超	0	(0.00)	0					
	不明、不明	0	(0.00)	0					

引用元：5.3.6.2 第■回安全性定期報告書/表 2-1-13

表 2.7.4.6-6 肝酵素上昇に関する副作用の発現状況

	肝酵素上昇の副作用									
	肝酵素上昇の副作用					重篤な肝酵素上昇の副作用				
	発現症例数	発現割合（%）	95%信頼区間	発現率（/100 人年）	95%信頼区間	発現症例数	発現割合（%）	95%信頼区間	発現率（/100 人年）	95%信頼区間
安全性解析対象	1530					1530				
肝酵素上昇の事象	12	0.78	0.41～1.37	1.42	0.62～2.23	3	0.20	0.04～0.57	0.35	0.00～0.75
肝胆道系障害	9	0.59	0.27～1.11	1.06	0.37～1.76	2	0.13	0.02～0.47	0.24	0.00～0.56
肝機能異常	7	0.46	0.18～0.94	0.83	0.21～1.44	1	0.07	0.00～0.36	0.12	0.00～0.35
肝障害	2	0.13	0.02～0.47	0.24	0.00～0.56	1	0.07	0.00～0.36	0.12	0.00～0.35
臨床検査	3	0.20	0.04～0.57	0.35	0.00～0.75	1	0.07	0.00～0.36	0.12	0.00～0.35
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	0.07	0.00～0.36	0.12	0.00～0.35	1	0.07	0.00～0.36	0.12	0.00～0.35
血中ビリルビン増加	1	0.07	0.00～0.36	0.12	0.00～0.35	0	0.00	0.00～0.24	0.00	-
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	0.07	0.00～0.36	0.12	0.00～0.35	0	0.00	0.00～0.24	0.00	-
肝機能検査異常	1	0.07	0.00～0.36	0.12	0.00～0.35	0	0.00	0.00～0.24	0.00	-

MedDRA/J Ver.16.0
引用元：5.3.6.2 第[redacted]回安全性定期報告書/表 2-1-14

2.7.4.6.1.2.1.2.3 死亡

転帰が死亡となった重篤な有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.4.6-7 に示す。当該調査単位期間までに死亡例として 23 例が報告された。リバーロキサバンとの因果関係が否定されなかった死亡例は 2 例で出血性梗塞及び突然死の各 1 例であった。他の 21 例については報告医師により基礎疾患等に因るとコメントされ、リバーロキサバンとの因果関係は「なし」と評価された。2 例以上に発現した事象は、肺炎が 5 例、肺の悪性新生物、急性心筋梗塞、急性呼吸不全及び突然死が各 2 例であった。

表 2.7.4.6-7 転帰が死亡となった重篤な有害事象及び副作用の発現状況

有害事象/副作用	重篤な有害事象		重篤な副作用	
	症例数 (%)		症例数 (%)	
安全性解析対象	1530			
有害事象/副作用発現症例	23		2	
感染症および寄生虫症	6	(0.39)	0	
肺炎	5	(0.33)	0	
敗血症	1	(0.07)	0	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4	(0.26)	0	
遠隔転移を伴う胆道癌	1	(0.07)	0	
肺の悪性新生物	2	(0.13)	0	
肝細胞癌	1	(0.07)	0	
心臓障害	4	(0.26)	0	
急性心筋梗塞	2	(0.13)	0	
心室細動	1	(0.07)	0	
心肺不全	1	(0.07)	0	
血管障害	1	(0.07)	1	(0.07)
出血性梗塞	1	(0.07)	1	(0.07)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	(0.33)	0	
急性呼吸不全	2	(0.13)	0	
窒息	1	(0.07)	0	
慢性気管支炎	1	(0.07)	0	
誤嚥性肺炎	1	(0.07)	0	
一般・全身障害および投与部位の状態	6	(0.39)	1	(0.07)
死亡	1	(0.07)	0	
溺死	1	(0.07)	0	
多臓器不全	1	(0.07)	0	
突然死	2	(0.13)	1	(0.07)
全身健康状態低下	1	(0.07)	0	

MedDRA/J Ver 16.0
引用元：5.3.6.2 第[redacted]回安全性定期報告書/表 2-1-16

2.7.4.6.1.2.1.3 有効性

リバーロキサバンの有効性に関して、「虚血性脳卒中」、「出血性脳卒中」、「非中枢神経系塞栓症」及び「心筋梗塞」を有効性イベントとして設定し、情報を収集した。有効性解析対象症例 1,528 例のうち、有効性イベントは 8 例（発現割合：0.52%、初回発現迄の発現率：0.94 /100 人・年）に認められ、内訳は虚血性脳卒中が 4 例、出血性脳卒中が 2 例、心筋梗塞が 2 例であった。

2.7.4.6.1.2.2 特定使用成績調査（SPAF-QOL）

「NVAF 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」（SPAF 適応）を目的としてリバーロキサバンを投与された患者におけるリバーロキサバン投与後の治療満足度について、ワルファリン投与の場合と比較することを主目的として、特定使用成績調査（SPAF-QOL 調査）を実施中である。

本調査では医師記載の調査票（6ヵ月）と患者記載のアンケート（リバーロキサバン投与前、投与3及び6ヵ月後）を用いるが、調査予定症例数は725例であり、当該調査単位期間までの調査契約施設数は[redacted]施設、登録症例数は[redacted]例、調査票収集・データ固定症例数は11例であった。

なお、アンケートに基づく集計は集積数が少なく今回は実施していない。

2.7.4.6.1.2.2.1　対象症例

2.7.4.6.1.2.2.1.1　対象症例の構成

登録例数[redacted]例のうち、調査票収集・固定された11例を安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例とした。

安全性解析対象症例11例の年齢（平均値±標準偏差）は70.1±10.7歳、体重は52.78±10.51kgであった。基礎疾患は、腎機能障害ありが4例、その他の基礎疾患ありが10例であった。登録時の各スコアについて、症例数が最も多かったスコア区分はそれぞれ、$CHADS_2$スコア[4]は0～1が8例、CHA_2DS_2-VAScスコア[5]は2以上が9例、HAS-BLEDスコア[6]は2が6例であった。リバーロキサバンへの切替え（追加投与）の理由はINR不安定が9例で最も多く、次いで前治療薬の効果不足及び患者希望が各4例であった。なお、国内ではリバーロキサバンが禁忌であるCL_{CR}が15mL/min未満の患者は認められなかった。

2.7.4.6.1.2.2.1.2　投与量・投与期間、投与継続・終了状況

安全性解析対象症例11例のうち、初回投与開始時の投与量が15mg/日であった症例は2例（18.18%）、10mg/日であった症例は9例（81.82%）であった。また、休薬期間を含めたリバーロキサバンの投与期間（平均値±標準偏差）は189.9±62.8日であった。

安全性解析対象症例11例のうち、観察期間終了時点の投与中止症例は2例（18.18%）であり、いずれも「有害事象の発現」による中止であった。投与中止の原因となった有害事象は、1例が血尿及び貧血、もう1例が呼吸困難であり、いずれも非重篤であった。

2.7.4.6.1.2.2.2　安全性

2.7.4.6.1.2.2.2.1　副作用発現状況

当該調査単位期間までに本調査で収集された安全性解析対象症例11例のうち、重篤な有害事象は1例1件（心房細動）に、因果関係が否定できない有害事象（副作用）は3例4件（貧血、出血性素因、呼吸困難及び血尿が各1件）に発現した。

2.7.4.6.1.2.3　肝機能障害患者への投与に関する国内調査状況

肝機能障害患者への投与について、国内第Ⅲ相試験及び既承認効能・効果に対する市販後の情報等を踏まえて、注意喚起の妥当性を記載する。

肝機能障害を有する患者に対する特定使用成績調査は実施していないが、その他の特定使用成績調査（SPAF調査）においては、当該調査単位期間の満了日（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までの調査実施状況では、安全性解析対象症例1,530例中94例が肝機能障害を有する患者であった（表2.7.4.6-8）。層別解析の結果、肝機能障害の合併の有無による副作用発現割合に差は認められなかった（表 2.7.4.6-9）。

表 2.7.4.6-8 患者背景要因別の副作用発現状況

項目		安全性解析対象症例（調査終了症例及び調査継続症例）（%）		副作用		
				発現症例（%）		発現割合の95%信頼区間
全体		1530		103	(6.73)	5.53～8.11
肝機能障害	なし	1436	(93.86)	97	(6.75)	5.51～8.18
	あり	94	(6.14)	6	(6.38)	2.38～13.38

引用元：5.3.6.2 第■回安全性定期報告書/表 2-1-11

なお、肝機能障害あり 94 例（6.11%）について、Child-Pugh 分類ごとの内訳は Child-Pugh A が 59 例（3.83%）と最も多かった。

表 2.7.4.6-9 患者背景

項目			調査票収集・データ固定症例（%）		安全性解析対象症例					
					調査終了症例及び調査継続症例（%）		調査終了症例（%）		調査継続症例（%）	
肝機能障害	なし		1445	(93.89)	1436	(93.86)	240	(94.49)	1196	(93.73)
	あり		94	(6.11)	94	(6.14)	14	(5.51)	80	(6.27)
		Child-Pugh A	59	(3.83)	59	(3.86)	7	(2.76)	52	(4.08)
		Child-Pugh B	2	(0.13)	2	(0.13)	0	(0.00)	2	(0.16)
		Child-Pugh C	1	(0.06)	1	(0.07)	1	(0.39)	0	(0.00)
		Child-Pugh B,C	3	(0.19)	3	(0.20)	1	(0.39)	2	(0.16)
		Child-Pugh 不明	32	(2.08)	32	(2.09)	6	(2.36)	26	(2.04)
	疾患ごと	脂肪肝	23	(1.49)	23	(1.50)	0	(0.00)	23	(1.80)
		肝機能異常	16	(1.04)	16	(1.05)	4	(1.57)	12	(0.94)
		慢性肝炎	14	(0.91)	14	(0.92)	1	(0.39)	13	(1.02)
		アルコール性肝疾患	12	(0.78)	12	(0.78)	2	(0.79)	10	(0.78)
		慢性C型肝炎	6	(0.39)	6	(0.39)	2	(0.79)	4	(0.31)

引用元：5.3.6.2 第■回安全性定期報告書/表 2-1-2

また、自発報告及び上記特定使用成績にて収集した症例のうち、医薬品医療機器総合機構（以下、「総合機構」）には重篤な肝胆道系障害の副作用として「肝機能異常」14 例 14 件、「肝障害」5 例 5 件、「薬物性肝障害」及び「黄疸」各 1 例 1 件を報告している。この中で、治療歴（合併症、既往歴）に肝機能障害を有した症例に発現したものは、1 例 1 件であった。

2.7.4.6.1.3 製造販売後臨床試験

国内では、製造販売後臨床試験は実施していない。

2.7.4.6.1.4 総合機構に報告した副作用・感染症報告のまとめ

2012 年 1 月 18 日の国内承認日以降、イグザレルト錠「第■回 新医療用医薬品に関する安全性定期報告」（調査単位期間 20■■年 ■月 ■■日～20■■年 ■月 ■■日）までに国内で集積された副作用のうち、重篤な副作用を表 2.7.4.6-10 に示す。

国内承認日以降、20■■ 年 ■月 ■■日のデータロック（DLP）までに副作用自発報告及び特定使用成績調査より、重篤な副作用として 518 例を報告したが、これらのうち「第 4 回 新医療用医薬品に関する安全性定期報告」では、336 例であった。そのうち、「使用上の注意」から予測できる副作用は 236 例で、主な副作用は皮下出血 39 例、脳出血 19 例、胃腸出血 15 例、肝機能異常 14 例、下部消化管出血 13 例であった。

表 2.7.4.6-10　国内における市販後の重篤な副作用一覧

器官別大分類　(SOC)	事象名　(PT)	件数
感染症および寄生虫症	尿路感染	1
	感染性滑液包炎	1
	化膿	1
	注入部位蜂巣炎	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	腫瘍出血	2
血液およびリンパ系障害	貧血	6
	低色素性貧血	1
	特発性血小板減少性紫斑病	1
	汎血球減少症	1
	出血性貧血	2
	骨髄機能不全	1
代謝および栄養障害	高カリウム血症	1
	食欲減退	1
神経系障害	脳幹出血	4
	小脳出血	10
	小脳梗塞	6
	大脳動脈塞栓症	4
	脳出血	32
	脳梗塞	43
	意識レベルの低下	1
	塞栓性脳卒中	7
	頭蓋内出血	5
	出血性脳梗塞	2
	出血性卒中	2
	意識消失	1
	くも膜下出血	2
	一過性脳虚血発作	2
	硬膜下ヒグローマ	1
	脊髄出血	1
	視床出血	13
	被殻出血	8
	虚血性脳卒中	1
眼障害	結膜出血	12
	眼出血	1
	網膜出血	6
	硝子体出血	2
耳および迷路障害	耳出血	3
心臓障害	急性心筋梗塞	1
	心不全	1
	急性心不全	1
	心タンポナーデ	2
	心筋梗塞	2
	心膜炎	1
	頻脈	1
血管障害	血腫	1
	出血性梗塞	5
	出血性ショック	3
	深部静脈血栓症	1
	出血	2
	末梢動脈閉塞性疾患	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻出血	3
	喀血	2
	血胸	2

表　2.7.4.6-10　国内における市販後の重篤な副作用一覧（続き）

器官別大分類　(SOC)	事象名　(PT)	件数
呼吸器、胸郭および縦隔障害	間質性肺疾患	3
	咽頭出血	1
	胸水	1
	肺胞出血	4
	肺出血	1
	気道出血	1
胃腸障害	虚血性大腸炎	2
	出血性腸憩室	2
	十二指腸潰瘍	1
	出血性十二指腸潰瘍	4
	出血性腸炎	1
	胃出血	4
	胃潰瘍	3
	出血性胃潰瘍	3
	出血性胃炎	1
	胃腸出血	26
	歯肉出血	1
	吐血	6
	血便排泄	25
	マロリー・ワイス症候群	1
	メレナ	11
	食道潰瘍出血	1
	出血性消化性潰瘍	1
	直腸出血	2
	出血性直腸潰瘍	2
	後腹膜出血	2
	上部消化管出血	12
	嘔吐	1
	肛門出血	4
	下部消化管出血	19
	大腸出血	8
	小腸出血	3
	痔出血	15
	後腹膜血腫	1
	腸出血	2
	血性腹水	1
肝胆道系障害	肝機能異常	16
	高ビリルビン血症	1
	黄疸	1
	肝障害	7
	薬物性肝障害	2
皮膚および皮下組織障害	水疱	1
	薬疹	3
	皮下出血	64
	皮膚剥脱	1
	スティーブンス・ジョンソン症候群	1
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	1
	出血性関節症	6
	筋肉内出血	10
	多発性筋炎	1
	横紋筋融解症	1
腎および尿路障害	出血性膀胱炎	2
	血尿	6
	腎障害	1
	腎出血	1

表 2.7.4.6-10 国内における市販後の重篤な副作用一覧（続き）

器官別大分類 (SOC)	事象名 (PT)	件数
腎および尿路障害	膀胱出血	1
	尿細管間質性腎炎	1
	尿道出血	1
	尿路出血	4
	腎機能障害	9
	膀胱タンポナーデ	1
	尿管出血	1
生殖系および乳房障害	不正子宮出血	1
	腟出血	1
	性器出血	4
	外陰部出血	1
一般・全身障害および投与部位の状態	死亡	3
	歩行障害	1
	末梢性浮腫	1
	突然死	1
	カテーテル留置部位出血	1
	血管穿刺部位出血	1
	潰瘍性出血	1
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1
	血中クレアチニン増加	1
	血圧低下	1
	Ｃ－反応性蛋白増加	1
	好酸球数増加	1
	国際標準比増加	1
	血小板数減少	1
	プロトロンビン時間延長	1
	白血球数減少	1
	肝酵素上昇	1
傷害、中毒および処置合併症	硬膜外血腫	2
	転倒	1
	肋骨骨折	1
	皮下血腫	2
	硬膜下血腫	9
	血管偽動脈瘤	1
	処置後出血	3
	創傷出血	1
	気管出血	3
	処置による出血	1

副作用等の種類は MedDRA/J (ver.16.0) に基づき【Primary SOC】ごとに分類し、PT で記載した。
引用元：5.3.6.2 第 ■回安全性定期報告書/別紙様式 3

以下に「第 ■回 新医療用医薬品に関する安全性定期報告」の調査単位期間に報告された副作用のうち、死亡例及び「使用上の注意」から予測できない副作用に関して考察する。

2.7.4.6.1.4.1 死亡例

国内承認日以降、リバーロキサバンとの因果関係が否定できない死亡例として 37 例 37 件が報告されているが、そのうち当該調査単位期間においては 23 例 23 件であった。これらのうち、出血事象は 15 例（PT:「出血」、「脳幹出血」、「出血性脳梗塞」、「出血性梗塞」、「肺出血」、「肺胞出血」、「出血性胃潰瘍」）で、出血部位に分けると、頭蓋内が 12 例、呼吸器が 2 例、消化管が 1 例であった。消化管からの出血による死亡の報告は、リバーロキサバン販売開始後、当該調査単位期間において初めて報告された。虚血性事象は 5 例（PT:「脳梗塞」、「塞栓性脳卒中」、「虚血性脳卒中」、「心筋梗塞」）、それ以外は 3 例（PT:「間質性肺疾患」、「死亡」、「突然死」）であった。

以下に、死亡例で「頭蓋内における出血」、「呼吸器における出血」及び「消化管における出血」が報告された症例の概要を述べる。個別症例の詳細は「第 ■ 回安全性定期報告書」の「4 総合機構に報告した副作用・感染症報告のまとめ」の項に示した（5.3.6.2 第 ■ 回安全性定期報告書　参照）。

「頭蓋内における出血」12 例の内訳は、50 歳代 1 例、60 歳代 1 例、70 歳代 3 例、80 歳代 4 例、90 歳代 2 例、不明 1 例であった。これらの内訳は、抗血小板薬の併用例は 1 例、合併症については、高血圧 7 例、糖尿病 2 例、高脂血症 3 例、心不全 2 例であった。情報不足のため評価困難な 2 例を除き、リバーロキサバン投与中に発現していること、及びその抗凝固作用を考慮すると、リバーロキサバンとの因果関係は否定できないと考える。

「呼吸器における出血」は「肺胞出血」及び「肺出血」は各 1 例報告され、**「消化管における出血」は**「出血性胃潰瘍」1 例が報告されている。いずれについてもリバーロキサバンとの因果関係は否定されていない。

「虚血性の事象」については、国内承認日以降これまで副作用として 62 例 64 件報告したが、そのうち当該調査単位期間においては 46 例 46 件であった。このうち、死亡例として 5 例を報告したが、情報不足のため因果関係の評価が困難であった 1 例を除き、血栓塞栓症の発症を抑制する薬剤であるリバーロキサバン投与によって虚血性事象が発現したとは考え難いことから、因果関係は否定されている。5 例の死亡例についての詳細は、「第 ■回安全性定期報告書」の「4 総合機構に報告した副作用・感染症報告のまとめ」の項に示した（5.3.6.2 第 ■回安全性定期報告書　参照）。

これらの他、死亡例としては**「間質性肺疾患」、「死亡」及び「突然死」**が各 1 例報告されている。

「間質性肺疾患」の 1 例は、リバーロキサバンの投与開始 7 日後に咳嗽と呼吸困難の増悪を生じ、間質性肺疾患と診断された。過去の胸部画像所見では、投与前より間質性肺疾患の増悪傾向を認めており、また同時に主訴である咳嗽及び呼吸困難感も数ヵ月前より増悪傾向を認めていた。また、投与中止後にステロイドによる加療を行い、一旦軽快したものの、再度増悪を示し、死亡した。報告医は、リバーロキサバンとの因果関係は「多分関係あり」としており、その他の要因として肺線維症の合併を挙げている。申請者は再増悪時にはリバーロキサバンが投与されていないことからも、本症例における間質性肺疾患の増悪については、自然経過による増悪の可能性が否定できないと考える。

「死亡」の 1 例は高齢の女性であり、リバーロキサバン(10mg/日)の投与開始後、死後 2～3 日経過し、発見された。死因は不明である。有害事象情報、リバーロキサバン投与情報、臨床経過等の詳細な情報が不足しており、申請者はリバーロキサバンとの因果関係を評価するのは困難と考える。

「突然死」の 1 例はうっ血性心不全、高血圧、認知症、胃食道逆流性疾患、肝の悪性新生物を合併し、虚血性脳卒中の既往歴を有する 84 歳の心房細動の女性であった。リバーロキサバンの投与開始約 7 ヵ月後、突然死に至る。死因も含め詳細は不明であった。報告医は、リバーロキサバンとの因果関係は「関係あり」としたが、高齢の症例であったことから、偶発症であると考えられ、申請者は、リバーロキサバンとの因果関係は否定できると考える。

2.7.4.6.1.4.2　「使用上の注意」から予測できない、注意すべきと考えられる事象（死亡例以外）

当該調査単位期間に報告された症例のうち、死亡例以外の「使用上の注意」から予測できない、注意すべきと考えられる事象について、概要を器官別分類ごとに述べる。個別症例の詳細は「第

4回安全性定期報告書」の「4 総合機構に報告した副作用・感染症報告のまとめ」の項に示した（5.3.6.2第■回安全性定期報告書　参照）。

「血液およびリンパ系障害」について、承認日以降これまでに副作用として7例7件報告したが、そのうち当該調査単位期間においては、「貧血」3例3件、「特発性血小板減少性紫斑病」及び「汎血球減少症」各1例1件であった。「特発性血小板減少性紫斑病」及び「汎血球減少症」の各1例は、リバーロキサバン投与中に発現したことから、リバーロキサバンとの因果関係は否定できないと考える。

「神経系障害」について、承認日以降これまでに副作用として65例66件報告したが、そのうち当該調査単位期間においては「脳梗塞」31例31件、「塞栓性脳卒中」4例4件、「小脳梗塞」3例3件、「大脳動脈塞栓症」2例2件、「硬膜下ヒグローマ」、「一過性脳虚血発作」及び「意識レベルの低下」各1例1件であった。

「脳梗塞」、「塞栓性脳卒中」、「小脳梗塞」、「大脳動脈塞栓症」及び「一過性脳虚血発作」について、リバーロキサバンは血栓塞栓症の発症を抑制する薬剤であり、その投与によって脳梗塞が発現したとは考え難いことから、申請者は、リバーロキサバンとの因果関係は否定できると考える。「硬膜下ヒグローマ」及び「意識レベルの低下」の各1例は共にリバーロキサバン投与中に発現しており、後者については時間的関連性も認められたことから、いずれについても、リバーロキサバンとの因果関係は否定できないと考える。

「心臓障害」について、承認日以降これまでに副作用として8例9件報告したが、当該調査単位期間においては「心タンポナーデ」2例2件、「心膜炎」、「頻脈」及び「心筋梗塞」各1例1件であった。

「心タンポナーデ」及び「頻脈」の各1例は共にリバーロキサバン投与中に発現したことから、リバーロキサバンとの因果関係は否定できない。「心タンポナーデ」と「心膜炎」の両方が報告された症例については、有害事象情報、リバーロキサバン投与情報、臨床経過等の詳細な情報が不足していたことから、申請者はリバーロキサバンとの因果関係を評価するのは困難と考える。

「血管障害」について、承認日以降これまでに副作用として3例3件報告したが、そのうち当該調査単位期間においては「深部静脈血栓症」1例1件であった。リバーロキサバンが血栓塞栓症の発症を抑制する薬剤であり、その投与によってDVTを発症したとは考え難いため、申請者はリバーロキサバンとの因果関係は否定できると考える。

「呼吸器、胸郭および縦隔障害」について、承認日以降これまでに副作用として7例8件報告したが、当該調査単位期間においては上述の「肺胞出血」、「肺出血」及び「間質性肺疾患」の他では「胸水」1例1件であった。「胸水」の1例については、肺炎を合併していたことから、当該事象は合併症である肺炎による可能性があり、申請者はリバーロキサバンとの因果関係は否定できると考える。

「胃腸障害」について、承認日以降これまでに副作用として9例9件報告したが、当該調査単位期間においては「虚血性大腸炎」及び「胃潰瘍」各2例2件、「十二指腸潰瘍」、「マロリー・ワイス症候群」及び「嘔吐」各1例1件であった。

「虚血性大腸炎」の2例については、リバーロキサバンが血栓塞栓症の発症を抑制する薬剤であり、その投与によって虚血性イベントを発症したとは考え難いことから、リバーロキサバンとの因果関係は否定できると考える。「十二指腸潰瘍」の1例、「胃潰瘍」の2例中1例、「マロリー・ワイス症候群」は、リバーロキサバン投与中に発現していることから、リバーロキサバンとの因果関係は完全には否定できないと考える。「胃潰瘍」の残る1例は、基礎疾患として自律神経失調症を有し、神経性と考えられたことから、申請者はリバーロキサバンとの因果関係は否定できると考える。

「皮膚および皮下組織障害」について、承認日以降これまでに副作用として5例6件報告したが、当該調査単位期間においては「薬疹」2例2件、「水疱」及び「皮膚剥脱」の合併症例1例並びに「スティーブンス・ジョンソン症候群」1例1件であった。「水疱」及び「皮膚剥脱」を合併した1例及び「スティーブンス・ジョンソン症候群」の1例については、いずれも疾患情報、経過情報等の詳細情報が不足しており、申請者はリバーロキサバンとの因果関係の評価は困難と考える。

「筋骨格系および結合組織障害」について、承認日以降これまで副作用として3例3件報告したが、すべて当該調査単位期間におけるもので「関節痛」、「多発性筋炎」及び「横紋筋融解症」各1例1件であった。「関節痛」及び「多発性筋炎」の各1例は、いずれもリバーロキサバン投与中に発現したことから、リバーロキサバンとの因果関係は否定できないと考える。「横紋筋融解症」の1例は、プラバスタチンを併用していたこともあり、申請者はリバーロキサバンとの因果関係は否定できると考える。

「腎および尿路障害」について、承認日以降これまでに副作用として11例11件報告したが、当該調査単位期間においては「腎機能障害」5例5件であった。「腎機能障害」の5例は、いずれもリバーロキサバン投与中に発現したことから、申請者はリバーロキサバンとの因果関係は否定できないと考える。

「一般・全身障害および投与部位の状態」について、承認日以降これまでに副作用として6例6件報告したが、当該調査単位期間においては「歩行障害」、「末梢性浮腫」であった。「歩行障害」は「筋骨格系および結合組織障害」で述べた「関節痛」の1例と、「末梢性浮腫」は「呼吸器、胸郭および縦隔障害」で述べた「胸水」の1例とそれぞれ同一症例である。

「臨床検査」について、承認日以降これまでに副作用として8例9件報告したが、当該調査単位期間においては「血圧低下」、「血小板数減少」及び「白血球数減少」各1 例1 件、「C－反応性蛋白増加」及び「好酸球数増加」の合併症例1例であった。「血圧低下」の1例、並びに「C－反応性蛋白増加」及び「好酸球数増加」を合併した1例は、いずれもリバーロキサバン投与中に発現したことから、リバーロキサバンとの因果関係は完全には否定できないと考える。「血小板数減少」の1例については、報告医は、リバーロキサバンと「血小板減少」との因果関係は「評価不可能」としたが、リバーロキサバンの投与中止約1ヵ月後に発現した経緯から、その他の要因による可能性もあり、申請者はリバーロキサバンとの因果関係は否定できると考える。「白血球数減少」の1例は、抗生物質が併用されていることから、感染症が当該事象の原因と考えられ、申請者はリバーロキサバンとの因果関係は否定できると考える。

「傷害、中毒および処置合併症」について、承認日以降これまでに副作用として3例3件報告したが、当該調査単位期間には「肋骨骨折」1例1件であった。「肋骨骨折」の1例については、有害事象情報、リバーロキサバン投与情報、臨床経過等の詳細な情報が不足しており、申請者はリバーロキサバンとの因果関係を評価するのは困難と考える。

2.7.4.6.1.5　調査結果を踏まえた今後の安全対策

2.7.4.6.1.5.1　未知・重篤な副作用について

当該調査単位期間（平成■年■月■日～平成■年■月■日）に、国内で94例99件の症例を収集したが、主な副作用は頭蓋内出血及び脳梗塞関連症例を含む神経系障害であった。

未知・重篤な副作用については、「総合機構に報告した副作用・感染症報告のまとめ」に詳述したとおり、「使用上の注意」の「重大な副作用」の項に記載されているが、死亡と報告されたため「使用上の注意」から予測できない副作用として取り扱った出血関連事象が15例15件含まれる。これらは情報不足の2例2件を除き、リバーロキサバンの抗凝固作用を考慮すると、因果関係は否定できないと考えられる症例である。また、血栓塞栓症として、脳梗塞関連症例が45

例 45 件報告された。これらは情報不足の 3 例 3 件を除き、リバーロキサバンは血栓塞栓を予防する薬剤であり、リバーロキサバンの投与によって脳梗塞が発現したとは考えられないため、リバーロキサバンとの因果関係が否定できると考えられる症例である。

なお、間質性肺疾患については、当該調査期間まで 3 件の集積であったが、その後 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日までに 13 件の集積となったため、「適正使用のお願い」の配布及び添付文書「使用上の注意」「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」へ間質性肺疾患の追記を行った。

その他の副作用はいずれも集積件数が少ないことから、引き続き当該副作用情報の収集に努めることとし、現段階では特に「使用上の注意」への反映は考えていない。同様の副作用の発現には今後とも十分に注意し、集積状況を踏まえて安全対策を講ずることとする。

2.7.4.6.1.5.2 肝臓関連有害事象について

現在実施中の特定使用成績調査(SPAF 調査)における肝臓関連有害事象の発現状況は、既承認効能・効果の「NVAF 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」に関する国内第Ⅲ相試験（試験 12620）と比較して大きく変わるものでなかった。リバーロキサバン 15 mg 1 日 1 回(CL_{CR}15～49mL/min の患者には 10 mg 1 日 1 回)長期投与時の肝臓安全性評価における結論は、現時点でリバーロキサバン初回承認時（2012 年 1 月 18 日）と同様である。「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」の効能追加を目的とする一変申請を行うに際して、肝臓安全性の観点からは現行の国内添付文書と同じ内容の注意喚起を提案することに、特段の問題はないと判断された。

2.7.4.6.1.5.3 PBRER（Periodic Benefit-Risk Evaluation Report:定期的ベネフィット・リスク評価報告）について

Bayer HealthCare 社作成の最新の PBRER No.[redacted]（調査単位期間 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）において、副作用発生傾向等の変化やその他の安全性に関する問題など、新しい所見は認めておらず、リバーロキサバンの安全性プロファイルに変更はない。

2.7.4.6.2 全世界における状況

参照項目：5.3.6.1 PBRER No.[redacted]

PBRER No.[redacted]（調査単位期間：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）での集計に基づく、国内外における状況を以下に示す。

2.7.4.6.2.1 推定患者及び使用パターン

2.7.4.6.2.1.1 臨床試験における累積被験者数

終了した臨床試験における累積被験者数を表 2.7.4.6-11 に、進行中の臨床試験における推定累積被験者数を表 2.7.4.6-12 に示す。終了した臨床試験における累積被験者数は、臨床試験において実際に投与された被験者数に基づいている。また、進行中の臨床試験における推定累積被験者数は、試験に登録及び無作為化された被験者数に基づいている。

表 2.7.4.6-11 終了した臨床試験における累積被験者数

治療群	被験者数
リバーロキサバン	40,522
対照薬	23,197
プラセボ	7,649

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに終了した臨床試験
引用元：5.3.6.1 PBRER No.[redacted]/Table 5-1

表 2.7.4.6-12 現在進行中の臨床試験における推定累積被験者数

治療群	被験者数
リバーロキサバン	1,317
対照薬	713

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で進行中の臨床試験
引用元：5.3.6.1 PBRER No[redacted]/Table 5-2

2.7.4.6.2.1.2 市販後の使用経験に基づく累積及び期間別使用患者数

2.7.4.6.2.1.2.1 製造承認後の使用患者数（臨床試験を除く）

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までのリバーロキサバンの全出荷量は約[redacted]錠であった。

複数の要因が報告に影響を及ぼすため、自発報告の解析及び評価には注意する必要がある。更に、製品の使用量は、投与された時点ではなく、流通時点で推定される。流通から患者に投与されるまでには時間差があるため、使用患者数は、企業における流通データから推定される。特に販売開始初期では、在庫率が高いため、患者に投与されていない場合もあることから、使用患者数及び報告率を検討する際には、これらを考慮する必要がある。分母（使用患者数）が明らかでないため、自発報告からの副作用における発現率を結論付けることは困難である。患者は処方開始日より後に服用を始める場合や、処方終了日より前に服用を中止する場合があるため、全期間における使用患者数は明らかにはできない。

国外で、リバーロキサバンが「下肢整形外科大手術施行患者における静脈血栓塞栓症（VTE）発症抑制」（以下、「VTE-P-OS 適応」）に対して、最初に製造販売承認（国際誕生年：2008 年 9 月 15 日）を取得して以来、VTE-P-OS 適応とは推奨用量が異なる長期投与の適応症が承認されているため、消費量から、リバーロキサバンの使用患者数を推定することは困難であるため、1 日あたりの総投与量を 1 錠と仮定し、粗患者・時間使用者数を推定した。すべての承認用量に対する使用患者数の全推定値を提示するため、投与スケジュール及び承認用量にかかわらず、人・月及び人・年を計算した（表 2.7.4.6-13、表 2.7.4.6-14 及び表 2.7.4.6-15）。10 mg 錠の推定患者・月数は、治療期間がほぼ 1 ヵ月（手術のタイプによって異なるが、平均で 24.5 日）である VTE-P-OS 適応のために投与された患者数におおむね合致する。しかし、10 mg 用量は、VTE-P-OS 適応を目的とする短期投与と「NVAF 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」（以下、「SPAF 適応」）を目的とする長期投与（日本）の両方に対して承認されていることに注意が必要である。販売開始以来のリバーロキサバンの全世界における累積使用患者数は、臨床試験及び非介入試験を除き、約 [redacted]人・月、又は約 [redacted]人・年を超えると推定される。

表 2.7.4.6-13　市販後における推定使用患者数（全世界：米国を除く）

	販売錠数	患者・月	患者・年
[redacted]mg	[redacted]		
10mg			
15mg			
20mg			
合計			

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
引用元：5.3.6.1 PBRER No[redacted]/Table 5-5

表 2.7.4.6-14　市販後における推定使用患者数（米国）

	販売錠数	患者・月	患者・年
[redacted]mg	[redacted]		
10mg			
15mg			
20mg			
合計			

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
引用元：5.3.6.1 PBRER No[redacted]/Table 5-6

推定投与患者数（[redacted] 人・年）は過去の直近 6 ヵ月（[redacted]人・年）と比較して、78.5%増加した。

表 2.7.4.6-15 全世界における市販後の推定使用患者数の比較

	前回調査対象期間 20■ 年 ■月 ■日～20■ 年 ■月 ■日			今回調査対象期間 20■年 ■ 月 ■日～20■年 ■月 ■日		
	販売錠数	患者・月	患者・年	販売錠数	患者・月	患者・年
■mg						
10mg						
15mg						
20mg						
合計						

引用元：5.3.6.1 PBRER No■■■■/Table 5-7

2.7.4.6.2.1.2.2 製造承認後の特別な患者における使用量

製造承認後の特別な患者における使用量に関する情報はない。

2.7.4.6.2.1.2.3 医薬品の使用パターン

製造承認後の特別な使用パターンにおける安全性情報の解釈についての情報はない。適応外使用に関する緊急性のある情報もない。

2.7.4.6.2.2 国外非介入試験の結果

20■■年■月■■日～20■■年■月■■日のPBRER No.■■■■■期間中に完了、又は継続中である市販後の安全性検討試験（5.3.6.1 PBRER No.■■■■/Appendix 6）からは、本報告期間中、安全性及びベネフィット・リスク評価に影響を及ぼす可能性のある情報は得られていない。

2.7.4.6.2.2.1 実施済みの国外非介入試験

2.7.4.6.2.2.1.1 試験 13802 (XAMOS, NCT00831714)

XAMOS 試験（試験 13802）は、VTE-P-OS 適応が承認されている欧州等の地域において、待機的な人工股関節形成術又は人工膝関節形成術施行患者を対象として実施された非介入前向き観察コホート研究である。

本試験は20■■年■月■■日より開始され（最初の患者の登録日）、20■■年■月■■日に終了した（最終来院日）。最終的に17,701例の患者が組み入れられ、17,413例の患者が、リバーロキサバン、若しくは低分子量ヘパリン（LMWH）又はフォンダパリヌクスなどを用いる標準治療のいずれかの投与を最低1回受けた（安全性解析対象集団、リバーロキサバン群：8,778例、標準治療群：8,635例）。

有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度並びに分布は、リバーロキサバン群と標準治療群で同様であり、安全性に関して新たな徴候は認められなかった。血栓塞栓性事象や、出血事象に関して当該適応症の国外第Ⅲ相試験である RECORD プログラムと同じ判定基準で評価した場合の出血事象の発現頻度に関する結果から、実臨床においても、VTE-P-OS 適応にかかわる標準治療と比較した場合のリバーロキサバンの有効性と安全性が確認された。

■■■■■

[redacted]

以上のことから、実臨床において、VTE-P-OS 適応のために、股関節又は膝関節形成術の施行後等にリバーロキサバンが使用された場合の高い忍容性が確認された。報告された有害事象の特性及び症例数は、標準治療と同程度であった。新たな安全性シグナルは認められず、リバーロキサバンのベネフィット・リスク評価に影響はないと結論された。

2.7.4.6.2.2.2 現在継続中の国外非介入試験

現在継続中の非介入試験においても、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の PBRER No.[redacted]期間中に安全性に関する情報や、ベネフィット・リスク評価に影響を与える可能性のある情報は得られていない。

リバーロキサバンの以下の適応症に関する試験の結果を、以下に示す。

- 非弁膜症性心房細動（SPAF）適応：2.7.4.6.2.2.2.1～2.7.4.6.2.2.2.2
- VTE 治療：2.7.4.6.2.2.2.3

2.7.4.6.2.2.2.1 試験 15914 (XANTUS)

XANTUS 試験（試験 15914）は、SPAF 適応のためにリバーロキサバンが使用された、18 歳以上の男女の NVAF 患者における安全性データの収集を目的として、ヨーロッパなどで実施中の非対照前向き観察研究である。

XANTUS 試験は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日より開始され（最初の患者の登録日）、PBRER の DLP（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点において、19 ヵ国の 4,132 例の被験者が組み入れられ、370 例（9.0%）の患者が観察期間を終了した。試験が現在継続中であるため、これらのデータは予備的なものであり、変化する可能性に注意が必要である。

性別及び年齢が明らかな 3,966 例の患者において、男性（58.9%）の方が女性（40.8%）より多く、年齢は中央値で 73 歳、最年長は 95 歳であった。

有害事象は757例（全体の19.1%）に、重篤な有害事象は291例（7.3%）に認められた（表 2.7.4.6-16）。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の時点までに、試験薬投与下で発症した出血事象は、232例（5.8%）において報告されている。34件の出血イベントは、試験責任医師により試験薬投与下で発症した「重大な出血事象」と診断され、12件（0.3%）が重要な臓器の出血と分類された。

表 2.7.4.6-16 有害事象数の概要

事象	リバーロキサバン N=3,966 患者数（%）
有害事象	757（19.1%）
重篤な有害事象	291（ 7.3%）
治療下で発現した有害事象	717（18.1%）
治療下で発現した薬剤との因果関係が否定できない有害事象	323（ 8.1%）
治療下で発現した重篤な有害事象	280（ 7.1%）
治療下で発現した出血事象	232（ 5.8%）
治療下で発現した SMQ 出血に属する有害事象（臨床検査及び追加された PT を除く[1)]）	173（ 4.4%）
重要な臓器	12（ 0.3%）
頭蓋内	5（ 0.1%）
脳卒中	11（ 0.3%）
一過性脳虚血発作	7（ 0.2%）
非中枢神経系血栓症	7（ 0.2%）
心筋梗塞	11（ 0.3%）
治療下で発現した重大な出血事象	34（ 0.9%）
治療下で発現した重大ではない出血事象	208（ 5.2%）
血栓塞栓症	27（ 0.7%）
肝機能障害[2)]	34（ 0.9%）
リバーロキサバンの投与中止を要した有害事象	204（ 5.1%）
リバーロキサバンの投与中止を要した重篤な有害事象	63（ 1.6%）
有害事象の転帰*	
不明	35（ 0.9%）
回復	412（10.4%）
軽快	117（ 3.0%）
回復したが後遺症あり	11（ 0.3%）
未回復	146（ 3.7%）
死亡	29（ 0.7%）
情報なし	7（ 0.2%）

1) 追加されたMedDRA PT: 脳幹微小出血、小脳微小出血、胃内容物潜血陽性、便潜血陽性、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少
2) MedDRA標準検索式(SMQ) 肝障害（ver.14）（肝臓に関連する凝固及び出血障害を除く）
* 一人の患者が2つ以上の有害事象を発現した場合、最も重要な有害事象をカウントした。
治験組み入れに同意した患者を含む。
DLP 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
引用元：5.3.6.1 PBRER No.[redacted]Table 8-1

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の DLP 時点で、試験責任医師によりリバーロキサバン投与下で発現した事象として診断された出血事象が 232 例の患者に 287 件報告された。最も多く報告されたのは、鼻出血、消化管出血、血尿及び歯肉出血であった。試験薬投与下で発症した 34 件の出血性イベントは、試験責任医師により「重大な出血事象」と診断された。出血事象はすべて、中央判定委員会による判定を受けた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の DLP 時点で 29 例の死亡が確認されている（頭蓋内出血 1 例、脳卒中の出血性変化 1 例、多臓器不全 1 例、心筋梗塞 2 例、腸間膜動脈塞栓症 1 例。10 例は死因を確認中）。死亡例についても、すべて中央判定委員会による判定が行われている。

現時点で、XANTUS 試験のデータから、リバーロキサバンの有効性又は安全性について予測できない情報は確認されておらず、予測できない有害事象のパターンも認められていない。

2.7.4.6.2.2.2.2 試験 16371 (XANAP)及び試験 16691 (XANTUS-EL)

XANAP 試験（試験 16371）及び XANTUS-EL（試験 16691）は、共に 2,500 例の NVAF 患者を登録し、XANTUS 試験（試験 15914）と同じ試験実施計画書を用いて、実臨床におけるリバーロキサバンの安全性に関する重要情報を収集することを目的とする非介入試験であり、XANAP 試験（試験 16371）はアジア地域（香港、インド、インドネシア、韓国、マレーシア、フィリピン、シンガポール、台湾、タイ及びベトナム）、XANTUS-EL（試験 16691）は、東欧、中東、アフリカ及び南米地域でそれぞれ実施中である。

XANAP 試験は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日より開始され（最初の患者の登録日）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の DLP 時点で、台湾（81 例、47.4%）、韓国（64 例、37.4%）を含む 7 ヵ国で 171 例の患者が組み入れられた。大部分の患者が試験及び観察を現在継続中であり、3 例の患者が観察来院を終了した。データが入手された 159 例の登録患者において、男性（56.0%）の方が女性（43.4%）より多く、年齢は中央値で 71 歳（35～91 歳）であった。7 例（4.4%）の患者に有害事象が報告され、4 例に重篤な有害事象、1 例に出血性イベントが認められた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の PBRER 期間中に得られた XANAP 試験のデータからは、アジア地域の患者におけるリバーロキサバンの有効性又は安全性について、新たな情報又は予測できない情報は確認されていない。

XANTUS-EL 試験（試験 16691）は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日より開始され（最初の患者の登録日）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の DLP 時点で、13 例の患者が組み入れられた（ケニア 4 例、ベネズエラ 9 例）。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の DLP 時点で、有害事象は報告されていない。XANTUS-EL 試験ではデータがほとんど得られていないため、被験者集団におけるリバーロキサバンの有効性又は安全性に関する新たな情報若しくは予測できない情報は明らかになっていない。

2.7.4.6.2.2.2.3 試験 15915 (XALIA、NCT01619007)

VTE の治療及び再発抑制に対する抗凝固薬としてのリバーロキサバンの検討

XALIA 試験（試験 15915）は、長期の VTE 再発抑制を含む「DVT 及び PE の治療並びに再発抑制」（以下、「VTE 治療適応」）に関して実施中の多施設、国際共同、非介入前向き観察コホート研究である。患者は、急性 DVT に対する治療を、リバーロキサバン又は、現在の標準治療（例：最初に低分子量ヘパリン又はフォンダパリヌクスを投与し、その後最低 3 ヵ月間ビタミン K 拮抗薬を経口投与）のいずれかを受ける。組み入れ基準及び除外基準を満たす、すべての患者を、XALIA 試験への組み入れに適格であるとした。

試験は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に開始され（最初の患者の登録日）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の DLP 時点で、[redacted]例の初期登録患者のうち、2,270 例の患者が組み入れられ、1,160 例がリバーロキサバン投与、1,110 例が標準治療を受けた。

有害事象及び出血性又は血栓塞栓性イベントの発現状況を、それぞれ表 2.7.4.6-17 及び表 2.7.4.6-18 に示す。ただし、試験が現在継続中であるため、これらのデータは予備的なものであり、変化する可能性に注意が必要である。

XALIA試験における有害事象の発現頻度は、リバーロキサバン群と標準治療群で同程度であり、リバーロキサバンの第Ⅲ相試験における発現頻度よりも、数値上低かった。XALIA試験は現在継続中の試験であるため、安全性アウトカムについての最終的な結論を導き出すことはできない。ただし、非介入のXALIA試験の結果から、予測できない又は新たな安全性に関する重要情報は得られておらず、肯定的なベネフィット・リスク評価に変化はない。

表 2.7.4.6-17 有害事象数の概要

	リバーロキサバン (N=1,160) 患者数 (%)	標準治療 (N=1,110) 患者数 (%)
有害事象	290 (25.0%)	282 (25.4%)
重篤な有害事象	69 (5.9%)	125 (11.3%)
治療下で発現した有害事象	267 (23.0%)	271 (24.4%)
治療下で発現した薬剤との因果関係が否定できない有害事象	127 (10.9%)	89 (8.0%)
治療下で発現した重篤な有害事象	66 (5.7%)	122 (11.0%)
治療下で発現した出血事象	67 (5.8%)	65 (5.9%)
治療下で発現した SMQ 出血に属する有害事象 (臨床検査及び追加された PT を除く [1])	49 (4.2%)	44 (4.0%)
治療下で発現した重大な出血事象	5 (0.4%)	22 (2.0%)
治療下で発現した重大ではない出血事象	62 (5.3%)	45 (4.1%)
血栓塞栓症	40 (3.4%)	72 (6.5%)
肝機能障害 [2]	40 (3.4%)	77 (6.9%)
抗凝固療法の中止を要した有害事象	48 (4.1%)	33 (3.0%)
抗凝固療法の中止を要した重篤な有害事象	18 (1.6%)	21 (1.9%)
有害事象の転帰*		
不明	15 (1.3%)	10 (0.9%)
回復	114 (9.8%)	86 (7.7%)
軽快	63 (5.4%)	66 (5.9%)
回復したが後遺症あり	7 (0.6%)	8 (0.7%)
未回復	82 (7.1%)	89 (8.0%)
死亡	5 (0.4%)	22 (2.0%)
情報なし	4 (0.3%)	1 (0.1%)

[1]追加されたMedDRA PT: 脳幹微小出血、小脳微小出血、胃内容物潜血陽性、便潜血陽性、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少

[2] SMQ 肝障害 (ver.14) (肝臓に関連する凝固及び出血障害を除く)

* 一人の患者が2つ以上の有害事象を発現した場合、最も重要な有害事象をカウントした。

治験組み入れに同意した患者を含む。DLP 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

引用元：5.3.6.1 PBRER No.[redacted]/Table 8-2

表 2.7.4.6-18 出血事象の概略

	リバーロキサバン (N=1,160) 患者数 (%)	標準治療 (N=1,110) 患者数 (%)
出血事象**	49 (4.2%)	44 (4.0%)
出血事象 (質問票による) *	71 (6.1%)	67 (6.0%)
重大な出血事象 (医師判定)	3 (0.3%)	19 (1.7%)
重大な出血事象 (自動判定)	3 (0.3%)	14 (1.3%)
フォローアップ中の静脈血栓症再発	11 (0.9%)	16 (1.4%)
再発した静脈血栓症の種類		
深部静脈血栓症	3 (0.3%)	10 (0.9%)
肺塞栓症	4 (0.3%)	4 (0.4%)
深部静脈血栓症+肺塞栓症	1 (0.1%)	2 (0.2%)
死亡に至った有害事象	5 (0.4%)	22 (2.0%)

**すべてのコード化された出血事象及びSMQ出血で定義された事象 (臨床検査を除く) 又は追加されたMedDRA PT: 脳幹微小出血、小脳微小出血、胃内容物潜血陽性、便潜血陽性、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少 (データセットはCACによって審査されていない)

*医師により出血として報告されたすべての事象 (コード化の有無を問わない)

引用元：5.3.6.1 PBRER No.[redacted]/Table 8-3

2.7.4.6.2.3 シグナル検出及びリスク評価

2.7.4.6.2.3.1 安全性上の懸念のまとめ

安全性上の懸念として、最新の「欧州での安全性監視計画」（EU RMP version 7.10）では「出血」が「重要な特定されたリスク」として取り上げられている。以下に各項目を示す。

2.7.4.6.2.3.1.1 重要な潜在的リスク

「致死的胚・胎児毒性」が「重要な潜在的リスク」として取り上げられている。

2.7.4.6.2.3.1.2 重要な特定されたリスク

「出血」が「重要な特定されたリスク」として取り上げられている。

2.7.4.6.2.3.1.3 重要な不足情報

「待機的股関節又は膝関節置換術以外の整形外科大手術を受けた患者」、「重症の腎機能障害のある患者（CL_{CR} 30mL/min 未満）」、「アゾール系抗真菌剤（ケトコナゾールなど）及び HIV プロテアーゼ阻害薬（リトナビルなど）以外の全身性の CYP3A4 又は P-gp 阻害薬を併用されている患者」、「過度の出血に対する治療的凝固促進療法」、「妊婦、産婦、授乳婦等」、「人工心臓弁の心房細動患者」、「深部静脈血栓症、肺塞栓症、SPAF 及び急性冠症候群の患者に対する実臨床における長期投与」、「重大な肝障害の患者（重症の肝機能障害患者／Child Pugh C）」及び「18 歳未満の患者」が「重要な不足情報」として取り上げられている。

2.7.4.6.2.3.2 シグナル検出

これまでのところ、安全性における監視によってリバーロキサバンの安全性の関するシグナルは検出されていない。

2.7.4.6.2.3.3 リスク評価及び新規情報

2.7.4.6.2.3.3.1 重要な潜在的リスクについての新規情報

2.7.4.6.2.3.3.1.1 致死的胚・胎児毒性

すべての情報源において、57 例の妊娠中に関する薬剤曝露が報告されたが、53 例が妊婦、4 例が父親を介した曝露であった。その出産転帰は正常出産 7 例、異常出産 3 例、妊娠中絶 17 例、追跡調査中 12 例、追跡調査不可能 18 例であった。

臨床試験及び市販後報告から現時点で得られているデータから、リバーロキサバンによる治療とヒトの致死的胚・胎児毒性との間に関連性があることを示す科学的なエビデンスは確認されていない。過去の PBRER の評価と同様、リバーロキサバンの使用が禁忌とされている妊婦及び授乳婦に関する新たな安全性についての問題は確認されていない。

2.7.4.6.2.3.3.2 重要な特定されたリスクについての新規情報

EU RMP において、「出血」は「重要な特定されたリスク」として取り上げられており、以下にその評価の内容をまとめる。また、「重症の腎機能障害のある患者（CL_{CR} 30mL/min 未満）」、「重大な肝障害の患者（重症の肝機能障害患者／Child Pugh C）」、「アゾール系抗真菌剤（ケ

トコナゾールなど）及び HIV プロテアーゼ阻害薬（リトナビルなど）以外の全身性 CYP3A4 又は P-gp 阻害薬を併用されている患者」、「過度の出血に対する治療的凝固促進療法」は「重要な不足情報」として取り上げられており、これらについても併せて評価した。

2.7.4.6.2.3.3.2.1　出血

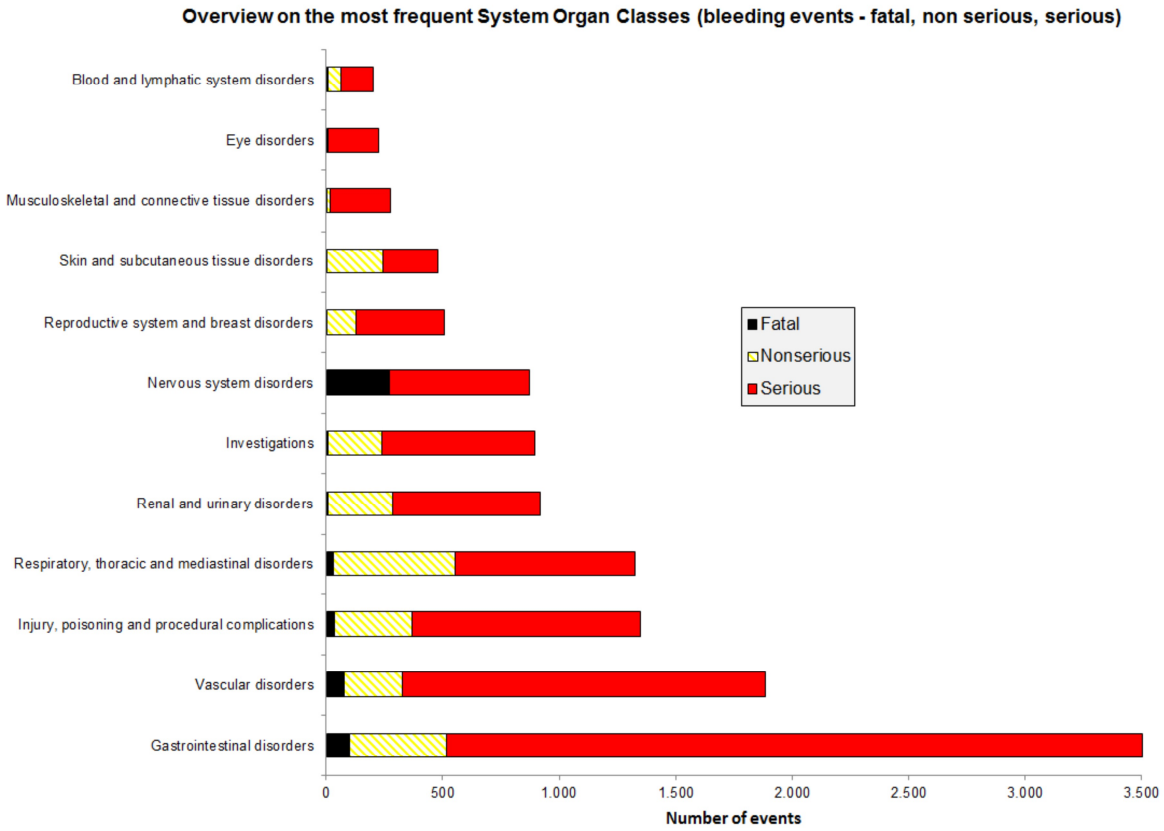
2008 年 9 月 15 日の国際誕生日以降、20■ 年 ■月 ■ 日のカットオフ時点までに合計 21,570 例の自発報告が得られている（重篤症例 14,476 例、非重篤症例 7,094 例）。このうち、2,820 例は医学的に診断が確定していない。推定報告率は全体的に減少しており、世界全体の推定使用量（全用量）に基づき、20■■年 ■ 月の 187/10,000 人・年から 153/10,000 人・年に減少している。

自発報告の大部分は米国（38%、227/10,000 人・年）からであり、続いてドイツ（15%、88/10,000 人・年）、フランス（11%、199/10,000 人・年）、英国（5.5%、371/10,000 人・年）、カナダ（4.5%、175/10,000 人・年）の順であった。リバーロキサバンを服用していた患者の 35%が SPAF 適応を目的としたもの、26%が VTE-P-OS 適応を目的としたもの、12%が VTE 治療適応を目的としたものであり、約 2%が他の理由によりリバーロキサバンを服用していたものと推定される。全報告の約 26%において、適応症に関する情報が欠落又は明らかでなかった。20■■年 ■月 ■■日の PBRER No.■■■■の DLP 時点では、■■■■■■■■■■の適応（以下、「■■■適応」）に関する症例の情報は入手されていない。複数の適応症に対するリバーロキサバンの使用割合は、各地域における承認状況、市場への浸透、及び臨床診療により異なると考えられる。

これらの症例報告 21,570 例のうち、少なくとも 1 件の出血事象を発現した 10,107 例は、MedDRA 標準検索式（SMQ）の出血関連用語（臨床検査用語を除く）、及び MedDRA 基本語（PT）の脳幹微小出血、小脳微小出血、胃内容物潜血陽性、便潜血陽性、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少を用いて特定可能であるが、819 例は医学的な診断が行われていない。地域別の内訳は米国(38%)、ドイツ(14%)、フランス(12%)、日本(5.2%)、英国(4.6%)の順であった。すべての出血事象の報告率は、72/10,000 人・年であった。個別報告及び提供情報に基づき、少なくとも 1 件の出血事象を発現した患者のうち、41%が非弁膜症性心房細動患者、23%が VTE-P-OS 適応及び 10%が VTE 治療適応のためにリバーロキサバンが投与された患者と推定される。約 24%で情報がない又は明らかでなく、約 1.6%でリバーロキサバンは他の適応症に使用されていたと推定できる。

なお、これらデータを解釈するうえで、以下の 2 点に注意する必要がある：1）本概要には、追加の適応症及び用法・用量の承認前に「適応外使用」とみなされていた症例報告が含まれていること。2）日本の場合、SPAF 適応における承認用量は 10mg（腎機能障害）及び 15mg であること。また、例えば、VTE 治療適応に対する承認、SPAF 適応における用量調節、下肢整形外科大手術施行に伴う 10 mgへの減量等、個別の症例には様々な用法・用量でリバーロキサバンが投与されていた可能性がある。少なくとも 1 件の出血事象を発現した患者の約 36%についての用量に関する情報が得られていない。

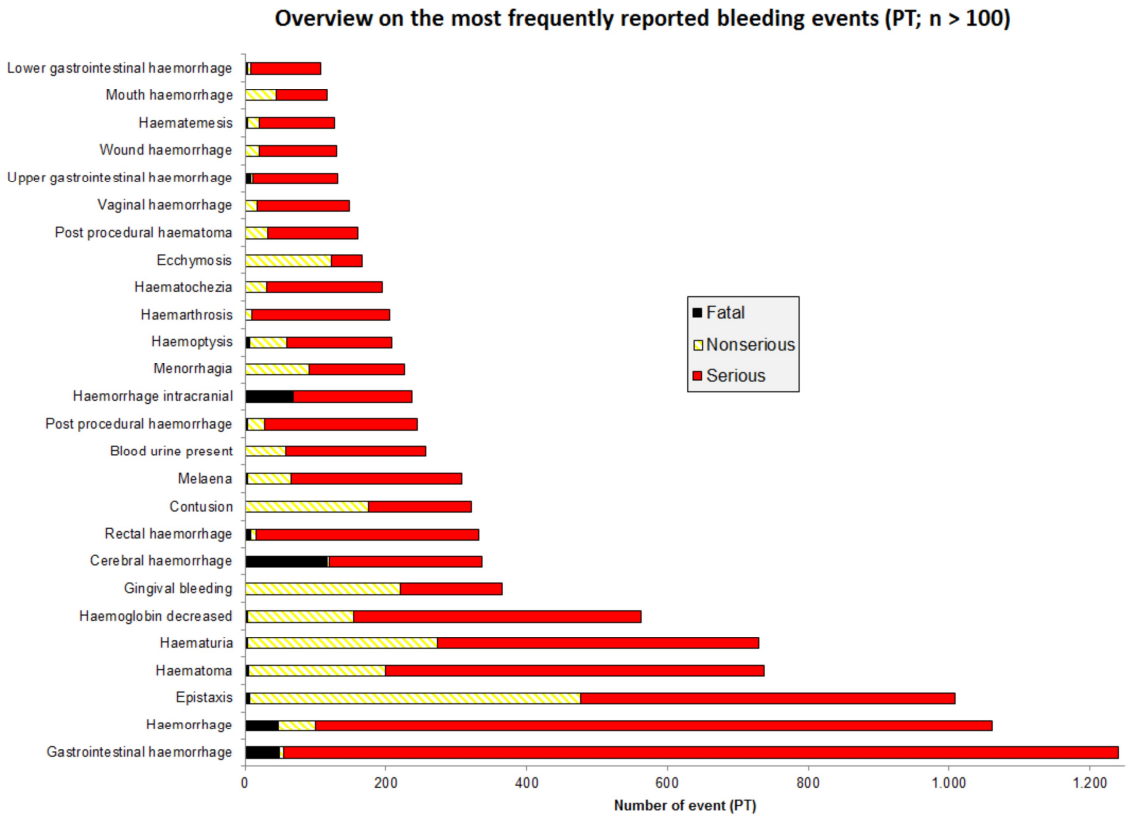
図 2.7.4.6-1 に、最も頻度の高い SOC 別の非重篤、重篤及び死亡例のそれぞれの分布を示す。最も多い SOC は、「胃腸障害」、次いで「血管障害」であった。出血関連死として報告されたのは、「神経系障害」であった。



引用元：5.3.6.1 PBRER No.[redacted]/Figure 16-4

図 2.7.4.6-1　MedDRA SOC ごとにみた出血事象の分布

図 2.7.4.6-2に、出血事象の内訳に関する分布を示す（MedDRA PT、100件超）。



引用元：5.3.6.1 PBRER No.[redacted]/Figure 16-5

図 2.7.4.6-2　MedDRA PT ごとにみた出血事象の分布

リバーロキサバンの初回投与後から発症までの時間及び治療期間に関する情報は、大多数の症例で得られていない。また、出血事象の約 30%について、転帰に関する情報が報告されていない。転帰が判明している事象の 80%が、報告時に回復又は軽快している。また、概して、少なくとも 1 件の出血事象を発現した患者の合併症又は潜在的リスク因子に関する情報は極めて限られている。

2008 年 9 月 15 日の国際誕生日以降、20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日のカットオフ時点までにおける全自発報告症例の約 15.8%で高血圧又は血圧上昇が記録され、このうち約 56%が SPAF 患者に関するものであった。また、少なくとも 1 件の出血事象を発現した患者の 19%で高血圧が記録され、主に SPAF 患者に関するものであった。しかしながら、血圧値、発症までの時間、治療期間、及び血圧コントロール又は降圧薬の服薬遵守に関する詳細情報はなく、情報は極めて限られている。全体的な出血パターンと一致して、中枢神経系及び消化管出血が最も高頻度に報告された出血であった。

全自発報告症例の約 3.7%で、腎機能障害、主に腎機能障害に続く腎不全が報告された。これらの患者の 60%は出血を生じており、報告された出血事象を発現した全患者の約 5%に相当する。報告された腎機能障害の重症度を確認及び評価するための、発現までの時間、治療期間、及びクレアチニン、CL_{CR} 又は糸球体濾過量（GFR）を含む臨床検査値等の詳細情報は、ほとんど入手されていない。大部分が SPAF 患者であり、そのうち 47%は投与量を減量していたと考えられる。報告された出血事象は、主に消化管からの出血及び中枢神経系への出血であった（重症の腎機能障害：CL_{CR} 30mL/min 未満）。

全自発報告症例の約 1.9%で出血事象の既往が記録されており、消化管出血（40%）を報告した大多数が、その後、中枢神経系への出血（20%）、詳細不明の出血及び鼻出血を報告している。出血事象の既往を持つ患者の 80%が再度出血を報告していたが、必ずしも同じ臓器又は同じ組織からの出血ではなかった。

全自発報告症例の約 3.8%で脳血管発作、塞栓性脳卒中、又は虚血性脳卒中の既往が記録されており、このうち 60%の患者に、主に中枢神経系（29%）、次いで消化管（24%）の出血が発現している。また、一過性脳虚血発作の既往歴が全自発報告症例の約 0.8%に報告されている。このうち、約 54%の患者に、主に中枢神経系（27%）、次いで消化管（22%）の出血が発現している。

全自発報告症例の約 1.0%で主に脂肪肝、肝硬変（アルコール性の症例を含む）及び C 型肝炎などの肝機能障害が報告されており、このうち 50%に出血が報告されている。これらの患者の大多数が SPAF 患者、次いで VTE-P-OS 適応のためにリバーロキサバンが投与された患者であった。トランスアミナーゼ、凝固因子、発現までの時間、治療期間の詳細など、肝機能の重症度に関する情報は非常に乏しい。出血の大部分が消化管及び中枢神経系で発現しているが、患者は同時に高血圧を合併していた可能性がある。

全自発報告症例の約 11%で CYP3A4 阻害薬又は誘導薬及び P-gp 阻害薬の併用が報告されていた。概して、患者の大多数は SPAF 患者であり、CYP3A4 阻害薬で最も高頻度に報告された薬剤はアムロジピン、アトルバスタチン及びアミオダロンであった。これらの患者の約 52%で少なくとも 1 件の出血事象が報告されているが、消化管出血、血尿及び鼻出血が最も高頻度に報告され、次いで、脳出血及び多様な臓器又は組織内への他の出血が報告された。また、リバーロキサバンと CYP3A4 阻害薬を併用した患者の一部では、アスピリン、エノキサパリン、及びビタミン K 拮抗剤（VKA）などの他の抗血栓薬が併用されていた。しかしながら、これら患者のすべてで、出血事象の発現が報告された訳ではない。

全自発報告症例の 0.1%で強力な CYP3A4 阻害薬の併用が報告されており、このうち 63%の患者（ケトコナゾール併用例の全例及びクラリスロマイシン併用例の 0.03%を含む）では、出血事象の報告はなかった。これらの併用例で出血事象が報告された患者（全出血例の 0.07%）は異なる組織及び臓器に出血をきたしたが、少数例のため、意味のある分析はできていない。

全自発報告症例の 2.1%で中等度の CYP3A4 阻害薬の併用が報告されており、このうち 48%の患者では出血事象の報告はなかった。中程度の CYP3A4 阻害薬で最も高頻度に報告された薬剤はジルチアゼム（55%）、ベラパミル（34%）、シプロフロキサシン（8.7%）であった。中程度の CYP3A4 阻害薬を服用した患者における出血事象は、主に消化管出血、鼻出血、及び血尿であった。大多数は SPAF 患者であった。ジルチアゼムを服用した患者の約 68%はアスピリンも服用していたとも考えられた。

全自発報告症例の 8.3%で弱い CYP3A4 阻害薬の併用が報告されており、このうち 47%では出血の報告はなかった。弱い CYP3A4 阻害薬で最も高頻度に報告された薬剤はアムロジピン（31%）、アトルバスタチン（29%）、アミオダロン（20%）、アルプラゾラム（5.6%）及びラニチジン（5.4%）であった。弱い CYP3A4 阻害薬を服用した患者における出血事象は、主に消化管出血、続いて血尿及び鼻出血であった。しかしながら、患者の最大 37%はアスピリンを併用しており、これが出血の発現を促進した可能性がある。更に、アトルバスタチンなどの CYP3A4 の基質との臨床的に有意な薬物動態及び薬力学的相互作用は認められておらず、これら薬剤とリバーロキサバンとの併用は可能である。

全自発報告症例の 0.6%で CYP3A4 誘導薬の併用が報告された。CYP3A4 誘導薬で最も高頻度に報告された薬剤はプレドニゾン（50%）、ピオグリタゾン（14%）、カルバマゼピン（11%）、及びフェニトイン（11%）であった。これらの患者の約 50%は出血事象をきたした。しかしながら、併用は、リバーロキサバンの血漿中濃度の減少につながる可能性がある（効果の低下に関する CYP3A4 誘導薬の潜在的影響については、2.7.4.6.2.3.3.4.1 を参照）。

更に出血に関連のある併用薬、アスピリン、NSAID、及びエノキサパリン、クロピドグレル及び VKA などの薬剤であった。しかしながら、特に出血の潜在期間、リバーロキサバン投与との時間関係、適応などの情報は限られていた。VKA 服用患者では、リバーロキサバンに切り替えられた可能性があるが、詳細な情報は極めて限られている。概して、アスピリンは 21,570 例の 7%、エノキサパリン及び VKA は 6%と、併用薬として最も高頻度に報告された。患者の約 50%は、少なくとも 1 件の出血事象を報告した。VKA 及びクロピドグレルの使用は、SPAF 患者で最も高頻度に報告されており、VKA からリバーロキサバンに切り換え、又はクロピドグレルの投与が必要であったと想定される。

全自発報告症例の約 7%がアスピリンの服用を報告しており、そのうち 66%が消化管出血（23%）、血尿（6%）、鼻出血（6%）、出血 NOS（3.8%）などの出血事象を報告している。

一般に、消化管は出血箇所として最も高頻度に報告され、心房細動のためにリバーロキサバンが投与された場合では VTE-P-OS 適応と比較して、消化管出血の発現頻度より高い傾向が窺われた。消化管出血の報告症例では、心房細動患者の割合がより高かった（米国では 40%が SPAF 適応、21%が VTE-P-OS 適応、ドイツでは 43%が SPAF 適応、15%が VTE 治療適応）。

SPAF の適応でリバーロキサバンを服用した可能性がある患者で消化管出血の約 25～56%が報告されているが、承認内容及び市場浸透との関係から、国・地域によって一様でなく、消化管出血の症例の大多数は、米国（全消化管出血症例の 45%で、報告率は 30/10,000 人・年）で発現しており、続いてドイツ（12%で、報告率は 8/10,000 人・年）、フランス（9.9%で、報告率は 20/10,000 人・年）、及び日本（4.4%で、報告率は 20/10,000 人・年）であった。しかしながら、これらの症例の 25%では、適応症についての報告はなされていない、又は不明であったため、推定値は慎重に解釈する必要がある。これらの自発報告症例で得られた情報は限られているため、消化管出血の部位は解明できなかった。

全自発報告症例の 0.7%は、消化管出血の既往を有していた。また、1 件以上の出血事象を発現した患者の 1.3%は、消化管出血の既往を有していた。1 件以上の消化管出血を発現した患者の 3%は、消化管出血の既往があり、3%は消化管潰瘍、0.5%は消化管出血及び消化管潰瘍の既往を報告した。消化管出血の既往を有した患者の 60%では、消化管出血の再発が報告された。全自発報告症例（21,570 例）の約 8.6%は、プロトンポンプ阻害薬又は H_2 遮断薬を併用しており、これらの患者の 50%が出血事象（そのうち 30%が消化管出血）を経験していた。プロトンポンプ阻害薬又は H_2 遮断薬を服用した患者の 9%で消化管出血の既往が、消化管潰瘍の既往がある 10%の患者で、消化管出血が報告された。プロトンポンプ阻害薬又は H_2 遮断薬による消化管出血の再発抑制を評価するには、症例数が少ない。全患者の約 7%がアスピリンの服用を報告し、66%が出血事象（そのうち 35%が消化管出血）を報告した。

重要な臓器における出血

「重要な臓器における出血」は、解剖学的に重要な臓器（頭蓋内、脊髄、眼内、心膜、関節、後腹膜又はコンパートメント症候群を伴う筋肉内）に発現した出血を指し、臨床的に重要である。原発性出血を発現した患者のおおよそ 13%に少なくとも一つの重要な臓器における出血が発現している。

頭蓋内出血及び脊髄内出血

出血事象発現した患者全体の約 9%が、「神経系」の原発性出血を発現していた可能性がある。「頭蓋内」出血が別々に数回発症したと報告された患者もいたため、検討においては頭蓋内出血事象 1 回のみを「原発性」として患者に割り当てた。そのため事象数は個々の患者に発現した事象と同程度ではない。

推定使用患者数から求めた「頭蓋内出血又は脊髄内出血」の報告率は安定しており、6.5/10,000 人・年と推測される。症例のうち約 21%では、年齢や年齢層は不明であるか、又は報告されていない。年齢や年齢層が判明している患者の大部分が 70 歳以上であり、範囲は 24 から 98 歳であった。

該当症例の過半数（58%）が心房細動のためにリバーロキサバンを投与されていたと考えられるが、24%では適応症に関する情報が不明であった。SPAF 適応の承認用法・用量が 1 日 1 回 10 及び 15mg である日本の患者の 8.6%を含め、一日総投与量については、患者の約 15%が 10mg、20%が 15mg、及び 32%が 20mg と推定される。31%の患者では用量が不明又は報告されていない。頭蓋内出血及び脊髄内出血の 36%の転帰が不明であり、報告の時点で 30%が回復又は軽快し、22%が死亡した。剖検の情報が得られたのはわずか 2～3 例であった。

関連する治療歴には高血圧（38%）、糖尿病（11.8%）、脳血管発作既往（9.8%）、癌（6.3%）、腎機能障害（5.4%）、及び硬膜下血腫又は硬膜下出血（3.8%）などの神経系出血の既往、虚血性脳卒中（2.9%）、及び一過性脳虚血発作（2.6%）があった。

脊髄血腫

22 例に硬膜外／脊髄出血、脊髄硬膜外出血、脊髄血腫などが報告され、そのうち大多数が手術適応と報告された。

眼内

重要な臓器への出血を伴う全症例の 8.3%（出血事象が 1 件以上発現していたのは全症例の 1.1%）が主に詳細不明の「眼出血」（51%）及び「網膜出血」（28%）であった。患者の大半は SPAF の適応症に対して、リバーロキサバンの投与を受けていた。医学的に確認されていない症例は 18%であった。

関節内

大多数の関節内出血（計 196 例）は、整形外科大手術又は他の処置後にリバーロキサバンを服用した患者について報告された「出血性関節症」に関するものである。

心嚢内出血又は心タンポナーデ

心嚢内出血又は心タンポナーデ症例の大多数（重要な臓器における出血が少なくとも 1 件報告された症例の 4%、少なくとも 1 件の出血事象が報告された症例の 0.5%）が SPAF（64%）のためにリバーロキサバンを服用した患者であったが、24%の患者では適応症に関する情報が不明又は報告なしである。これらの症例の大多数は米国で発生していた（62%）。48%の患者で回復が報告され、35%で転帰不明、11%で致死的転帰が報告されている。

後腹膜出血

重要な臓器における出血が少なくとも 1 件報告された症例の 3%（少なくとも 1 件の出血事象が報告された症例の 0.4%）は後腹膜出血に関係している（62%が米国で発生した）。患者の 48%が SPAF のためにリバーロキサバンの投与を受けていた。患者の 31%では情報が得られていない。少数の患者（17%）は、リバーロキサバンの効果を中和するための治療を受けていた。概して、患者の大多数で回復が報告されたが、14%は致死的転帰を辿った。

コンパートメント症候群

9 例のコンパートメント症候群が報告されている。患者の大多数は VTE-P-OS 適応のためにリバーロキサバンの投与を受けていた。1 例の患者は不全単麻痺を発現したが回復した。死亡が 1 例報告されている。

致死的な出血事象に関する自発報告に関する概要

2008 年 9 月 15 日の国際誕生日以降、計 1,042 例の自発報告のうち、483 例で少なくとも 1 件の致死的出血が有害事象として報告された。これらの症例は、複数の致死的なイベントを発現しており、そのイベントは必ずしも出血事象に限るものではなかった。

患者のおおよその投与量に基づいた場合、症例報告率は安定しており、10,000 人・年あたり 3.4 人と推定される。患者の大部分が、SPAF、次いで VTE-P-OS 適応のためにリバーロキサバンの投与を受けていた。ただし、症例の約 25%では、適応症に関する情報が報告されていないか、又は不明であった。

表 2.7.4.6-19に、患者の年齢層、性別に関する概要を示す。年齢は34～98歳であった。

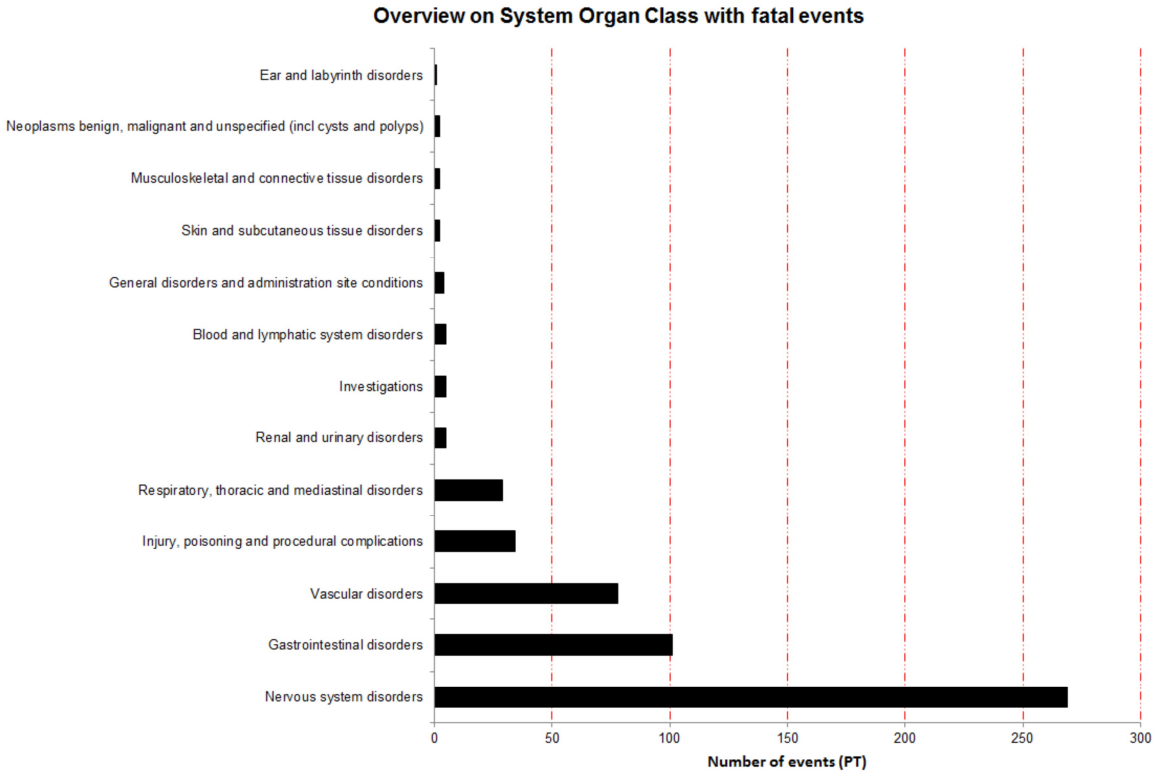
表 2.7.4.6-19　出血死亡例における患者の年齢及び性別

	性別			
年齢層	不明	女性	男性	合計
成人（18 歳以上 65 歳未満）	2	14	24	40
高齢者（65 歳以上）	7	171	171	349
不明	48	20	26	94
合計	57	205	221	483

引用元：5.3.6.1 PBRER No[redacted]/Table16-2

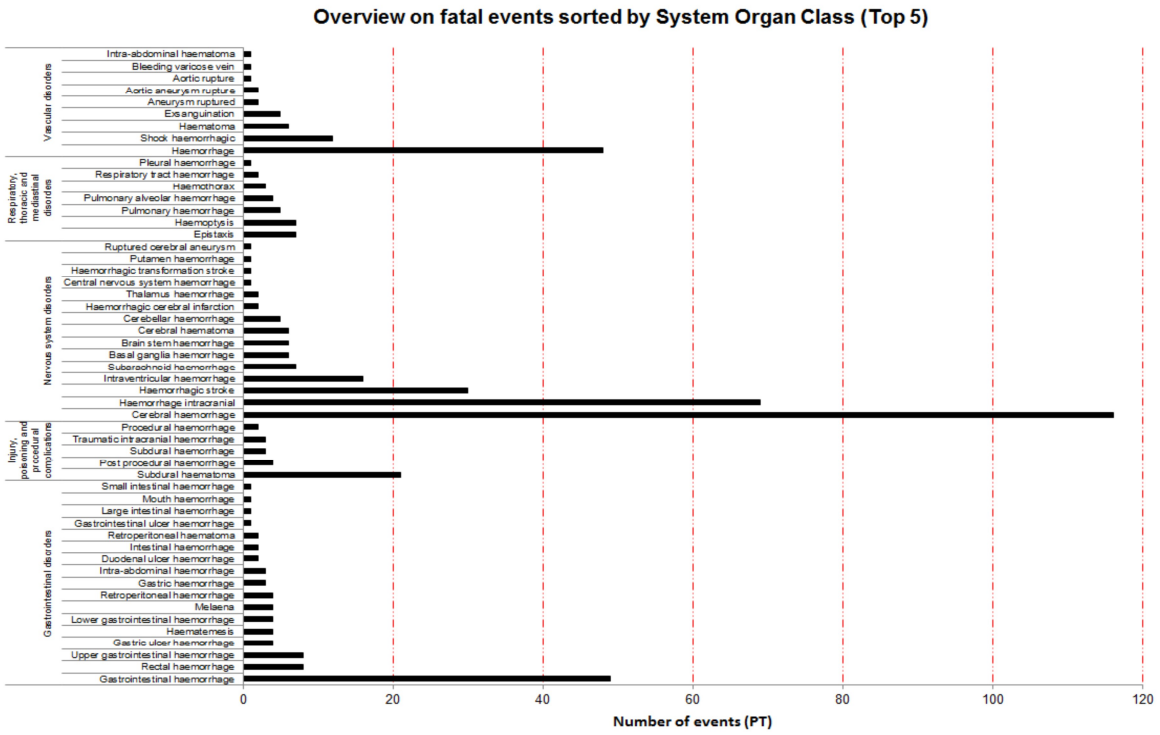
図 2.7.4.6-3 に死亡に至った出血事象の MedDRA SOC ごとの分布を示す。多くは、SOC が「神経系障害」で、続いて「胃腸障害」、「血管障害」であった。

図 2.7.4.6-4に死亡に至った出血事象の最も関連性のあるMedDRA PTの分布を示す。多くは、頭蓋内出血及び胃腸出血であった。



引用元：5.3.6.1 PBRER No. [redacted]/Figure 16-11

図 2.7.4.6-3 死亡に至った出血事象の MedDRA SOC ごとの分布



引用元：5.3.6.1 PBRER No. [redacted]/Figure 16-12

図 2.7.4.6-4 死亡に至った出血事象の最も関連性のある MedDRA SOC の分布

合併症で最も多かったものは高血圧で、次に脳血管障害／脳卒中の既往、一過性脳虚血発作、及び消化管潰瘍である。一部の患者に報告されているその他の致死的イベントは、肺塞栓、敗血症性ショックを伴う十二指腸潰瘍、右心不全、腸閉塞である。約 25%の患者が、併用被疑薬として、アスピリン、クロピドグレル、及びエノキサパリンナトリウムなどを服用していた。

過度の出血に対する治療的凝固促進療法

EU RMP において、「過度の出血に対する治療的凝固促進療法」を「重要な不足情報」としている。

出血症例の約 6%がリバーロキサバンの効果を中和するための治療を受けていたと報告されている。最も多いのは消化管出血（43%）、次いで処置に伴う出血（13%）、脳出血（11%）であった。消化管出血の数例は、プロトンポンプ阻害薬又は H_2 阻害薬による治療も受けていた。主な出血部位は、SPAF 患者では中枢神経系及び消化管、VTE-P-OS 適応の患者では消化管及び処置に伴う出血であった。全体として、これらの患者の大部分は、濃厚赤血球、濃厚白血球、全血、輸血、プロトロンビン複合体濃縮製剤、及び／又は新鮮凍結血漿による治療を受けている。

出血事象の大部分は治癒したものの、プロトロンビン複合体濃縮物及び凝固因子などの中和剤投与を受けた患者の約 8%において、出血事象による致死的な転帰、主に頭蓋内出血及び消化管出血が報告されている。ただし、24%は予後が報告されていないか、又は不明である。
FVII/VIIa製剤が投与された患者の50%で出血事象の回復が認められたものの、2例の患者が脳出血により死亡した（1例は金属ステント埋入後にアスピリン及びクロピドグレルを併用）。

潜在性出血、ヘモグロビン減少、又は貧血を報告した患者の検討

顕在性出血事象が報告されていない貧血は、すべての自発報告症例の約 0.7%で認められ、ヘモグロビン減少のみは、全自発報告症例の 0.7%から報告された。患者の大半は SPAF のため、次いで VTE-P-OS 適応のためリバーロキサバンの投与を受けていたものであった。

全体的な考察/結論

これらの自発報告を評価した結果、新たな安全性リスク又はリスクのある患者集団を示す情報は得られておらず、最近の出血に関する自発報告についての情報を包括的に評価した結果、企業中核データシート（CCDS）に記載している注意喚起は適切であると考える。

2.7.4.6.2.3.3.3 重要な不足情報についての新規情報

「重要な不足情報」のうち、「待機的股関節又は膝関節置換術以外の整形外科大手術を受けた患者」については、2.7.4.6.2.2.1.1 試験 13802（XAMOS, NCT00831714)の項で述べた。また、「重症の腎機能障害のある患者（CL_{CR} 30mL/min 未満）」、「アゾール系抗真菌剤（ケトコナゾールなど）及び HIV プロテアーゼ阻害薬（リトナビルなど）以外の全身性の CYP3A4 又は P-gp 阻害薬を併用されている患者」、「過度の出血に対する治療的凝固促進療法」、「重大な肝障害の患者（重症の肝機能障害患者／Child Pugh C）」については、2.7.4.6.2.3.3.2.1 の出血の項で述べた。残りの項目のうち、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の PBRER No.[redacted]期間中に関連のある情報を入手した「妊婦、産婦、授乳婦等」、「人工心臓弁の心房細動患者」及び「18歳未満の患者」について以下に述べる。なお、「深部静脈血栓症、肺塞栓症、SPAF 及び急性冠症候群の患者に対する実臨床における長期投与」については、新たな検討を要する情報はなかった。

2.7.4.6.2.3.3.3.1 妊婦、産婦、授乳婦等

これまで「授乳中の薬物曝露」の症例が 4 例報告されている。全例リバーロキサバンを投与されており、その内訳は VTE 治療のためが 3 例、術後の VTE 発症抑制のためが 1 例であった。有害事象は報告されなかった。現時点で入手可能な試験データ及び製造販売後報告に基づくと、ヒトにおいてリバーロキサバン療法が胚・胎児毒性と相関しているというエビデンスは存在しない。

2.7.4.6.2.3.3.3.2 人工心臓弁の心房細動患者

これまで人工心臓弁の心房細動患者に関する製造販売後報告を 80 件（すべての自発報告の 0.3%）入手した。この 80 件のうち、医学的に確認されたものは 63 件、確認されなかったものは 17 件であった。これらの症例の大半では、既往歴として大動脈弁置換術（59%）が認められ、僧房弁置換術や詳細不明の心臓弁補綴術／置換術はあまり認められなかった。機械弁補綴術は症例 2 例の経過に認められる。

この部分集団からは、動脈性や静脈性の血栓塞栓事象は報告されなかった（心房細動のエビデンスが認められなかった患者は本検討に組み入れていない）。しかしながら、脳血管事故（塞栓性か出血性かは不明）が 1 件報告されており、致死的転帰を辿っていた。また、左房血栓症 2 件と医学的な確認がされていない「血液凝固」の報告 1 件も認められた。このほか、有効性欠如が示唆された症例は、これらの患者群において特定されなかった（有効性欠如の結果は 2.7.4.6.2.3.3.4.1 に記載）。

2.7.4.6.2.3.3.3.3 18 歳未満の患者

18 歳未満の患者について、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の PBRER No.[redacted]期間中に、新規自発症例報告を 7 件入手した。この 7 件の内訳は、医学的に確認されているもの 4 件、されていなかったもの 3 件であった。この 7 件のうち、未成年（18 歳未満）患者に対するリバーロキサバン投与がなされていた症例は 5 件あったが、いずれも有害事象は認められなかった。

18 歳未満の患者に対するリバーロキサバン投与についての自発報告のうち、重篤な有害事象の報告は 2 件（17 歳女性の 2 例）あり、リバーロキサバンの中止にもかかわらず回復しなかった大量月経出血（他の抗凝固薬に切替え）、及び入院とヘパリン注入療法を必要とした肺塞栓症であった。

症例の検討からは、薬剤と関連性のある新たな安全性情報はなく、18歳未満の患者に対するモニタリングを継続する。

2.7.4.6.2.3.3.4 安全性の観点から特に注目すべき有害事象及びその他の評価事項

PBRER No.[redacted]において、現時点では安全性上の懸念とみなされていないものの、安全性の観点から、「重篤／未知かつ医学的に確認された有害事象」、「致死的転帰をとった有害事象」、「自発報告における有効性欠如症例」、「アナフィラキシー」、「骨髄抑制／無顆粒球症」、「血小板減少症」、「膵炎」、「肝臓関連の有害事象」、「重症皮膚反応」、「皮膚血管炎」、「過量投与」及び「投薬過誤」についての評価検討を継続して行っている。その結果、今回の検討において新たな安全性の懸念は示されなかった。

以下に、グローバルにおけるリバーロキサバンの用法・用量が VTE 治療／SPAF 適応において確立されていることを再確認する観点から「自発報告における有効性欠如症例」について述べる

こととし、また、国内添付文書において「重大な副作用」の項で注意喚起を行っている「肝臓関連の有害事象」についても述べることとした。

2.7.4.6.2.3.3.4.1 自発報告における有効性欠如

自発報告におけるリバーロキサバン投与中の有効性欠如についての包括的解析は既に行われており、過去において、リバーロキサバンの有効性欠如に関する情報から安全性の懸念は見出されなかった。今回、有効性欠如に関して20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に報告された情報について再解析を行った。

結果

今回の調査期間中、514例の静脈血栓塞栓症（VTE）及び204例の動脈血栓塞栓症（ATE）の初回症例報告があり、心筋梗塞及び有効性欠如も合わせると795例が該当した。

これらの症例の大部分（96%）は自発報告（文献報告の5件を含む）であり、残る4%が他の研究又は公開された研究報告であった。同数の報告（252例）がSPAF及びVTE治療適応、わずかに少ない報告（177例）がVTE-P-OS適応の症例として、受理された（表 2.7.4.6-20）。

表 2.7.4.6-20 適応症ごとの患者背景

	SPAF 252例	VTE-P-OS適応 177例	VTE治療／再発抑制 252例	その他 11例	不明 103例	合計 795例
年齢(歳) 中央値（範囲）	75(43;94)	66(18;95)	60(17;92)	57(20;64)	72(23;95)	69(17;95)
性別: 男性の占める割合(%)	55.2	41.6	53.1	60.0	41.2	50.3
BMI (kg/m^2) 中央値（範囲）	27(13;48)	28(20;37)	26(18;37)	22(21;23)	24(21;51)	27(13;51)
出血（%）	15.9	5.1	11.5	9.1	14.6	11.8
死亡（%）	14.3	8.5	5.2	-	14.6	9.9
すべてのATEs*	127	5	30	4	38	204
すべての VTEs	81	169	203	5	56	514
有害事象発現までの期間（日)中央値（範囲）	64(1;548)	6(1;140)	15(1;411)	15(1;80)	10(1;386)	28(1;548)
一日総投与量 mg/日に占める各用量の割合**	11:22:66:1	74:3:12:11	0:5:36:56	33:0:67:0	29:17:37:14	23:12:42:22

* 臨床検査による心筋梗塞の診断を含む(SMQ 動脈の塞栓及び血栓は含まず)
** 10:15:20:30: 10 mg/日: 15 mg/日: 20 mg/日: 30 mg/日, 225例については不明
引用元：5.3.6.1 PBRER No[redacted]Table 16-4

SMQによる具体的な検索では、254例のDVT、266例の肺塞栓症（PE：Pulmonary embolism）（32例でDVTと重複）、89例の虚血性脳卒中、43例の一過性脳虚血発作（TIA：Transient ischaemic attack）、及び心筋梗塞SMQで適用された1件以上のPTで検索された48例が含まれた。表 2.7.4.6-21で示すように、これらの事象が最も高頻度に報告された適応症は、VTE治療適応（244例）であり、次いでSPAF適応が214例、VTE-P-OS適応の180例であった。VTE事象は、主にVTE治療適応又はVTE-P-OS適応のためにリバーロキサバンが投与された患者（375例）で報告され、虚血性脳卒中、TIA、及び心筋梗塞（MI：Myocardial infarction）は、他の適応と

比較して SPAF 適応で高頻度に報告された。報告された事象用語（例：薬効欠如）に基づき有効性欠如（LODE:lack of drug effect）が示唆された計 247 例中 204 例は、SMQ のいずれかで検索された数例の血栓塞栓性事象に付随し、43 例は単独の報告であった（表 2.7.4.6-21 で示した他のどの分類にも割り当てることができなかった）。この 43 例のうち、24 例は非重篤と考えられ、残る 19 例の事象はリバーロキサバンによる発症抑制を期待できない事象でなかったが、情報が不足していた（43 例のうち 19 例は、医学的に確認できなかった）。

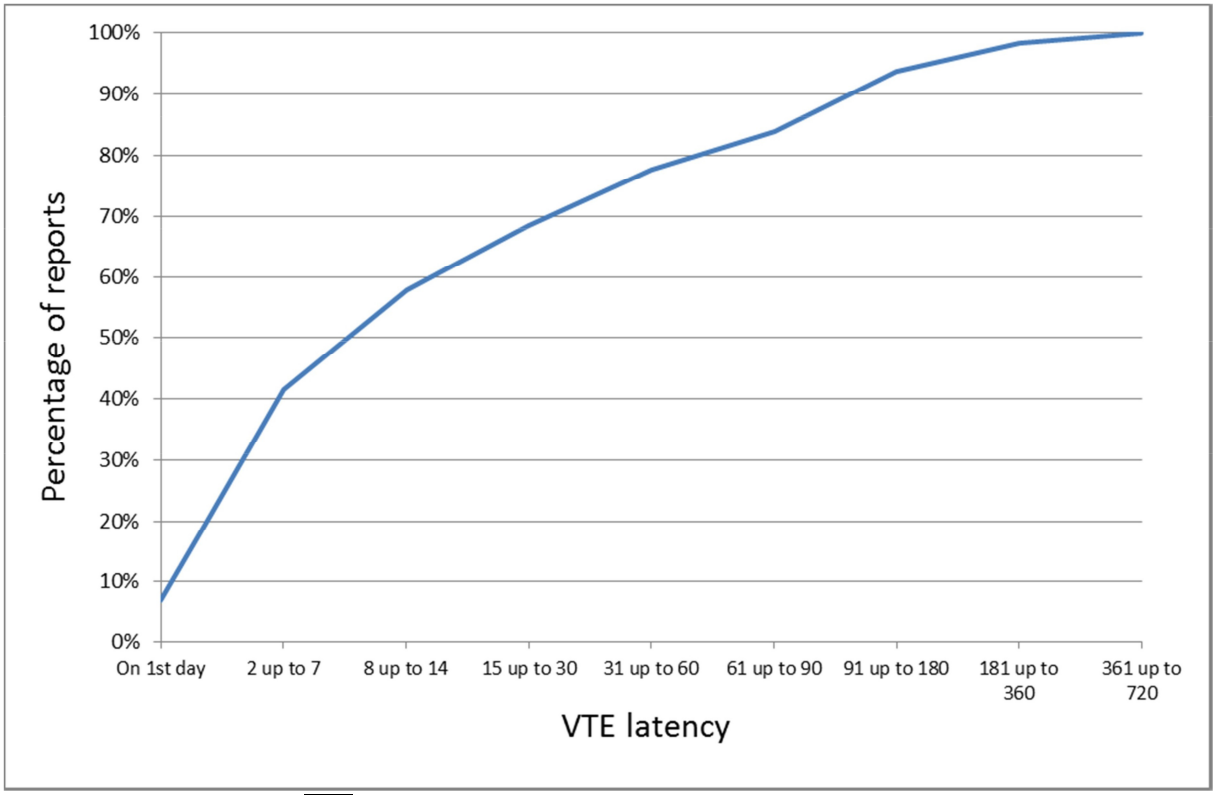
PE の発現が報告された 266 例の患者のうち、30 例（11%）が死亡した。客観的検査（剖検、肺シンチグラフィ又は CT スキャン）により、PE の確定診断がついたのは 5 例のみであった。10 例は、単に PE の疑いと診断された症例であり、残りの症例には、目撃されない死亡で診断根拠となる所見に関する情報がなかった症例もあった。一部の症例では、PE は死亡原因とはみなされず（例：頭蓋内出血が原因）、MRSA 肺炎が、より直接的原因であり、PE は関与の可能性を否定できないものの、間接的な死因とみられる症例もあった。一部の症例では、リバーロキサバン治療の中止後に事象が発現した。PE の同時報告がない DVT では、死亡した症例の割合は 1%未満であった。虚血性脳卒中では、報告症例の 3 分の 1 が死亡であった（死亡事象は必ずしも脳卒中事象ではなかった）。MI 事象分類で、11 例の死亡例（23%）が報告されており、TIA では 1 例も報告されなかった。

表 2.7.4.6-21　本調査期間における血栓及び塞栓性事象の概要

適応症	DVT	PE	虚血性脳卒中	TIA	MI	LODE	合計
SPAF	46	38	74	26	26	14	224
VTE発症抑制	84	89	4	1	3	1	182
VTE治療／再発抑制	94	108	11	5	8	19	245
その他*	4	2	1	2	-	2	11
不明	26	29	15	9	10	7	96
合計	254	266	105	43	47	43	758

DVT: 深部静脈血栓症; PE: 肺塞栓症; TIA: 一過性脳虚血発作; MI: 心筋梗塞;
LODE: 薬効欠如　　* 適用外又は明確でない症例8例を含む。
引用元：5.3.6.1 PBRER No. [redacted]/Table 16-5

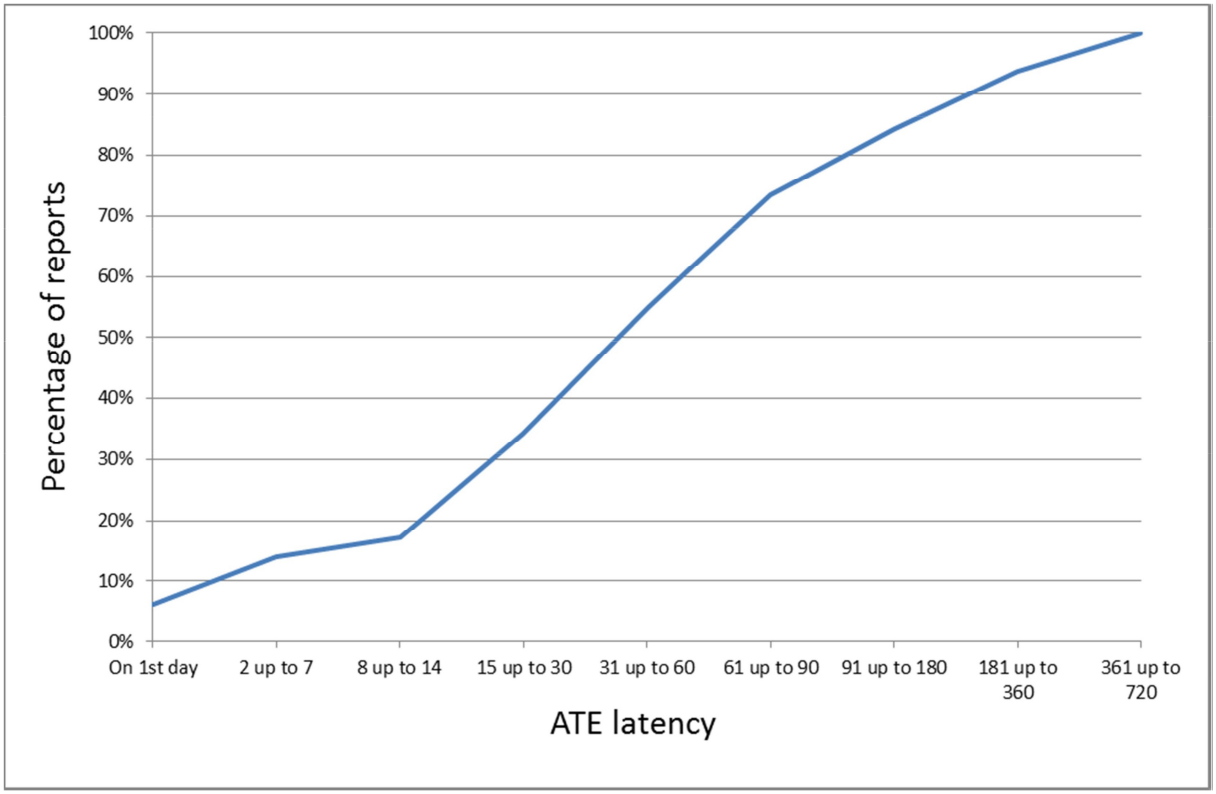
VTE 発現までの期間は、中央値で 11 日であり、この事象の半数以上は 2 週目の終わりまでに発現した（図 2.7.4.6-5）。多くの VTE 事象は、リバーロキサバン投与 1 日目より既に発現していた。より詳細な検討から、これらの報告にはリバーロキサバンとあまり関連しないようにみられる症例も数例含まれていた。VTE の報告は、治療開始後 1 週目の事象が多いが、整形外科大手術後では VTE が相対的に術後短期間で発現することとも関係していると考えられる。なお、報告症例の 4 分の 1 でしか事象発現までの時間の情報が得られておらず、解釈には限りがある。



引用元：5.3.6.1 PBRER No.[redacted]/Figure 16-17

図 2.7.4.6-5　130 例における VTE 発現までの日数（発現までの日数が不明な 384 例を除く）

ATE 発現までの期間は中央値で 52 日であり、これらの事象の 20%未満はリバーロキサバン使用開始後の最初の 2 週間に発現した（図 2.7.4.6-6）。潜在時間の分布は、（VTE と比較して）より等しく、SPAF 及び VTE 治療適応でのリバーロキサバンの長期の使用と一致する。時間経過の詳細は明らかではなく、事象発現までの時間の情報は報告の 3 分の 1 未満から検索された情報による。



引用元：5.3.6.1 PBRER No.[redacted]/Figure 16-18

図 2.7.4.6-6　64 例における ATE 発現までの日数（発現までの日数が不明な 140 例を除く）

CYP3A4 誘導薬の服用は、血栓塞栓性事象の複合検索により確認された症例のうち 6 症例、すなわち 0.75%の割合で認められた。これらの症例のうち、PE の分類で 4 症例が報告され、本事象分類での CYP3A4 誘導薬使用の報告割合は 1.5%であった。PE 以外では、報告事象は末梢冷感及び虚血性脳卒中であった（下痢によるリバーロキサバンの中止 5 日後）。リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン、及びセイヨウオトギリソウなどが報告されたものの、1 例では関連が疑われた薬剤は特定できなかった。市販後症例報告の全集団での CYP3A4 誘導薬使用の報告の頻度は、現在の調査期間中で 0.3%（これらの半数以上は SPAF 適応に関係）であった。DVT、MI、又は TIA では、CYP3A4 誘導薬の使用は記録されなかった。

37 例（4.7%）で投薬過誤が報告された。それには投薬欠落 6 例、誤った投与方法 12 例、不適切な投与計画 10 例、過少量 2 例、誤った投与期間 1 例、及び他のタイプの過誤 7 例が含まれたが、具体的ではなかったことから、報告された事象への関与はおそらく低いと推察される。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の PBRER No.[redacted]期間における報告率は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の期間と比較して減少している。調査期間中の報告率は、VTE 全体で前期間の 10.6/10,000 人・年から 7.3/10,000 人・年、PE は 5.6/10,000 人・年から 3.8/10,000 人・年、DVT は 5.1/10,000 人・年から 3.6/10,000 人・年にそれぞれ減少した。また、ATE 全体では前期間の 4.0/10,000 人・年から 2.9/10,000 人・年、MI は 1.0/10,000 人・年から 0.7/10,000 人・年、虚血性脳卒中は 1.8/10,000 人・年から 1.5/10,000 人・年にそれぞれ減少した。

考察／結論

推定事象報告率は、概算で VTE が 7.3/10,000 人・年、ATE が 2.9/10,000 人・年であり、これらの値は依然として、リバーロキサバン療法を行った患者集団についての十分な予測範囲内である。

リバーロキサバンに関して、有効性の欠如と関連する事象の頻度に、臨床試験と製造販売後における使用経験の間で異なる適応症はみられず、リバーロキサバンの有効性の欠如に関する市販売後報告を検討した結果、新たな安全性の懸念は提起されなかった。したがって、現時点の添付文書上の記載は適切と考えられるため、それらの変更は不要と考える。

2.7.4.6.2.3.3.4.2　肝臓関連の有害事象

肝臓関連の有害事象については、国内添付文書において「使用上の注意、4. 副作用、(1)重大な副作用」の項で「2) 肝機能障害・黄疸」を取り上げ、注意喚起を行っているが、グローバルレベルで、個別症例の検討を重ねると共に、累積的な解析も行っている。

結果

2008 年 9 月 15 日の国際誕生日以降、20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日の DLP 時点までに、計 723 例（重篤 519 例、非重篤 204 例）の症例報告を入手し、そのうち 689 例が医学的に確認された症例であった。

肝臓関連事象の 281 例（重篤 203 例、非重篤 78 例）は、20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日～20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日の調査期間中に受理された報告である。肝臓関連有害事象の自発報告症例の約 80%は、ドイツ（35%、報告率：7.4/10,000 人・年）、米国（15%、報告率：5.8/10,000 人・年）、フランス（15%、報告率：8.5/10,000 人・年）、日本（8%、報告率：8.5/10,000 人・年）、スイス（6.7%、報告率： 11.7/10,000 人・年）、英国（4%、報告率： 9.7/10,000 人・年）であった。世界全体における肝臓関連有害事象の累積報告率は、リバーロキサバンの販売データ（全用法、全適応）から 5.2/10,000 人・年と推定され、過去の PBRER における報告率よりも低かった（6.1/10,000 人・年）。

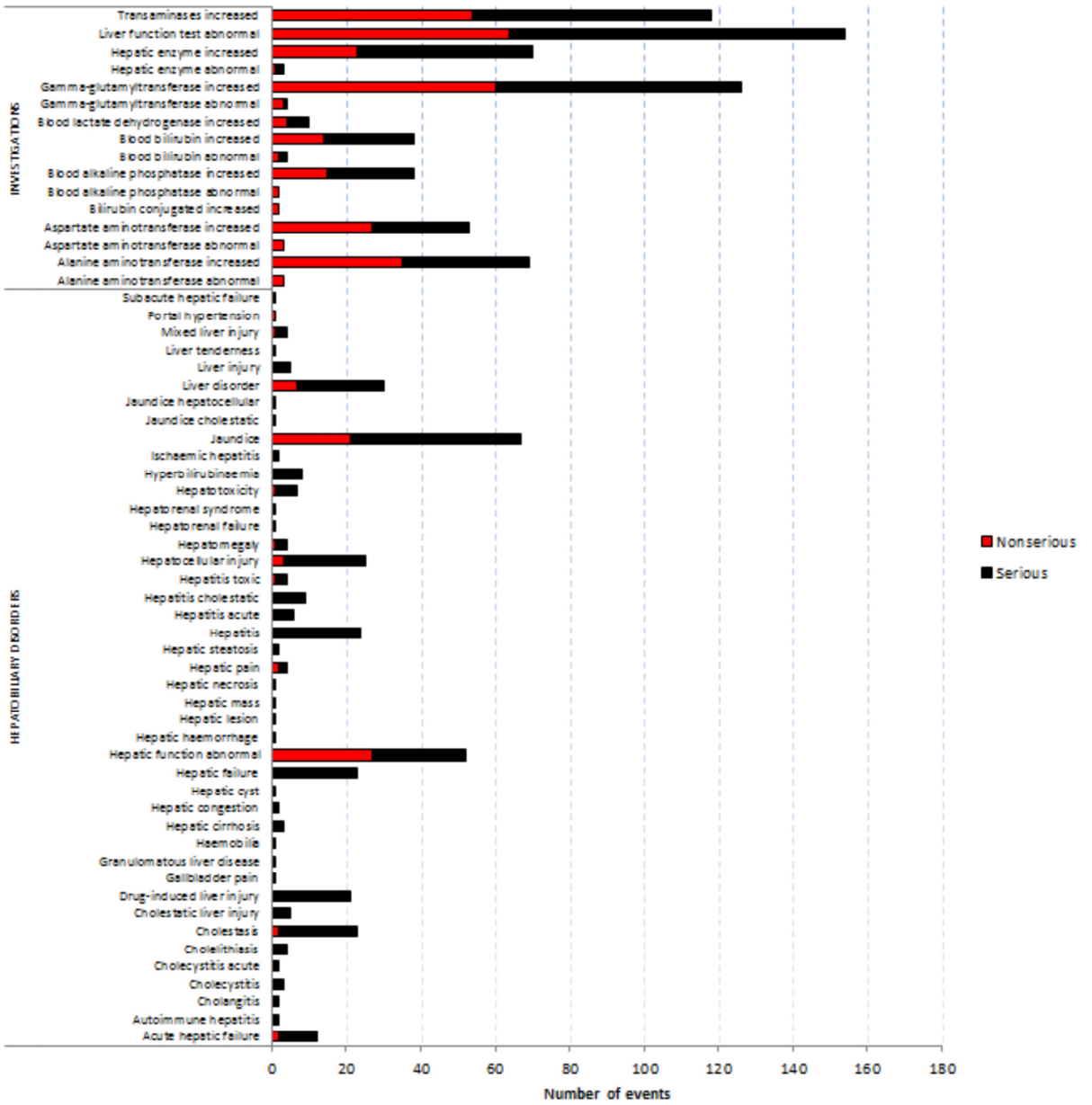
症例の約 19.5%で、胆石症又は他の胆嚢障害、膵臓障害、アルコール性肝炎、脂肪肝、黄疸、C 型肝炎、肝硬変、及び肝機能検査値上昇などの肝関連の既往が報告された。

提供された情報に基づき、1 件以上の肝臓関連事象をきたした患者の 39%は、SPAF 適応の患者であり、24%は VTE-P-OS 適応、14%は VTE 治療適応、2%は「その他」の治療目的のためリバーロキサバンを服用していた。症例の約 20%で適応は不明又は報告なしである。

症例の約 70%で肝臓関連有害事象発現までの期間は不明であり、肝臓関連有害事象の詳細な分析は困難である。症例の大多数は、肝機能検査値又はトランスアミナーゼの上昇に関係している。症例の 30%で肝臓関連有害事象発現までの期間が提供された。これらの症例では、肝臓関連有害事象の大多数は、リバーロキサバン®初回投与後、最初の 2 週間以内に発現した。

リバーロキサバン治療の期間は、症例の約 61%で不明である。期間が判明している患者に関しては、1 日から最長 1.4 年までリバーロキサバンの治療を受けていた。SPAF 及び VTE 治療の適応では、平均治療期間はそれぞれ 67 及び 49 日である。VTE-P-OS 適応では、リバーロキサバンを 35 日以上服用した患者も含めて平均治療期間は 26 日である。

肝臓関連有害事象の大多数は、SOCで「臨床検査」、続いてSOCで「肝胆道系障害」であった（図 2.7.4.6-7）。「臨床検査」の有害事象の大多数は、GGTの上昇を含む無症候性の肝機能検査値上昇である。黄疸は、SOCの「肝胆道系障害」で最も多いPTであったが、ビリルビン値はそれぞれ黄疸の報告に含まれていなかった。



引用元：5.3.6.1 PBRER No. [redacted]/Figure 16-23

図 2.7.4.6-7　少なくとも一つの肝臓関連有害事象を発現した患者の分布

11 例の患者に関して急性肝不全の 12 件の事象がある。現在の調査期間中、急性肝不全の 6 例の新規症例が受理された。そのうち 5 例では、虚血性肝損傷（AST が ALT に比べ著しく高値、数週間以内の AST 及び ALT の急激な上昇、並びに急激な下降を特徴とする）、併用薬（バルプロ酸

ナトリウム、シンバスタチン）、肝炎感染、肝硬変を合併した重度のアルコール乱用などの代替原因が提供された。

これらの症例のうち 1 例では情報が限られていた。更に、HBc 抗体陽性の患者 1 例は亜急性肝不全として、2 例の患者は自己免疫性肝炎として報告された。

症例の約 50%で、報告された肝機能検査（LFT：Liver function test）又はトランスアミナーゼの上昇を強調する臨床検査の情報は得られなかった。更に、多くの症例で、日付、単位及び／又は正常範囲、LFT ベースライン値に関する情報が得られておらず、若しくは単一の測定のみ（単位及び／又は正常範囲が部分的に得られていない）が提供されているため、様々な肝機能検査値上昇の詳細な分析が妨げられている。

症例の 42%で ALT 値が提供された。そのうちの 34%で、ALT 値は、ピーク値 3xULN 未満、32%で ALT 値のピーク値 10xULN 超が報告され、これには 7%の ALT 値のピーク値 50xULN 超が含まれた。ALT 値 50xULN 超の 11 例（最初の 7 例は過去の PBRER で検討され、4 例は現在の調査期間中）の医学的評価により、これらの主要な ALT 上昇に対して妥当な代替原因が得られた。すなわち、肺塞栓症 2 例、横紋筋融解症 1 例、アセトアミノフェン 2 例、感染又は敗血症 2 例、アルコール常用及び phenprocoumon 投与下で施行した肝機能検査の悪化 1 例、バルプロ酸ナトリウム又はシンバスタチン若しくは心房細動患者の虚血性事象 1 例、非代償性心不全 1 例、及びうっ血性心不全 1 例である。黄疸又はビリルビン上昇に関する症例報告では、各臨床検査（ビリルビンなど）は約 20%のみしか記載されていなかった。これらの症例の 18%で、総ビリルビンは 2xULN 未満、73%で 2xULN 以上で 8xULN 未満、9%で 20xULN 以上で 35xULN 未満であった。ビリルビンが 20xULN 以上で 35xULN 未満であった 2 症例の医学的評価では、ビリルビン上昇に対して、メトホルミン及び膵炎などの原因が、より妥当な理由として考えられた。

血清学的情報は、10 例の患者で得られた。1 例の患者のみが B 型肝炎の IgM 陽性であったが、9 例の患者では肝炎（A、B、及び C）の血清学的検査で IgM 陰性であった。

症例の大多数で、肝臓関連有害事象の期間は報告されなかった。症例の約 14%で肝臓関連有害事象の期間が判明しており、1 日から最大 495 日（非重篤な GGT 上昇の 1 例）で平均 51 日であった。症例の 24%で入院が報告されたが、部分的に PE、出血、心不全、膵炎、及び感染などの追加事象が報告された。

肝臓関連有害事象の転帰は、約 44%で不明である。しかしながら、転帰が報告された患者のほぼ 81%は、報告時に肝臓関連事象から回復又は軽快している。肝臓関連有害事象の 12 例は、致死的転帰が報告された。患者年齢の中央値は 76 歳であった（49～89 歳で、5 例の患者は 80 歳代）。この 12 例のうち、5 件の報告については、リバーロキサバン投与に至った適応の情報が含まれた。4 例は SPAF 適応、1 例は VTE 治療適応の患者である。入手した情報から、全症例で、リバーロキサバン以外の原因によるものと考えられた（肺塞栓症、虚血性障害、うっ血性心不全、癌、敗血症又は肝炎感染症の状況での多臓器不全、重度のアルコール乱用の既往がある患者の硬変、及びイレウスの合併）。1 例は、わずかにしか記載されていなかった（症例は経過観察中）。

考察

一部の症例では、時間的関連が除外できないが、入手した情報から、ほぼすべての症例において、以下のような交絡因子、又は他の原因が報告されていた。

AF 又は VTE 患者の場合、リスク因子（うっ血性心不全、右心不全など）が高率に認められたことから、低灌流によって肝障害が惹起された可能性がある。更に、合併症（癌、敗血症など）

や多剤併用投与（肝機能検査値上昇をもたらすことが判明している薬剤など）によって、抗凝固療法とは無関係に、肝酵素異常／症候性肝障害の発現リスクが増大している可能性がある。

整形外科大手術（膝／股関節置換術）を受けた患者の場合、事象発現までの時間及び臨床検査値のパターンは、麻酔薬の影響と考えられる肝機能障害、手術ストレス、麻酔中又は周術期ショック由来の循環不全及び一過性低血圧を伴う低灌流（低血圧、低酸素血症、血液量減少症、低換気などによるもの）と一致している。術中又は周術期出血も関与している可能性がある。その理由は、出血量に応じて、肝血流減少量が多くなるからである。更に、ビリルビン負荷増大と肝クリアランス減少との複雑な相互作用（敗血症、輸血による高ビリルビン負荷、血腫、溶血などが発現する可能性あり）によって、多因子性の混合型高ビリルビン血症も発現することがある。

結論

以上より、報告された重症の肝障害とリバーロキサバンとの因果関係を疑う理由は特段示唆されず、現在、CCDS で行っている肝臓関連事象についての副作用の項の記載は十分と判断している。

2.7.4.6.3　　市販後データのまとめ

以上、国内外で収集した製造販売後の情報に基づき、リバーロキサバンの安全性について分析及び評価を行った結果、副作用発生傾向等の変化や、その他の安全性に関する問題等に関して、新たな安全性の懸念は示されておらず、リバーロキサバンの安全性プロファイルに対する評価が変わることはないと判断した。

参考文献

1) Fiessinger JN et al., JAMA 2005:293:681-689

2) Schulman S et al., N Engl J Med 2009:361:2342-2352

3) Lu G et al., Nat Med 2013:19:446-451

4) Gage BF et al., JAMA 2001:285:2864-2870

5) Lip GYH et al., CHEST 2010:137:263-272

6) Lip GYH, Am J Med 2011:124:111-114